

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201890922 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2018.11.30

(51) Int. Cl. C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2016.10.12

(54) ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОСТОЭФИРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5-
А]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДА

(31) 15189600.8

(32) 2015.10.13

(33) EP

(86) PCT/EP2016/074380

(87) WO 2017/064082 2017.04.20

(71) Заявитель:
БЁРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ
ИНТЕРНАЦИОНАЛЬ ГМБХ (DE)

(72) Изобретатель:
Хёнке Кристоф, Бертани Барбара,
Феррара Марко, Фоссати Джакомо,
Фраттини Сара, Джованнини
Риккардо, Хобсон Скотт (DE)

(74) Представитель:
Веселицкая И.А., Веселицкий М.Б.,
Кузенкова Н.В., Каксис Р.А., Белоусов
Ю.В., Куликов А.В., Кузнецова Е.В.,
Соколов Р.А., Кузнецова Т.В. (RU)

(57) Изобретение относится к спироциклическим простоэфирным производным пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида общей формулы (I), которые являются ингибиторами фосфодиэстеразы 2, полезными при лечении заболеваний центральной нервной системы и других заболеваний. К тому же, изобретение относится к способам получения фармацевтических композиций, а также к способам получения соединений по изобретению.

A1

201890922

201890922

A1

ЦИКЛИЧЕСКИЕ ПРОСТОЭФИРНЫЕ ПРОИЗВОДНЫЕ ПИРАЗОЛО[1,5- А]ПИРИМИДИН-3-КАРБОКСАМИДА

5

Область изобретения

Изобретение относится к циклическим простоэфирным производным пиразоло[1,5-а]пиримидин-3-карбоксамида общей формулы (I), которые являются ингибиторами фосфодиэстеразы 2, полезными при лечении
10 заболеваний центральной нервной системы и других заболеваний.

К тому же, изобретение относится к способам получения фармацевтических композиций, а также способам получения соединений по изобретению.

Предпосылки создания изобретения

Ингибиторы фосфодиэстеразы 2 (PDE2) являются перспективными
15 терапевтическими мишенями для лечения когнитивных нарушений при таких заболеваниях, как шизофрения, болезнь Альцгеймера и депрессия. Ингибиторы PDE2 появились в качестве потенциальных кандидатов для улучшения синаптической пластичности и функции памяти.

Фосфодиэстеразы (PDE) экспрессируются почти во всех клетках
20 млекопитающих. На сегодняшний день у млекопитающих идентифицировано одиннадцать семейств фосфодиэстераз. Хорошо известно, что PDE существенным образом вовлечены в систему клеточных сигналов. В частности, известно, что PDE дезактивируют циклические нуклеотиды cAMP и/или cGMP.

PDE2 гидролизуют как cGMP, так и cAMP. Они в изобилии
25 экспрессируются в мозге, что указывает на их актуальность в функции ЦНС.

Экспрессия PDE2 в гиппокампе, коре и в стриатуме носит характер участия в механизме обучения и памяти/познания. Это также подтверждается тем фактом, что в процессе формирования короткого и долгосрочного потенцирования (LTP) участвуют повышенные уровни как cGMP, так и cAMP.
30 Дальнейшие данные поддерживают прокогнитивный эффект PDE2 и синергетический эффект PDE2 на познавательную способность. Кроме того, экспрессия PDE2 в прилежащем ядре (часть стриатума), обонятельной луковице, обонятельном бугорке и миндалине поддерживает дополнительное вовлечение

PDE2 в патофизиологию тревожности и депрессии. Это подтверждается исследованиями *in vivo*.

Общепринятым (согласо гипотезе касательно лекарственного вещества, несвязанного с белками плазмы крови) является то, что концентрация лекарственного вещества, несвязанного с белками плазмы крови, в месте приложения действия, отвечает за фармакологическую активность *in vivo* в стабильном состоянии и, в отсутствие активного транспорта, концентрация лекарственного вещества, несвязанного с белками плазмы крови, одинакова в любой биомембране.

Для препаратов с предполагаемым воздействием на центральную нервную систему (ЦНС) предполагается, что несвязанный препарат в интерстициальных пространствах (ISF) в головном мозге находится в прямом контакте или находится в равновесии с местом приложения действия. Поскольку цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) находится в непосредственном контакте с мозговой тканью, предполагается, что концентрация в ней легко уравнивается с концентрацией в промежуточной жидкости в мозге, так что концентрация в ЦСЖ используется для обычной суррогатной процедуры определения концентрации несвязанного лекарственного вещества в доклинических фармакологических исследованиях. Соответственно, для соединений с предполагаемым действием в центральной нервной системе важно, чтобы они достигали высокой концентрации в ЦСЖ и высокого соотношения концентрации в ЦСЖ к концентрации в плазме, чтобы иметь высокую фармакологическую активность в ЦНС.

В стабильном состоянии и при отсутствии активного транспорта, несвязанная концентрация в мозге также может быть оценена с помощью экспериментально более доступной несвязанной концентрацией в плазме путем измерения связывания с белками плазмы (PPB) по видам.

Высокая мембранная проницаемость и отсутствие активного процесса транспорта при ВВВ (гематоэнцефалическом барьере) вместе со связыванием плазмы/ткани мозга признаны в виде первичной детерминанты лекарственного средства в ЦНС.

Желательна высокая метаболическая стабильность для достижения значительного воздействия препарата на организм.

Известны несколько семейств ингибиторов PDE2. Имидазотриазиноны заявлены в WO 2002/068423 для лечения, например, нарушения памяти, когнитивных расстройств, деменции и болезни Альцгеймера. Оксиндолы описываются в WO 2005/041957 для лечения слабоумия. Другие ингибиторы PDE2 известны из WO 2007/121319 для лечения тревожности и депрессии, из WO 2013/034761, WO 2012/104293 и WO2013/000924 для лечения неврологических и психических расстройств, из WO 2006/072615, WO 2006/072612, WO 2006/024640 и WO 2005/113517 для лечения артрита, рака, отека и септического шока, из WO 2005/063723 для лечения почечной и печеночной недостаточности, дисфункции печени, синдрома беспокойных ног, ревматических расстройств, артрита, ринита, астмы и ожирения, из WO 2005/041957 для лечения рака и тромботических расстройств, из WO 2006/102728 для лечения стенокардии и гипертонии, из WO 2008/043461 для лечения сердечно-сосудистых нарушений, эректильной дисфункции, воспаления и почечной недостаточности и из WO 2005/061497 для лечения, например, слабоумия, нарушений памяти, рака и остеопороза.

Бензодиазепины, как ингибиторы PDE2, описываются в WO 2005/063723 для общего лечения заболеваний ЦНС, включая тревожность, депрессию, СДВГ, нейродегенерацию, болезнь Альцгеймера и психоз.

Более новые семейства ингибиторов PDE2 описаны в WO 2015/096651, WO 2015/060368 и WO 2015/012328.

Цель изобретения

В настоящее время установлено, что соединения по настоящему изобретению в соответствии с общей формулой (I) являются эффективными ингибиторами фосфодиэстеразы 2. Помимо свойства ингибирования в отношении ферментов фосфодиэстеразы 2, соединения по настоящему изобретению проявляют дополнительные преимущества, такие как высокая селективность по отношению к PDE 10, низкий уровень связывания белка плазмы по видам, высокое соотношение ЦСЖ к плазме, адекватная проницаемость ткани и высокая метаболическая устойчивость.

Например, соединения по настоящему изобретению показывают низкое связывание с белками плазмы по видам и, как следствие, высокую несвязанную фракцию в плазме, высокую концентрацию в спинномозговой жидкости (ЦСЖ) и

высокое соотношение концентрации в ЦСЖ к концентрации в плазме, что приводит к более низким эффективным дозам соединений для лечения заболеваний и, как следствие, к дополнительным потенциальным преимуществам, таким как минимизация побочных эффектов. Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают хорошей метаболической устойчивостью как у видов грызунов, так и не грызунов, хорошей проницаемостью через мембрану без активного транспорта на BBB. Кроме того, у соединений по настоящему изобретению очень высокие значения IC50 для PDE 10.

Соответственно, один из аспектов изобретения относится к соединениям формулы (I) или их солям в качестве ингибиторов фосфодиэстеразы 2.

Другой аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям в виде ингибиторов фосфодиэстеразы 2 и достижению высоких концентраций в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ)

и/или с высоким соотношением концентрации в ЦСЖ к концентрации в плазме.

Другой аспект изобретения относится к соединениям формулы (I), или их фармацевтически приемлемым солям в виде ингибиторов фосфодиэстеразы 2 с низким связыванием с белками плазмы и, следовательно, высокой несвязанной фракцией.

Другой аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям в виде ингибиторов фосфодиэстеразы 2 и демонстрирует хорошую мембранную проницаемость и *in vitro* эффлюкс от низкого до среднего.

Другой аспект изобретения относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям в виде ингибиторов фосфодиэстеразы 2 и демонстрирует хорошую метаболическую стабильность.

В следующем аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим по меньшей мере одно соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемые соли, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям или фармацевтическим

композициям, содержащим соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли для применения в профилактике и/или лечении расстройств, связанных с гиперактивностью PDE2 и/или гипофункцией cAMP и/или cGMP.

Другой аспект изобретения относится к способам получения соединений по настоящему изобретению.

Еще один аспект настоящего изобретения относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям или фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I), или их фармацевтически приемлемые соли для применения в профилактике и/или лечении заболеваний или состояний, на которые может влиять ингибирование гиперактивности PDE2 и/или гипофункции cAMP и/или cGMP, таких как (1) расстройства, включающие симптом когнитивного дефицита; (2) органические, включая симптоматические, психические расстройства, деменцию; (3) умственная отсталость; (4) аффективные расстройства настроения; (5) невротические, стрессовые и соматоформные расстройства, включая тревожные расстройства; (6) поведенческие и эмоциональные расстройства с началом, обычно возникающим в детском и подростковом возрасте, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), включая нарушения спектра аутизма; (7) нарушения психологического развития, нарушения развития школьных навыков; (8) шизофрения и другие психотические расстройства; (9) нарушения личности и поведения взрослых; (10) психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; (11) экстрапирамидные и двигательные расстройства; (12) эпизодические и пароксизмальные расстройства, эпилепсия; (13) системные атрофии, главным образом поражающие центральную нервную систему, атаксия; (14) поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами; (15) сексуальная дисфункция, включающая чрезмерное сексуальное влечение; (16) фактологические нарушения; (17) обсессивно-компульсивные расстройства; (18) депрессия; (19) нейropsychиатрические симптомы (например, депрессивные симптомы при болезни Альцгеймера); (20) смешанное слабоумие; (21) когнитивные нарушения при шизоаффективном расстройстве; (22) когнитивные нарушения при биполярном расстройстве и (23) когнитивные нарушения при смешанной деменции.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут использоваться для лечения, улучшения и/или профилактики когнитивных нарушений, связанных с восприятием, концентрацией, познанием, обучением, вниманием или памятью.

5 К тому же, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения болезни Альцгеймера. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно применять для улучшения, лечения и/или профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с возрастом нарушений процесса обучения и памяти, возрастной потери памяти, сосудистой деменции, черепно-
10 мозговой травмы, инсульта, деменции после инсультов (послеоперационная деменция), посттравматической деменции, нарушений общей концентрации, нарушений концентрации у детей с проблемами обучения и памяти, болезни Альцгеймера, деменции тела Льюи, слабоумия с дегенерацией лобных долей, включая синдром Пика, болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного
15 паралича, деменции с кортикобазальной дегенерацией, бокового амиотропного склероза (БАС), болезни Хантингтона, рассеянного склероза, таламической дегенерации, деменции Крейтцфельдта-Якоба, деменции при болезни, вызванной ВИЧ, шизофрении с деменцией или психозом Корсакова. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения болезни
20 Альцгеймера.

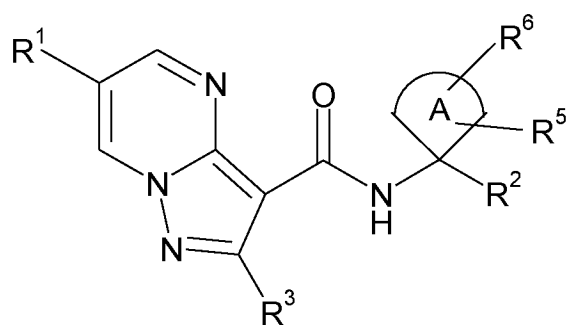
К тому же соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения болевых расстройств, включая, но не ограничиваясь ими, воспалительную, нейропатическую и остеоартритную боль.

25 К тому же, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения расстройств сна, биполярного расстройства, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета, гипергликемии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, или заболевания яичек, головного мозга, тонкой кишки, скелетной мышцы, сердца, легких, тимуса или селезенки.

30 Другие цели настоящего изобретения станут очевидными для специалиста непосредственно из вышеизложенного и следующих примечаний.

Подробное описание

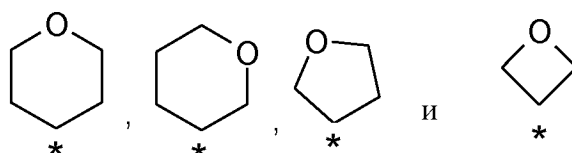
В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



(I)

где

A выбирают из группы A^a, которая состоит из



где вышеуказанные группы замещены одним R⁵ и одним R⁶;

R¹ выбирают из группы R^{1a}, которая состоит из

галогена, C₁₋₃-алкила и C₃₋₆-циклоалкила,

где вышеуказанные C₁₋₃-алкильная и C₃₋₆-циклоалкильная группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из галогена, NC- и HO-;

R² выбирают из группы R^{2a}, которая состоит из

арила и гетероарила,

где вышеуказанные арильная и гетероарильная группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями R⁴;

R³ выбирают из группы R^{3a}, которая состоит из

H- и C₁₋₃-алкила,

где вышеуказанная C₁₋₃-алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 7 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, которая состоит из галогена;

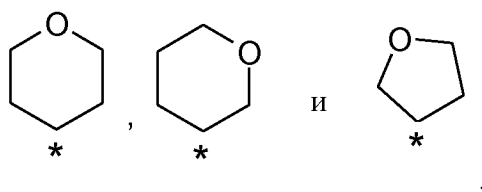
R⁴ независимо друг от друга выбирают из группы R^{4a}, которая состоит из галогена, NC-, HO-, C₁₋₄-алкила- и C₁₋₃-алкил-O-

где вышеуказанные C₁₋₄-алкильная и C₁₋₃-алкил-O- группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными

- из группы, которая состоит из HO- и F-;
- R^5 выбирают из группы R^{5a} , которая состоит из H-, галогена, NC-, HO- и C_{1-3} -алкила, где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из HO- и F- или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=;
- R^6 выбирают из группы R^{6a} , которая состоит из H-, галогена, NC-, HO- и C_{1-3} -алкила, где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из HO- и F- или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=;
- или их солям.

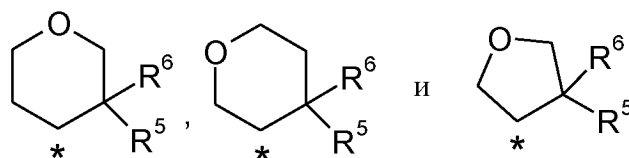
Если не указано иное, группы, остатки и заместители, в частности R^1 , R^2 , R^3 , R^4 и R^5 определены выше и далее. Если остатки, заместители или группы встречаются несколько раз в соединении, они могут иметь одинаковые или разные значения. Некоторые предпочтительные значения групп и заместителей соединений в соответствии с изобретением будут приведены ниже.

- В другом варианте осуществления настоящего изобретения
- A выбирают из группы A^b , которая состоит из

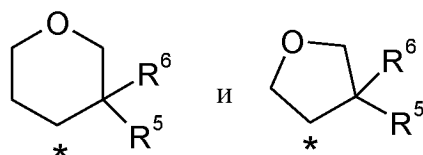


где вышеуказанные группы замещены одним R^5 и одним R^6 .

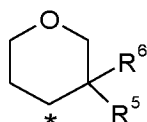
- В другом варианте осуществления настоящего изобретения
- A выбирают из группы A^c , которая состоит из



- В другом варианте осуществления настоящего изобретения
- A выбирают из группы A^d , которая состоит из



В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 А выбирают из группы A^e , которая состоит из



В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 R^1 выбирают из группы R^{1b} , которая состоит из
 F-, Cl-, C_{1-3} -алкила- и C_{3-6} -циклоалкила,
 где вышеуказанные C_{1-3} -алкильная и C_{3-6} -циклоалкильная группы могут
 быть необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо друг от
 друга выбранными из группы, которая состоит из F-.

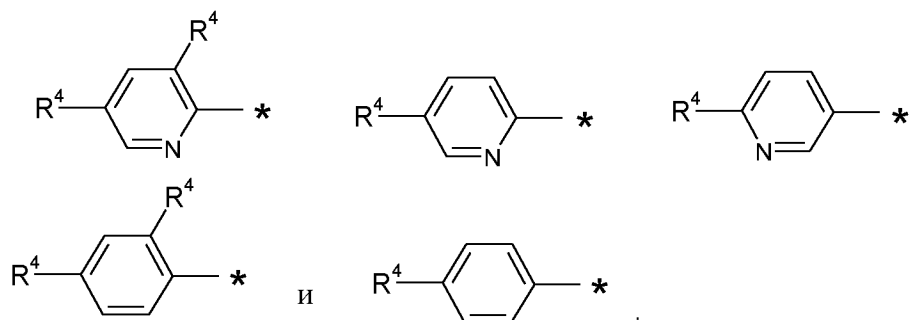
В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 R^1 выбирают из группы R^{1c} , которая состоит из
 F-, H_3C - и циклопропила.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 R^1 выбирают из группы R^{1d} , которая состоит из
 H_3C - и циклопропила.

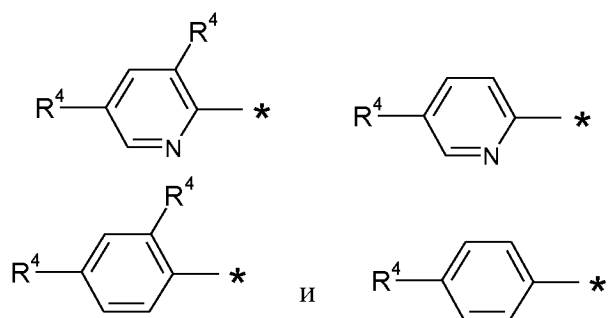
5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 R^2 выбирают из группы R^{2b} , которая состоит из
 хинолинила, фенила и пиридинила,
 где вышеуказанные хинолинильная, фенильная и пиридинильная группы
 могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями R^4 .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 R^2 выбирают из группы R^{2c} , которая состоит из
 фенила и пиридила,
 где вышеуказанные фенильная и пиридинильная группы могут быть
 необязательно замещены 1 - 2 заместителями R^4 .

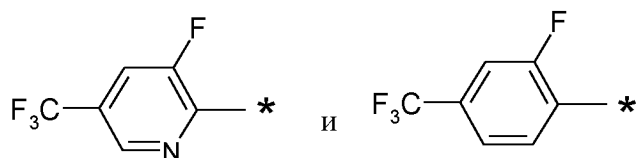
В другом варианте осуществления настоящего изобретения
 R^2 выбирают из группы R^{2d} , которая представляет собой



В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбирают из группы R^{2e} , которая представляет собой



В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^2 выбирают из группы R^{2f} , которая представляет собой



В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 выбирают из группы R^{3b} , которая состоит из Н-, H_3C -, F_3C -, F_2HC -, FH_2C - и F_3C -.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 выбирают из группы R^{3c} , которая состоит из Н- и H_3C -.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^3 выбирают из группы R^{3d} , которая представляет собой Н-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4b} , которая состоит из галогена, C_{1-4} -алкила- и C_{1-3} -алкил-О- где вышеуказанные C_{1-4} -алкильная и C_{1-3} -алкил-О- группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными

из группы, которая состоит из HO-, и F-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4c} , которая состоит из галогена, C_{1-3} -алкила, F_3C-O- , F_2HC-O- , FH_2C-O- и H_3C-O- , где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 F-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4d} , которая состоит из F, Cl, Br, F_3C- , F_2HC- , FH_2C- , H_3C- , F_3C-O- , F_2HC-O- , FH_2C-O- и H_3C-O- .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4e} , которая состоит из F, Cl, F_3C- , F_3C-O- и H_3C-O- .

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4f} , которая состоит из F и F_3C- .

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^5 выбирают из группы R^{5b} , которая состоит из H-, HO- и C_{1-2} -алкила, где вышеуказанная C_{1-2} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 F-, или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^5 выбирают из группы R^{5c} , которая состоит из H- и HO-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^5 выбирают из группы R^{5d} , которая представляет собой HO-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^6 выбирают из группы R^{6b} , которая состоит из H- и C_{1-2} -алкила, где вышеуказанная C_{1-2} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 F-, или R^5/R^6 вместе образуют группу O=.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^6 выбирают из группы R^{6c} , которая состоит из
H и H_3C- ,
где вышеуказанная метильная группа может быть необязательно
замещена 1 - 3 F-.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения

R^6 выбирают из группы R^{6d} , которая состоит из
H- и H_3C- .

Каждый A^x , R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} , R^{4x} , R^{5x} и R^{6x} представляет собой характерный
индивидуальный вариант осуществления для соответствующего заместителя, как
описано выше. Таким образом, с учетом приведенных выше определений
индивидуальные варианты осуществления первого аспекта изобретения
полностью характеризуются параметром (A^x , R^{1x} , R^{2x} , R^{3x} , R^{4x} , R^{5x} и R^{6x}), где для
каждого индекса x предоставляется отдельная величина, которая колеблется от
"a" до максимальной буквы, как указано выше. Все индивидуальные варианты
осуществления, описанные параметром в круглых скобках с полной
перестановкой индексов x, относящимися к вышеприведенным определениям,
должны быть представлены настоящим изобретением.

Следующая Таблица 1 показывает такие варианты осуществления
изобретения E-1 - E-39, которые считаются предпочтительными. Вариант
осуществления E-39, представленный позициями в последней строке Таблицы 1,
является наиболее предпочтительным вариантом осуществления.

Таблица 1: Варианты осуществления изобретения E-1 - E-39

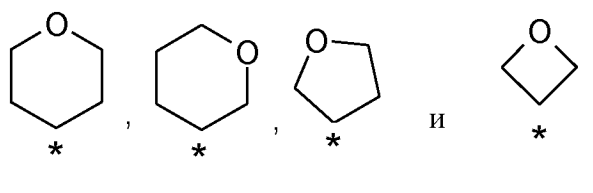
	A^x	R^{1x}	R^{2x}	R^{3x}	R^{4x}	R^{5x}	R^{6x}
E-1	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3a}	R^{4b}	R^{5a}	R^{6a}
E-2	A^a	R^{1a}	R^{2a}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5a}	R^{6a}
E-3	A^a	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4c}	R^{5a}	R^{6a}
E-4	A^a	R^{1c}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4d}	R^{5a}	R^{6a}
E-5	A^a	R^{1c}	R^{2b}	R^{3c}	R^{4e}	R^{5b}	R^{6b}
E-6	A^b	R^{1b}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5a}	R^{6a}
E-7	A^b	R^{1c}	R^{2b}	R^{3c}	R^{4e}	R^{5b}	R^{6b}
E-8	A^c	R^{1c}	R^{2b}	R^{3b}	R^{4b}	R^{5b}	R^{6b}
E-9	A^c	R^{1c}	R^{2b}	R^{3c}	R^{4e}	R^{5b}	R^{6b}
E-10	A^c	R^{1c}	R^{2c}	R^{3b}	R^{4c}	R^{5b}	R^{6b}
E-11	A^c	R^{1d}	R^{2c}	R^{3c}	R^{4d}	R^{5b}	R^{6b}

E-12	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-13	A ^c	R ^{1d}	R ^{2c}	R ^{3d}	R ^{4f}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-14	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4c}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-15	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-16	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3c}	R ^{4f}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-17	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-18	A ^c	R ^{1d}	R ^{2d}	R ^{3d}	R ^{4f}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-19	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-20	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3b}	R ^{4b}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-21	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-22	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4d}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-23	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-24	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-25	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-26	A ^c	R ^{1d}	R ^{2e}	R ^{3d}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-27	A ^c	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-28	A ^c	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-29	A ^d	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-30	A ^d	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-31	A ^d	R ^{1c}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-32	A ^d	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-33	A ^e	R ^{1c}	R ^{2c}	R ^{3b}	R ^{4d}	R ^{5b}	R ^{6b}
E-34	A ^e	R ^{1c}	R ^{2d}	R ^{3b}	R ^{4e}	R ^{5c}	R ^{6c}
E-35	A ^e	R ^{1c}	R ^{2e}	R ^{3c}	R ^{4e}	R ^{5d}	R ^{6d}
E-36	A ^e	R ^{1c}	R ^{2f}	R ^{3b}	-	R ^{5b}	R ^{6b}
E-37	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5c}	R ^{6c}
E-38	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3c}	-	R ^{5d}	R ^{6d}
E-39	A ^e	R ^{1d}	R ^{2f}	R ^{3d}	-	R ^{5d}	R ^{6d}

Соответственно, например E-1 охватывает соединения формулы (I),

где

A выбирают из группы A^a, которая состоит из



где вышеуказанные группы замещены одним R⁵ и одним R⁶;

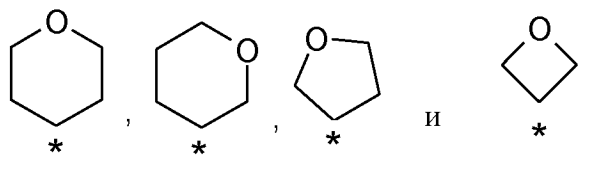
R¹ выбирают из группы R^{1a}, которая состоит из

- галогена, C_{1-3} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила,
 где вышеуказанные C_{1-3} -алкильная и C_{3-6} -циклоалкильная группы могут
 быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо
 выбранными из группы, которая состоит из галогена, NC- и HO-;
- R^2 выбирают из группы R^{2a} , которая состоит из
 арила и гетероарила,
 где вышеуказанные арильная и гетероарильная группы могут быть
 необязательно замещены 1 - 5 заместителями R^4 ;
- R^3 выбирают из группы R^{3a} , которая состоит из
 H- и C_{1-3} -алкила,
 где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно
 замещена 1 - 7 заместителями, независимо друг от друга выбранными
 из группы, которая состоит из галогена;
- R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4b} , которая состоит из
 галогена, C_{1-4} -алкила и C_{1-3} -алкил-О-
 где вышеуказанные C_{1-4} -алкильная и C_{1-3} -алкил-О- группы могут быть
 необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными
 из группы, которая состоит из HO-, и F-;
- R^5 выбирают из группы R^{5a} , которая состоит из
 H-, галогена, NC-, HO- и C_{1-3} -алкила,
 где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно
 замещена 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы,
 которая состоит из HO- и F-
 или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=;
- R^6 выбирают из группы R^{6a} , которая состоит из
 H-, галогена, NC-, HO- и C_{1-3} -алкила,
 где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно
 замещена 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы,
 которая состоит из HO- и F-
 или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=;
- или их соли.

Соответственно, например E-5 охватывает соединения формулы (I),

где

A выбирают из группы A^a, которая состоит из



где вышеуказанные группы замещены одним R⁵ и одним R⁶;

R² выбирают из группы R^{2b}, которая состоит из

хинолинила, фенила и пиридинила,

где вышеуказанные хинолинильная, фенильная и пиридинильная группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями R⁴;

R³ выбирают из группы R^{3c}, которая состоит из

H- и H₃C-;

R⁴ независимо друг от друга выбирают из группы R^{4e}, которая состоит из F, Cl, F₃C-, F₃C-O- и H₃C-O-;

R⁵ выбирают из группы R^{5b}, которая состоит из

H-, HO- и C₁₋₂-алкила,

где вышеуказанная C₁₋₂-алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 F-,

или R⁵ и R⁶ вместе образуют группу O=;

R⁶ выбирают из группы R^{6b}, которая состоит из

H- и C₁₋₂-алкила,

где вышеуказанная C₁₋₂-алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 F-,

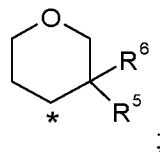
или R⁵/R⁶ вместе образуют группу O=;

или их соли.

Соответственно, например E-39 охватывает соединения формулы (I),

где

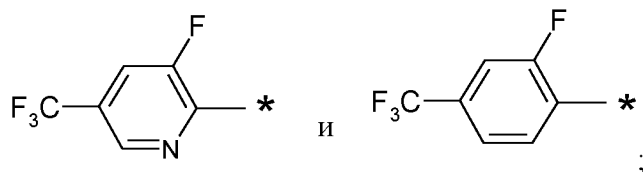
A выбирают из группы A^e, которая состоит из



R¹ выбирают из группы R^{1d}, которая состоит из

H₃C- и циклопропила-;

R² выбирают из группы R^{2f}, которая представляет собой



R³ выбирают из группы R^{3d}, которая представляет собой H-;

R⁵ выбирают из группы R^{5d}, которая представляет собой

HO-;

R⁶ выбирают из группы R^{6d}, которая состоит из

H- и метила-;

или их соли.

Кроме того, предпочтительными являются следующие соединения, перечисленные в Таблица 2:

№	Структура	№	Структура
I		II	
III		IV	
V		VI	
VII		VIII	

№	Структура	№	Структура
IX		X	
XI		XII	
XIII		XIV	
XV		XVI	
XVII		XVIII	
XIX		XX	
XXI		XXII	

№	Структура	№	Структура
XXIII		XXIV	
XXV		XXVI	
XXVII		XXVIII	
XXIX		XXX	
XXXI		XXXII	
XXXIII		XXXIV	
XXXV		XXXVI	

№	Структура	№	Структура
XXXVII		XXXVIII	
XXXIX		XL	
XLI		XLII	
XLIII		XLIV	
XLV		XLVI	
XLVII		XLVIII	
XLIX		L	

№	Структура	№	Структура
LI		LII	
LIII		LIV	
LV		LVI	
LVII		LVIII	
LIX		LX	

№	Структура	№	Структура
LXI		LXII	
LXIII		LXIV	
LXV		LXVI	
LXVII		LXVIII	
LXIX		LXX	
LXXI		LXXII	

№	Структура	№	Структура
LXXIII		LXXIV	
LXXV		LXXVI	
LXXVII			

или их соли.

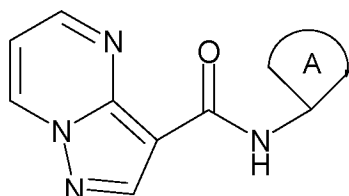
Некоторые термины, используемые выше и далее для описания соединений по изобретению, теперь будут определены более точно.

5 Терминам, не определенным конкретно в данном документе, должны быть даны значения, которые определит специалист в данной области в свете описания изобретения и контекста. Однако, как используется в описании, если не указано иное, следующие термины имеют указанное значение и соблюдаются следующие соглашения.

10 В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например C₁₋₆-алкил означает алкильную группу или радикал с 1 - 6 атомами углерода. В общем случае для групп, содержащих две или более подгрупп, последняя названная подгруппа является точкой присоединения радикалов, например, заместитель "арил-C₁₋₃-алкил-" означает арильную группу, которая присоединена к C₁₋₃-алкильной

15 группе, последняя из которых присоединена к молекуле ядра или к группе, к которой присоединен заместитель.

В рамках настоящего изобретения термин "молекула ядра" определяется следующей структурой:



В общем, место присоединения данного остатка к другой группе должно
 5 быть переменным, то есть любой способный атом, несущий водород, который
 подлежащий замене, внутри этого остатка может быть связывающей точкой с
 присоединенной группой, если не указано другое.

В случае, если соединение по настоящему изобретению представлено в
 виде химического названия и изображено в виде формулы, в случае любого
 10 расхождения формула имеет преимущественную силу.

Символ звездочки можно использовать в подформулах для обозначения
 точки связи или присоединения, которая присоединена к молекуле ядра, остатку
 молекулы или к заместителю, к которому она присоединена по определению.

Если специально не указано, в описании и прилагаемой формуле
 15 изобретения настоящая химическая формула или название должны включать в
 себя таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например
 энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси
 в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или
 смеси любой из вышеперечисленных форм, где такие изомеры и энантиомеры
 20 существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их
 сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных
 соединений или сольваты соли соединения.

Выражение "фармацевтически приемлемый" или "физиологически
 приемлемый" используется здесь для обозначения тех соединений, веществ,
 25 композиций и/или лекарственных форм, которые с медицинской точки зрения
 подходят для применения в контакте с тканями людей и животных без
 чрезмерной токсичности, раздражения, аллергической реакции или других
 проблем или осложнений и соизмеримы с разумным соотношением
 выгоды/риска.

Используемый в данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" или "физиологически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицировано путем получения его солей с кислотами или основаниями. Примеры фармацевтически приемлемых солей или физиологически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочных или органических солей и кислых остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают соли аммиака, L-аргинина, бетаина, бенетамина, бензатина, гидроксида кальция, холина, деанола, диэтанолламин (2,2'-иминобис(этанола)), диэтиламина, 2-(диэтиламино)-этанола, 2-аминоэтанола, этилендиамина, N-этилглюкамина, гидрабамина, 1H-имидазола, лизина, гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)-морфолина, пиперазина, гидроксида калия, 1-(2-гидроксиэтил)-пирролидина, гидроксида натрия, триэтанолламина (2,2',2''-нитрилотрис(этанола)), трометамина, гидроксида цинка, уксусной кислоты, 2,2-дихлоруксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2,5-дигидроксибензойной кислоты, 4-ацетамидобензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфор-10-сульфоновой кислоты, угольной кислоты, коричной кислоты, цитрической кислоты, циклической кислоты, декановой кислоты, додецилсерной кислоты, этан-1,2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидроксиэтансульфоновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, муравьиной кислоты, fumarовой кислоты, галактариновой кислоты, гентизиновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксоглутаровой кислоты, глицерофосфкамфорной кислоты, глицина, гликолевой кислоты, гексановой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, соляной кислоты, изомасляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, лизина, малеиновой кислоты, (-)-L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, DL-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, галакторовой кислоты, нафталин-1,5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, нитрициновой кислоты, октановой

кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, палмовой кислоты (эмбоновой кислоты), фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, (-)-L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, 4-аминосалициловой кислоты, себаценовой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, (+)-L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты. Другие фармацевтически приемлемые соли могут образовываться катионами металлов, таких как алюминий, кальций, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (также см. *Pharmaceutical salts*, Berge, S.M. и др., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент обычными химическими методами. Как правило, такие соли могут быть получены путем взаимодействия свободной кислоты или основных форм этих соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смеси.

Соли других кислот, отличающиеся от упомянутых выше, которые, например, пригодны для очистки или выделения соединений по настоящему изобретению (например, трифторацетаты), также составляют часть изобретения.

Используемый в данном документе термин "замещенный" означает, что любой один или несколько атомов водорода на обозначенном атоме замещен на выбор из указанной группы при условии, что возможное валентное число выделенного атома не превышает, и что замещение приводит к стабильному соединению.

Используемый в данном документе термин "частично ненасыщенный" означает, что в обозначенной группе или фрагменте присутствуют 1, 2 или более, предпочтительно 1 или 2 двойные связи. Предпочтительно, как используется в данном документе, термин "частично ненасыщенный" не охватывает полностью ненасыщенные группы или фрагменты.

Термин "галоген" обычно обозначает фтор (F), хлор (Cl), бром (Br) и йод (I).

Термин "C_{1-n}-алкил", где n представляет собой целое число от 2 до n, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с 1 - n атомами С. Например термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-,
 5 H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Термин "C_{3-n}-циклоалкил", где n представляет собой целое число от 4 до n, либо отдельно, либо в сочетании с другим радикалом, обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с 3 - n атомами С.
 10 Например термин C₃₋₇-циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил.

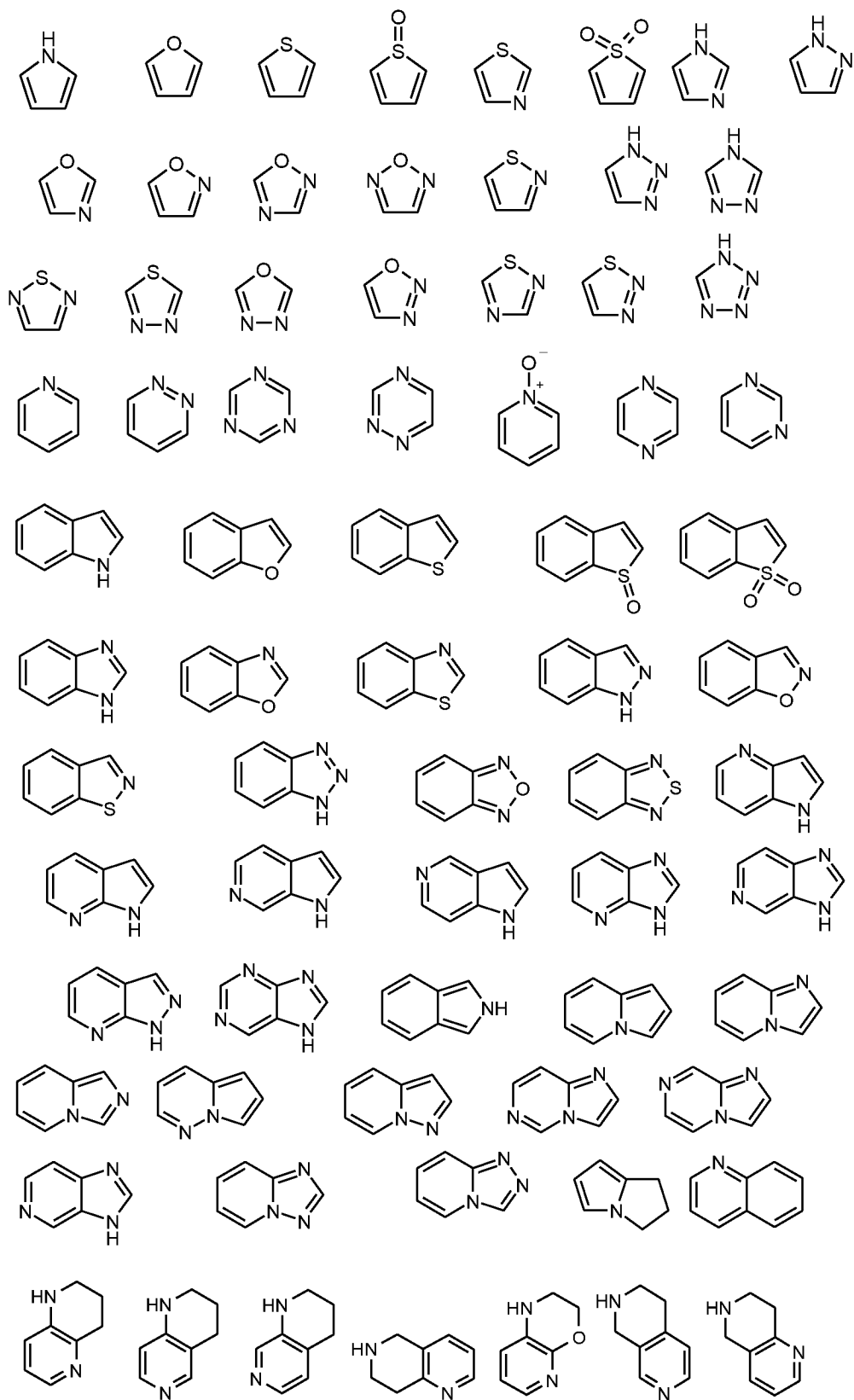
Используемый в данном документе термин "арил" либо отдельно, либо в
 15 сочетании с другим радикалом, обозначает карбоциклическую ароматическую моноциклическую группу, содержащую 6 атомов углерода, что может быть дополнительно конденсирована со второй 5- или 6-членной карбоциклической группой, которая может быть ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает, но не ограничивается ими, фенил, инданил, инденил, нафтил,
 20 антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

Термин "гетероарил" означает моно- или полициклические кольцевые системы, содержащие один или несколько гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_г, где г=0, 1 или 2, что содержит 5 - 14 атомов кольца, где по меньшей мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца. Термин
 25 "гетероарил" предназначен для включения всех возможных изомерных форм.

В одном варианте осуществления термин "гетероарил" означает моно- или бициклическую кольцевую систему, содержащую от одного до трех гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_г, где г=0, 1 или 2, которая состоит из
 30 от 5 до 10 атомов кольца, где по крайней мере один из гетероатомов является частью ароматического кольца.

Таким образом, термин "гетероарил" включает следующие примерные структуры, которые не обозначены как радикалы, так как каждая форма может

быть присоединена через ковалентную связь к любому атому при условии, что сохраняются соответствующие валентности:



Многие из приведенных выше терминов могут неоднократно использоваться в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, указанных выше, независимо друг от друга.

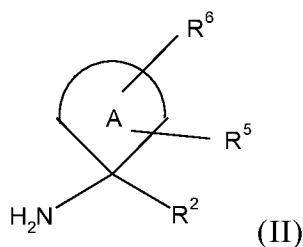
Соединения по изобретению могут быть получены с применением в принципе известных методов синтеза. Предпочтительно соединения получают следующими способами в соответствии с изобретением, которые более подробно описаны ниже.

Получение

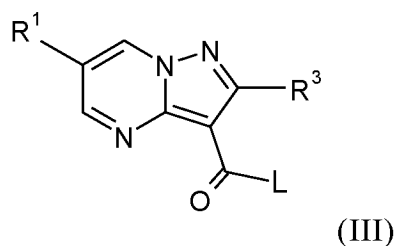
Следующие схемы в целом иллюстрируют, как получать соединения по настоящему изобретению, в качестве примера. Сокращения заместителей могут быть такими, как определено выше, если они не определены иначе в контексте схем.

Способ получения может включать:

а) Реакцию соединения формулы (II)



или его производных, с соединением формулы (III)



где R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^6 и A определены выше, и L является подходящей уходящей группой, такой как атом галогена (например, хлор или бром) или гидроксильная группа.

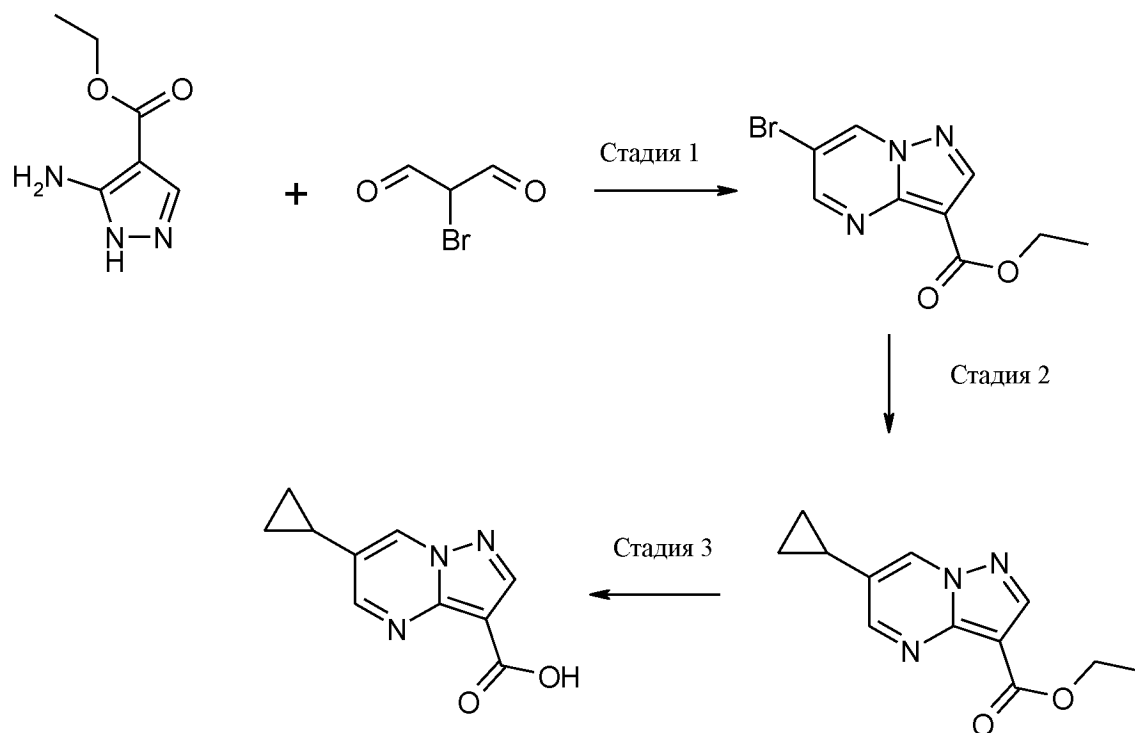
В случае $L = \text{галоген}$, способ а) как правило включает реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в соответствующем растворителе, таком как ацетонитрил или N,N-диметилформамид, в присутствии основания, такого как ТЭА или ДИЭА, при комнатной температуре.

В случае $L = \text{ОН}$, способ а) как правило включает реакцию соединения формулы (II) с соединением формулы (III) в соответствующем растворителе,

таким как N,N-диметилформамид, и в присутствии подходящего связующего агента (например HATU или TBTU).

Соединения формулы (III) либо коммерчески доступны, либо могут быть получены, как описано в следующих схемах, следуя общеизвестным методикам.

5 **Схема 1:**

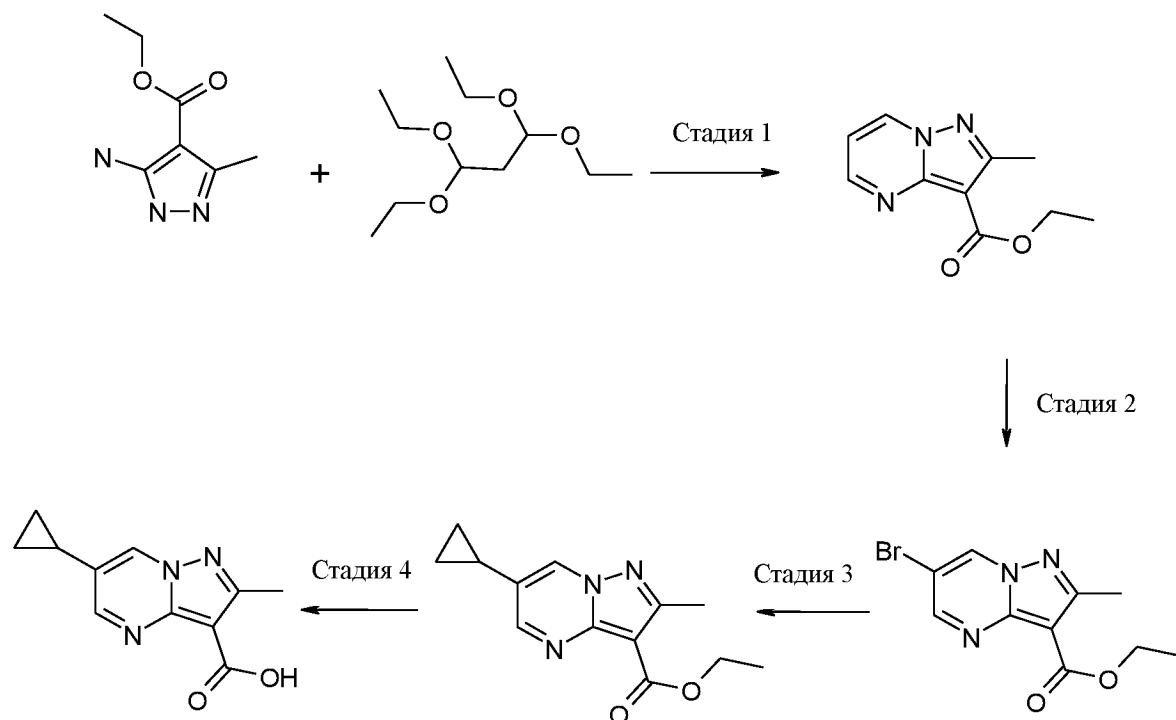


На схеме 1, Стадия 1 как правило включает реакцию коммерчески доступных производных аминопиразола с 2-броммалональдегидом в присутствии уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как EtOH, при нагревании.

10 На Стадии 2, циклопропильную группу вводят посредством реакции кросс-сочетания, катализированной палладием, используя, например, циклопропилтрифторборат калия, подходящий палладиевый катализатор, такой как ацетат палладия (II), и 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси 1,1'-бифенил в качестве лиганда в подходящем растворителе, таком как толуол, при нагревании. На стадии 3 этиловый эфир затем гидролизуют в щелочных

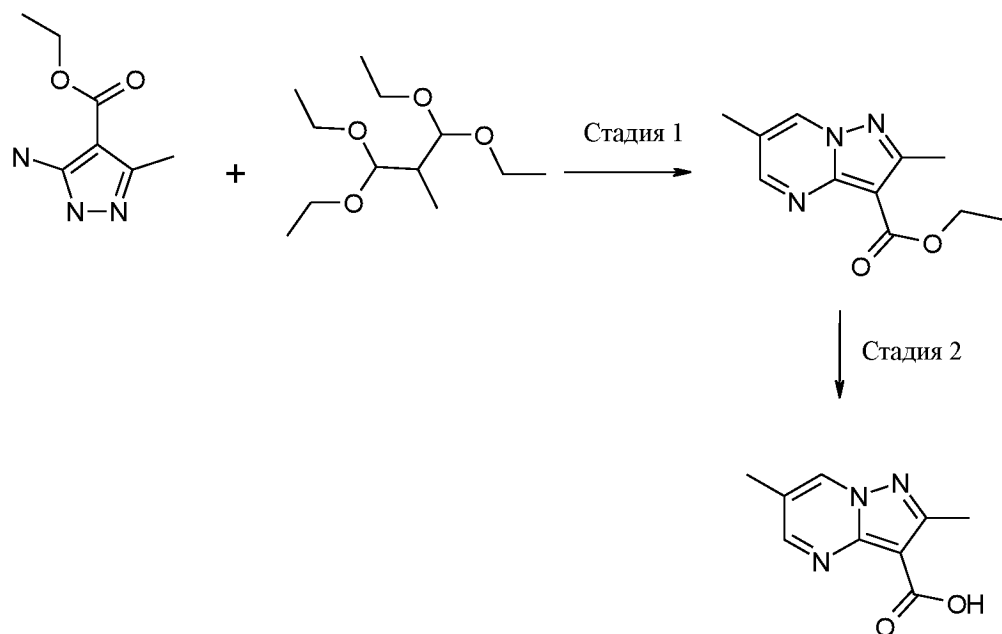
15 условиях с применением гидроксида натрия или моногидрата гидроксида лития в подходящем растворителе, таком как EtOH или смесь ТГФ/вода.

Схема 2:



На схеме 2, Стадия 1 как правило включает реакцию коммерчески доступного производного аминопиразола с 1,1,3,3,- тетраэтоксипропаном в присутствии соляной кислоты в подходящем растворителе, таком как EtOH, при нагревании. Бромирование с применением брома в уксусной кислоте в качестве растворителя при комнатной температуре дает бромпроизводное, и затем вводят циклопропильную группу, как описано на схеме 1.

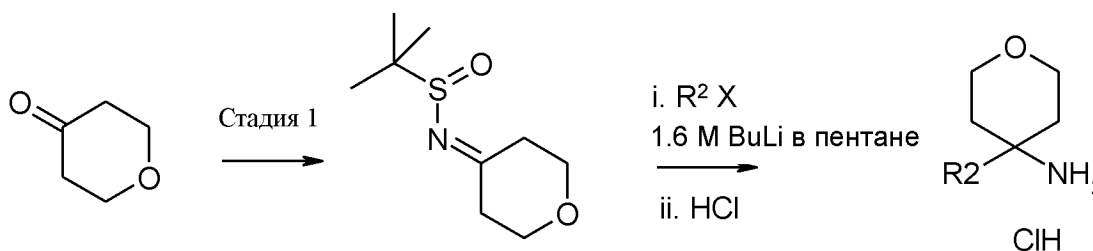
Схема 3:



На схеме 3, Стадия 1 как правило включает реакцию коммерчески доступного производного аминопиразола с 1,1,3,3,- тетраэтокси-2-метилпропаном в присутствии соляной кислоты в подходящем растворителе таком как EtOH при нагревании. Основной гидролиз дает желаемое производное карбоновой кислоты.

Соединения формулы (II) либо коммерчески доступны, либо могут быть получены, как описано в следующих схемах.

Схема 4



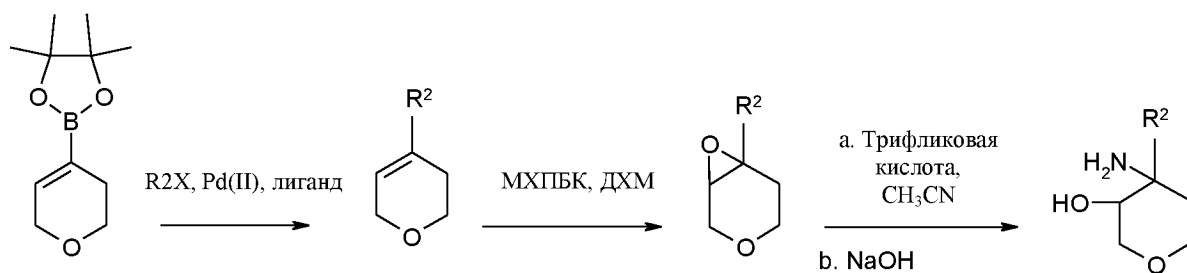
На схеме 4, R^2 представляет собой арил или гетероарил

На схеме 4, Стадия 1, коммерчески доступный кетон конвертируют в соответствующий 2-метилпропан-2-сульфинилимин, используя этоксид титана(IV) и амид 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты, как описано в WO 2005087751.

Полученное промежуточное соединение затем по каплям добавляют к предварительно приготовленному раствору литийорганических производных соответствующих галогеновых соединений (R^2X , где X представляет собой бром или йод), полученному путем использования, например, коммерчески доступного раствора трет-бутиллития или н-бутиллития в гексане или пентане при низкой температуре (-75°C) в подходящем растворителе, таком как толуол или ТГФ. Расщепление полученного амида сульфиновой кислоты путем обработки кислотой, такой как 4 н. раствор HCl в подходящем растворителе, таком как диоксан, дает желаемые промежуточные амины.

Вышеописанный синтез применяется также для аналогов с 5 и 4-членным кольцом, начиная с коммерчески доступного циклопентанона и оксетан-3-она.

Схема 5

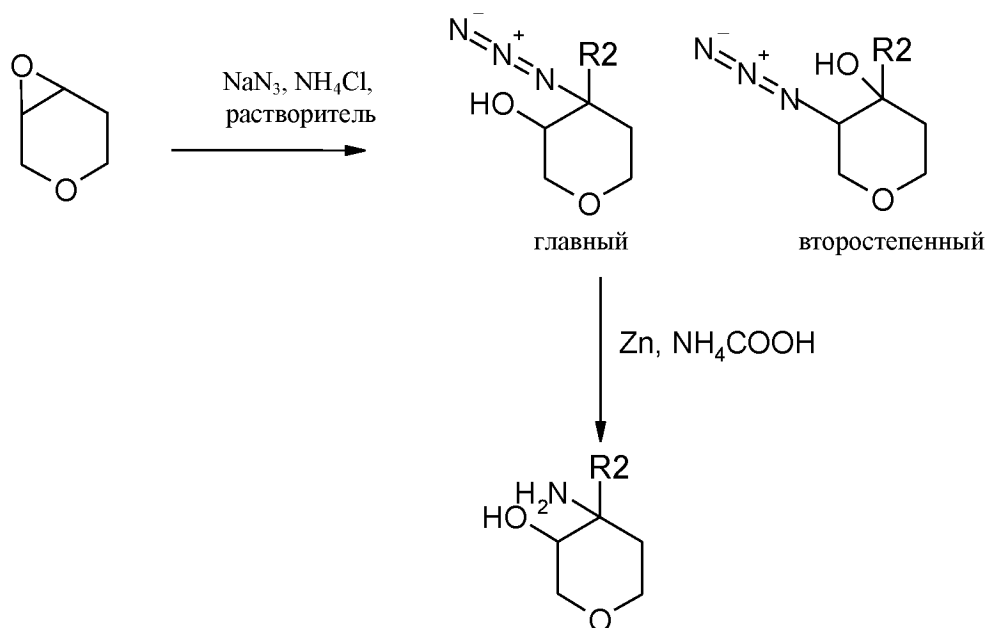


На схеме 5, R^2 представляет собой производные арила.

Стадия 1 включает реакцию кросс-сочетания Сузуки с коммерчески доступными производными бороновой кислоты или ее сложного пинаколового эфира и соответствующими производными галогена ($X = \text{Br}$ или I), с применением, например 1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладия (II) в качестве катализатора, карбоната калия в качестве основания, в соответствующем растворителе, таком как смесь толуол/вода при нагревании. Стадию эпексидирования проводят с использованием МХПБК в качестве окислителя в ДХМ при комнатной температуре. Желаемый аминоспирт промежуточного соединения затем получают путем раскрытия эпексида по модифицированной методике Риттера с использованием трифторметансульфоновой кислоты и ацетонитрила с последующим щелочным гидролизом образовавшегося промежуточного соединения по аналогии с методикой, описанной в *Tetrahedron Asymmetry*, 1996, 5, 1501-1506.

Относительная стереохимия вышеуказанных аминоспиртов описана в Экспериментальном описании.

Схема 6



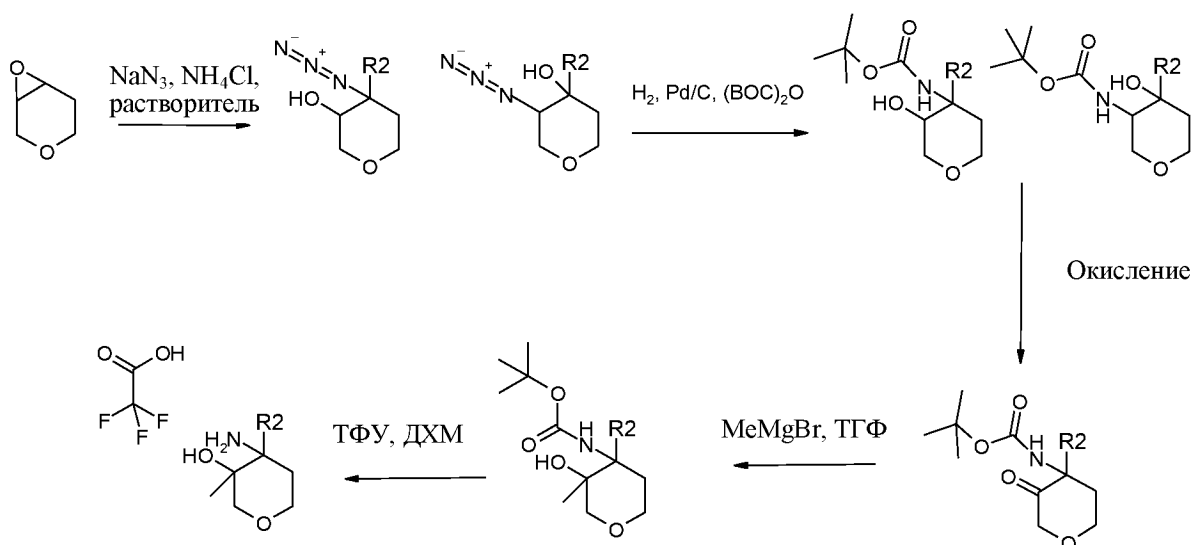
На схеме 6, R^2 представляет собой арил или гетероарил.

На схеме 6, раскрытие эпоксида проводят с применением азид натрия в присутствии хлорида аммония при нагревании в подходящем растворителе, таком как диметилформамид. После отделения двух региоизомеров (см.

Экспериментальную часть) азидную группу затем конвертируют в аминогруппу путем восстановления, следуя хорошо известной описанной методике, такой как, например, с применением цинка и формиата аммония в подходящем растворителе, таком как метанол, при комнатной температуре.

Относительная стереохимия вышеуказанных аминоспиртов описана в Экспериментальном описании.

Схема 7

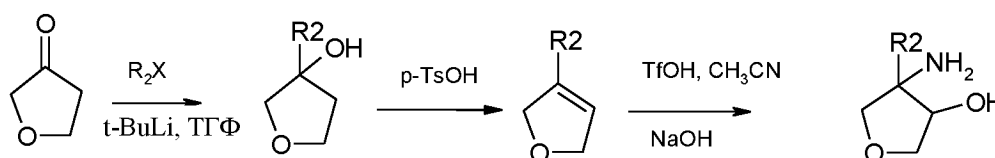


На схеме 7, R^2 представляет собой арил или гетероарил

На схеме 7, региоизомерную смесь азидных промежуточных соединений, полученную в соответствии с методикой, описанной на схеме 6, восстанавливают в условиях каталитического гидрирования, с применением, например, Pd/C в подходящем растворителе, таком как этанол, и в присутствии ди-трет-бутилдикарбоната для получения защищенных производных аминспиртов. Окисление до кетона проводят с использованием периодата Десса-Мартина в подходящем растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре, или с использованием метода Сверна. Образование третичных спиртов осуществляют добавлением метилмагнийхлорида к соединению с карбонильной группой при низкой температуре ($-20\text{ }^{\circ}\text{C}$) в подходящем растворителе, таком как ТГФ. Отщепление Вос защитной группы проводят в кислотных условиях, применяя, например, трифторуксусную кислоту в подходящем растворителе, таком как ДХМ, при комнатной температуре.

Региоизомерное соотношение после раскрытия эпоксида и относительная стереохимия вышеописанных аминспиртов приведены в Экспериментальном описании.

Схема 8



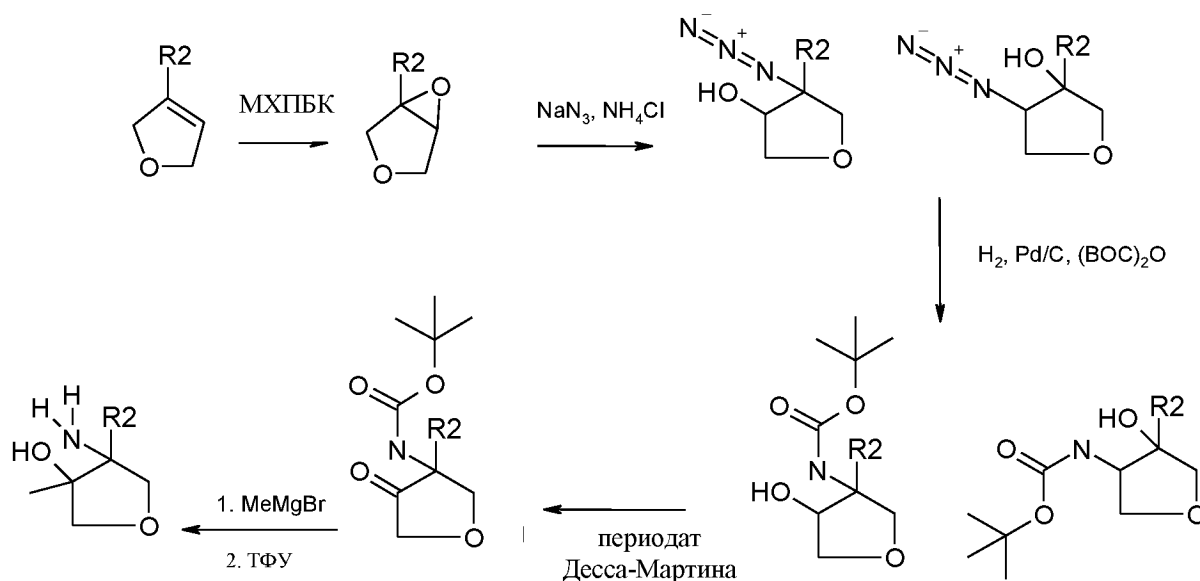
На схеме 8 R^2 представляет собой арил.

На схеме 8, желаемые тетрагидрофуран-3-ольные промежуточные соединения получают добавлением соответствующих производных лития, полученных реакцией подходящих галогенсодержащих соединений (R^2X , X =галоген) с коммерчески доступным раствором трет-бутиллития или н-бутиллития в гексане или пентане при низкой температуре (-75°C) в подходящем растворителе, таком как толуол или ТГФ, к соединению с карбонильной группой. Обработка pTsOH в толуоле при нагревании с обратным холодильником обеспечивает производные с двойной связью, которые превращают в желаемые аминспирты, следуя методикам, описанным на схеме

5.

Относительная стереохимия соединений аминоспиртов приведена в Экспериментальном описании.

Схема 9



5 На схеме 9, R² представляет собой арил или гетероарил.

Желаемые аминоспирты получают в соответствии с методиками, описанными выше на схемах 6 и 7.

10 Региохимическое соотношение после раскрытия эпоксида и относительная стереохимия аминоспиртовых соединений приведены в Экспериментальном описании.

Биологические примеры

Эффект *in-vitro*:

Эффект *in-vitro* активных соединений по изобретению может быть продемонстрирован с помощью следующих биологических анализов.

15 а) Анализ с использованием фосфодиэстеразы (PDE) 2A и 10 с флуоресцентным субстратом

Принцип анализа:

20 Реакция PDE расщепляет cAMP до AMP. Систему IMAP (Molecular Device) с использованием флуоресцентной поляризации (ФП) в качестве принципа обнаружения использовали для измерения активности фермента. В качестве субстрата для реакции использовали флуоресцентный меченный cAMP, генерирующий меченный AMP. Флуоресцентный AMP специфически

связывается с большими М(III)-основными наночастицами, что уменьшает скорость вращения субстрата и, следовательно, увеличивает его поляризацию.

Развёрнутый метод:

Ингибирование ферментативной активности PDE 2A или 10 оценивали с применением флуоресцентного меченного субстрата IFAP-фосфодиэстераза-сAMP (Molecular Devices, Кат. №. R7506), скрининга экспрессии IMAP TR-FRET (Molecular Devices, Кат. №. R8160, компонент TR-FRET не применяют) и белка PDE 2A или PDE10, экспрессируемого при бакуловирусной инфекции в клетках SF9. Клетки инкубировали после инфицирования в течение ~3 дней и подтверждали с помощью Western Blot. Клетки собирали центрифугированием и осадок замораживали в жидком азоте до того, как его ресуспендировали в PBS содержащем 1% Triton X-100 и ингибиторы протеазы. После 45-минутной инкубации на льду клеточный дебрис удаляли центрифугированием (13 000 об/мин, 30 мин). Так как клетки SF 9 не экспрессируют ферменты, гидролизующие сAMP, в значительной степени, дальнейшая очистка белка не требуется.

Все реакции проводили в 384 луночных планшетах, черных опти-планшетах Perkin Elmer и реакционном буфере IMAP с 0,1% Tween20 (компонент набора).

Соединения серийно разводили в ДМСО. При промежуточной стадии разбавления реакционным буфером концентрация ДМСО снижалась до достижения 1% ДМСО в реакционной среде для анализа. Проведение анализа начинали с 10 мкл фермента (~ 10 нг/лунка, в зависимости от предварительно подготовленной партии), 5 мкл соединения, реакцию начинали добавлением 5 мкл меченного сAMP (30 нМ, конечная концентрация), незамедлительно перемешивали в течение 15 секунд на Eppendorf mixmate (2000 об/мин) с последующей инкубацией при комнатной температуре в течение 90 минут в темноте. Реакцию останавливали добавлением 60 мкл связывающего буфера для FP/ сAMP (компонент набора). После по меньшей мере 90 минут дальнейшей инкубации (комнатная температура, темнота) анализ проводили при 485 нм возбуждении/525 нм эмиссии на многоканальном ридере Envision (PerkinElmer).

На каждом аналитическом планшете находились лунки с контрольным наполнителем (1% ДМСО) для измерения неингибированной реакции (= 100% контроль) и лунки без фермента в качестве 0% контроля.

Анализ данных проводили путем расчета процента ингибирования в присутствии тестируемого соединения по сравнению с образцами контрольного наполнителя (100% контроль, отсутствие ингибирования) и низкого контроля (контроль 0%, отсутствие фермента).

- 5 Значения IC₅₀ рассчитывали с помощью Assay Explorer или другого подходящего программного обеспечения на основе выравнивания экспериментальных данных по меньшей мере из 8 различных концентраций соединений. Концентрации соединений могут варьироваться в зависимости от требуемого диапазона, но обычно они охватывают диапазон от 10 мкМ до 0,1 пМ.
- 10

Таблица 3а: PDE2A активность примеров (Ex), собранных в экспериментальной части, на основе вышеописанного анализа (ИМАР-флуоресцентного).

Прим.	PDE2 IC ₅₀ [нМ]	Прим.	PDE2 IC ₅₀ [нМ]	Прим.	PDE2 IC ₅₀ [нМ]	Прим.	PDE2 IC ₅₀ [нМ]
1	14	27	534	53	100	81b	149
2	22	28	834	54	12	82a	1.2
3	266	29	661	55	21	82b	40
4	48	30	12	56	229	83a	5.9
5	258	31	30	57	103	83b	1820
6	199	32	67	58	14	84a	120
7	77	33	83	59	60	84b	2790
8	69	34	27	60	22	85a	130
9	117	35	31	61	19	86a	3.9
10	80	36	180	62	127	86b	2550
11	297	37	192	63	124	87a	1000
12	1650	38	331	64	496	87b	184
13	359	39	568	65	30	88a	32
14	456	40	84	66	25	88b	3030
15	746	41	291	67	50	89a	1000
16	537	42	130	68	24	90a	200
17	39	43	359	69	1740	90b	14
18	129	44	840	70	1250	91a	63
19	519	45	239	71	13	91b	1590
20	172	46	5.7	72	122	92a	93
21	74	47	240	73	1142	92b	712
22	119	48	1.35	74	2530	93a	11
23	232	49	70	75	42	93b	1520
24	754	50	596	80b	75		
25	88	51	59	80a	313		
26	174	52	231	81a	3.4		

Таблица 3b: PDE10 активность примеров (Ех), собранных в экспериментальной части, на основе вышеописанного анализа (ИМАР-флуоресцентного).

Прим.	PDE10 IC ₅₀ [нМ]	Прим.	PDE10 IC ₅₀ [нМ]	Прим.	PDE10 IC ₅₀ [нМ]	Прим.	PDE10 IC ₅₀ [нМ]
1	10100	27	>10000	53	>10000	81b	>10000
2	>10000	28	>10000	54	9670	82a	>10000
3	>10000	29	5930	55	>10000	82b	8461
4	550	30	>10000	56	>10000	83a	>10000
5	12200	31	>10000	57	>10000	83b	>10000
6	>10000	32	>10000	58	>10000	84a	>10000
7	9110	33	>10000	59	>10000	84b	>10000
8	>10000	34	10800	60	>10000	85a	>10000
9	>10000	35	>10000	61	6650	86a	>10000
10	9820	36	>10000	62	7160	86b	9940
11	1470	37	>10000	63	>10000	87a	>10000
12	>10000	38	6710	64	>10000	87b	>10000
13	9910	39	>10000	65	9760	88a	7560
14	8430	40	5730	66	>10000	88b	>10000
15	>10000	41	7950	67	>10000	89a	>10000
16	>10000	42	5590	68	>10000	90a	8590
17	6940	43	6860	69	>10000	90b	7350
18	8630	44	9680	70	>10000	91a	7700
19	>10000	45	7850	71	>10000	91b	5670
20	>10000	46	>10000	72	>10000	92a	>10000
21	>10000	47	>10000	73	>10000	92b	>10000
22	9920	48	6620	74	>10000	93a	>10000
23	>10000	49	>10000	75	>10000	93b	>10000
24	>10000	50	>10000	80b	5280		
25	9070	51	9040	80a	7760		
26	>10000	52	>10000	81a	>10000		

5 Эффект *in-vivo*:

Эксперименты на животных и анализ образцов (ЦСЖ):

Испытуемые соединения вводили животным (крысам) различными путями в дозах 10,0 или 5 мкмоль/кг (как перорально, так и внутривенно). Образцы ЦСЖ тщательно собирали путем прокола мостомозжечковой цистерны под анестезией.

10 Сразу же после взятия образцов ЦСЖ, кровь брали путем прокола сердца и мозг вырезали. Кровь собирали в Microvettes, покрытые ЭДТА, и плазму готовили центрифугированием. Концентрацию тестируемых соединений в плазме, ЦСЖ или гомогенате головного мозга определяли с использованием ВЭЖХ-МС-МС.

Таблица 4: Концентрация в плазме, головном мозге и ЦСЖ

Пример	Время(*) (ч)	конц. в плазме	конц в головном	с (головной мозг)/	конц в ЦСЖ	С (ЦСЖ)/ С (плазма)
--------	-----------------	-------------------	--------------------	-----------------------	---------------	------------------------

		(нмоль/л)	мозге (нмоль/л)	с (плазма)	(нмоль/л)	
1	0.5	243	471	1.96	11	0.04
21	0.5	1210	1320	1.17	106	0.09
25	0.5	1040	957	0.92	111	0.12
81a	0.5	2460	1070	0.42	261	0.10
82a	0.5	3320	1180	0.36	157	0.05
83a	0.5	794	449	0.6	61	0.08

(*)Время между введением и выборкой ЦСЖ

5 Специалистам в данной области техники очевидно, что соединения по настоящему изобретению являются не только мощными ингибиторами фосфодиэстеразы 2, но также достигают высоких концентраций ЦСЖ и адекватных соотношений ЦСЖ к плазме.

Связывание с белками плазмы (Определение связывания белка человека и крысы с равновесным диализом)

10 Этот метод равновесного диализа (ED) используется для определения приблизительного фракционного связывания *in vitro* тестируемых соединений с белками плазмы человека и крысы.

Использовали ячейки диализа Dianorm Terphon (микро 0,2). Каждая ячейка состоит из донорной и акцепторной камеры, разделенной ультратонкой полупроницаемой мембраной с отсечением по молекулярной массе 5 кДа.

15 Исходные растворы для каждого испытуемого соединения готовили в ДМСО при 1 мМ и разбавляли до конечной концентрации 1,0 мкМ. Последующие диализные растворы готовили в объединенной плазме человека и крысы (с NaEDTA).

20 В буферную камеру распределяли аликвоты 200 мкл диализного буфера (100 мМ фосфата калия, рН 7,4). В плазменные камеры выдали аликвоты 200 мкл раствора для диализа тестируемого соединения. Инкубацию проводили в течение 2 часов при вращении при 37 °С.

25 В конце периода диализа диализат переносили в реакционные трубки. Пробирки для буферной фракции содержали 0,2 мл ацетонитрила/воды (80/20). Аликвоты 25 мкл плазменного диализата переносили в пластины глубокой лунки и смешивали с 25 мкл ацетонитрила/воды (80/20), 25 мкл буфера, 25 мкл калибровочного раствора и 25 мкл раствора внутреннего стандарта. Выпадение

белка проводили путем добавления 200 мкл ацетонитрила. Аликвоты 50 мкл буферного диализата переносили в планшеты с глубокими лунками и смешивали с 25 мкл пустой плазмы, 25 мкл внутреннего стандартного раствора и 200 мкл ацетонитрила.

- 5 Образцы измеряли на системах ВЭЖХ-МС/МС и оценивали с помощью Analyst-Software.

Процентное связывание рассчитывается по формуле: % связывания = (концентрация в плазме - концентрация в буфере/концентрация в плазме) X 100, и % свободно рассчитывается как разница.

- 10 Таблица 4: РРВ (связывание с белками плазмы) соединений по настоящему изобретению в плазме человека и крысы.

Прим.	РРВ человека % СВЯЗЫВАНИЕ	РРВ крысы % СВЯЗЫВАНИЕ	Прим.	РРВ человека % СВЯЗЫВАНИЕ	РРВ крысы % СВЯЗЫВАНИЕ
2	91,5	94,7	70	79,4	-
1	96	96,8	71	81,1	-
31	95,3	97,6	51	46,9	-
35	92,4	93,7	53	81,7	-
37	94,4	93,50	88b	44,2	-
17	91,4	90,7	82a	78,7	86,5
25	75,4	83,1	81a	63,0	74,3
21	83,8	87,2	46	67,1	68,7
3	84,3	-	81b	65,3	66,2
68	84,4	-	83a	84,4	82,2
69	90,7	-	86a	89,5	93,5

- 15 Специалистам в данной области техники очевидно, что из представленных выше экспериментальных результатов соединения по настоящему изобретению являются не только мощными ингибиторами фосфодиэстеразы 2, но также имеют низкое связывание с белками плазмы.

Оценка эффлюкса в клетках Мадин-Дарби почек собак, трансфицированных геном MDR1 человека (MDCK-анализ)

- 20 Измеряли коэффициенты проницаемости (PE) соединений через монослой клеток MDCK-MDR1 (pH 7.4, 37 °C) в апикально-базальном (AB) и базально-

апикальном (ВА) направлении транспорта. Проницаемость АВ (РЕАВ) представляет собой абсорбцию лекарственного средства из крови в мозг и эффлюкс лекарственного средства ВА (РЕВА) из головного мозга обратно в кровь с помощью как пассивной проницаемости, так и активных механизмов транспорта, опосредуемых транспортом эффлюкса и поглощения, которые выражаются на MDCK-MDR1, преимущественно с помощью свёрхэкспрессируемого человеческого MDR1 P-gr. Соединения относят к классам проницаемости/абсорбции путем сравнения проницаемости АВ с АВ проницаемостями эталонных соединений с известной проницаемостью *in vitro* и пероральным всасыванием у человека. Идентичные или сходные проницаемости в обоих направлениях транспорта указывают на пассивное проникновение, векторная проницаемость указывает на дополнительные активные механизмы транспорта. Более высокий РЕВА, чем РЕАВ, указывает на участие активного эффлюкса, опосредованного MDR1 P-gr. Активный транспорт зависит от концентрации.

Клетки MDCK-MDR1 (1-2 x 10⁵ клеток / 1 см² площади) высевает на фильтровальные вкладыши (Costar transwell поликарбонатные или PET-фильтры, размер пор 0,4 мкм) и культивировали (DMEM) в течение 7 дней. Впоследствии экспрессию MDR1 повышали путем культивирования клеток с 5 мМ бутиратом натрия в полной среде в течение 2 дней. Соединения растворяют в подходящем растворителе (например, ДМСО, 1-20 мМ исходные растворы). Исходные растворы разбавляют буфером НТР-4 (128.13 мМ NaCl, 5.36 мМ KCl, 1 мМ MgSO₄, 1.8 мМ CaCl₂, 4.17 мМ NaHCO₃, 1.19 мМ Na₂HPO₄ x 7H₂O, 0.41 мМ NaH₂PO₄xH₂O, 15 мМ HEPES, 20 мМ глюкозы, 0.25 % BSA, pH 7.4) для получения транспортировочных растворов (0,1 - 300 мкм соединения, конечный ДМСО <0,5%). Транспортировочный раствор (TL) применяется к апикальной или базолатеральной донорной стороне для измерения проницаемости А-В или В-А (3 фильтра), соответственно. Сторона приемника содержит тот же буфер, что и донорная сторона. Образцы собираются в начале и в конце эксперимента из донорной стороны и с различными временными интервалами в течение 2 часов также со стороны приемника для измерения концентрации с помощью ВЭЖХ-МС/МС или подсчета сцинтилляции. Отобранные объемы приемников

заменяются свежим объемом для приемника. Рассчитывают коэффициент эффлюкса, деля значения P_{app} (b-a) на значения P_{app} (a-b).

Таблица 5: P_{app} (РЕВА) и эффлюкс соединений настоящего изобретения

Пример	P_{app} (a-b) знач. [10 ⁻⁶ см/с]	Коэффициент эффлюкса	Пример	P_{app} (a-b) знач. [10 ⁻⁶ см/с]	Коэффициент эффлюкса
1	78	0.6	53	15	1.8
2	84	0.6	82a	59	1.0
37	86	0.5	51	11	5.0
17	85	0.6	81a	60	1.4
25	100	0.8	46	60	1.4
21	94	0.6	81b	64	1.2
3	97	0.7	83a	34	1.4
69	25	1.3	84a	31	2.2
70	20	2.1	84b	23	2.2
71	23	1.9			

Для специалистов в данной области техники очевидно, что соединения по настоящему изобретению являются не только мощными ингибиторами фосфодиэстеразы 2, но также обладают хорошей мембранной проницаемостью от низкого до среднего эффлюкса *in vitro*.

Метаболическая устойчивость

Метаболическая устойчивость соединений согласно изобретению была исследована следующим образом:

Метаболическую деградацию испытуемого соединения анализировали при 37 °C с объединенными микросомами печени от различных видов. Конечный объем инкубации 100 мкл. Конечный объем инкубации 100 мкл на момент времени содержит буфер ТРИС с pH 7,6 при комнатной температуре (0.1 М), хлорид магния (5 мМ), микросомальный белок (1 мг/мл для человека и собаки, 0,5 мг/мл для других) и испытуемое соединение при конечной концентрации 1 мкм. После короткого преинкубационного периода при 37°C, реакции инициировали добавлением бетаникотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленной формы (НАДФН, 1 мМ), и заканчивали переносом аликвоты в растворитель после различных временных точек. После центрифугирования (10000 g, 5 мин), аликвоту супернатанта анализировали с помощью ЖХ₁₀ МС / МС на количество исходного соединения. Период полураспада определяют наклоном полулогарифмического графика профиля концентрации-времени.

Таблица 4: Устойчивость соединений по настоящему изобретению в микросомах печени человека.

Пример	Период полувыведения - t _{1/2} [мин] человек	Пример	Период полувыведения - t _{1/2} [мин] человек
1	>130	71	>130
2	120	51	>130
37	>130	53	120
17	>130	88b	>130
25	>130	82a	>130
21	>130	81a	>130
3	72	46	>130
68	>130	81b	>130
69	53	83a	>130
70	63	86a	>130

Для специалистов в данной области техники очевидно, что соединения по настоящему изобретению являются не только мощными ингибиторами фосфодиэстеразы 2, но также имеют хорошую метаболическую устойчивость.

Принимая во внимание их способность ингибировать активность активности фосфодиэстеразы 2 и их преимущественные фармакокинетические свойства, соединения общей формулы (I) по изобретению или их физиологически приемлемые соли пригодны для лечения и /или профилактического лечения всех тех заболеваний или состояний, на которые может влиять ингибирование гиперактивности PDE2 и/или гипофункции cAMP и/или cGMP. Поэтому соединения согласно изобретению, включая их физиологически приемлемые соли, особенно подходят для профилактики или лечения заболеваний, в частности таких как (1) расстройства, включающие симптом когнитивного дефицита; (2) органические, включая симптоматические, психические расстройства, деменцию; (3) умственная отсталость; (4) аффективные расстройства настроения; (5) невротические, стрессовые и соматоформные расстройства, включая тревожные расстройства; (6) поведенческие и эмоциональные расстройства с началом, обычно возникающим в детском и подростковом возрасте, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), включая нарушения спектра аутизма; (7) нарушения психологического развития, нарушения развития схоластических навыков; (8) шизофрения и другие психотические расстройства; (9) нарушения личности и

поведения взрослых; (10) психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ; (11) экстрапирамидные и двигательные расстройства; (12) эпизодические и пароксизмальные расстройства, эпилепсия; (13) системные атрофии, главным образом поражающие центральную нервную систему, атаксия; (14) поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами; (15) сексуальная дисфункция, включающая чрезмерное сексуальное влечение; (16) фактологические нарушения; (17) обсессивно-компульсивные расстройства; (18) депрессия; (19) нейропсихиатрические симптомы (например, депрессивные симптомы при болезни Альцгеймера); (20) смешанное слабоумие; (21) когнитивные нарушения при шизоаффективном расстройстве; (22) когнитивные нарушения при биполярном расстройстве и (23) когнитивные нарушения при смешанной деменции.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут использоваться для улучшения лечения и/или профилактики когнитивных нарушений, связанных с восприятием, концентрацией, познанием, обучением, вниманием или памятью.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно применять для улучшения, лечения и/или профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с возрастом нарушений процесса обучения и памяти, возрастной потери памяти, сосудистой деменции, черепно-мозговой травмы, инсульта, деменции после инсультов (послеоперационная деменция), посттравматической деменции, нарушений общей концентрации, нарушений концентрации у детей с проблемами обучения и памяти, болезни Альцгеймера, деменции тела Люи, слабоумия с дегенерацией лобных долей, включая синдром Пика, болезни Паркинсона, прогрессирующего надъядерного паралича, деменции с кортикобазальной дегенерацией, амиотрофного бокового склероза (БАС), болезни Хантингтона, рассеянного склероза, таламической дегенерации, деменции Крейтцфельда-Якоба, деменции при болезни, вызванной ВИЧ, шизофрении с деменцией или психозом Корсакова. Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения болезни Альцгеймера.

К тому же соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения болевых расстройств, включая но не ограничиваясь ими воспалительную, нейропатическую и остеоартритную боль.

5 К тому же, соединения по настоящему изобретению можно применять для лечения расстройств сна, биполярного расстройства, метаболического синдрома, ожирения, сахарного диабета, гипергликемии, дислипидемии, нарушения толерантности к глюкозе, или заболевания яичек, головного мозга, тонкой кишки, скелетной мышцы, сердца, легких, тимуса или селезенки.

10 Предпочтительно, соединения по изобретению пригодны для лечения болезни Альцгеймера и для лечения шизофрении.

Более предпочтительно соединения по настоящему изобретению пригодны для симптоматического лечения болезни Альцгеймера и для лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

15 В частности, соединения по изобретению пригодны для симптоматического лечения продромальной и лёгкой-умеренной степени тяжести болезни Альцгеймера и для лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, и симптоматического лечения когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

20 В следующем аспекте настоящего изобретения настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики вышеупомянутых заболеваний и состояний, причем этот способ включает введение человеку эффективного количества соединения общей формулы (I) или его фармацевтически приемлемых солей.

25 Диапазон доз соединений общей формулы (I), применяемых в день, обычно составляет от 0,1 до 1000 мг, предпочтительно 1 - 500 мг пероральным путем, в каждом случае вводят 1-4 раза в день.

Каждая единица дозы может обычно содержать от 0,1 - 500 мг, предпочтительно от 1 до 100 мг.

30 Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза будет, конечно, зависеть от факторов, известных специалистам в данной области, таких как возраст и вес пациента, способ введения и тяжесть заболевания. В любом случае комбинация будет вводиться в

дозах и способом, который позволяет получать фармацевтически эффективное количество в зависимости от индивидуального состояния пациента.

Подходящие составы для введения соединений формулы I, включая их фармацевтически приемлемые соли, будут очевидны специалистам в данной области и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, лепешки, пастилки, растворы, сиропы, эликсиры, саше, инъекционные, ингаляционные средства, порошки и т. д. Содержание фармацевтически активного соединения(-ий) должно составлять от 0,1 до 95 мас.%, предпочтительно от 5,0 до 90 мас.% композиции в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или нескольких соединений формулы I с известными эксципиентами, например, инертными разбавителями, носителями, разрыхлителями, адъювантами, поверхностно-активными веществами, связующими и/или смазывающими веществами. Таблетки также могут состоять из нескольких слоев.

С этой целью соединения формулы I, полученные в соответствии с изобретением, могут быть приготовлены, необязательно вместе с другими активными веществами, вместе с одним или несколькими инертными обычными носителями и/или разбавителями, такими, как, например, кукурузный крахмал, лактоза, глюкоза, микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния, лимонная кислота, винная кислота, вода, поливинилпирролидон, вода/этанол, вода/глицерин, вода/сорбит, вода/полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, цетилстеариловый спирт, карбоксиметилцеллюлоза или жирные вещества, такие как твердый жир или их подходящие смеси.

Соединения по изобретению могут также использоваться в сочетании с другими активными веществами, в частности для лечения и/или профилактики заболеваний и состояний, упомянутых выше. Другие активные вещества, которые подходят для таких комбинаций, включают, например, ингибиторы ВАСЕ; ингибиторы амилоидной агрегации (например, ELND-005); прямо или косвенно действующие нейрозащитные и/или модифицирующие болезни вещества; антиоксиданты (например, витамин Е или гинколид); противовоспалительные вещества (например ингибиторы ЦОГ, НПВС дополнительно или исключительно с понижающими свойствами Abeta);

ингибиторы редуктазы ГМГ-КоА (статины); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, донепезил, ривастигмин, такрин, галантамин); антагонисты NMDA рецепторов (например, мемантин); агонисты рецептора AMPA; AMPA-рецепторные позитивные модуляторы, ампакины, ингибиторы обратного захвата моноаминовых рецепторов, вещества, модулирующие концентрацию или высвобождение нейротрансмиттеров; вещества, вызывающие секрецию гормона роста (например, ибутаморен мезилат и капророрелин); антагонисты рецептора СВ-1 или обратные агонисты; антибиотики (например, миноциклин или рифампицин); ингибиторы PDE2, PDE4, PDE5, PDE9, PDE10, обратные агонисты рецептора ГАМКА, антагонисты рецептора ГАМКА, агонисты никотиновых рецепторов или частичные агонисты или положительные модуляторы, агонисты никотиновых рецепторов альфа4бета2 или частичные агонисты или позитивные модуляторы, агонисты альфа-7 никотиновых рецепторов или частичные агонисты или позитивные модуляторы; антагонисты гистамина H3, агонисты 5-HT-4 или частичные агонисты, антагонисты 5HT-6, антагонисты альфа2-адренорецептора, антагонисты кальция, агонисты мускаринового рецептора M1 или частичные агонисты или позитивные модуляторы, антагонисты мускаринового рецептора M2, антагонисты мускаринового рецептора M4, позитивные модуляторы метаботропного глутаматного рецептора 5, ингибиторы глицин-транспортера 1, антидепрессанты, такие как циталопрам, флуоксетин, пароксетин, сертралин и тразодон; анксиолитики, такие как лоразепам и оксазепам; антипсихотики, такие как арипипразол, клозапин, галоперидол, оланзапин, кветиапин, рисперидон и zipразидон и другие вещества, которые модулируют рецепторы или ферменты таким образом, что эффективность и/или безопасность соединений по изобретению увеличивается и/или нежелательные побочные эффекты уменьшаются. Соединения по изобретению также можно применять в комбинации с иммунотерапией (например, активная иммунизация с помощью Abeta или их частей или пассивная иммунизация гуманизированными антителами анти-Abeta или наночастицами) для лечения вышеупомянутых заболеваний и состояний.

Полезная дозировка составных частей комбинации, упомянутых выше, составляет от 1/5 обычно рекомендованной наименьшей дозы до 1/1 рекомендованной дозы.

Поэтому в другом аспекте настоящее изобретение относится к применению соединения по изобретению или его фармацевтически приемлемой соли в сочетании с по меньшей мере одним из активных веществ, описанных выше, в виде составной части комбинации, для получения фармацевтической композиции, которая подходит для лечения или профилактики заболеваний или состояний, на которые могут влиять ингибиторы фосфодиэстеразы 2. Это предпочтительно патологии, связанные с гиперактивностью PDE2 и/или гипофункцией cAMP и/или cGMP, в частности с одним из вышеуказанных заболеваний или состояний, самым особым образом продромальной и лёгкой-умеренной степени выраженности болезни Альцгеймера и когнитивных нарушений, связанных с шизофренией.

Использование соединения по изобретению в сочетании с другим активным веществом может происходить одновременно или в шахматном порядке, но особенно в течение короткого промежутка времени. Если они вводятся одновременно, два активных вещества даются пациенту вместе; в то время как если они используются в шахматном порядке, два активных вещества даются пациенту в течение времени, меньшего или равного 12 часам, но особенно меньшего или равного 6 часам.

Следовательно, в другом аспекте данное изобретение относится к фармацевтической композиции, которая включает соединение по изобретению или его фармацевтически приемлемую соль и по меньшей мере одно из активных веществ, описанных выше в составных частях комбинации, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

Соединение по изобретению может одновременно присутствовать вместе в одной композиции, например таблетке или капсуле, или отдельно в двух идентичных или разных составах, например, в виде так называемого набора компонентов.

Примеры

Следующие примеры предназначены для иллюстрации изобретения без ограничения его объема.

Химическое производство

Сокращения:

	ACN	ацетонитрил
	APCI	химическая ионизация при атмосферном давлении
	д	день
	ЦГ	циклогексан
5	ДХМ	дихлорметан
	ДИЭА	диизопропилэтиламин
	ДМФА	диметилформамид
	ESI	электрораспылительная ионизация (в МС)
	EtOAc	этилацетат
10	EtOH	этанол
	Прим.	пример
	ГХ	газовая хроматография
	ГХ-МС	газовая хроматография - масс-спектрометрия
	ч	час(ы)
15	НАТУ	гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония
	HCl	соляная кислота
	ВЭЖХ	высокоэффективная жидкостная хроматография
	ВЭЖХ-МС	высокоэффективная жидкостная хроматография-масс-
20		спектрометрия
	ЖХ	жидкостная хроматография
	ЖХ-МС	жидкостная хроматография – масс-спектрометрия
	М	молярный (моль/л)
	MeOH	метиловый спирт
25	мин	минута(ы)
	МС	масс-спектрометрия
	NaOH	гидроксид натрия
	NMP	1-метил-2-пирролидинон
	NOE	ядерный эффект Оверхаузера
30	ПЭ	петролейный эфир
	к.т.	комнатная температура
	R _t	время удержания (в ВЭЖХ)

НАТУ гексафторфосфат 3-оксида 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-1,2,3-триазоло[4,5-*b*]пиридиния

ТВТУ гексафторфосфат О-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония

5 ТЭА триэтиламин

ТФУ трифторуксусная кислота

ТГФ тетрагидрофуран

ТСХ тонкослойная хроматография

СВЭЖХ - МС сверхэффективная жидкостная хроматография -

10 масс-спектрометрия

Аналитические методы:

СВЭЖХ-МС, ВЭЖХ-МС, ЖХ-МС:

Метод 1:

Инструмент: ЖХ/МС ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD,

15 одноквадрупольный MSQ

Колонка: Synergi Hydro RP100A, 2,5 мкм, 3 x 50 мм

Подвижная фаза: А = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 10 mM

В = CH₃CN 90% + H₂O 10% + NH₄COOH 10 mM

Время [мин]	%А	%В	Скорость потока [мл/мин]
0.00	100	0	1.2
0.50	100	0	1.2
6.50	0	100	1.2
7.50	0	100	1.2
8.00	100	0	1.2
9.00	100	0	1.2

20 Детектирование: УФ 254 нм

Детектирование: Finnigan MSQ, одноквадрупольный

Источник ионов: АРСІ+/АРСІ-

Диапазон развёртки: 100-900 а.е.м.

Метод 2:

25 Инструмент: ЖХ/МС Waters Acquity UPLC System DAD,

одноквадрупольный SQD

Колонка: ВЕН С18 1.7 мкм 2.1 x 50 мм, Темп 35 °С

Подвижная фаза: А = H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄COOH 5 mM

B = CH₃CN 90% + H₂O 10%

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	100	0	0.7
1.20	0	100	0.7
1.45	0	100	0.7
1.55	100	0	0.7
1.75	100	0	0.7

Детектирование: УФ 254 нм

Детектирование: SQD, одноквадрупольный

5 Источник ионов: ES+/ ES -

Диапазон развёртки: 90-900 а.е.м.

Метод 3:

Инструмент: ЖХ/МС Waters Alliance 2695 HPLC System DAD,
Quattro Micro, трёхквадрупольный

10 Колонка: Atlantis dC18 5мкм 4,6 x 50 мм, Темп 35°C

Подвижная фаза: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%

B = CH₃CN 90% + 10% H₂O

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	100	0	1.3
0.70	100	0	1.3
4.50	0	100	1.3
5.80	0	100	1.3
6.00	100	0	1.3

Детектирование: УФ 254 нм

15 Детектирование: Quattro Micro, трёхквадрупольный

Источник ионов: ES+

Диапазон развёртки: 90-1000 а.е.м.

Метод 4:

Инструмент: ЖХ/МС Waters Alliance 2695 HPLC System DAD,
20 Quattro Micro, трёхквадрупольный

Колонка: XBridge Phenyl 3.5 мкм 3x 30 мм, Темп 35°C

Подвижная фаза: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄HCO₃ 5 mM

B = CH₃CN 90% + 10% H₂O

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	100	0	1.3
4.50	0	100	1.3

5.80	0	100	1.3
6.00	100	0	1.3

Детектирование: УФ 254 нм

Детектирование: Quattro Micro, трёхквadrupольный

Источник ионов: ES+

5 Диапазон развёртки: 90-1000 а.е.м.

Метод 5:

Инструмент: ЖХ/MC Waters Acquity UPLC System DAD, SQD,
одноквadrupольный

Колонка: BEH C18 1.7 мкм 2.1 x 50 мм, Темп 35 °C

10 Подвижная фаза: A = H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄HCO₃ 5 mM
B = CH₃CN 90% + H₂O 10%

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	100	0	0.70
1.20	100	0	0.70
1.45	0	100	0.70
1.55	0	100	0.70
1.75	100	0	0.70

Детектирование: УФ 254 нм

Детектирование: SQD, одноквadrupольный

15 Источник ионов: ES+/ ES -

Диапазон развёртки: 90-900 а.е.м.

Метод 6:

Инструмент: ЖХ/MC Waters Acquity System DAD, SQD,
одноквadrupольный

20 Колонка: XBridge C18 2.5 мкм 3.0 x 30 мм, Темп 60 °C

Подвижная фаза: A = H₂O + ТФУ 0.1%

B = CH₃CN

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	98	2	1.5
1.3	1	99	1.5
1.5	1	99	1.5
1.6	98	2	1.5

Метод 7:

Инструмент: ЖХ/МС Waters Acquity System DAD, SQD,
одноквадрупольный

Колонка: XBridge C18 2.5 мкм 3.0 x 30 мм, Темп 60 °C

Подвижная фаза: A = H₂O + NH₄OH 0.1%

5 B = CH₃CN

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	95	5	1.5
1.3	1	99	1.5
1.5	1	99	1.5
1.6	95	5	1.5

Метод 8:

Инструмент: ЖХ/МС Agilent 1100 System DAD

Колонка: Sunfire C18 2.5 мкм 3.0 x 30 мм, Темп 60 °C

10 Подвижная фаза: A = H₂O + ТФУ 0.1%

B = CH₃CN

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	98	2.0	2.0
1.2	0.0	100	2.0
1.4	0.0	100	2.0

Метод 10:

Инструмент: ЖХ/МС ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQFleet

15 Ион Трап

Колонка: Xselect CSH, 2.5 мкм, 4,6 x 50 мм

Подвижная фаза: A = H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%

B = CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%

Время [мин]	%A	%B	Скорость потока [мл/мин]
0.00	100	0	1.4
4.00	0	100	1.4
5.30	0	100	1.4
5.50	100	0	1.4
6.00	100	0	1.4

20 Детектирование: УФ 254 нм

Детектирование: Finnigan Fleet, Ion Trap

Источник ионов: ES+

Диапазон развёртки: 100-900 а.е.м.

Метод ГХ/МСМетод 9:

Инструмент: ГХ/МС Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ
 II MS, одноквадрупольный

5 Колонка: Agilent DB-5MS, 25 м x 0.25мм x 0.25 мкм
 Газ-носитель: Гелий, 1 мл/мин, постоянный поток
 Программа нагрева: 50 °С, до 100 °С при 10 °С/мин, до 200 °С при 20 °С/мин, до 320 °С при 30 °С/мин (держать 10 мин).

10 Детектирование: DSQ II MS, одноквадрупольный
 Источник ионов: EI
 Диапазон развёртки: 50- 450 а.е.м.

Методы хиральной ВЭЖХ:

Инструмент: ВЭЖХ Agilent 1100 (оборудованный DAD; УФ
 Детектирование: 230 нм); скорость потока: 1 мл/мин; температура колонки:
 15 25°С.

Метод C1

Колонка: Daicel Chiralpack AD-H; элюент: гексан:изопропанол=70:30

Метод C2

Колонка: Daicel Chiralpack AD-H; элюент: гексан:изопропанол=60:40

Метод C3

Колонка: Daicel Chiralpack AD-H; элюент: гексан:изопропанол=80:20

Метод C4

Колонка: Daicel Chiralcel OJ-H; элюент: гексан:EtOH=80:20

Метод C5

25 Колонка: Daicel Chiralcel OJ-H; элюент: гексан:EtOH=85:15

Метод C6

Колонка: Daicel Chiralcel OJ-H; элюент: гексан:EtOH=70:30

Метод C7

Колонка: Daicel Chiralcel AS-H; элюент: гексан:EtOH=75:25

30 ЯМР оборудование:

Спектры ¹H ЯМР регистрировали на приборе Bruker Avance III (500 МГц) или Varian 400 (400 МГц) или Varian Mercury (300 МГц) с применением дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO-d₆) в качестве растворителя с

тетраметилсиланом (ТМС) и пика остаточного растворителя в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги выражены в значениях δ (м.д.) по отношению к ТМС.

Очистка:

- 5 Наиболее подходящими способами очистки, применяемыми для очистки соединений по настоящему изобретению, являются флеш-хроматография на прямой фазе с силикагелем и хроматография на обращенной фазе, если специально не указано иное.

Общий комментарий относительно представления структур

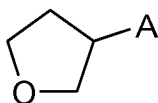
- 10 Соединения со стереогенным центром (центрами): структуры, изображенные в экспериментальном разделе, не обязательно будут показывать все стереохимические возможности соединений, а только одну.

- Структурное представление соединений в экспериментальном разделе покажет стереохимическую связь только в том случае, когда известна абсолютная стереохимия.
- 15

- Структурное представление соединений в экспериментальном разделе с неизвестной абсолютной стереохимией покажет лежащую в одной плоскости связь плюс дополнительный комментарий, который указывает, является ли описанное соединение рацемической смесью, одним стереоизомером и, где применимо, относительную стереохимию.
- 20

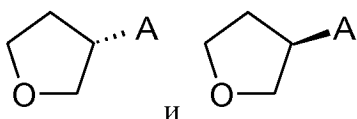
Ниже приводятся два примера.

Пример 1: Представленная химическая структура изображается как:

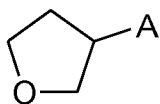
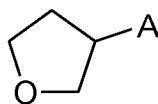


Рацемическая смесь

- 25 Добавленный термин рацемическая смесь указывает на два стереохимических варианта, и, таким образом, полученные соединения представляют собой смесь:



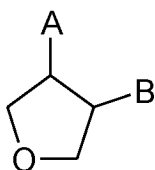
- Когда рацемические смеси вышеуказанных структур разделены, отдельные стереоизомеры изображаются как:
- 30

**Отдельный стереоизомер а****Отдельный стереоизомер b**

Добавленный термин ‘отдельный стереоизомер’ и лежащая в одной плоскости связь показывают, что абсолютная конфигурация неизвестна.

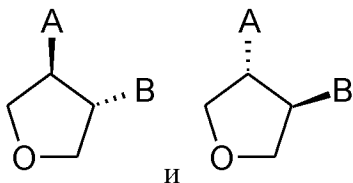
- 5 Отдельный стереоизомер а относится к первому элюирующему изомеру при выполнении хиральной ВЭЖХ, отдельный стереоизомер b относится ко второму элюирующему изомеру при выполнении хиральной ВЭЖХ.

Пример 2: Представленная химическая структура изображается как:



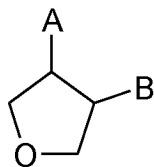
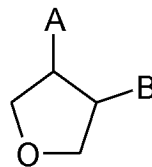
- 10 **ТРАНС-рацемическая смесь**

Добавленный термин ‘ТРАНС- рацемическая смесь’ указывает на два стереохимических варианта, и, таким образом, полученные соединения представляют собой смесь:



- 15 Те же принципы применяются к ‘ЦИС-рацемической смеси’.

Когда рацемические смеси вышеуказанных структур разделены, отдельные стереоизомеры изображаются как:

**ТРАНС-отдельный стереоизомер а****ТРАНС-отдельный стереоизомер b**

- 20 Добавленный термин ‘ТРАНС-отдельный стереоизомер’ указывает на известную относительную конфигурацию (транс) и лежащая в одной плоскости связь указывает на неизвестную абсолютную конфигурацию.

Те же принципы применяются к ‘ЦИС-отдельному стереоизомеру’.

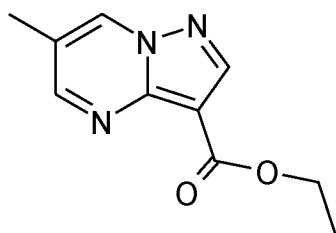
Отдельный стереоизомер а относится к первому элюирующему изомеру при выполнении хиральной ВЭЖХ, отдельный стереоизомер b относится ко второму элюирующему изомеру при выполнении хиральной ВЭЖХ.

Экспериментальный раздел

- 5 Следующие промежуточные соединения и примеры предназначены для иллюстрации изобретения, без изменения его объема.

Промежуточные соединения

Промежуточное соединение 1:

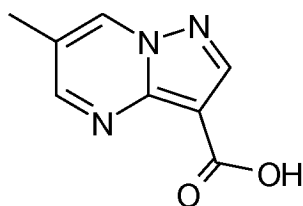


- 10 К раствору 3-амино-4-карбэтоксипиразола (4 г, 25.27 ммоль) в абсолютном EtOH (40 мл) добавляли 1,1,3,3-тетраэтокси-2-метилпропан (6.34 г, 26.53 ммоль), и затем 13.90 мл 1М раствора HCl в диоксане. Смесь нагревали при 80 °C в течение ночи. Растворители упаривали, затем добавляли ДХМ и воду. Фазы разделяли, органические вещества промывали насыщенным раствором NaCl,
- 15 сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 5.17 г указанного в заголовке соединения

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.73$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 206$ ($M+H$)⁺

Промежуточное соединение 2



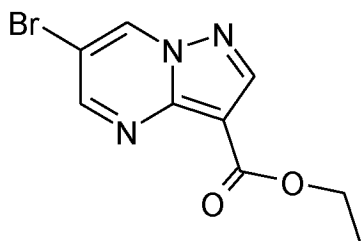
- 20 Промежуточное соединение 1 (5 г) растворяли в смеси ТГФ/вода (1:1, 100 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Полученную суспензию разбавляли водой и добавляли 70 мл EtOAc. Фазы разделяли, водные фазы обрабатывали 4 н. раствором HCl (приблизительно 20
- 25 мл). Образовалось белое твердое вещество. Смесь охлаждали при 0°C, затем

образованное белое твердое вещество собирали фильтрацией и сушили в вакууме при 65°C с получением 3.50 г указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 1.62$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 178$ ($M+H$)⁺

5 Промежуточное соединение 3:

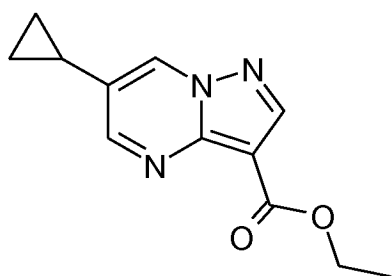


К раствору 2-броммалональдегида (9.73 г; 64 ммоль) в EtOH (100 мл) при 70 °C добавляли 3-амино-4-карбэтоксипиразол (10 г, 64 ммоль) и AcOH (100 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Растворители упаривали, остаток обрабатывали ДХМ (100 мл) и 1 н. раствором NaOH (100 мл). Фазы разделяли, органические вещества промывали насыщенным раствором NaCl, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент 10:1 ПЭ/EtOAc) с получением 15 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

15 ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.98$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 271$ ($M+H$)⁺

Промежуточное соединение 4:



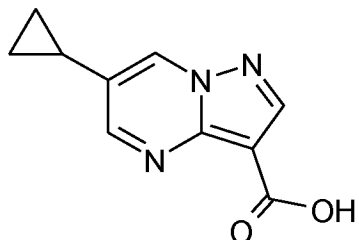
Промежуточное соединение 3 (5 г, 18.5 ммоль) суспендировали в сухом толуоле (50 мл) и добавляли 5 мл воды. К этой смеси добавляли циклопропилтрифторборат калия (4 г, 28 ммоль), и затем 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диизопропокси 1,1'-бифенил (0.864 г, 1,85 ммоль), ацетат палладия (0.208 г, 0.93 ммоль) и карбонат калия (7.7 г, 55 ммоль). Смесь нагревали с обратным холодильником при 130°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали

AcOEt и затем EtOH. Растворитель упаривали в вакууме, и сырой продукт применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.9$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 232$ ($M+H$)⁺

5 Промежуточное соединение 5:

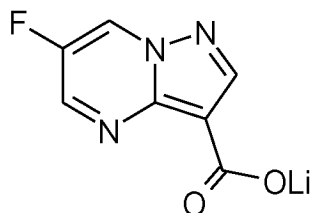


Промежуточное соединение 4 (4 г, 17.5 ммоль) суспендировали в 50 мл EtOH, 8 мл 4 н. NaOH и 30 мл воды, и перемешивали в течение ночи. EtOH упаривали и добавляли 4 н. раствор HCl. Твердое вещество отфильтровывали,
10 промывали водой и сушили в вакууме при 70°C в течение ночи с получением 3.6 г указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (Метод 3): $R_t = 2.75$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 204$ ($M+H$)⁺

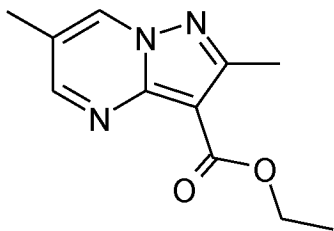
Промежуточное соединение 6:



15 Промежуточное соединение 6 получали, как описано в WO 2010/007074, исходя из коммерчески доступного (Z) 3-(диэтиламино)-2-фторпроп-2-енала (1.34 мл, 9.0 ммоль) и 3-амино-4-карбэтоксипиразола (2.1 г, 13.6 ммоль) с получением 0.53 г указанного в заголовке соединения.

20 ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ м.д. 1.44-1.39 (t, 3H), 4.47-4.40 (q 2H) 8.57 (s, 1H) 8.7 (m, 1H), 8.8 (d, 1H)

Промежуточное соединение 7:



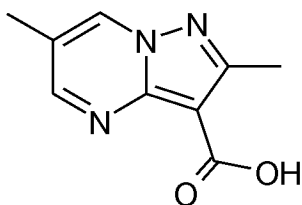
К раствору этилового эфира 5-амино-3-метил-1H-пиразол-4-карбоновой кислоты (1 г, 5.91 ммоль) в абсолютном EtOH (25 мл) добавляли 1,1,3,3-тетраэтокси-2-метилпропан (1.4 г, 6.2 ммоль), и затем 1.63 мл 4 н. раствора HCl в диоксане. Смесь нагревали при 80°C в течение 5 часов, оставляли при комнатной температуре на ночь и затем растворители упаривали до высыхания. Полученное фиолетовое твердое вещество растворяли в ДХМ, добавляли воду и фазы разделяли.

Органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 1.26 г указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.79$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 224$ ($M+H$)⁺

Промежуточное соединение 8:

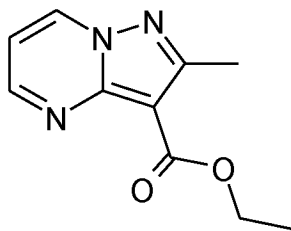


К раствору промежуточного соединения 7 (1.26 г, 5.75 ммоль) в ТГФ (25мл) и воде (25мл) добавляли 1.5мл 1 н. раствора гидроксида натрия и смесь нагревали при 60°C в течение 2 часов. Растворитель упаривали, добавляли воду и 30 мл 12 н. раствора HCl до значения pH 2. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили при 70°C в вакууме с получением 0.9 г указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.27$ мин

МС (APCI): $m/z = 192$ ($M+H$)⁺

Промежуточное соединение 9:



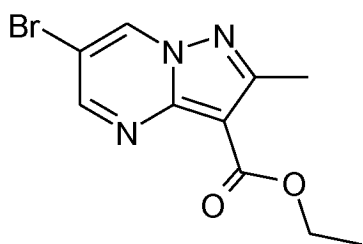
К раствору этилового эфира 5-амино-3-метил-1Н-пиразол-4-карбоновой кислоты (4 г, 23.64 ммоль) в абсолютном EtOH (80 мл) добавляли 1,1,3,3-тетраэтоксипропан (5.96 мл, 23.64 ммоль) и 5.9 мл 4 н. раствора HCl в диоксане.

- 5 Полученную смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов. Растворители упаривали, остаток разбавляли ДХМ и водой. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (3.6 г)

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 263$ мин

10 МС (APCI): $m/z = 206 (M+H)^+$

Промежуточное соединение 10:



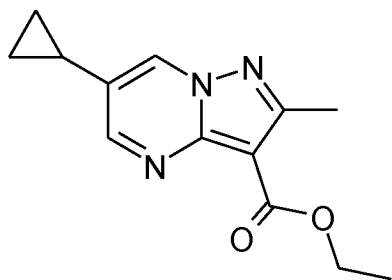
- 15 К раствору промежуточного соединения 9 (3.6 г, 17.54 ммоль) в AcOH (70 мл) по каплям добавляли бром (2.26 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем осторожно выливали в 500 мл воды и экстрагировали EtOAc (3x100 мл). Органические фазы собирали и промывали 100 мл 5% раствора $Na_2S_2O_3$ и затем 100 мл насыщенного раствора NaCl, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме.

- 20 Сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: ДХМ/EtOAc; градиент от 100% до 70%) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (2.1 г)

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 3.52$ мин

МС (APCI): $m/z = 284 (M+H)^+$

Промежуточное соединение 11:

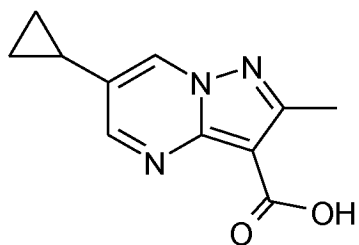


К раствору промежуточного соединения 10 (2.05 г, 7.22 ммоль) в толуоле (40 мл) добавляли воду (4мл), и затем циклопропилтрифторборат калия (1.6 г, 10.82 ммоль), ацетат палладия (II) (0.08 г, 0.36 ммоль), дициклогексилфосфино-2',6'-ди-*и*-пропокси-ди-1,1'-бифенил (RUPHOS, 0.34 г, 0.72 ммоль) и карбонат калия (3 г, 21.65 ммоль). Смесь нагревали при 130°C в течение 3 часов, затем охлаждали до комнатной температуры, фильтровали через целит и промывали AcOEt. Органический слой сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1.5 г), применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.92$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 246$ (M+H)⁺

Промежуточное соединение 12:

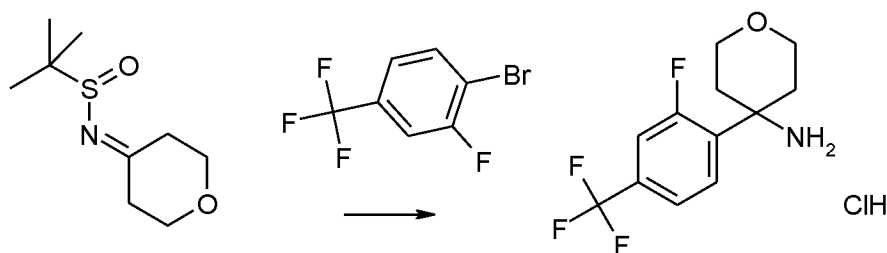


К раствору промежуточного соединения 11 (1.5 г, 6.2 ммоль) в абсолютном EtOH (30 мл) добавляли воду (10 мл), и затем 7.7 мл 8 н. раствора NaOH. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, затем растворитель упаривали и добавляли 4 н. раствора HCl до значения pH=1. Твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили в вакууме при 70°C в течение ночи (1.5 г).

ЖХ-МС (Метод 1): $R_t = 0.6$ мин

МС (APCI): $m/z = 218$ (M+H)⁺

Промежуточное соединение 13:



К раствору 4-бром-3-фторбензотрифторида (585 мг, 2.36 ммоль) в 15 мл ТГФ, который перемешивали при -75°C в атмосфере азота, по каплям добавляли 1,53 мл (2.6 ммоль) 1.7М раствора *трет*-бутиллития в пентане. Реакционную смесь перемешивали при -60°C в течение 15 минут, затем по каплям добавляли

раствор (тетрагидропиран-4-илиден)-амида 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (400 мг, 1.97 ммоль; получали, как описано в литературе: WO2005/87751 A2) в 10 мл ТГФ. Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 1 часа. Добавляли

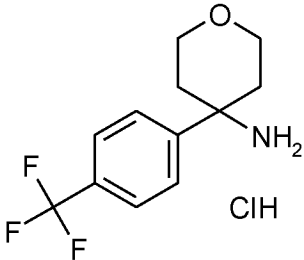
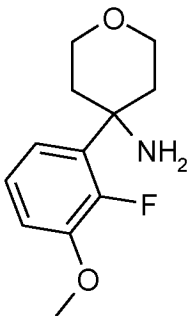
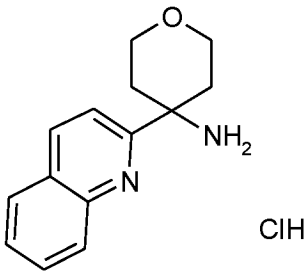
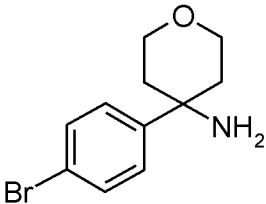
насыщенный раствор хлорида аммония и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Органические фазы собирали, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: циклогексан/АсОEt; градиент от 12 % до 100% АсОEt). Полученное масло разбавляли в 2 мл 1,4-диоксана, добавляли 0.4 мл 4 М раствора соляной кислоты в 1,4-диоксане, реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали в вакууме с получением 100 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

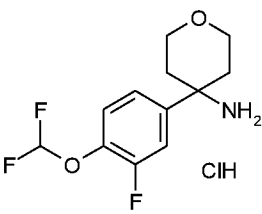
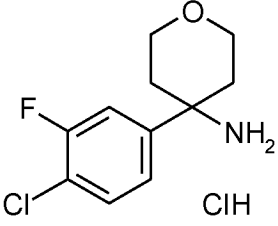
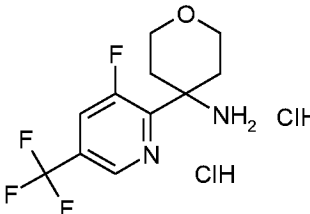
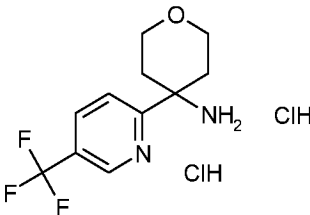
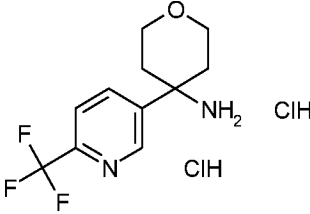
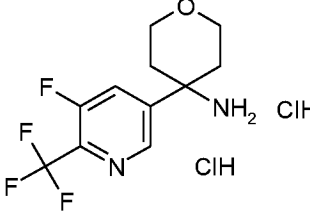
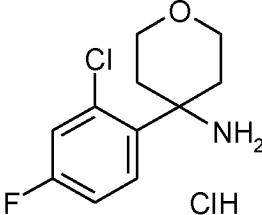
ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 0.90$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 264$ ($M+H$)⁺

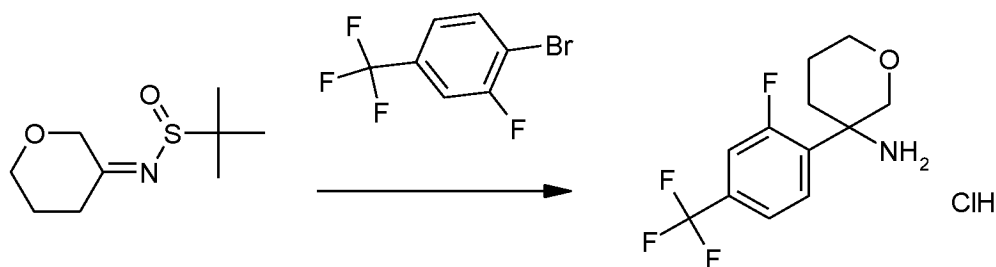
Следующие аминные промежуточные соединения получали по аналогии с промежуточным соединением 13, исходя из соответствующего коммерчески доступного бромарильного/гетероарильного или йодарильного/гетероарильного производного:

Исходное соединение	Аминное промежуточное соединение		МС m/z	R_t (мин)	Метод
4-хлор-2-фтор-йодбензол	14		230, 232 ($M+H$) ⁺	0.79	Метод 2

Исходное соединение	Аминное промежуточное соединение		МС m/z	R _t (мин)	Метод
4-йод-бензотрифторид	15	 ClH	246 (M+H) ⁺	0.66	Метод 2
-	16 Коммерчески доступное от ENAMINE-BB (Кат. номер EN300-185595)	 ClH	-	-	-
2-бромхинолин	17	 ClH	229 (M+H) ⁺	0.69	Метод 2
-	18 Коммерчески доступное от ENAMINE-BB (Кат. номер EN300-50665)	 Br	-	-	-

Исходное соединение	Аминное промежуточное соединение		МС m/z	R ₁ (мин)	Метод
4-бром-1-(диформетокси)-2-фторбензол	19		262 (M+H)+	0.68	Метод 2
4-хлор-3-фтор-йодбензол	20		230, 232 (M+H)+	0.77	Метод 2
2-бром-3-фтор-5-(триформетил)пиридин	21		265 (M+H)+	0.83	Метод 2
2-йод-5-(трифторметил)пиридин	22		247 (M+H)+	0.75	Метод 2
5-йод-2-(трифторметил)пиридин	23		247 (M+H)+	0.71	Метод 2
5-бром-3-фтор-2-(трифторметил)пиридин	24		265 (M+H)+	0.81	Метод 2
2-хлор-4-фтор-йодбензол	25		230, 232 (M+H)+	0.59	Метод 2

Промежуточное соединение 26:



Промежуточное соединение 26 получали, как описано для Промежуточного соединения 13, исходя из коммерчески доступного 4-бром-3-фторбензотрифторида (560 мг, 2.30 ммоль) и [дигидропиран-(3Z)-илиден]-амида 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты (390 мг, 1.92 ммоль; получали по аналогии с (тетрагидропиран-4-илиден)-амидом 2-метилпропан-2-сульфиновой кислоты, описаным в WO2005/87751 A2) с получением 120 мг указанного в заголовке соединения, в виде рацемической смеси.

ЖХ-МС (Метод 2): $R_t = 1.00$ мин

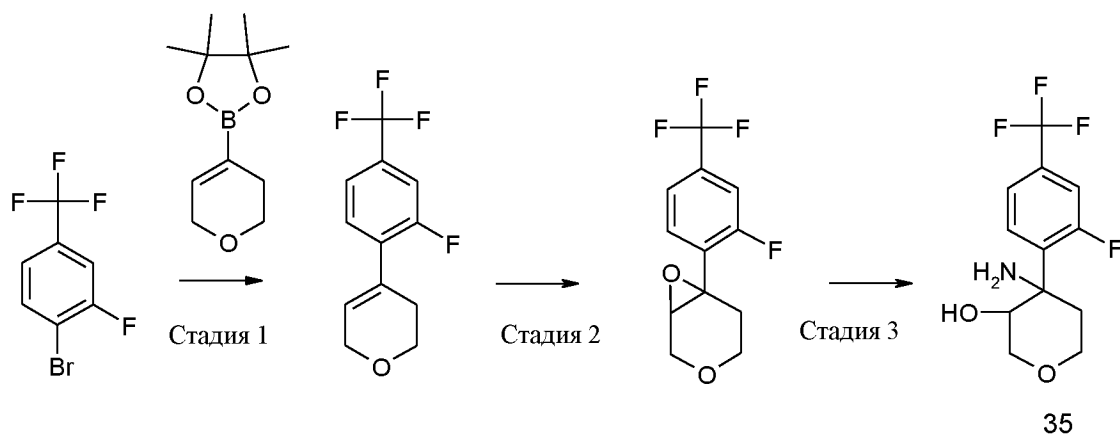
МС (ESI полож): $m/z = 264$ ($M+H$)⁺

Следующие аминные промежуточные соединения получали по аналогии с промежуточным соединением 26, исходя из соответствующего коммерчески доступного бромарильного производного:

Исходное соединение	Аминное промежуточное соединение		МС m/z	R_t (мин)	Метод
4-бром-бензотрифторид	27 Рацемическая смесь		246 ($M+H$) ⁺	0.92	Метод 2
1-бром-4-(трифторметокси)бензол	28 Рацемическая смесь		262 ($M+H$) ⁺	0.95	Метод 2

2-бром-3-фтор-5-(трифторметил) пиридин	32 Рацемическая смесь		251 (M+H) ⁺	0.76	Метод 2
5-йод-2-(трифторметил) пиридин	33 Рацемическая смесь		233 (M+H) ⁺	0.68	Метод 2
2-йод-5-(трифторметил) пиридин	34 Рацемическая смесь		233 (M+H) ⁺	0.70	Метод 2

Промежуточное соединение 35:



Стадия 1:

- 5 Сложный пинаколовый эфир 3,6-дигидро-2H-пиран-4-бориновой кислоты (5.62 г, 26.75 ммоль), 4-бром-3-фторбензотрифтормид (5.00 г, 20.58 ммоль), карбонат калия (8.53 г, 61.73 ммоль) и 1,1'-
- 10 бис(дифенилфосфино)ферроцендихлорпалладий (II) (753 мг, 1.03 ммоль) суспендировали в 50 мл 1,4-диоксана и 10 мл воды. Реакционную смесь нагревали с обратным холодильником в течение 3 часов, растворители упаривали и сырой продукт экстрагировали этилацетатом (50 мл) и водой (50

мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: циклогексан/АсОEt; градиент от 40 % до 100% АсОEt) с получением 4.0 г указанного в заголовке соединения, как чистого масла.

5 ГХ-МС (Метод 9): $R_t = 7.76$ мин

МС: $m/z = 246$ (M)⁺

Стадия 2:

К раствору 4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3,6-дигидро-2Н-пирана (полученного как описано на Стадии 1; 7.0 г, 25.18 ммоль) в 150 мл
10 дихлорметана, который перемешивали при 0°C, добавляли порционно 3-хлорпероксибензойную кислоту (11.3 г, 50.37 ммоль). Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и образовавшийся осадок отфильтровывали. Органический раствор промывали дважды водным насыщенным раствором
15 карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: циклогексан/АсОEt; градиент от 50 % до 100% АсОEt) с получением 4.2 г указанного в заголовке соединения.

ГХ-МС (Метод 9): $R_t = 7.68$ мин

20 МС: $m/z = 262$ (M)⁺

Стадия 3:

К раствору 6-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3,7-диокса-бицикло[4.1.0]гептана (полученного как описано на Стадии 2; 1.64 г, 6.25 ммоль) в 10 мл ацетонитрила, который перемешивали в атмосфере азота при -45°C, по
25 каплям добавляли трифторметансульфовую кислоту (1.88 г, 12.5 ммоль). Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 2.5 часов. Добавляли 10 мл воды, нагревали реакционную смесь до 100°C и дистиллировали ацетонитрил. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 5 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и
30 перемешивали в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и фазы разделяли. Водную фазу обрабатывали 4М раствором NaOH до основного значения pH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 290 мг конечного

соединения (неочищенное бесцветное масло), 4-амино-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидропиран-3-ола, в виде рацемической смеси (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 85:15, определенное по ЯМР).

Сырой продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

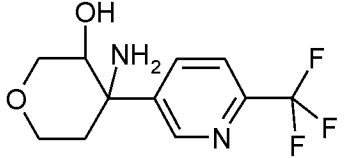
ЖХ-МС (МЕТОД 2): $R_t = 0.77$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 280$ (M+H)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.59 – 7.47 (m, 3H), 4.74 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 4.04 (dd, J = 11.7, 1.5 Гц, 1H), 3.90 (ddd, J = 12.5, 11.0, 2.0 Гц, 1H), 3.74 (d, J = 5.8 Гц, 1H), 3.67 (dd, J = 11.1, 4.1 Гц, 1H), 3.56 – 3.51 (m, 1H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.09 (br s, 1H), 1.56 (m, 1H).

NOE: 2.09 (NH₂): 3.74; 4.04. 4.74 (OH): 3.55; 2.45

Следующее аминокислотное промежуточное соединение получали по аналогии с Промежуточным соединением 34, исходя из соответствующего коммерчески доступного бромгетероарильного производного:

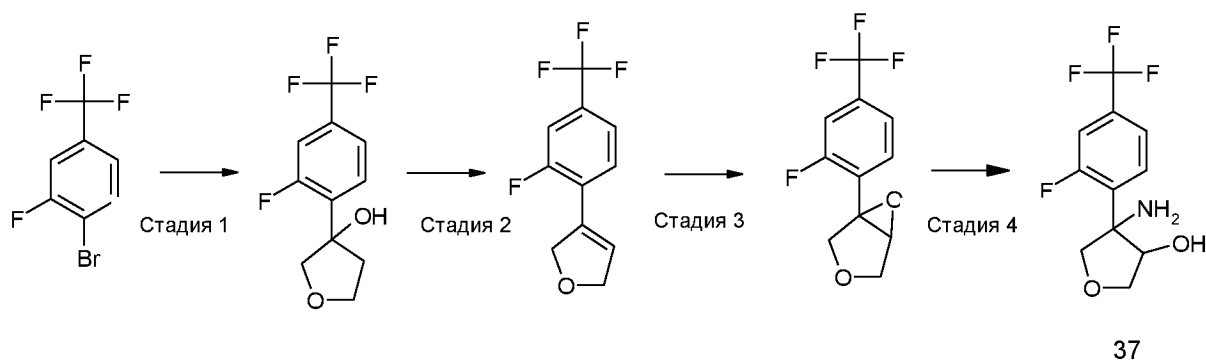
Исходное соединение	Амино-спиртовое промежуточное соединение		МС m/z	R_t (мин)	Метод
5-бром-2-(трифторметил)пиридин	36 ТРАНС рацемат		263 (M+H) ⁺	0.90	Метод 1

Относительная стереохимия промежуточного соединения 36, установленная с помощью ЯМР и NOE:

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.87 (d, J = 2.3 Гц, 1H, 13), 8.10 (ddd, J = 8.3, 2.4, 0.8 Гц, 1H), 7.81 (dd, J = 8.3, 0.8 Гц, 1H), 4.78 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 4.05 (dd, J = 11.6, 1.5 Гц, 1H), 3.91 (td, J = 11.7, 2.3 Гц, 1H), 3.68 (ddd, J = 11.1, 4.9, 2.2 Гц, 1H), 3.56 (dd, J = 11.7, 2.4 Гц, 1H), 3.47 (d, J = 5.9 Гц, 1H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.12 (s, 2H), 1.49 (dd, J = 13.1, 1.9 Гц, 1H).

NOE: 2.12 (NH₂): 3.47; 3.91; 4.05. 4.78 (OH): 3.56; 2.48

Промежуточное соединение 37



Стадия 1:

Трет-бутиллитий (21.8 мл, 1.7М в пентане, 37.0 ммоль) по каплям добавляли к 4-бром-3-фторбензотрифториду (5.00 г, 20.58 ммоль) в ТГФ (50 мл) при -70°C. По истечении 1 часа, по каплям добавляли 3-оксотетрагидрофуран (1.78 г, 20.58 ммоль) в ТГФ. Реакционную смесь нагревали до -10 °С и гасили насыщенным раствором NH₄Cl. Добавляли этилацетат, отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: циклогексан/АсОEt; градиент от 0 % до 80% АсОEt) с получением 1.6 г 3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидрофуран-ола.

ГХ-МС (Метод 9): R_t = 7.58 мин

МС: m/z = 250 (M)⁺

Стадия 2:

Моногидрат *n*-толуолсульфоновой кислоты (1.75 г, 9.19 ммоль) добавляли к 3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидрофуранолу (полученному, как описано на Стадии 1; 2.3 г, 9.19 ммоль) в толуоле (20 мл). После кипячения с обратным холодильником в течение 1 часа, упаривали летучие вещества, добавляли ДХМ и воду, отделяли органический слой, сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением 2.0 г (содержание 77%) неочищенного продукта 3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-2,5-дигидрофурана, который применяли без дополнительной очистки.

ГХ-МС (Метод 9): R_t = 7.12-7.21 мин

МС: m/z = 232 (M)⁺

Стадия 3:

К раствору 3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-2,5-дигидрофурана (полученного как описано на Стадии 2; 2.0 г, содержание 77%, 6,63 ммоль) в 50 мл дихлорметана, перемешиваемому при 0°C, добавляли порционно 3-

хлорпероксибензойную кислоту (2.63 г, 15,26 ммоль). Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и образовавшийся осадок отфильтровывали. Органический раствор промывали дважды водным насыщенным раствором карбоната калия, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: циклогексан/АсОEt; градиент от 50 % до 100% АсОEt) с получением 1.2 г (содержание 98%) 1-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3,6-диокса-бицикло[3.1.0]гексана.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-*d*₆): δ м.д. 3.91-3.95 (m, 2H), 4.06-4.19 (m, 3H) 7.37 (dd, *J* = 10.2, 1.3 Гц, 1H), δ 7.47 (dd, *J* = 8.4, 1.1 Гц, 1H), 7.59 (m, 1H)

Стадия 4:

К раствору 1-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3,6-диокса-бицикло[3.1.0]гексана (полученного как описано на Стадии 3; 1.20 г, содержание 98%, 4,74 ммоль) в 20 мл ацетонитрила, перемешиваемому в атмосфере азота при -40°C, по каплям добавляли трифторметансульфоновую кислоту (0.84 мл, 9.48 ммоль). Реакционной смеси позволяли достичь комнатной температуры и перемешивали в течение 2.5 часов. Добавляли 20 мл воды, нагревали реакционную смесь до 100°C и дистиллировали ацетонитрил. Реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение 20 часов, затем охлаждали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Разбавляли реакционную смесь дихлорметаном и фазы разделяли. Водную фазу обрабатывали 4М раствором NaOH до основного значения pH и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 200 мг 4-амино-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидрофуран-3-ола, в виде рацемической смеси (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 88/12, определенное по ЯМР).

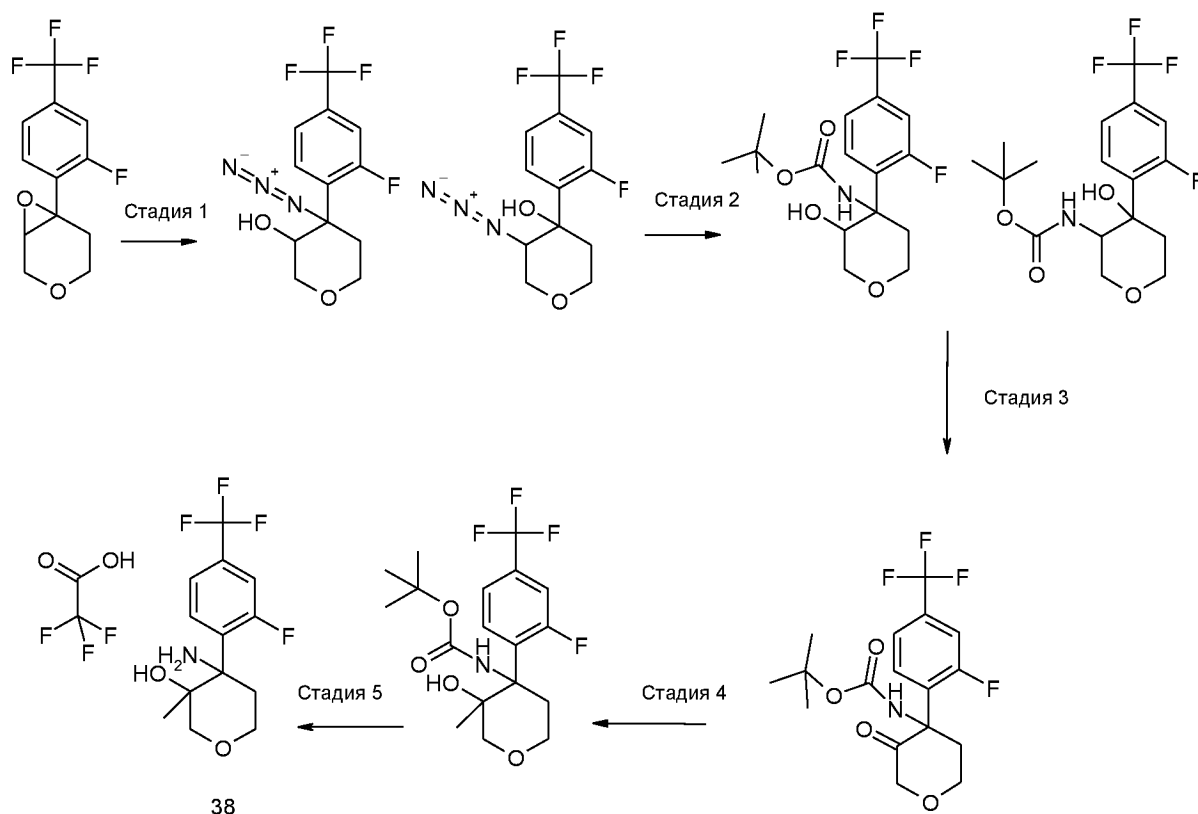
Сырой продукт применяли на следующей стадии без какой-либо дополнительной очистки.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): *R*_t = 2.52-3.04 мин
МС (ESI полож): *m/z* = 266 (M+H)⁺

^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.59 – 7.54 (m, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 2H), 5.08 (d, J = 4.8 Гц, 1H), 4.29 (q, J = 3.8 Гц, 1H), 4.25 (dd, J = 8.8, 3.8 Гц, 1H), 4.14 (d, J = 7.6 Гц, 1H), 3.95 (dd, J = 8.0, 2.2 Гц, 1H), 3.65 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 2.06 (s, 2H).

NOE: 2.06 (NH₂): 3.95; 4.29; 4.25. 5.08 (OH): 4.14; 3.65

5 Промежуточное соединение 38:



Стадия 1:

6-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3,7-диокса-бицикло[4.1.0]гептан

(полученный как описано на Стадии 2 при получении Промежуточного соединения 34; 4.20 г, 16.02 ммоль), азид натрия (2.08 г, 32.04 ммоль) и хлорид аммония (1.72 г, 32.04 ммоль) суспендировали в 50 мл метилового спирта и 10 мл воды. Реакционную смесь перемешивали с обратным холодильником в течение 18 часов. Растворители удаляли, сырой продукт суспендировали в воде и экстрагировали дважды этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 4.70 г конечного соединения в виде смеси желаемого региоизомера 4-азидо-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидропиран-3-ола и нежелательного региоизомера 3-азидо-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидропиран-4-ола в

региоизомерном соотношении 76/24, определенном по ЯМР. Региоизомерную смесь применяли на следующей стадии без отделения.

ГХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 9.57$ мин

МС: $m/z = 248$ (M)⁺

- 5 ^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.72 (d, $J = 7.9$ Гц, 1H), 7.67 – 7.64 (m, 1H), 5.37 (d, $J = 6.0$ Гц, 1H), 3.93 – 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.80 (m, 1H), 3.78 (dd, $J = 12.3, 1.5$ Гц, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 2.65 (ddd, $J = 13.8, 11.9, 4.8$ Гц, 1H), 2.02 – 1.95 (m, 1H).

Стадия 2:

- 10 Смесь 4-азидо-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидропиран-3-ола и 3-азидо-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидропиран-4-ола (полученного как описано на Стадии 1, 2.0 г, 6.55 ммоль), Pd/C (300 мг, 2.82 ммоль) и ди-*трет*-бутилдикарбоната (1.86 г, 8.52 ммоль) суспендировали в 150 мл этилового спирта. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в
- 15 атмосфере водорода (2.5 бар) в течение 1 часа. Реакционную смесь фильтровали на целитовой прокладке и органический раствор концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: циклогексан/АсОEt; градиент от 10 % до 100% АсОEt) с получением 1.75 г
- 20 указанного в заголовке соединения (желтое твердое вещество) в виде смеси желаемого региоизомера *трет*-бутилового эфира [4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты и нежелательного региоизомера *трет*-бутилового эфира [4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]-карбаминовой кислоты в
- 25 региоизомерном соотношении 85/15, определенном по ЯМР. Региоизомерную смесь применяли на следующей стадии без отделения.

ГХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 10.92$ - 10.99 мин

МС: $m/z = 323$ (M)⁺

Стадия 3:

- 30 Смесь *трет*-бутилового эфира [4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты и *трет*-бутилового эфира 4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-гидрокситетрагидропиран-3-ил]-карбаминовой кислоты (полученная как описано на Стадии 2, 3.7 г, 7.30 ммоль) растворяли в 20 мл дихлорметана, порционно добавляли перйодинан Десса-

Мартина (2.18 г, 9.5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном, промывали насыщенным водным раствором бикарбоната, промывали водным насыщенным раствором бисульфита натрия, органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: дихлорметан/АсОEt; градиент от 0% до 70% АсОEt) с получением 2.4 г целевого соединения.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.23-4.83$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 278$ (фрагмент) $(M+H)^+$

Стадия 4:

Трет-бутиловый эфир [4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-оксотетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты (полученный как описано на Стадии 3; 340 мг, 0.9 ммоль) суспендировали в 10 мл сухого ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при -20°C и по каплям добавляли 0.29 мл 3.4М раствора метилмагнийбромида в метилтетрагидрофуране. Реакционную смесь перемешивали при -20°C в течение 1 часа, затем гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония. Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: дихлорметан/АсОEt; градиент от 0% до 30% АсОEt) с получением 200 мг указанного в заголовке соединения, *трет*-бутилового эфира 4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-гидрокси-3-метилтетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты, в виде рацемической смеси (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 82/12, определенное по ЯМР).

ГХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 11.01$ мин

МС: $m/z = 292$ (фрагмент) $(M)^+$

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.58 – 7.53 (m, 1H), 7.52 – 7.48 (m, 1H), 7.45 (d, $J = 12.8$ Гц, 1H), 6.92 (s, 1H), 4.78 (s, 1H), 3.88 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 3.70 (t, $J = 6.7$ Гц, 1H), 3.60 (q, $J = 12.8, 12.2$ Гц, 1H), 3.28 – 3.26 (d, $J = 12.2$ Гц, 1H), 2.88 (t, $J = 11.4$ Гц, 1H), 1.33 (s, 9H), 0.9 (s, 3H).

NOE: 6.92 (NH): 0.90; 3.88. 4.78 (OH): 2.88; 3.27

Стадия 5:

Трет-бутиловый эфир 4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-гидрокси-3-метилтетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты (полученный как описано

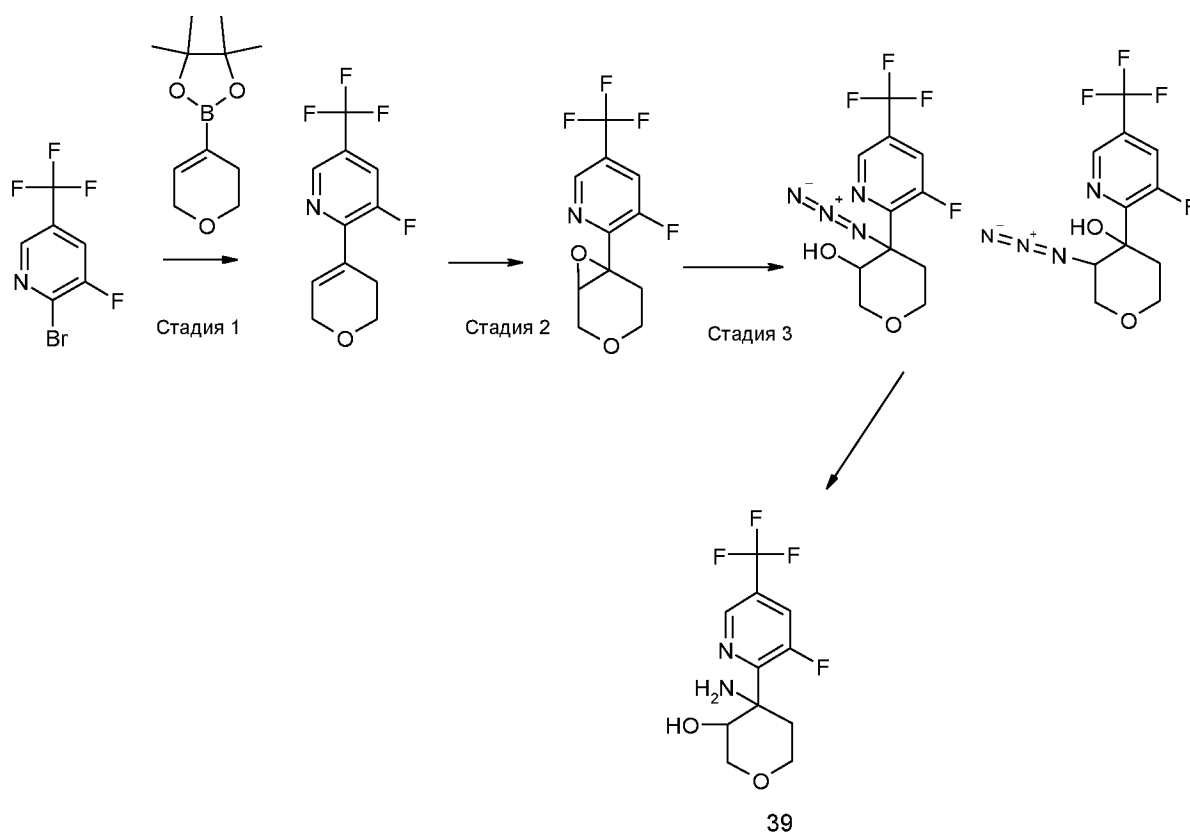
на Стадии 4, в виде предпочтительного диастереоизомера; 200 мг, 0.51 ммоль) растворяли в 5 мл дихлорметана. Добавляли трифторуксусную кислоту (0.39 мл, 5.1 ммоль), перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали дважды этиловым эфиром с получением 198 мг указанного в заголовке соединения, трифторацетат соли 4-амино-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-метилтетрагидропиран-3-ола, в виде рацемической соли (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 85/15, определенное по ЯМР).

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.35$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 294$ ($M+H$)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.61 (s, 3H), 7.96 (t, $J = 8.2$ Гц, 1H), 7.81 (dd, $J = 13.3, 2.0$ Гц, 1H), 7.70 – 7.66 (m, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.98 (ddd, $J = 13.3, 10.7, 2.8$ Гц, 1H), 3.92 – 3.85 (m, 1H), 3.62 (d, $J = 12.6$ Гц, 1H), 3.40-3.38 (d, $J = 12.6$ Гц, 1H), 2.99 (ddd, $J = 14.4, 10.7, 5.2$ Гц, 1H), 1.79 (dt, $J = 14.4, 3.0$ Гц, 1H), 1.11 (d, $J = 1.8$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 39:



Стадия 1:

Стадию 1 выполняли по аналогии со Стадией 1 при получении Промежуточного соединения 35, исходя из 2-бром-3-фтор-5-(трифторметил)пиридина (5 г, 20.49 ммоль) с получением 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-фторметилпиридина (5.7 г).

5 ЖХ-МС (МЕТОД 2): $R_t = 1.17$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 248$ (M+H)⁺

Стадия 2:

Стадию 2 выполняли по аналогии со Стадией 2 при получении Промежуточного соединения 35, исходя из 2-(3,6-дигидро-2Н-пиран-4-ил)-3-фторметилпиридина (5.7 г, 23.06 ммоль) с получением 2-(3,7-диокса-бицикло[4.1.0]гепт-6-ил)-3-фтор-5-трифторметилпиридина (3.25 г).

ЖХ-МС (МЕТОД 2): $R_t = 0.95$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 264$ (M+H)⁺

Стадия 3:

15 Стадию 3 выполняли по аналогии со Стадией 1 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из 2-(3,7-диокса-бицикло[4.1.0]гепт-6-ил)-3-фтор-5-трифторметилпиридина (250 мг, 0.95 ммоль) с получением после очистки флеш-хроматографией (элюент: циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 30% EtOAc), 4-азидо-4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-тетрагидропиран-3-ола (160 мг) в виде основного региоизомера.

ЖХ-МС (МЕТОД 2): $R_t = 1.05$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 307$ (M+H)⁺

1Н ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.90 (dq, J = 2.0, 0.9 Гц, 1H), 8.39 (ddd, J = 11.5, 1.9, 0.7 Гц, 1H), 5.42 (s, 1H), 4.01 (s, 1H), 3.93 – 3.86 (m, 1H), 3.78 – 3.64 (m, 3H), 2.73 (ddd, J = 14.6, 12.6, 4.9 Гц, 1H), 2.02 (dq, J = 14.7, 2.0 Гц, 1H).

25 Также выделяли второстепенный региоизомер, 3-азидо-4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-тетрагидропиран-4-ол (40мг).

ЖХ-МС (МЕТОД 2): $R_t = 1.04$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 307$ (M+H)⁺

30 Стадия 4:

К раствору 4-азидо-4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-тетрагидропиран-3-ола (160 мг, 0.52 ммоль) в 5 мл метилового спирта, который перемешивали в атмосфере азота, добавляли формиат аммония (165 мг, 2.61

ммоль) и цинк (51.2 мг, 0.78 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали. Добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали реакционную смесь дихлорметаном. Органическую фазу отделяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над сульфатом натрия и концентрировали в вакууме с получением 115 мг 4-амино-4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-тетрагидропиран-3-ола, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

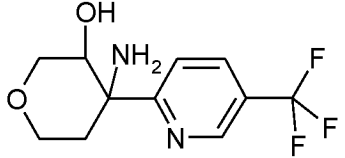
ЖХ-МС (МЕТОД 5): $R_t = 0.71$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 281$ ($M+H$)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.75 (dq, $J = 2.0, 1.0$ Гц, 1H), 8.18 – 8.12 (m, 1H), 4.80 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.01 (dd, $J = 11.7, 1.5$ Гц, 1H), 3.89 – 3.83 (m, 1H), 3.78 (dt, $J = 5.5, 1.9$ Гц, 1H), 3.74 – 3.66 (m, 1H), 3.55 (dd, $J = 11.7, 1.7$ Гц, 1H), 2.71 – 2.61 (m, 1H), 2.09 (s, 2H), 1.65 – 1.58 (m, 1H).

NOE: 2.09 (NH₂): 3.55; 3.70; 3.78 4.80 (OH): 1.61; 3.78

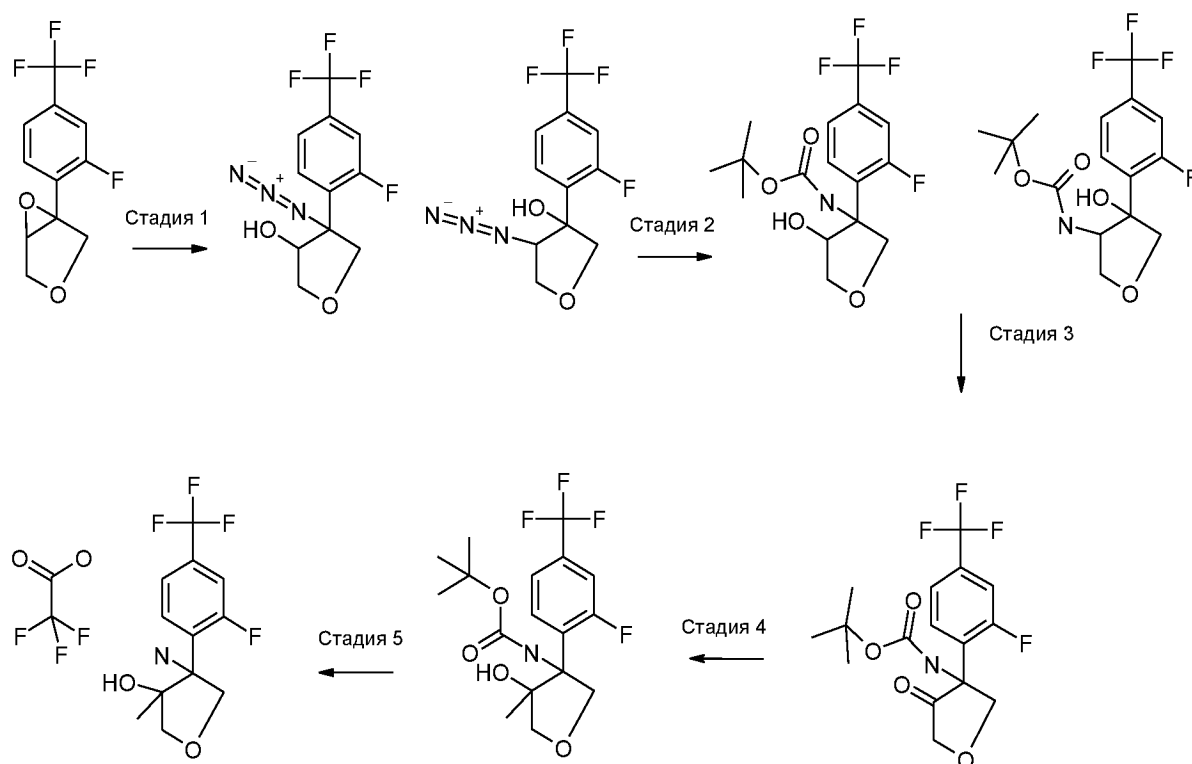
Следующее промежуточное соединение получали по аналогии с Промежуточным соединением 39, исходя из 2-бром-5-трифторметилпиридина.

Исходное соединение	Амино-спиртовое промежуточное соединение		МС m/z	R_t (мин)	Метод
2-бром-5-трифторметилпиридин	40		263	0.68	МЕТОД 2

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.89 (dq, $J = 2.6, 0.9$ Гц, 1H), 8.13 (ddd, $J = 8.4, 2.5, 0.8$ Гц, 1H), 7.69 (dt, $J = 8.4, 0.8$ Гц, 1H), 4.69 (d, $J = 5.6$ Гц, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.4, 1.7$ Гц, 1H), 3.84 (td, $J = 11.3, 2.4$ Гц, 1H), 3.72 (ddd, $J = 10.9, 4.7, 2.7$ Гц, 1H), 3.60 (ddd, $J = 5.7, 2.8, 1.4$ Гц, 1H), 3.54 (dd, $J = 11.5, 2.8$ Гц, 1H), 2.56 – 2.51 (m, 1H), 2.02 (s, 2H), 1.62 – 1.52 (m, 1H).

NOE: 2.09 (NH₂): 3.55; 3.70; 3.78 4.80 (OH): 1.61; 3.78

Промежуточное соединение 41:



41

Стадия 1:

Стадию 1 выполняли по аналогии со Стадией 1 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из 1-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3,6-диоксабицикло[3.1.0]гексана (750, 3.02 ммоль, получали, как описано на Стадии 3 при получении Промежуточного соединения 37) с получением 4-азидо-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидрофуран-3-ола в виде основного региоизомера и 4-азидо-3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-тетрагидрофуран-3-ола в виде второстепенного региоизомера. (900 мг, региоизомерное соотношение 82/18, определенное по ЯМР)

ГХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 9.22$ мин

МС: $m/z = 190$ (фрагмент) (M)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.82 – 7.77 (m, 1H), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 5.72 (d, $J = 5.4$ Гц, 1H), 4.59 – 4.55 (m, 1H), 4.39 (dd, $J = 9.7, 1.8$ Гц, 1H), 4.23 (d, $J = 9.7$ Гц, 1H), 4.18 (dd, $J = 9.6, 4.1$ Гц, 1H), 3.79 – 3.75 (d, 1H).

Стадия 2:

Стадию 2 выполняли по аналогии со Стадией 1 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из региоизомерной смеси, с получением *трет*-бутилового эфира [3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-

гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой кислоты в виде предпочтительного региоизомера и *трет*-бутилового эфира 4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой кислоты (670 мг) (региоизомерное соотношение 80/20, определенное по ЯМР).

5 ГХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 10.67$ мин

МС: $m/z = 265$ (фрагмент) (M)+

Стадия 3:

Стадию 3 выполняли по аналогии со Стадией 3 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из региоизомерной смеси *трет*-бутилового эфира [3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-

10 гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой кислоты и *трет*-бутилового эфира 4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-гидрокситетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой кислоты (670 мг, 1.47 ммоль), с получением *трет*-бутилового эфира [3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-оксотетрагидрофуран-3-ил]-

15 карбаминовой кислоты (455 мг).

ГХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 10.15$ мин

МС: $m/z = 249$ (фрагмент) (M)+

Стадия 4:

Стадию 4 выполняли по аналогии со Стадией 4 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из *трет*-бутилового эфира [3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-оксотетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой кислоты (455 мг, 1.23) с получением *трет*-бутилового эфира [3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой

20 кислоты в виде рацемической смеси (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 91/9, определенное по ЯМР). (365 мг).

ЖХ-МС (МЕТОД 10): $R_t = 3.46-3.62$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 280$ (фрагмент) (M+H)⁺

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ 7.64 (t, J = 7.9 Гц, 1H), 7.51 (d, J = 9.5 Гц, 2H), 7.04 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.72 – 4.65 (m, 1H), 4.13 (d, J = 8.4 Гц, 1H), 3.94 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 3.60 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 1.31 (s, 12H).

30 NOE: 7.04 (NH): 3.94; 4.13; 1.31 4.98 (OH): 1.31; 4.68 1.31 (Me): 7.04; 4.13; 4.98

Стадия 5:

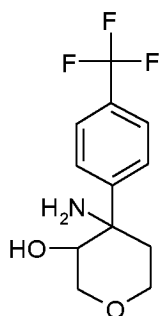
Стадию 5 выполняли по аналогии со Стадией 5 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из *трет*-бутилового эфира [3-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-4-гидрокси-4-метилтетрагидрофуран-3-ил]-карбаминовой кислоты (365 мг, 1.0 ммоль) с получением трифторацетата 4-амино-4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-метилтетрагидрофуран-3-ола, в виде рацемической соли (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 90/10, определенное по ЯМР). (378 мг)

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 2.91-3.19$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 280 (M+H)^+$

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 8.67 (s, 3H), 7.88 – 7.79 (m, 2H), 7.70 (dd, $J = 8.5, 1.9$ Гц, 1H), 5.62 (s, 1H), 4.62 (dd, $J = 10.0, 1.1$ Гц, 1H), 4.19 (dd, $J = 10.0, 1.5$ Гц, 1H), 3.98 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 3.80 (d, $J = 9.6$ Гц, 1H), 1.48 (d, $J = 1.3$ Гц, 3H).

Промежуточное соединение 42:



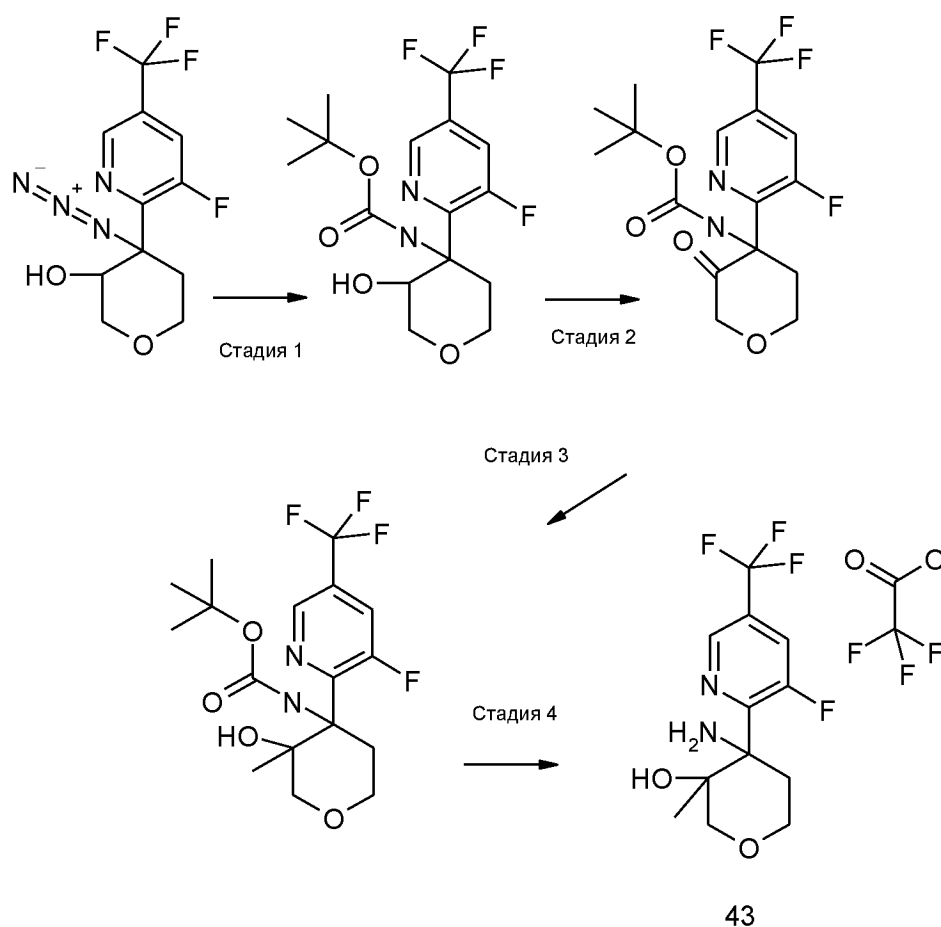
Промежуточное соединение 42 получали по аналогии с Промежуточным соединением 35, исходя из 4-йодбензотрифторида (3 г, 10.7 ммоль) с получением, после хроматографической очистки на третьей стадии (элюент: циклогексан/EtOAc; градиент от 0% до 100% EtOAc), 105 мг указанного в заголовке соединения, в виде рацемической соли (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 93/7, определенное по ЯМР).

ЖХ-МС (МЕТОД 5): $R_t = 0.77$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 262 (M+H)^+$

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ 7.71 – 7.67 (m, 2H), 7.65 – 7.61 (m, 2H), 4.58 (d, $J = 5.9$ Гц, 1H), 4.05 (dd, $J = 11.5, 1.5$ Гц, 1H), 3.92 – 3.86 (m, 1H), 3.67 (ddd, $J = 11.1, 4.9, 2.3$ Гц, 1H), 3.57 – 3.52 (m, 1H), 3.48 (dq, $J = 5.7, 1.5$ Гц, 1H), 2.49 – 2.41 (m, 1H), 1.97 (s, 2H), 1.49 – 1.42 (m, 1H).

NOE 1.97 (NH₂): 3.48; 4.05; 1.47 4.58 (OH): 2.46; 3.55 3.48 (CH): 1.97; 3.89

Промежуточное соединение 43:Стадия 1:

Стадию 1 выполняли по аналогии со Стадией 2 при получении

- 5 Промежуточного соединения 38, исходя из 4-азидо-4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-тетрагидропиран-3-ола (1.7 г, 4.77 ммоль) с получением после фильтрации на силикагеле, 1.3 г указанного в заголовке соединения в виде ТРАНС-рацемическая смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.93$ мин

- 10 МС (APCI): $m/z = 381$ ($M+H$)⁺

Стадия 2:

К раствору оксалилхлорида (0.25мл, 2.6 ммоль) в сухом ДХМ (20 мл) при -55⁰С по каплям добавляли ДМСО (0.37мл, 0.51 ммоль). По истечении 20 минут, по каплям добавляли раствор *трет*-бутилового эфира (3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-3-гидрокситетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой

15 кислоты (1.0 г, 2.37 ммоль), растворенного в 3мл сухого ДХМ.

Смесь перемешивали в течение 1 часа при $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$, затем по каплям добавляли ТЭА, перемешивали в течение 1.30 часов при $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ и затем позволяли достичь комнатной температуры. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель упаривали, остаток разбавляли 50 мл этилацетата и промывали 3 x 10 мл воды. Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия с получением 0.92 г целевого соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.79\text{ мин}$

МС (APCI): $m/z = 475\text{ (M+H)}^+$

Стадия 3:

Стадию 3 выполняли по аналогии со Стадией 4 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из *трет*-бутилового эфира 4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-3-оксотетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты (0.92 г, 2.41 ммоль) с получением после хроматографической очистки (элюент: циклогексан/EtOAc; градиент от 100% до 40% EtOAc), 0.190 г ЦИС стереоизомера и 0.35 г ТРАНС стереоизомера, обоих в виде рацемической соли.

ЖХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 10.49\text{ мин}$ (ЦИС стереоизомер)

МС (ESI): $m/z = 394\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.88 (s, 3 H) 1.22 - 1.38 (m, 9 H) 2.26 - 2.42 (m, 1 H) 2.80 (td, $J=13.54$, 4.65 Гц, 1 H) 3.25 - 3.29 (m, 1 H) 3.54 - 3.63 (m, 2 H) 3.78 (br dd, $J=11.37$, 3.42 Гц, 1 H) 5.31 (s, 1 H) 6.40 (br s, 1 H) 8.18 (br d, $J=11.61$ Гц, 1 H) 8.81 - 8.86 (m, 1 H)

NOE: 6.40 (NH): 5.31 5.31 (OH): 6.40

ЖХ-МС (МЕТОД 9): $R_t = 10.76\text{ мин}$ (ТРАНС стереоизомер)

МС (ESI): $m/z = 394\text{ (M+H)}^+$

$^1\text{H ЯМР}$ (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 1.03 (d, $J=2.93$ Гц, 3 H) 1.10 - 1.44 (m, 9 H) 1.96 - 2.03 (m, 1 H) 3.06 - 3.18 (m, 1 H) 3.24 (d, $J=11.98$ Гц, 1 H) 3.54 - 3.69 (m, 1 H) 3.72 - 3.86 (m, 2 H) 4.71 (s, 1 H) 7.01 (br s, 1 H) 8.09 (br d, $J=11.74$ Гц, 1 H) 8.79 (s, 1 H)

NOE: 7.01 (NH): 1.02; 3.62; 3.77 4.71 (OH): 3.12; 3.24

Стадия 4:

Стадию 4 выполняли по аналогии со Стадией 5 при получении Промежуточного соединения 38, исходя из *трет*-бутилового эфира ТРАНС [(R)-

4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-3-гидрокси-3-метилтетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты (0.350 г, 0.89 ммоль) с получением 0.25 г желаемого промежуточного соединения 42, 4-амино-4-(3-фтор-5-трифторметилпиридин-2-ил)-3-метилтетрагидропиран-3-ола, в виде трифторацетатной соли.

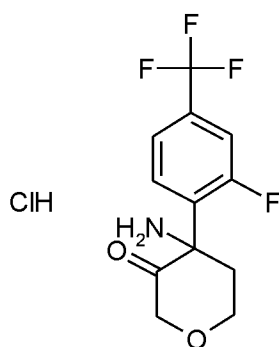
5 ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 2.90$ мин

МС (APCI): $m/z = 295 (M+H)^+$

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 1.00 (s, 3 H) 1.87 - 1.93 (m, 1 H) 3.14 (ddd, $J=14.49, 9.72, 4.65$ Гц, 1 H) 3.39 - 3.43 (m, 1 H) 3.66 - 3.69 (m, 1 H) 3.81 - 3.88 (m, 1 H) 4.04 (dt, $J=11.86, 4.34$ Гц, 1 H) 5.48 (br s, 1 H) 8.43 - 8.48 (m, 1 H) 8.72 (br s, 3 H) 8.94 (s, 1 H)

NOE: 8.72 (NH_3^+): 1.00; 1.90; 3.68; 3.84 1.0 (Me):8.72; 1.89; 3.66

Промежуточное соединение 44:



Трет-бутиловый эфир [4-(2-фтор-4-трифторметилфенил)-3-

15 оксотетрагидропиран-4-ил]-карбаминовой кислоты (полученный на Стадии 3 при получении Промежуточного соединения 38; 90 мг, 0.23 ммоль) растворяли в 1 мл 1,4-диоксана. Добавляли 1.67 мл 1.4М раствора хлористого водорода в 1,4-диоксане, реакцию смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и затем концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт

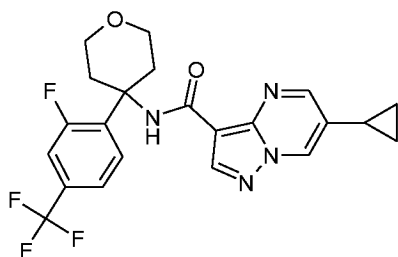
20 очищали дважды этиловым эфиром с получением 70 мг указанного в заголовке соединения, которое применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.70$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 278 (M+H)^+$

25 Соединения - Примеры:

Пример 1:



К суспензии промежуточного соединения 5 (40.68 мг, 0.20 ммоль) в 1.0 мл сухого ДМФА, добавляли НАТУ (82.47 мг, 1.3 ммоль) и ДИЭА (0.11 мл 0.67 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре.

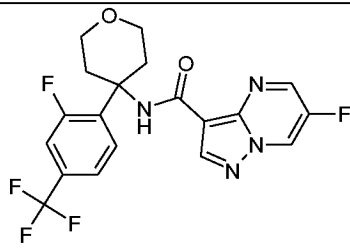
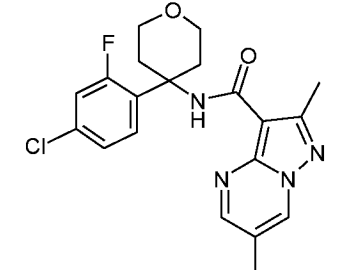
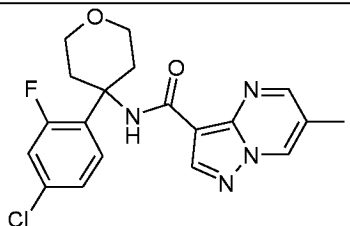
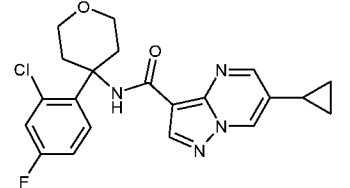
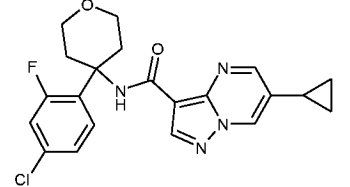
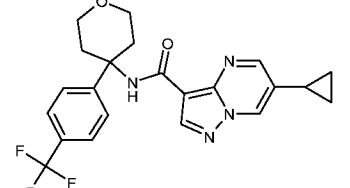
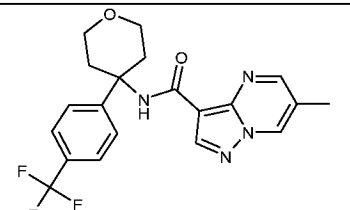
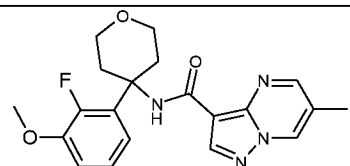
- 5 Добавляли раствор Промежуточного соединения 13 (50 мг, 0.17 ммоль) в 1.0 мл сухого ДМФА, и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь обрабатывали основным оксидом алюминия и концентрировали в вакууме. Полученный сырой продукт очищали с помощью ФХ (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 100% ацетонитрила) с
- 10 получением 62 мг целевого соединения.

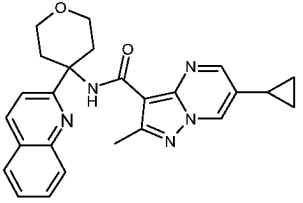
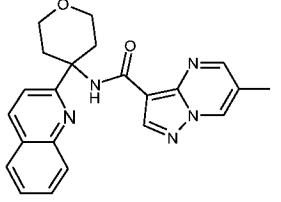
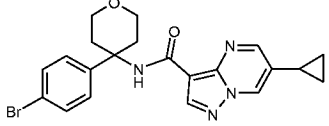
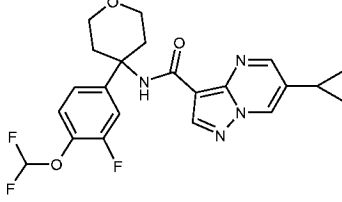
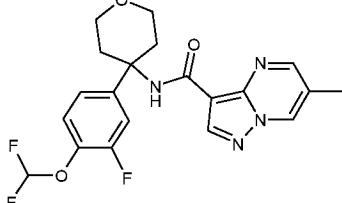
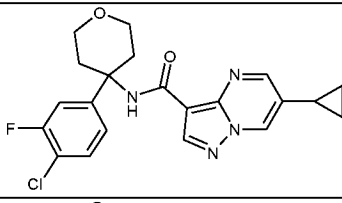
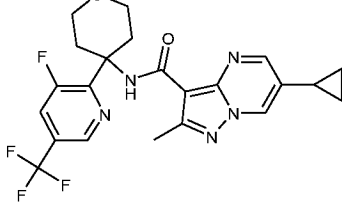
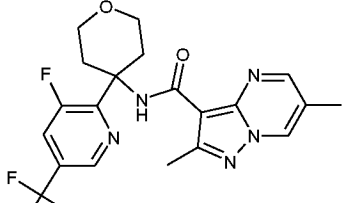
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.78$ мин

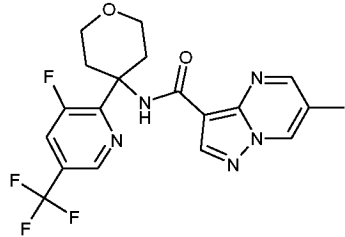
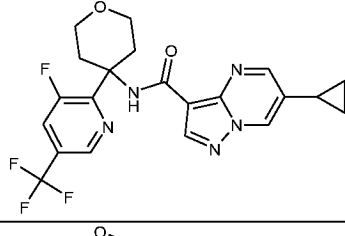
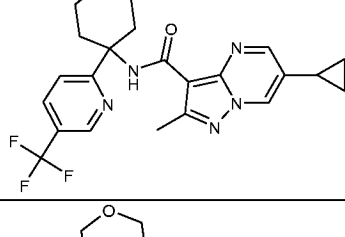
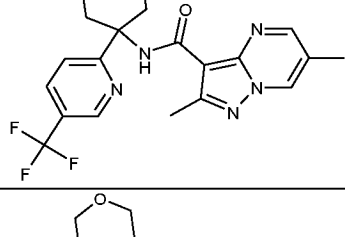
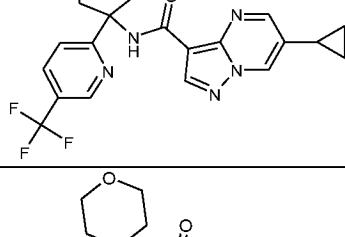
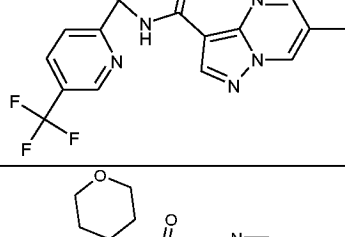
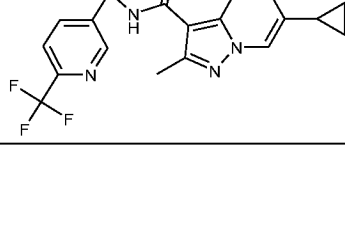
МС (ESI полож): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

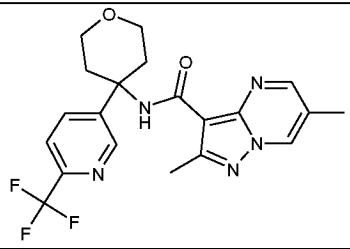
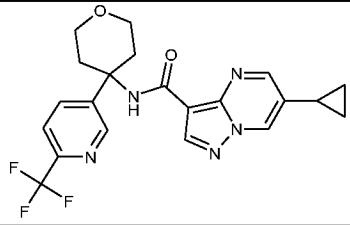
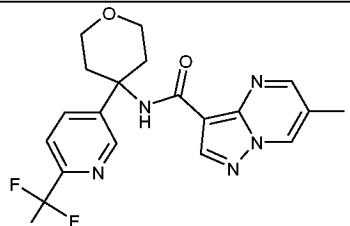
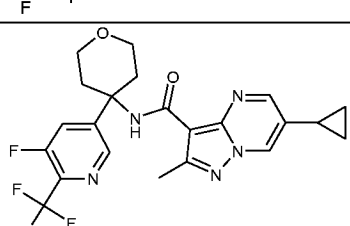
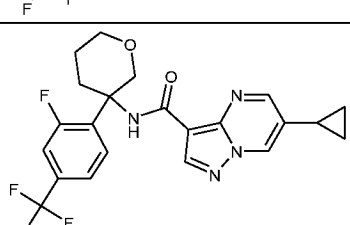
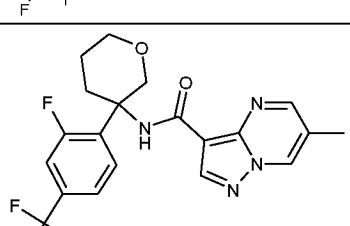
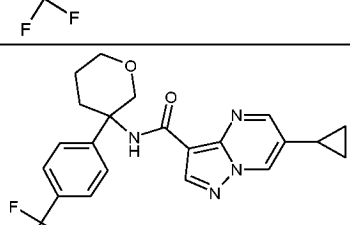
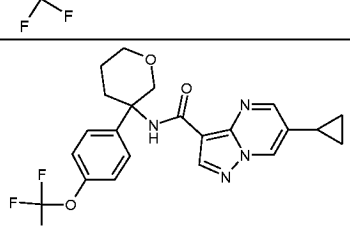
- Следующие примеры получали по аналогии с Примером 1 и очищали с применением наиболее подходящего способа очистки, исходя из
- 15 соответствующей кислоты и соответствующих аминных промежуточных соединений:

Исходная кислота	Исходный амин	Пример	Структура	МС m/z [$M+H$] ⁺	R_t (мин)	Метод
2	13	2		423	4,53	МЕТОД 1

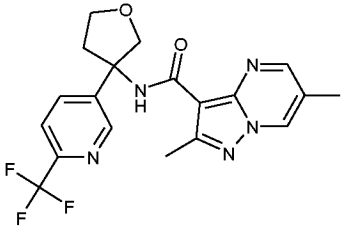
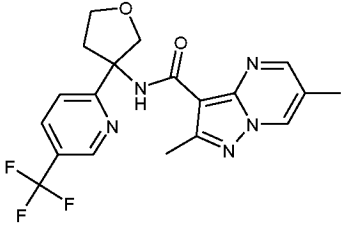
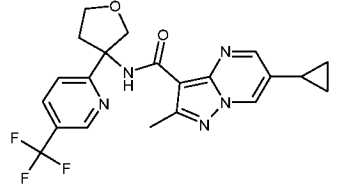
6	13	3		427	3,50	МЕТОД 10
8	14	4		403	0.90	МЕТОД 6
2	14	5		389	4,28	МЕТОД 1
5	25	6		415	4,67	МЕТОД 1
5	14	7		415	4,78	МЕТОД 1
5	15	8		431	4,98	МЕТОД 1
2	15	9		405	4,40	МЕТОД 1
5	16	10		411	0.80	МЕТОД 7

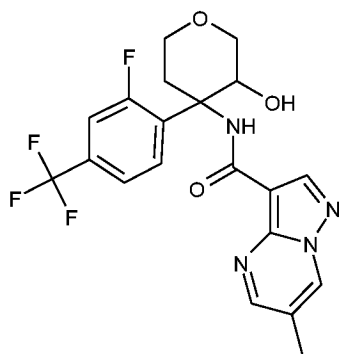
12	17	11		428	3.21	МЕТОД 10
2	17	12		388	2.86	МЕТОД 10
5	18	13		441	0.87	МЕТОД 8
5	19	14		447	3,54	МЕТОД 10
2	19	15		421	3,26	МЕТОД 10
5	20	16		415	4,70	МЕТОД 1
12	21	17		464	4,93	МЕТОД 1
8	21	18		438	3,38	МЕТОД 10

2	21	19		424	3,27	МЕТОД 10
5	21	20		450	3,59	МЕТОД 10
12	22	21		446	4,52	МЕТОД 1
8	22	22		420	3,23	МЕТОД 10
5	22	23		432	3,45	МЕТОД 10
2	22	24		406	3,12	МЕТОД 10
12	23	25		446	4,75	МЕТОД 1

8	23	26		420	3,13	МЕТОД 10
5	23	27		432	3,32	МЕТОД 10
2	23	28		406	3,01	МЕТОД 10
12	24	29		464	3,70	МЕТОД 10
5	26	30 Рацемическая смесь		449	3,87	МЕТОД 10
2	26	31 Рацемическая смесь		423	3,60	МЕТОД 10
5	27	32 Рацемическая смесь		[M+Na] ⁺ 453	4,78	МЕТОД 3
5	28	33 Рацемическая смесь		447	4,83	МЕТОД 3

5	29	34 Рацемическая смесь		435	4,92	МЕТОД 1
2	29	35 Рацемическая смесь		409	3,44	МЕТОД 10
2	30	36 Рацемическая смесь		391	3,36	МЕТОД 10
5	30	37 Рацемическая смесь		417	4,77	МЕТОД 1
5	31	38 Рацемическая смесь		401	4,71	МЕТОД 1
2	31	39 Рацемическая смесь		[M+Na]+ 397	2,81	МЕТОД 4
12	32	40 Рацемическая смесь		450	3,63	МЕТОД 10
8	32	41 Рацемическая смесь		424	3,32	МЕТОД 10
12	33	42 Рацемическая смесь		432	3,47	МЕТОД 10

8	33	43 Рацемическая смесь		406	3,14	МЕТОД 10
8	34	44 Рацемическая смесь		406	3,25	МЕТОД 10
12	34	45 Рацемическая смесь		432	3,53	МЕТОД 10

Пример 46:

Пример 46 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 2 (34.6 мг, 0.2 ммоль) и аминокислотного Промежуточного соединения 35 (65 мг, 0.19 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 100% ацетонитрила), 27 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.70$ мин

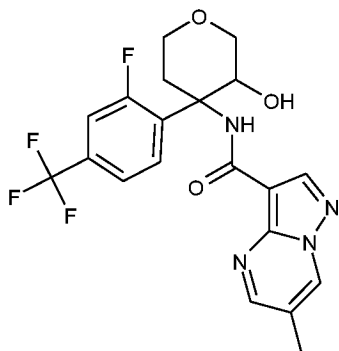
МС (ESI полож): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2.40 (d, $J=1.00$ Гц, 3 H) 2.59 - 2.73 (m, 2 H) 3.62 - 3.71 (m, 1 H) 3.79 - 3.85 (m, 2 H) 3.82 (br d, $J=11.62$ Гц, 2 H) 4.02 (br d, 1 H) 4.10 (m, 1 H) 5.33 (br s, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 7.55 (d, $J=7.99$ Гц, 1 H) 7.73 (t,

$J=8.19$ Гц, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.81 (d, $J=2.08$ Гц, 1 H) 9.19 (dd, $J=1.96$, 1.10 Гц, 1 H)

NOE: 8.42 (NH): 4.10; 4.03; 3.65; 3.82 5.33 (OH): 4.10; 3.70

Пример 47:



5

Дальнейшее элюирование из колонки при получении Примера 46 дало 5 мг указанного в заголовке соединения в виде ЦИС-рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.97$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 439$ ($M+H$)⁺

10

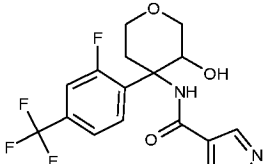
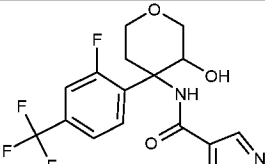
¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 2.35 - 2.48 (m, 4 H) 3.12 (br d, $J=14.18$ Гц, 1 H) 3.47 (br t, $J=11.86$ Гц, 1 H) 3.58 (t, $J=10.76$ Гц, 1 H) 3.72 (br dd, $J=11.62$, 2.57 Гц, 1 H) 3.74 - 3.84 (m, 1 H) 4.10 (dd, $J=10.03$, 5.14 Гц, 1 H) 5.66 (s, 1 H) 7.47 - 7.59 (m, 2 H) 7.61 - 7.67 (m, 1 H) 8.49 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=1.96$ Гц, 1 H) 9.21 (dd, $J=2.08$, 1.10 Гц, 1 H)

15

NOE: 8.62 (NH): 4.10; 5.66; 2.49; 3.78; 3.12 5.66(OH): 8.62; 4.10; 3.78; 3.12

Следующие примеры получали по аналогии с Примером 46 и Примером 47 исходя из соответствующих кислотных и аминспиртовых промежуточных соединений:

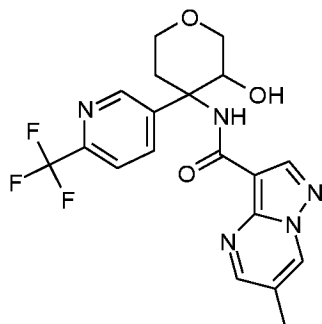
Исходная кислота	Исходный аминспирт	Пример	Структура	МС m/z [$M+H$] ⁺	R_t (мин)	Метод

5	35	48 ТРАНС- Рацемическая смесь		465	4.12	МЕТОД 1
5	35	49 ЦИС- Рацемическая смесь		465	4.33	МЕТОД 1

Относительная стереохимия, установленная с помощью ЯМР:

Пример		Относительная стереохимия	¹ H-ЯМР	NOE
48		ТРАНС Рацемическая смесь	¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94 - 1.11 (m, 4 H) 2.11 (tt, J=8.47, 5.10 Гц, 1 H) 2.56 - 2.76 (m, 2 H) 3.66 (td, J=11.68, 2.08 Гц, 1 H) 3.81 (br d, J=11.25 Гц, 2 H) 4.03 (d, J=11.74 Гц, 1 H) 4.09 (m, 1 H) 5.33 (br s, 1 H) 7.46 - 7.50 (m, 1 H) 7.54 (d, J=8.03 Гц, 1 H) 7.73 (t, J=7.98 Гц, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.77 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.13 (d, J=2.20 Гц, 1 H)	8.40 (NH): 4.09 5.33(OH): 4.09
49		ЦИС-Рацемическая смесь	¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.86 - 1.07 (m, 4 H) 2.06 - 2.16 (m, 1 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 3.12 (br d, J=14.18 Гц, 1 H) 3.26 - 3.29 (m, 1 H) 3.47 (br t, J=11.98 Гц, 1 H) 3.58 (t, J=10.76 Гц, 1 H) 3.65 - 3.75 (m, 1 H) 3.78 (dd, J=11.49, 5.14 Гц, 1 H) 4.09 (dd, J=10.27, 5.14 Гц, 1 H) 5.66 (br s, 1 H) 7.48 - 7.60 (m, 2 H) 7.60 - 7.65 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.58 (s, 1 H) 8.71	8.58 (NH): 5.66; 3.58; 3.47; 3.12 5.66(OH): 8.58; 3.77 4.09 (CH): 2.46

Пример		Относительная стереохимия	¹ H-ЯМР	NOE
			(d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.14 (d, J=1.71 Гц, 1 H)	

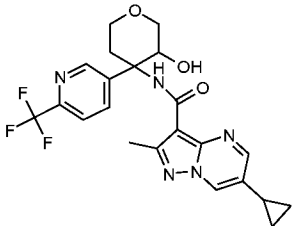
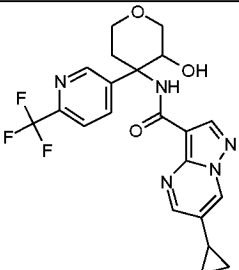
Пример 50:

Пример 50 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 2 (100 мг, 0.56 ммоль) и аминокислотного Промежуточного соединения 36 (171.4 мг, 0.62 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 0% до 60% ацетонитрила), 209 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

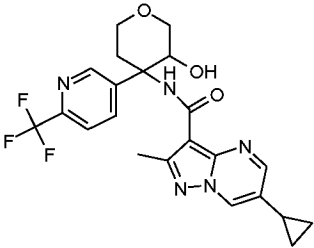
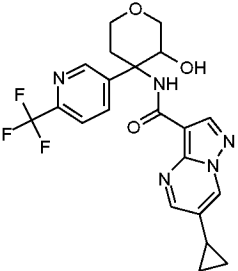
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.04$ мин
 МС (ESI полож): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺
¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2.41 (s, 3 H) 2.45 - 2.48 (m, 1 H) 2.64 - 2.74 (m, 1 H) 3.63 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 2 H) 3.94 (br d, J=4.89 Гц, 1 H) 4.08 (d, J=11.74 Гц, 1 H) 5.30 (d, J=5.67 Гц, 1 H) 7.83 (d, J=8.22 Гц, 1 H) 8.10 (dd, J=8.31, 1.66 Гц, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.82 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 8.85 (d, J=1.76 Гц, 1 H) 9.20 (dd, J=1.96, 0.98 Гц, 1 H)

NOE: 8.44 (NH): 4.08; 3.94; 3.68; 2.48 5.32(OH): 8.58; 3.78, 2.68 3.94 (CH): 8.44; 2.48

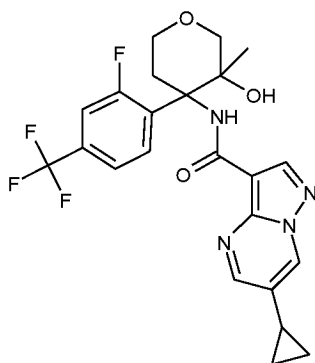
Следующие примеры получали по аналогии с Примером 50, исходя из соответствующих кислотных и аминокислотных промежуточных соединений:

Исходная кислота	Исходный аминоспирт	Пример	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин)	Метод
12	36	51 ТРАНС- Рацемическая смесь		462	3.87	МЕТОД 1
5	36	52 ТРАНС- Рацемическая смесь		448	3.58	МЕТОД 1

Относительная стереохимия, установленная с помощью ЯМР:

Пример	Относительная стереохимия	¹ H-ЯМР
51 	ТРАНС Рацемическая смесь	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0.86 - 1.07 (m, 4 H) 2.03 - 2.17 (m, 1 H) 2.47 (s, 3 H) 2.49-2.5 (m, 1H) 2.68 (td, J=12.57, 4.40 Гц, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 3 H) 4.10 (d, J=12.13 Гц, 1 H) 5.28 (d, J=5.67 Гц, 1 H) 7.83 (d, J=8.22 Гц, 1 H) 8.08 (d, J=7.73 Гц, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.71 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 9.03 (d, J=1.96 Гц, 1 H)
52 	ТРАНС Рацемическая смесь	¹ H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0.91 - 1.09 (m, 4 H) 2.08 - 2.15 (m, 1 H) 2.46 (s, 1 H) 2.59 - 2.78 (m, 1 H) 3.64 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 3.86 (m, 2 H) 3.92 (br d, J=4.21 Гц, 1 H) 4.08 (d, J=11.93 Гц, 1 H) 5.29 (d, J=5.77 Гц, 1 H) 7.83 (d, J=8.31 Гц, 1 H) 8.10 (dd, J=8.12, 2.15 Гц, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.77 (d, J=2.15 Гц, 1 H) 8.84 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 9.14 (d, J=2.15 Гц, 1 H)

Пример 53:



Пример 53 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 5 (98 мг, 0.48 ммоль) и аминоспиртового Промежуточного соединения 38 (198 мг, 0.48 ммоль) с получением, после

5 очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 80% ацетонитрила), 7 мг указанного в заголовке соединения, в виде ЦИС-рацемической смеси.

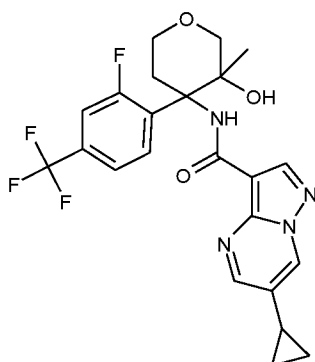
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.45$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 479$ ($M+H$)⁺

10 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.94 - 1.07 (m, 4 H) 1.12 (s, 3 H) 2.12 (tt, $J=8.38$, 5.20 Гц, 1 H) 2.72 (br t, $J=11.98$ Гц, 1 H) 2.98 (br d, $J=13.69$ Гц, 1 H) 3.47 (d, $J=11.25$ Гц, 1 H) 3.56 (br t, $J=11.74$ Гц, 1 H) 3.72 - 3.76 (m, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 1 H) 5.38 (s, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.70 (t, $J=8.07$ Гц, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.72 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H) 8.88 - 8.95 (m, 1 H) 9.12 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H)

15 NOE: 8.92 (NH): 5.38; 3,80 5.38(OH): 8.92; 3,80

Пример 54:



Дальнейшее элюирование из колонки при получении Примера 53 дало 29 мг указанного в заголовке соединения в виде рацемической смеси (ТРАНС/ЦИС

20 диастереоизомерное соотношение 92/8 определенном по ЯМР).

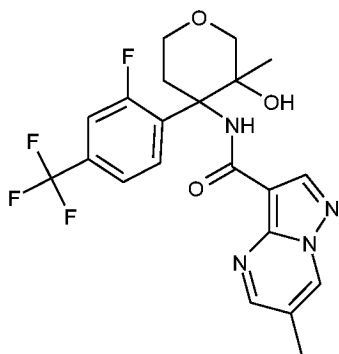
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.45$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 479 (M+H)^+$

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.95 - 1.07 (m, 4 H) 1.10 (d, 3 H) 2.12 (tt, $J=8.44$, 5.14 Гц, 1 H) 2.51 - 2.56 (m, 1 H) 3.03 (td, $J=12.65$, 4.28 Гц, 1 H) 3.53 - 3.65 (m, 2 H) 3.74 - 3.76 (m, 1 H) 3.88 (d, $J=12.23$ Гц, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 7.44 - 7.48 (dd, 1 H) 7.53 (d, $J=8.27$ Гц, 1 H) 7.66 (t, $J=8.05$ Гц, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.79 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H) 9.16 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H)

NOE: 8.48 (NH): 1.09; 3,88; 2.53 5.10(OH): 3,04, 3.57 1.09 (Me): 8.48; 3,57; 2.53; 3.88

Пример 55:



10

Пример 55 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 2 (304 мг, 1.68 ммоль) и аминоспиртового Промежуточного соединения 38 (700 мг, 1.68 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 100% ацетонитрила), 300 мг указанного в заголовке соединения, в виде рацемической соли (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 96/4, определенное по ЯМР).

15

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.02$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 453 (M+H)^+$

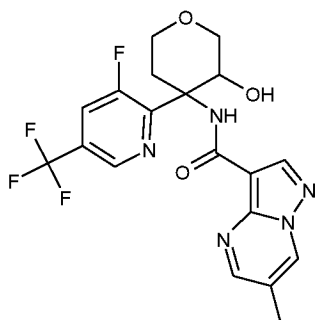
20

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 1.10 (d, $J=1.00$ Гц, 3 H) 2.41 (d, $J=0.86$ Гц, 3 H) 2.52 - 2.58 (m, 1 H) 3.03 (br d, $J=4.16$ Гц, 1 H) 3.46 - 3.66 (m, 2 H) 3.72 - 3.82 (m, 1 H) 3.88 (d, $J=12.23$ Гц, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 7.46 (br d, $J=12.72$ Гц, 1 H) 7.50 - 7.57 (m, 1 H) 7.67 (t, $J=8.23$ Гц, 1 H) 8.35 - 8.39 (m, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.83 (d, $J=1.96$ Гц, 1 H) 9.18 - 9.24 (m, 1 H)

25

NOE: 8.50 (NH): 1.10; 3,89; 3.64 5.10(OH): 3,03, 3.58 1.10 (Me): 8.50; 3,56; 3.89

Пример 56:



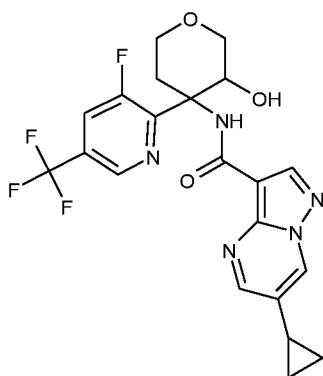
Пример 56 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 2 (36 мг, 0.21 ммоль) и аминокспиртового Промежуточного соединения 39 (55 мг, 0.2 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 65% ацетонитрила), 52 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.57$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 440$ ($M+H$)⁺

¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2.40 (s, 3 H) 2.42 - 2.48 (m, 1 H) 2.89 (td, $J=13.35$, 4.40 Гц, 1 H) 3.65 (br t, $J=11.30$ Гц, 1 H) 3.79 - 3.89 (m, 2 H) 4.01 (d, $J=12.42$ Гц, 1 H) 4.09 (s, 1 H) 5.35 (br s, 1 H) 8.11 (d, $J=11.84$ Гц, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.81 (d, $J=1.76$ Гц, 2 H) 9.20 (s, 1 H)

Пример 57:



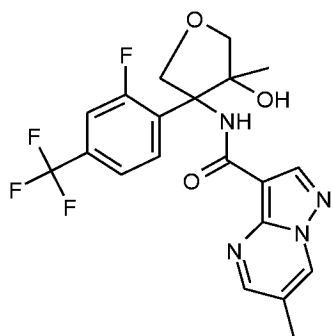
Пример 57 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 5 (42 мг, 0.21 ммоль) и аминокспиртового Промежуточного соединения 39 (55 мг, 0.2 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 70% ацетонитрила), 48 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.00$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 466 (M+H)^+$

1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.87 - 1.11 (m, 4 H) 2.07 - 2.15 (m, 1 H)
2.47 (m, 1 H) 2.89 (td, $J=13.11$, 4.11 Гц, 1 H) 3.64 (br t, $J=11.54$ Гц, 1 H) 3.78 - 3.89
(m, 2 H) 4.01 (d, $J=12.52$ Гц, 1 H) 4.09 (br s, 1 H) 5.35 (br s, 1 H) 8.11 (d, $J=11.93$
5 Гц, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.77 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 9.14 (d, $J=1.96$ Гц, 1 H)

Пример 58:



Пример 58 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного
Промежуточного соединения 2 (187 мг, 1.06 ммоль) и аминоксипртового
10 Промежуточного соединения 41 (378 мг, 0.96 ммоль) с получением, после
очистки флэш-хроматографией (элюент: дихлорметан/МеОН; градиент от 0% до
60% МеОН), 22 мг указанного в заголовке соединения, в виде рацемической
соли (ТРАНС/ЦИС диастереоизомерное соотношение 91/9)

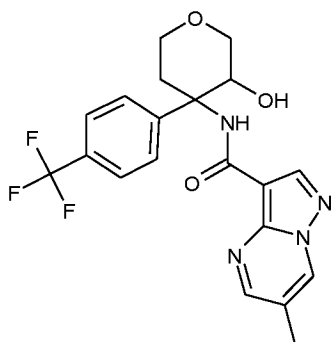
ЖХ-МС (МЕТОД 10): $R_t = 3.16$ мин

15 МС (ESI полож): $m/z = 439 (M+H)^+$

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 1.56 (s, 3 H) 2.40 (d, $J=0.73$ Гц, 4 H)
3.78 (d, $J=9.05$ Гц, 1 H) 3.90 (d, $J=9.05$ Гц, 1 H) 4.39 (d, $J=8.80$ Гц, 1 H) 4.90 (d,
 $J=8.80$ Гц, 1 H) 5.31 (s, 1 H) 7.48 - 7.56 (m, 2 H) 7.71 (t, $J=8.07$ Гц, 1 H) 8.37 (s, 1
H) 8.67 (s, 1 H) 8.82 (d, $J=1.96$ Гц, 1 H) 9.09 - 9.26 (m, 1 H) 9.21 (dd, $J=2.08$, 1.10
20 Гц, 1 H)

NOE: 8.67 (NH): 1.56; 3.90; 4.38 5.31(OH): 3.78, 4.90 1.56 (Me): 8.67

Пример 59:



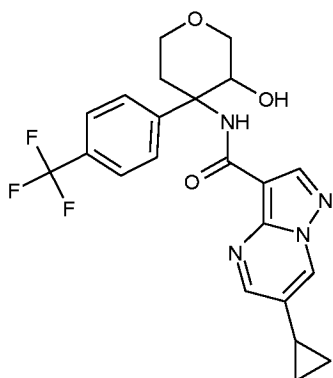
Пример 59 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислоты
Промежуточного соединения 2 (35.6 мг, 0.20 ммоль) и аминоспиртового
Промежуточного соединения 42 (50 мг, 0.19 ммоль) с получением, после
5 очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до
65% ацетонитрила), 42 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-
рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.77$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 421$ ($M+H$)⁺

10 ¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-*d*₆) δ м.д. 2.40 (d, $J=0.98$ Гц, 3 H) 2.51 - 2.54 (m, 1
H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 3.67 (td, $J=11.68, 1.83$ Гц, 1 H) 3.75 - 3.82 (m, 2 H) 3.82 -
3.89 (m, 1 H) 4.06 (d, $J=11.49$ Гц, 1 H) 5.14 (br d, $J=4.16$ Гц, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 4
H) 8.35 (s, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.80 (d, $J=1.96$ Гц, 1 H) 9.19 (dd, $J=2.08, 1.10$ Гц, 1 H)

Пример 60:



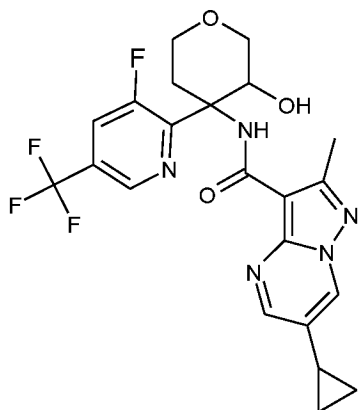
15
Пример 60 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного
Промежуточного соединения 5 (40.8 мг, 0.2 ммоль) и аминоспиртового
Промежуточного соединения 42 (50 мг, 0.19 ммоль) с получением, после
очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до
20 70% ацетонитрила), 39 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-
рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.07$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 424$ ($M+H$)⁺

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.86 - 1.06 (m, 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H)
 2.51 - 2.53 (m, 1 H) 2.62 - 2.70 (m, 1 H) 3.66 (td, $J=11.74, 1.71$ Гц, 1 H) 3.75 - 3.87
 5 (m, 3 H) 4.07 (d, $J=11.25$ Гц, 1 H) 5.14 (d, $J=5.62$ Гц, 1 H) 7.62 - 7.70 (m, 4 H) 8.35
 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H) 9.13 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H)

Пример 61:



Пример 61 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного
 10 Промежуточного соединения 12 (82 мг, 0.29 ммоль) и аминокислотного
 Промежуточного соединения 39 (66.7 мг, 0.31 ммоль) с получением, после
 очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до
 70% ацетонитрила), 110 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-
 рацемической смеси.

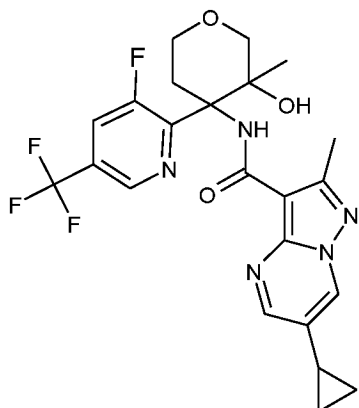
15 ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.22$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 480$ ($M+H$)⁺

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.90 - 1.06 (m, 4 H) 2.09 (tt, $J=8.44, 5.14$
 Гц, 1 H) 2.45 (s, 3 H) 2.47 (m, 1 H) 2.88 (td, $J=13.27, 4.28$ Гц, 1 H) 3.59 - 3.67 (m, 1
 H) 3.77 - 3.88 (m, 2 H) 4.01 - 4.05 (m, 1 H) 4.08 (br d, $J=5.14$ Гц, 1 H) 5.32 (d,
 20 $J=5.62$ Гц, 1 H) 8.11 (dd, $J=11.86, 1.59$ Гц, 1 H) 8.69 (s, 1 H) 8.71 (d, $J=2.36$ Гц, 1
 H) 8.81 (s, 1 H) 9.03 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H)

NOE: 8.69 (NH): 4.08; 2.47 3.64 5.32(OH): 3.82, 2.88 4.08 (CH): 8.69; 2.47

Пример 62:



Пример 62 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 12 (103 мг, 0.6 ммоль) и аминокислотного Промежуточного соединения 43 (250 мг, 0.6 ммоль) с получением, после
 5 очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 70% ацетонитрила), 115 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

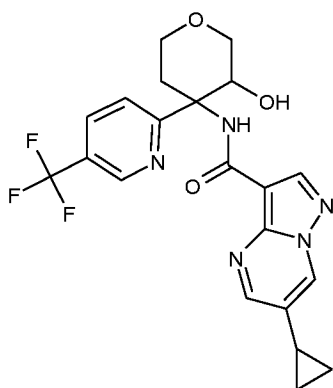
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.40$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 494 (M+H)^+$

10 1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ м.д. 0.92 - 1.06 (m, 4 H) 1.21 (d, $J=3.18$ Гц, 3 H) 2.10 (tt, $J=8.47, 5.23$ Гц, 1 H) 2.30 - 2.36 (m, 1 H) 2.47 - 2.49 (m, 3 H) 3.22 - 3.29 (m, 1 H) 3.49 - 3.54 (m, 1 H) 3.62 (br t, $J=10.88$ Гц, 1 H) 3.76 - 3.88 (m, 2 H) 4.96 (s, 1 H) 8.08 (dd, $J=11.98, 1.47$ Гц, 1 H) 8.72 (d, $J=1.96$ Гц, 1 H) 8.78 (s, 1 H) 8.84 (s, 1 H) 9.05 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H)

15 NOE: 8.78 (NH): 1.21; 2.34; 3.62 4.96(OH): 3.51, 3.35 1.21 (Me): 8.78; 2.34

Пример 63:



Пример 63 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 5 (45 мг, 0.22 ммоль) и аминокислотного
 20 Промежуточного соединения 40 (55 мг, 0.21 ммоль) с получением, после очистки

флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 70% ацетонитрила), 55 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-рацемической смеси.

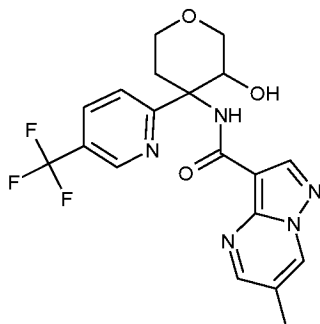
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 3.82$ мин

5 МС (ESI полож): $m/z = 448$ ($M+H$)⁺

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 0.91 - 1.08 (m, 4 H) 2.06 - 2.17 (m, 1 H)
2.41 - 2.48 (m, 1 H) 2.76 - 2.84 (m, 1 H) 3.65 - 3.76 (m, 2 H) 3.92 (dt, $J=11.23, 3.58$
Гц, 1 H) 3.95 - 4.00 (m, 1 H) 4.04 (br s, 1 H) 5.24 (d, $J=4.03$ Гц, 1 H) 7.75 (d, $J=8.44$
Гц, 1 H) 8.11 (dd, $J=8.50, 2.02$ Гц, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.76 (d, $J=2.08$
Гц, 1 H) 8.88 (dd, $J=1.53, 0.79$ Гц, 1 H) 9.13 (d, $J=2.20$ Гц, 1 H)

NOE 8.43 (NH): 4.04; 2.44; 3.98 5.24(OH): 3.66, 2.80 4.04 (CH): 8.43; 2.44

Пример 64:



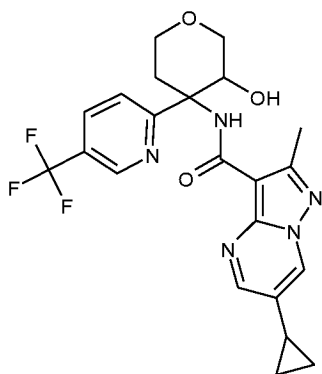
Пример 64 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного
15 Промежуточного соединения 2 (39мг, 0.22 ммоль) и аминспиртового
Промежуточного соединения 40 (55мг, 0.21 ммоль) с получением, после очистки
флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 65%
ацетонитрила), 31 мг указанного в заголовке соединения, в виде ТРАНС-
рацемической смеси.

20 ЖХ-МС (МЕТОД 10): $R_t = 2.66$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 422$ ($M+H$)⁺

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ м.д. 2.40 (s, 3 H) 2.42 (br s, 1 H) 2.76 - 2.85
(m, 1 H) 3.64 - 3.77 (m, 2 H) 3.90 - 3.95 (m, 1 H) 3.97 (br d, $J=12.23$ Гц, 1 H) 4.05
(br s, 1 H) 5.24 (d, $J=5.56$ Гц, 1 H) 7.75 (d, $J=8.44$ Гц, 1 H) 8.11 (dd, $J=8.47, 2.11$
Гц, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.45 (s, 1 H) 8.80 (d, $J=1.90$ Гц, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 9.19 (s, 1 H)
25 NOE: 8.45 (NH): 4.05; 2.44; 3.98; 3.68 5.24(OH): 3.72; 3.97; 2.80 4.05 (CH):
8.45; 2.44

Пример 65:



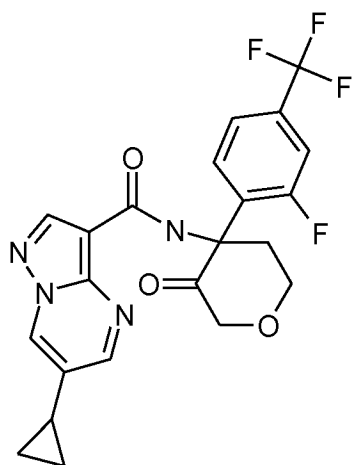
Пример 65 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 12 (78мг, 0.36 ммоль) и аминоспиртового Промежуточного соединения 40 (90мг, 0.34 ммоль) с получением, после очистки
 5 флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 10% до 70% ацетонитрила), 110 мг указанного в заголовке соединения в виде ТРАНС-рацемической смеси.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.07$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 462(M+H)^+$

10 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ м.д. 0.90 - 1.07 (m, 4 H) 2.09 (tt, $J=8.59$, 4.98 Гц, 1 H) 2.42 - 2.47 (m, 4 H) 2.79 (ddd, $J=13.66$, 11.34, 4.34 Гц, 1 H) 3.64 - 3.76 (m, 2 H) 3.91 (dt, $J=11.28$, 3.59 Гц, 1 H) 3.99 (d, $J=12.35$ Гц, 1 H) 3.98 - 3.99 (m, 1 H) 4.02 (br s, 1 H) 5.21 (d, $J=4.52$ Гц, 1 H) 7.73 (d, $J=8.44$ Гц, 1 H) 8.12 (dd, $J=8.50$, 2.14 Гц, 1 H) 8.69 (d, $J=10.11$ Гц, 2 H) 8.88 (dd, $J=1.47$, 0.73 Гц, 1 H) 9.02 (d,
 15 $J=1.83$ Гц, 1 H)

Пример 66:



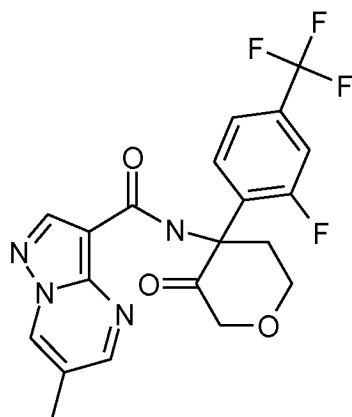
Пример 66 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 5 (16.8мг, 0.08 ммоль) и аминоспиртового

Промежуточного соединения 44 (20мг, 0.08 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 0% до 100% ацетонитрила), 11 мг указанного в заголовке соединения.

ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.78$ мин

5 МС (ESI полож): $m/z = 463$ ($M+H$)⁺

Пример 67:



Пример 67 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 2 (19.7мг, 0.11 ммоль) и аминокислотного Промежуточного соединения 44 (35мг, 0.11 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 0% до 100% ацетонитрила), 24 мг указанного в заголовке соединения.

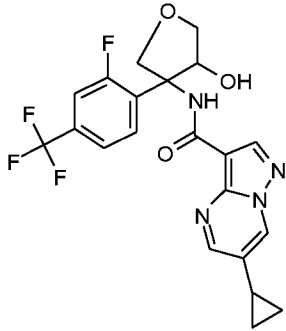
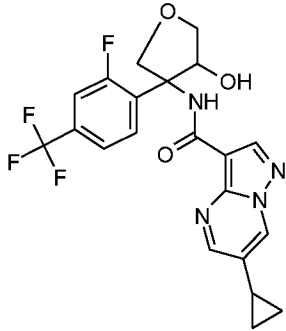
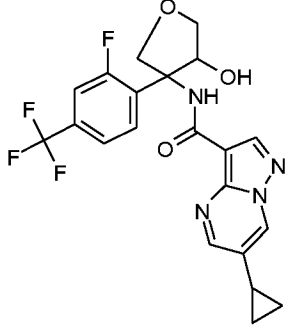
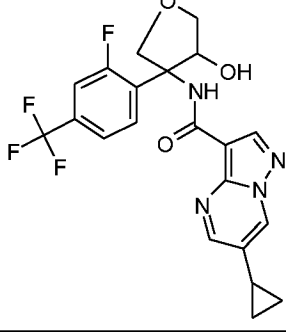
ЖХ-МС (МЕТОД 1): $R_t = 4.40$ мин

МС (ESI полож): $m/z = 437$ ($M+H$)⁺

Примеры 68, 69, 70, 71:

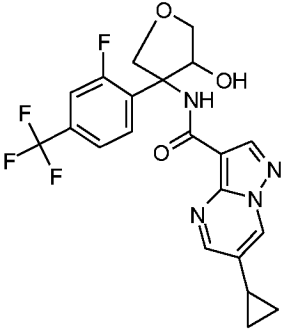
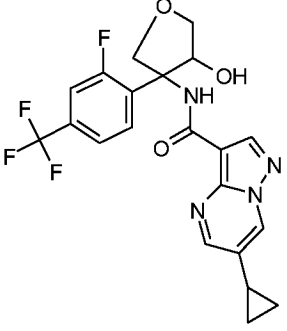
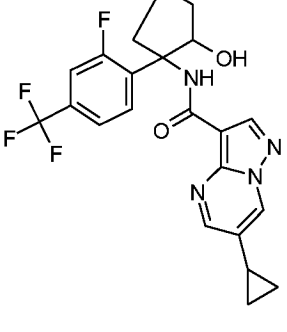
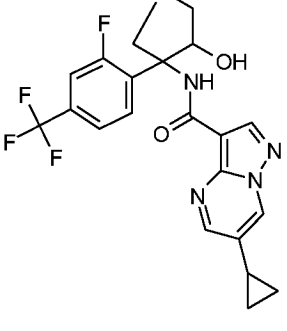
Примеры 68, 69, 70 и 71 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 5 (150 мг, 0,74 ммоль) и аминокислотного Промежуточного соединения 37 (230 мг, 0.71 ммоль) с получением, после очистки флэш-хроматографией (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 0% до 80% ацетонитрила), 143 мг смеси указанных в названии соединений, которые получали в виде отдельных стереоизомеров с помощью разделения хиральной ВЭЖХ.

Пример №	Структура	МС m/z [$M+H$] ⁺	R_t (мин) [Метод ЖХ-МС]	R_t (мин) [Метод Хиральной ВЭЖХ]
----------	-----------	------------------------------------	------------------------------	---

Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ-МС]	R _t (мин) [Метод Хиральной ВЭЖХ]
68 ЦИС отдельный стереоизомер а		451	4.28 МЕТОД 1	9.66 [C3]
69 ЦИС отдельный стереоизомер b		451	4.28 МЕТОД 1	11.30 [C3]
70 ТРАНС отдельный стереоизомер а		451	4.21 МЕТОД 1	16.32, [C3]
71 ТРАНС отдельный стереоизомер b		451	4.23 МЕТОД 1	22.71 [C3]

Относительная стереохимия, установленная с помощью ЯМР:

Пример	Относительная стереохимия	¹ H-ЯМР	NOE
--------	------------------------------	--------------------	-----

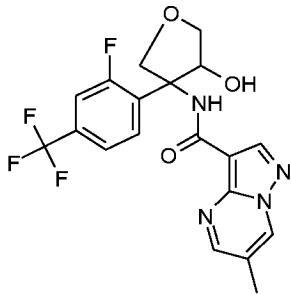
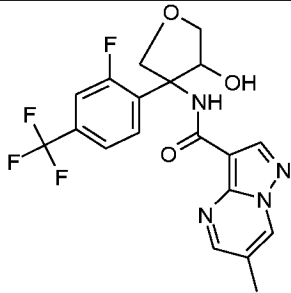
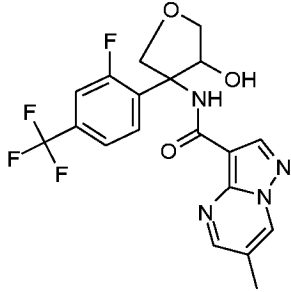
	Пример	Относительная стереохимия	1H-ЯМР	NOE
68		ЦИС отдельный стереоизомер а	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.94 - 1.06 (m, 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 3.58 (dd, J=9.29, 5.14 Гц, 1 H) 4.02 (dd, J=9.29, 5.87 Гц, 1 H) 4.14 (d, J=9.78 Гц, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.80 (d, J=10.03 Гц, 1 H) 6.34 (br s, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.72 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.09 - 9.13 (m, 2 H)	9.11 (NH): 6.34; 4.14; 3.58 6.34(OH): 9.11, 4.14 ; 3.58 4.40 (CH): 4.80
69		ЦИС отдельный стереоизомер b	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.94 - 1.06 (m, 4 H) 2.07 - 2.14 (m, 1 H) 3.58 (dd, J=9.29, 5.14 Гц, 1 H) 4.02 (dd, J=9.29, 5.87 Гц, 1 H) 4.14 (d, J=9.78 Гц, 1 H) 4.40 (br s, 1 H) 4.80 (d, J=10.03 Гц, 1 H) 6.34 (br s, 1 H) 7.54 - 7.63 (m, 2 H) 7.63 - 7.68 (m, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.72 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.09 - 9.13 (m, 2 H)	9.11 (NH): 6.34; 4.14; 3.58 6.34(OH): 9.11, 4.14 ; 3.58 4.40 (CH): 4.80
70		ТРАНС отдельный стереоизомер а	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.92 - 1.07 (m, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.78, 4.40 Гц, 1 H) 4.35 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 4.69 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 4.76 (br s, 1 H) 5.64 (br s, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.73 (t, J=7.82 Гц, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.74 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 9.09 - 9.11 (m, 1 H)	8.28 (NH): 4.69; 4.76; 4.25 5.64(OH): 4.35; 3.76 4.76 (CH): 8.28
71		ТРАНС отдельный стереоизомер b	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.92 - 1.07 (m, 4 H) 3.71 - 3.80 (m, 1 H) 4.25 (dd, J=9.78, 4.40 Гц, 1 H) 4.35 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 4.69 (d, J=8.80 Гц, 1 H) 4.76 (br s, 1 H) 5.64 (br s, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.73 (t, J=7.82 Гц, 1 H) 8.28 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 8.74 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 9.09 - 9.11 (m, 1 H)	8.28 (NH): 4.69; 4.76; 4.25 5.64(OH): 4.35; 3.76 4.76 (CH): 8.28

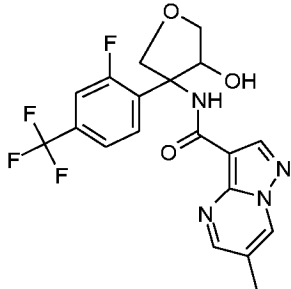
Примеры 72, 73, 74, 75

Примеры 72, 73, 74 и 75 синтезировали по аналогии с Примером 1, исходя из кислотного Промежуточного соединения 2 (92 мг, 0.52 ммоль) и

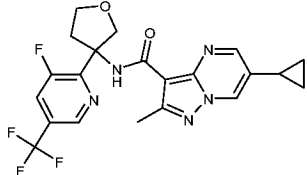
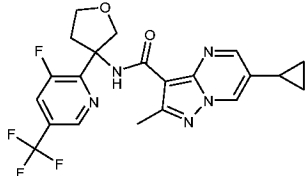
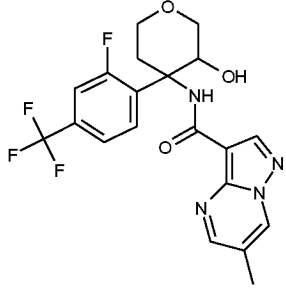
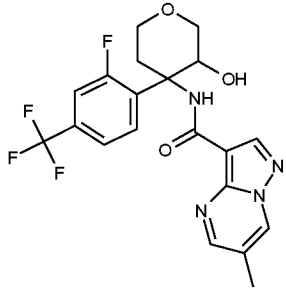
5 аминспиртового Промежуточного соединения 37 (160 мг, содержание 43%, 0.26 ммоль) с получением, после двух последующих очисток флеш-хроматографии (элюент: вода/ацетонитрил; градиент от 0% до 80% ацетонитрила; элюент: ДХМ/изопропиловый спирт; градиент от 0% до 30% изопропилового спирта),

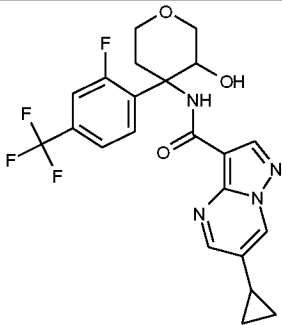
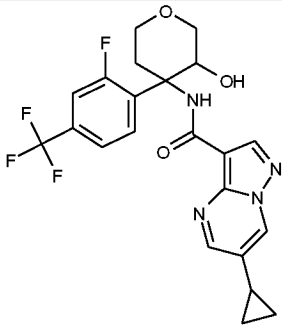
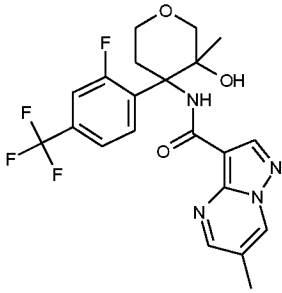
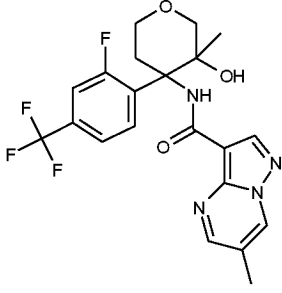
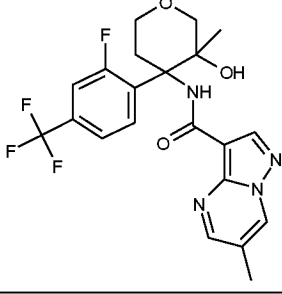
10 110 мг смеси указанных в названии соединений, которые получили в виде отдельных стереоизомеров с помощью разделения хиральной ВЭЖХ.

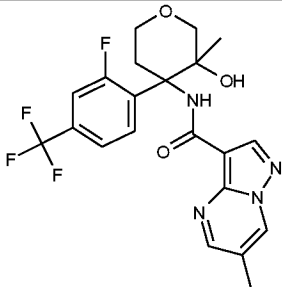
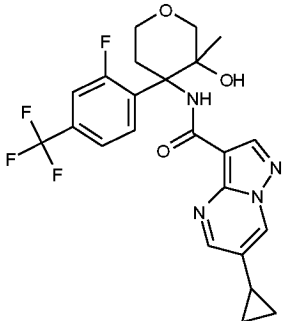
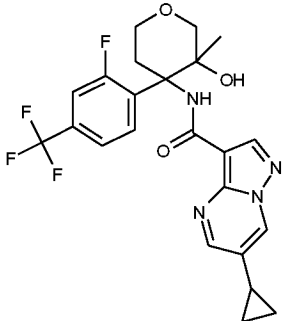
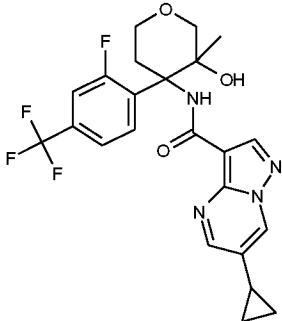
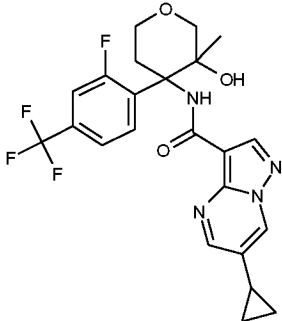
Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ-МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ]
72 ЦИС отдельный стереоизомер а		425	3.84 МЕТОД 1	12.08 [C3]
73 ЦИС отдельный стереоизомер b		<u>425</u>	<u>3.85</u> МЕТОД 1	<u>13.41</u> [C3]
74 ТРАНС отдельный стереоизомер а		<u>425</u>	<u>3.75</u> МЕТОД 1	<u>22.54</u> [C3]

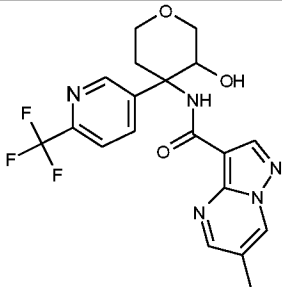
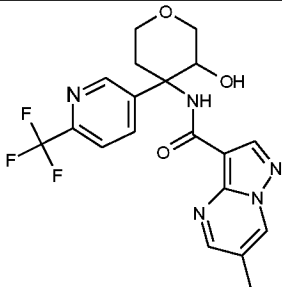
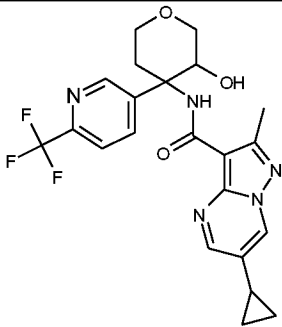
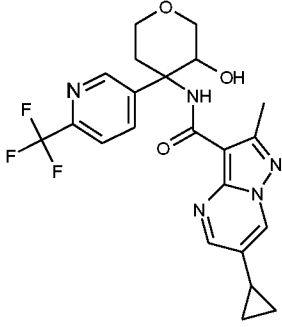
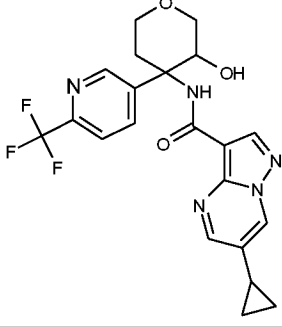
75 ТРАНС отдельный стереоизомер b		425	3.78 МЕТОД 1	26.59 [C3]
--	---	-----	-----------------	---------------

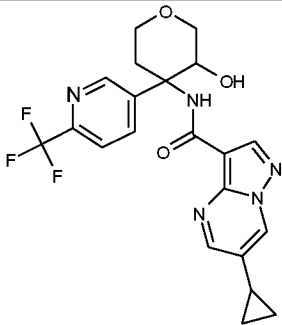
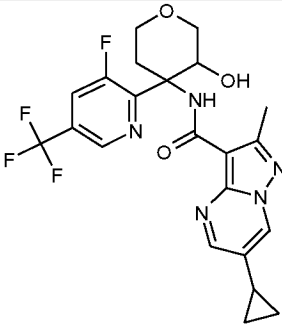
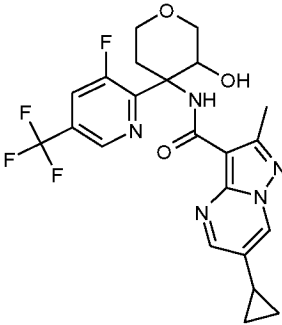
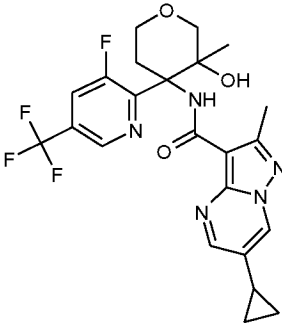
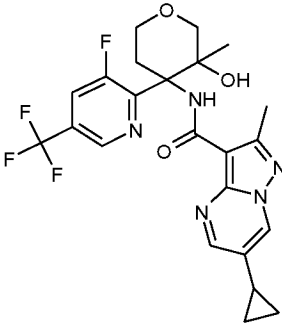
Следующие Примеры получили в виде отдельных стереоизомеров с помощью разделения хиральной ВЭЖХ соответствующей рацемической смеси:

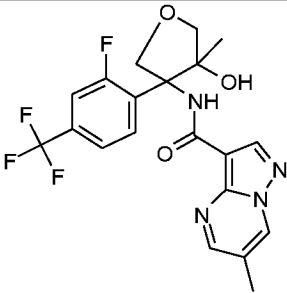
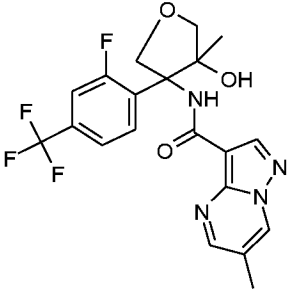
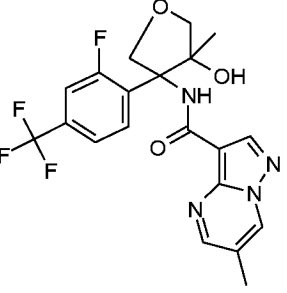
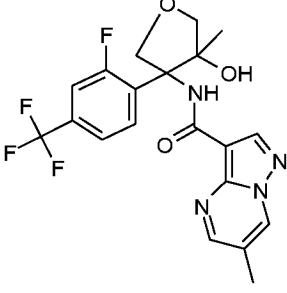
Исходная рацемическая смесь Пример №2	Пример №2	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ- МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ]
40	80 a Отдельный стереоизомер a		450	3.89 МЕТОД 10	5.98 [C1]
40	80b отдельный стереоизомер b		450	3.89 МЕТОД 10	6.76 [C1]
46 ТРАНС- Рацемическая смесь	81a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		439	3.67 МЕТОД 1	11.19 [C4]
46 ТРАНС- Рацемическая смесь	81b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		439	3.67 МЕТОД 1	13.99 [C4]

Исходная рацемическая смесь Пример №	Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ- МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ]
48 ТРАНС- Рацемическая смесь	82a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		465	3.41 МЕТОД 10	11.78 [C4]
48 ТРАНС- Рацемическая смесь	82b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		465	3.41 МЕТОД 10	14.22 [C4]
55 ТРАНС /ДИС 96/4 Рацемическая смесь	83a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		453	МЕТОД 1	11.71 [C3]
55 ТРАНС /ДИС 96/4 Рацемическая смесь	83b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		453	4.07 МЕТОД 1	26.90 [C3]
55 ТРАНС /ДИС 96/4 Рацемическая смесь	84a ЦИС- отдельный стереоизомер a		453	4.07 МЕТОД 1	13.67 [C3]

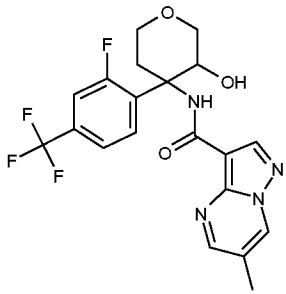
Исходная рацемическая смесь Пример №	Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ- МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ]
55 ТРАНС /ЦИС 96/4 Рацемическая смесь	84b ЦИС- отдельный стереоизомер b		453	4.07 МЕТОД 1	18.13 [C3]
54 ТРАНС/ЦИС 92/8 Рацемическая смесь	85a ЦИС- отдельный стереоизомер a		479	4.48 МЕТОД 1	5.46 [C1]
54 ТРАНС/ЦИС 92/8 Рацемическая смесь	85b ЦИС- отдельный стереоизомер b		479	4.48 МЕТОД 1	6.73 [C1]
54 ТРАНС/ЦИС 92/8 Рацемическая смесь	86a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		479	4.48 МЕТОД 1	6.08 [C1]
54 ТРАНС/ЦИС 92/8 Рацемическая смесь	86b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		479	4.48 МЕТОД 1	10.75 [C1]

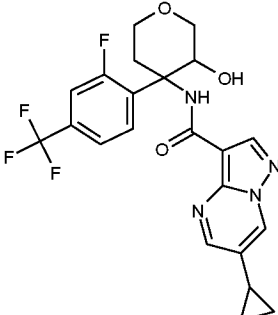
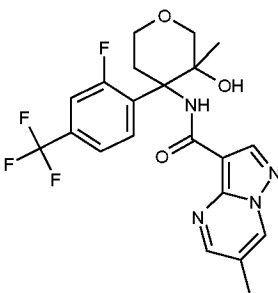
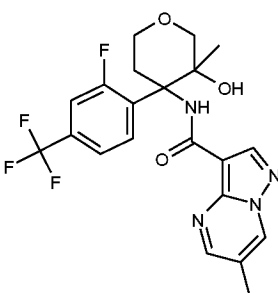
Исходная рацемическая смесь Пример №	Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ- МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ]
50 ТРАНС- Рацемическая смесь	87a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		422	3.08 МЕТОД 1	9.97 [C6]
50 ТРАНС- Рацемическая смесь	87b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		422	3.08 МЕТОД 1	12.98 [C6]
51 ТРАНС- Рацемическая смесь	88a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		462	3.87 МЕТОД 1	7.71 [C1]
51 ТРАНС- Рацемическая смесь	88b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		462	3.87 МЕТОД 1	9.49 [C1]
52 ТРАНС- Рацемическая смесь	89a ТРАНС- отдельный стереоизомер a		448	3.60 МЕТОД 1	11.82 [C6]

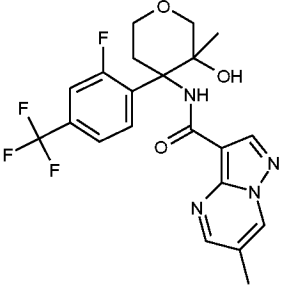
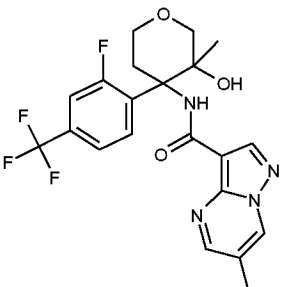
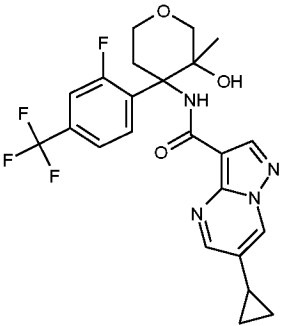
Исходная рацемическая смесь Пример №	Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ- МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ]
52 ТРАНС- Рацемическая смесь	89b ТРАНС- отдельный стереоизомер b		448	3.60 МЕТОД 1	16 [C6]
61 ТРАНС- Рацемическая смесь	90a ТРАНС отдельный стереоизомер a		480	4.22 МЕТОД 1	4.9 [C7]
61 ТРАНС- Рацемическая смесь	90b ТРАНС отдельный стереоизомер b		480	4.22 МЕТОД 1	5.54 [C7]
62 ТРАНС- Рацемическая смесь	91a ТРАНС отдельный стереоизомер a		494	4.4 МЕТОД 1	6.68 [C1]
62 ТРАНС- Рацемическая смесь	91b ТРАНС отдельный стереоизомер b		494	4.4 МЕТОД 1	12.94 [C1]
			439	3.16	4.76

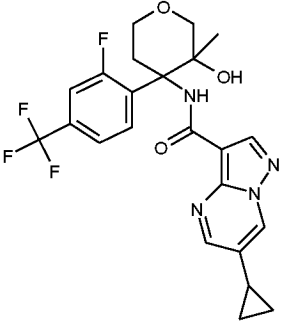
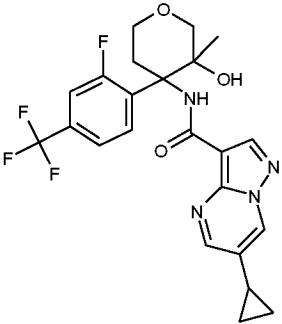
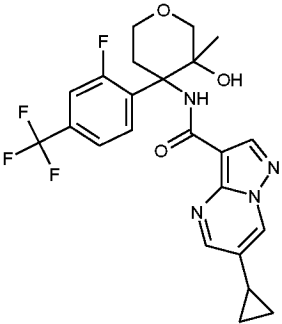
Исходная рацемическая смесь Пример №	Пример №	Структура	МС m/z [M+H] ⁺	R _t (мин) [Метод ЖХ- МС]	R _t (мин) [Метод хиральной ВЭЖХ] [C1]
58 ТРАНС/ЦИС 91/9 Рацемическая смесь	92a ЦИС Отдельный стереоизомер a			МЕТОД 10	[C1]
58 ТРАНС/ЦИС 91/9 Рацемическая смесь	92b ЦИС Отдельный стереоизомер b		439	3.16 МЕТОД 10	8.24 [C1]
58 ТРАНС/ЦИС 91/9 Рацемическая смесь	93a ТРАНС Отдельный стереоизомер a		439	3.16 МЕТОД 10	7.20 [C1]
58 ТРАНС/ЦИС 91/9 Рацемическая смесь	93b ТРАНС Отдельный стереоизомер b		439	3.16 МЕТОД 10	16.60 [C1]

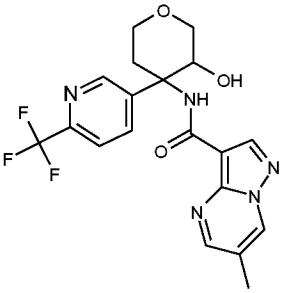
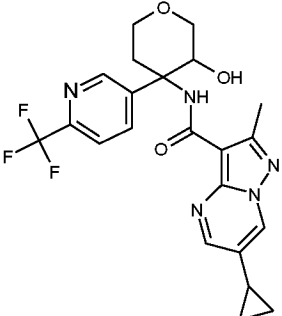
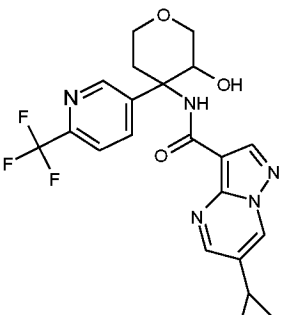
Относительная стереохимия, установленная с помощью ЯМР:

Пример	Относительная стереохимия	1H-ЯМР	NOE
81a 	ТРАНС-отдельный стереоизомер a	1H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆) δ м.д. 2.40 (s, 3 H) 2.60 - 2.71 (m, 2 H) 3.63 - 3.69 (m, 1 H) 3.82 (br d, J=11.98 Гц, 2 H) 4.03 (d, J=11.74 ГГц, 1 H) 4.08 - 4.11 (m, 1 H) 5.32 (d, J=5.38 ГГц, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.73 (t,	8.42 (NH): 4.08; 4.03; 3.65; 3.82 5.32 (OH): 4.10; 3.70.

Пример		Относительная стереохимия	¹ H-ЯМР	NOE
			J=7.51 Гц, 1 H) 8.34 (s, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.81 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.17 - 9.19 (m, 1)	
82a		ТРАНС-отдельный стереоизомер а	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 0.93 - 1.06 (m, 4 H) 2.10 (tt, J=8.38, 5.20 Гц, 1 H) 2.59 - 2.71 (m, 2 H) 3.66 (td, J=11.68, 2.08 Гц, 1 H) 3.81 (br d, J=11.25 Гц, 2 H) 4.03 (d, J=11.86 Гц, 1 H) 4.09 (br d, J=4.65 Гц, 1 H) 5.32 (d, J=5.38 Гц, 1 H) 7.48 (d, J=12.47 Гц, 1 H) 7.54 (dd, J=8.31, 1.22 Гц, 1 H) 7.73 (t, J=8.19 Гц, 1 H) 8.33 (s, 1 H) 8.40 (s, 1 H) 8.77 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.13 (s, 1 H)	8.40 (NH): 4.09 5.32(OH): 4.09
83a		ТРАНС-отдельный стереоизомер а	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1.10 (d, J=2.57 Гц, 3 H) 2.41 (d, J=0.73 Гц, 3 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 3.03 (br d, J=4.40 Гц, 1 H) 3.56 - 3.58 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.49, 2.57 Гц, 1 H) 3.88 (d, J=12.23 Гц, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 7.46 (dd, J=12.78, 1.41 Гц, 1 H) 7.53 (dd, J=8.31, 1.34 Гц, 1 H) 7.67 (t, J=8.25 Гц, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.83 (d, J=2.08 Гц, 1 H) 9.23 (dd, J=1.96, 1.10 Гц, 1 H)	8.50 (NH): 1.10; 3.88; 2.53 5.10(OH): 3.57, 3.03 1.10 (Me): 8.50; 3.88; 2.53
84a		ЦИС-отдельный стереоизомер а	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ м.д. 1.12 (s, 2 H) 2.36 - 2.47 (m, 3 H) 2.67 - 2.84 (m, 1 H) 2.98 (br d, J=14.18 Гц, 1 H) 3.47 (d, J=11.00 Гц, 1 H) 3.56 (br t, J=11.98 Гц, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.37, 3.55 Гц, 1 H) 3.81 (d, J=11.25 Гц, 1 H) 5.39 (s, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.70 (t, J=8.07 Гц, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.77 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 9.18 (dd,	8.96 (NH): 5.39; 2.73 5.39(OH): 8.96; 2.73

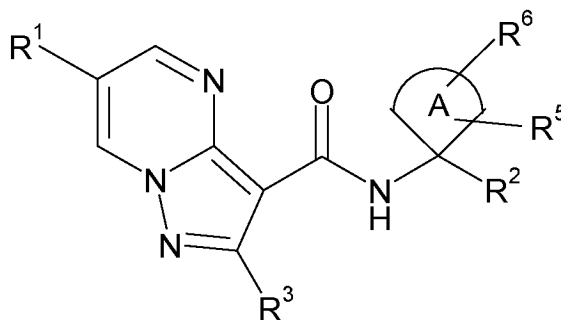
Пример	Относительная стереохимия	1H-ЯМР	NOE
84b		ЦИС-отдельный стереоизомер b	J=2.08, 1.10 Гц, 1 H) 1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 1.12 (s, 2 H) 2.36 - 2.47 (m, 3 H) 2.67 - 2.84 (m, 1 H) 2.98 (br d, J=14.18 Гц, 1 H) 3.47 (d, J=11.00 Гц, 1 H) 3.56 (br t, J=11.98 Гц, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.37, 3.55 Гц, 1 H) 3.81 (d, J=11.25 Гц, 1 H) 5.39 (s, 1 H) 7.46 - 7.55 (m, 2 H) 7.70 (t, J=8.07 Гц, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.77 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 8.96 (s, 1 H) 9.18 (dd, J=2.08, 1.10 Гц, 1 H) 8.96 (NH): 5.39; 2.73 5.39(OH): 8.96; 2.73
83b		ТРАНС-отдельный стереоизомер b	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 1.10 (d, J=2.57 Гц, 3 H) 2.41 (d, J=0.73 Гц, 3 H) 2.52 - 2.57 (m, 1 H) 3.03 (br d, J=4.40 Гц, 1 H) 3.56 - 3.58 (m, 1 H) 3.60 - 3.65 (m, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.49, 2.57 Гц, 1 H) 3.88 (d, J=12.23 Гц, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 7.46 (dd, J=12.78, 1.41 Гц, 1 H) 7.53 (dd, J=8.31, 1.34 Гц, 1 H) 7.67 (t, J=8.25 Гц, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.83 (d, J=2.08 Гц, 1 H) 9.23 (dd, J=1.96, 1.10 Гц, 1 H) 8.50 (NH): 1.10; 3.88; 2.53 5.10(OH): 3.57, 3.03 1.10 (Me): 8.50; 3.88; 2.53
85a		ЦИС-отдельный стереоизомер a	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.94 - 1.07 (m, 4 H) 1.12 (s, 3 H) 2.12 (tt, J=8.38, 5.20 Гц, 1 H) 2.72 (br t, J=11.98 Гц, 1 H) 2.98 (br d, J=13.69 Гц, 1 H) 3.47 (d, J=11.25 Гц, 1 H) 3.56 (br t, J=11.74 Гц, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.37, 3.30 Гц, 1 H) 3.81 (d, J=11.25 Гц, 1 H) 5.38 (s, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.70 (t, J=8.07 Гц, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.72 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.12 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 8.92 (NH): 5.38; 3.81; 3.56 5.38(OH): 8.92; 1.12 (Me): 3.47; 2.72

Пример		Относительная стереохимия	1H-ЯМР	NOE
86a		ТРАНС-отдельный стереоизомер а	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.95 - 1.07 (m, 5 H) 1.10 (d, J=2.57 Гц, 2 H) 2.12 (tt, J=8.44, 5.14 Гц, 1 H) 2.51 - 2.56 (m, 1 H) 3.03 (td, J=12.65, 4.28 Гц, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 1 H) 3.62 (t, J=11.25 Гц, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.25, 2.45 Гц, 1 H) 3.88 (d, J=12.23 Гц, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 7.46 (br d, J=12.96 Гц, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.79 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.16 (d, J=2.20 Гц, 1 H)	8.48 (NH): 1.10; 3.88; 2.53 5.10(OH): 3.57; 3.03 1.10 (Me): 8.48; 3.88; 2.53
85b		ЦИС-отдельный стереоизомер b	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.94 - 1.07 (m, 4 H) 1.12 (s, 3 H) 2.12 (tt, J=8.38, 5.20 Гц, 1 H) 2.72 (br t, J=11.98 Гц, 1 H) 2.98 (br d, J=13.69 Гц, 1 H) 3.47 (d, J=11.25 Гц, 1 H) 3.56 (br t, J=11.74 Гц, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.37, 3.30 Гц, 1 H) 3.81 (d, J=11.25 Гц, 1 H) 5.38 (s, 1 H) 7.46 - 7.56 (m, 2 H) 7.70 (t, J=8.07 Гц, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.72 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 8.92 (s, 1 H) 9.12 (d, J=2.20 Гц, 1 H)	8.92 (NH): 5.38; 3.81; 3.56 5.38(OH): 8.92; 1.12 (Me): 3.47; 2.72
86b		ТРАНС-отдельный стереоизомер b	1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.95 - 1.07 (m, 5 H) 1.10 (d, J=2.57 Гц, 2 H) 2.12 (tt, J=8.44, 5.14 Гц, 1 H) 2.51 - 2.56 (m, 1 H) 3.03 (td, J=12.65, 4.28 Гц, 1 H) 3.54 - 3.59 (m, 1 H) 3.62 (t, J=11.25 Гц, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.25, 2.45 Гц, 1 H) 3.88 (d, J=12.23 Гц, 1 H) 5.10 (s, 1 H) 7.46 (br d, J=12.96 Гц, 1 H) 7.47 - 7.56 (m, 1 H) 7.59 - 7.71 (m, 1 H) 8.35 - 8.40 (m, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.79 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.16 (d, J=2.20 Гц, 1 H)	8.48 (NH): 1.10; 3.88; 2.53 5.10(OH): 3.57; 3.03 1.10 (Me): 8.48; 3.88; 2.53

Пример	Относительная стереохимия	1H-ЯМР	NOE
87a		(d, J=2.20 Гц, 1 H) 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 2.41 (s, 3 H) 2.47 (m, 1 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 3.63 - 3.75 (m, 1 H) 3.76 - 3.87 (m, 2 H) 3.94 (br d, J=4.89 Гц, 1 H) 4.08 (d, J=11.74 Гц, 1 H) 5.30 (d, J=5.67 Гц, 1 H) 7.83 (d, J=8.22 Гц, 1 H) 8.10 (dd, J=8.31, 1.66 Гц, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 8.44 (s, 1 H) 8.82 (d, J=1.96 Гц, 1 H) 8.85 (d, J=1.76 Гц, 1 H) 9.20 (dd, J=1.96, 0.98 Гц, 1 H)	8.44 (NH): 4.08; 3.94; 2.47 5.30(OH): 3.81, 2.68 3.94 (CH): 8.44; 2.47
88a		1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.87 - 0.99 (m, 2 H) 1.00 - 1.06 (m, 2 H) 2.10 (tt, J=8.47, 5.10 Гц, 1 H) 2.46 (s, 3 H) 2.51 - 2.53 (m, 1 H) 2.64 - 2.71 (m, 1 H) 3.64 - 3.72 (m, 1 H) 3.77 - 3.88 (m, 3 H) 4.10 (d, J=11.49 Гц, 1 H) 5.29 (br s, 1 H) 7.84 (d, J=8.07 Гц, 1 H) 8.08 (dd, J=8.19, 2.08 Гц, 1 H) 8.65 (s, 1 H) 8.71 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 8.83 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.04 (d, J=1.71 Гц, 1 H)	-
89b		1H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d6) δ м.д. 0.92 - 1.07 (m, 4 H) 2.12 (tt, J=8.47, 5.10 Гц, 1 H) 2.44 - 2.48 (m, 1 H) 2.64 - 2.72 (m, 1 H) 3.65 - 3.73 (m, 1 H) 3.76 - 3.86 (m, 2 H) 3.92 (br d, J=5.87 Гц, 1 H) 4.09 (d, J=11.49 Гц, 1 H) 5.29 (d, J=6.11 Гц, 1 H) 7.83 (d, J=8.07 Гц, 1 H) 8.10 (dd, J=8.19, 2.08 Гц, 1 H) 8.37 (s, 1 H) 8.43 (s, 1 H) 8.77 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 8.84 (d, J=2.20 Гц, 1 H) 9.14 (d, J=2.20 Гц, 1 H)	-

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)

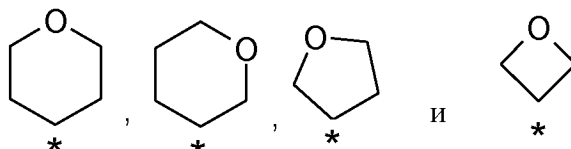


(I),

5

где

A выбирают из группы A^a, которая состоит из



где вышеуказанные группы замещены одним R⁵ и одним R⁶;

R¹ выбирают из группы R^{1a}, которая состоит из

галогена, C₁₋₃-алкила и C₃₋₆-циклоалкила,

где вышеуказанные C₁₋₃-алкильная и C₃₋₆-циклоалкильная группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из галогена, NC- и HO-;

R² выбирают из группы R^{2a}, которая состоит из

арила и гетероарила,

где вышеуказанные арильная и гетероарильная группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями R⁴;

R³ выбирают из группы R^{3a}, которая состоит из

H- и C₁₋₃-алкила,

где вышеуказанная C₁₋₃-алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 7 заместителями, независимо друг от друга выбранными из группы, которая состоит из галогена;

R⁴ независимо друг от друга выбирают из группы R^{4a}, которая состоит из галогена, NC-, HO-, C₁₋₄-алкила и C₁₋₃-алкил-O-

где вышеуказанные C_{1-4} -алкильная и C_{1-3} -алкил-О- группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из HO- и F-;

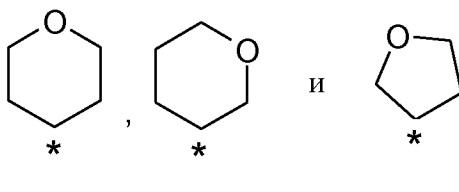
R^5 выбирают из группы R^{5a} , которая состоит из H-, галогена, NC-, HO- и C_{1-3} -алкила, где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из HO- и F- или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=;

R^6 выбирают из группы R^{6a} , которая состоит из H-, галогена, NC-, HO- и C_{1-3} -алкила, где вышеуказанная C_{1-3} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из HO- и F-, или R^5 и R^6 вместе образуют группу O=;

или его соль.

2. Соединение по п. 1, где

A выбирают из группы A^b , которая состоит из



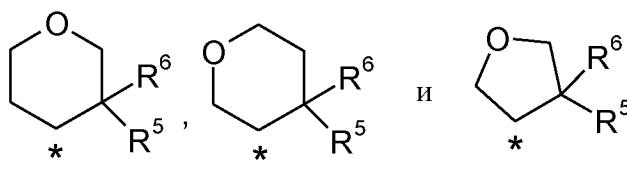
где вышеуказанные группы замещены одним R^5 и одним R^6 .

или его соль.

5

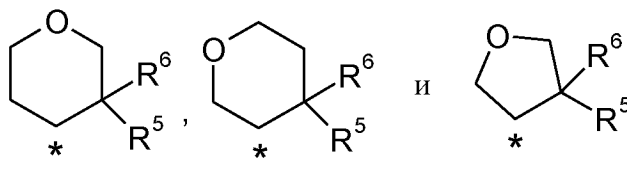
3. Соединение по п. 1, где

A выбирают из группы A^c , которая состоит из



или его соль.

4. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 3, где
 А выбирают из группы A^c , которая состоит из



или его соль.

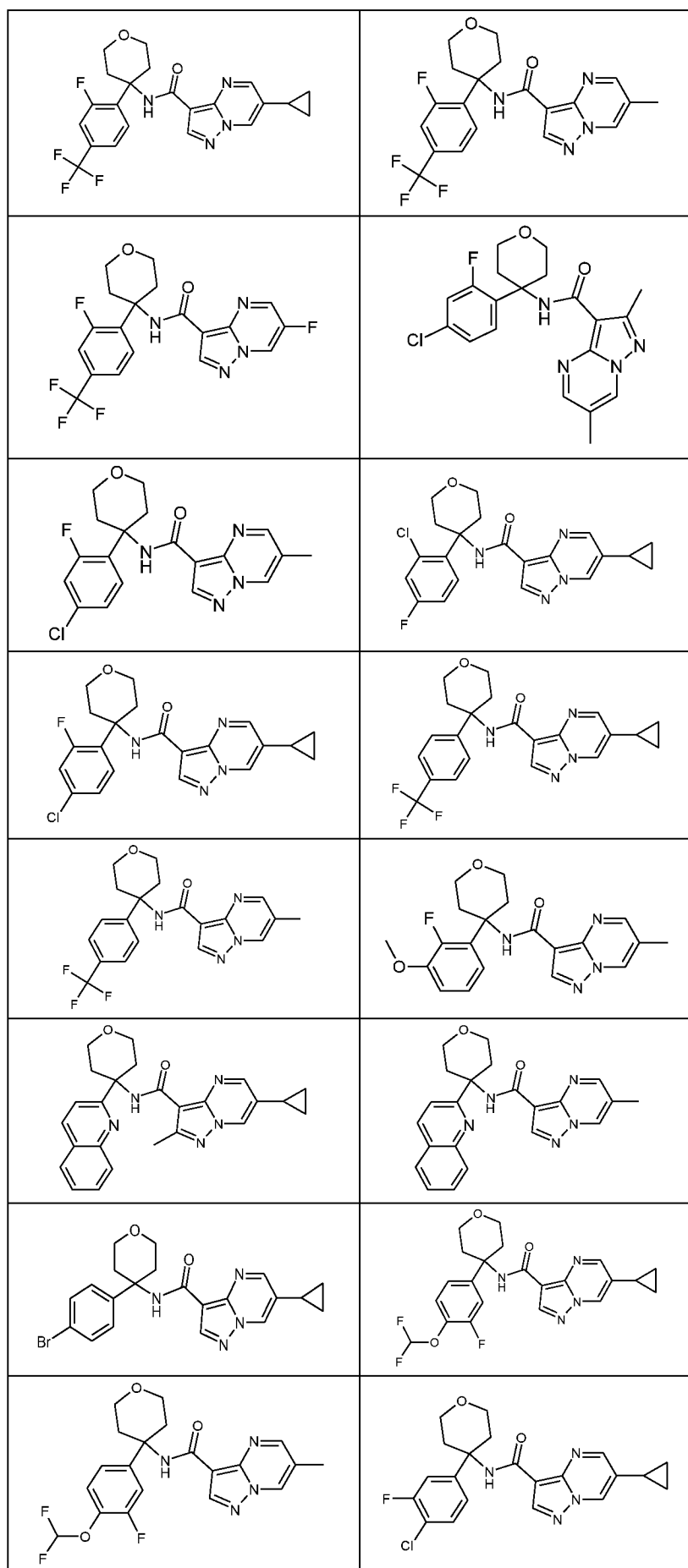
5. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 4, где
 R^1 выбирают из группы R^{1b} , которая состоит из
 F-, Cl-, C_{1-3} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила,
 где вышеуказанные C_{1-3} -алкильная и C_{3-6} -циклоалкильная группы могут
 быть необязательно замещены 1 - 3 заместителями, независимо друг от
 друга выбранными из группы, которая состоит из F-,
 5 или его соль.

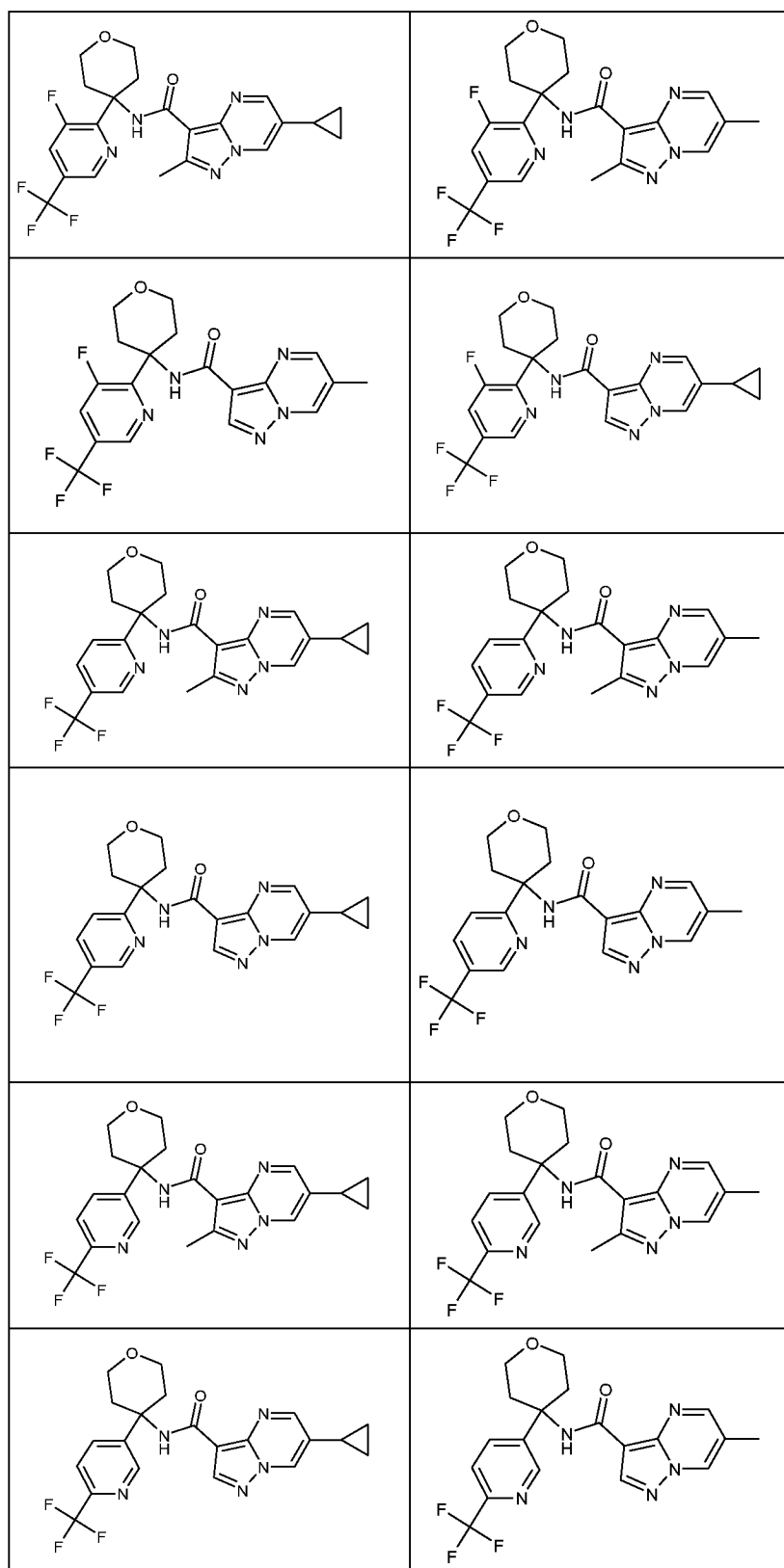
6. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 4, где
 R^1 выбирают из группы R^{1c} , которая состоит из
 F-, H_3C - и циклопропила,
 или его соль.

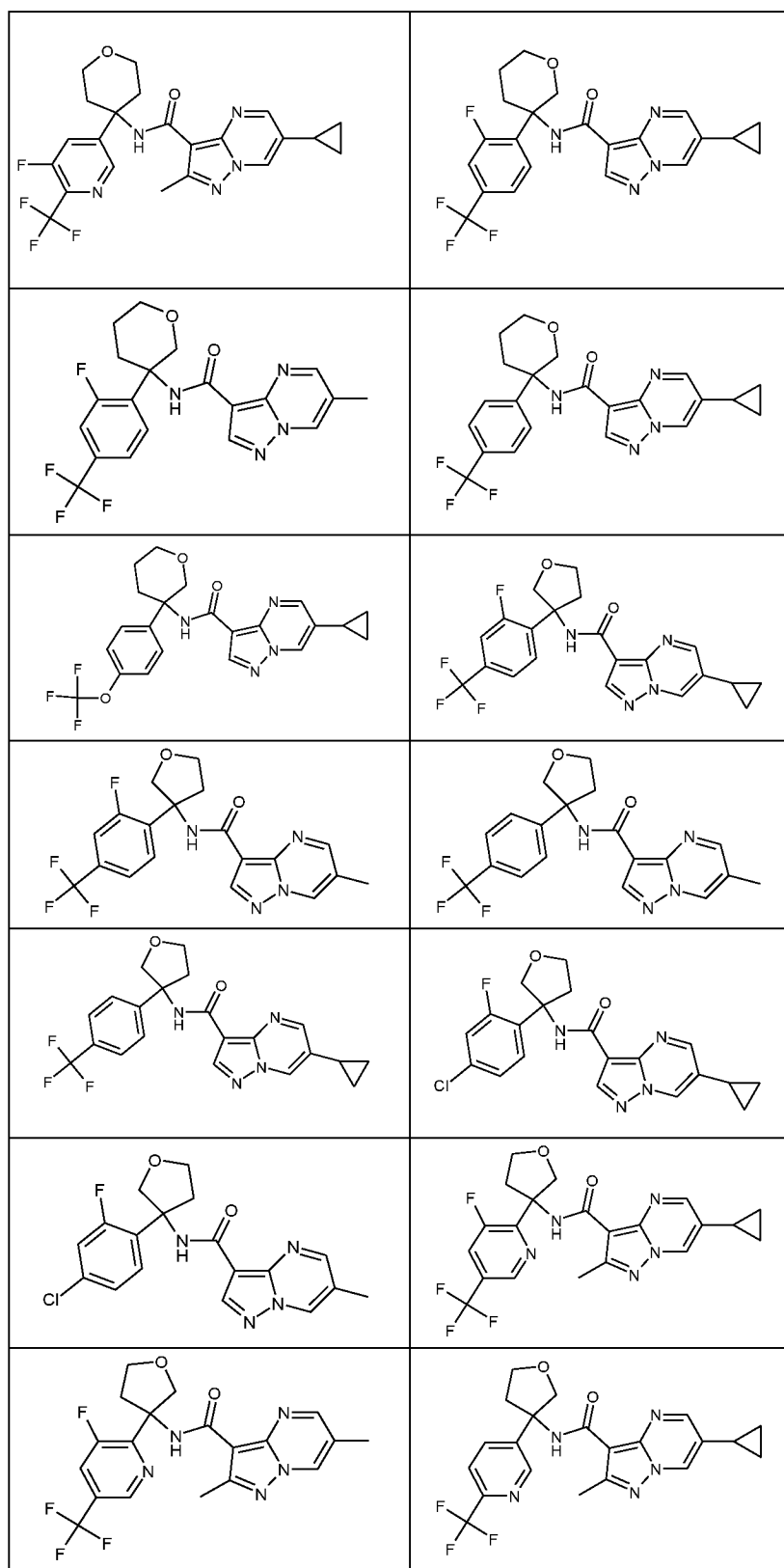
- 10 7. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 6, где
 R^2 выбирают из группы R^{2b} , которая состоит из
 хинолинила, фенила и пиридинила,
 где вышеуказанные хинолинильная, фенильная и пиридинильная группы
 могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями R^4 ,
 или его соль.

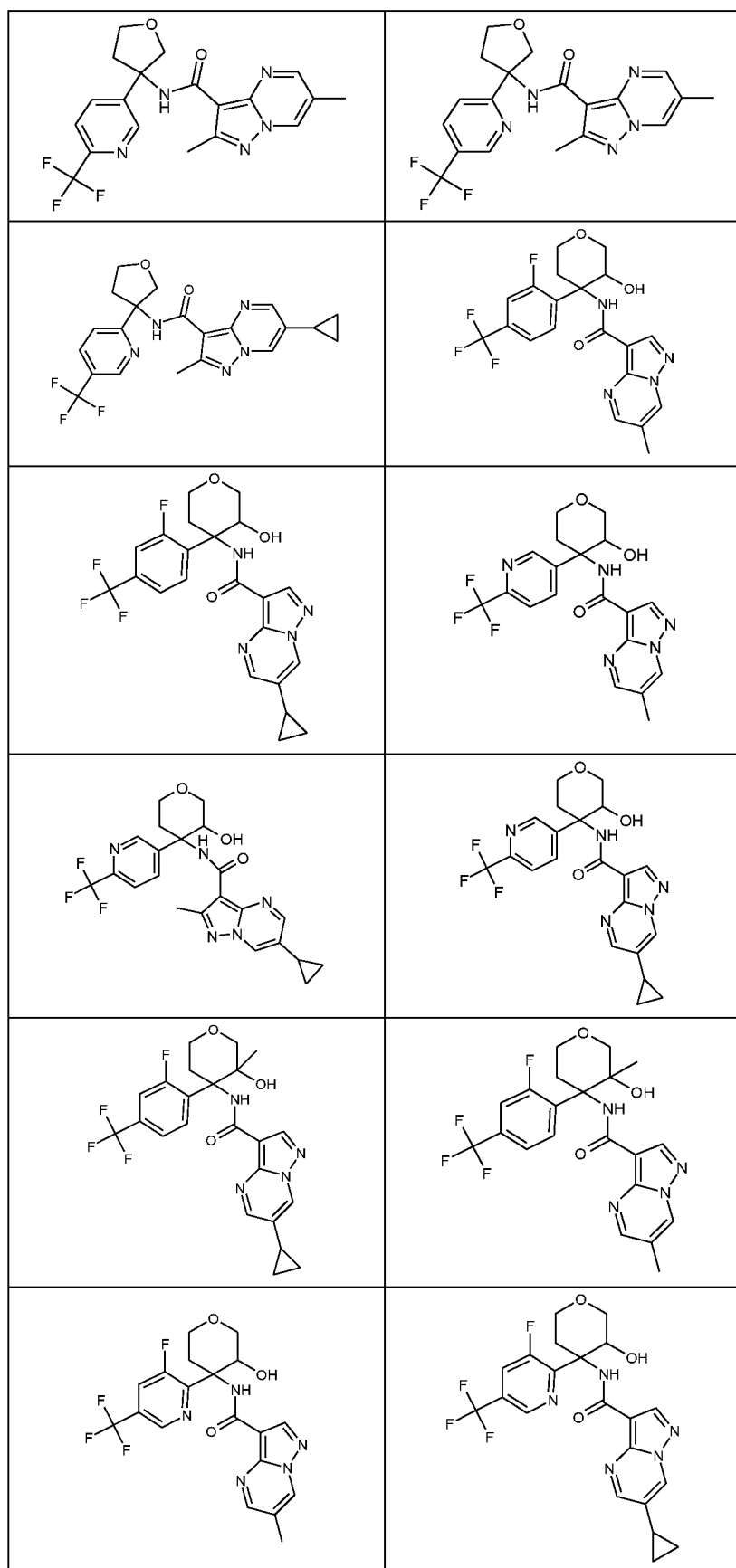
8. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 6, где
 R^2 выбирают из группы R^{2c} , которая состоит из
 фенила и пиридила,
 где вышеуказанные фенильная и пиридинильная группы могут быть
 необязательно замещены 1 - 2 заместителями R^4 ,
 или его соль.

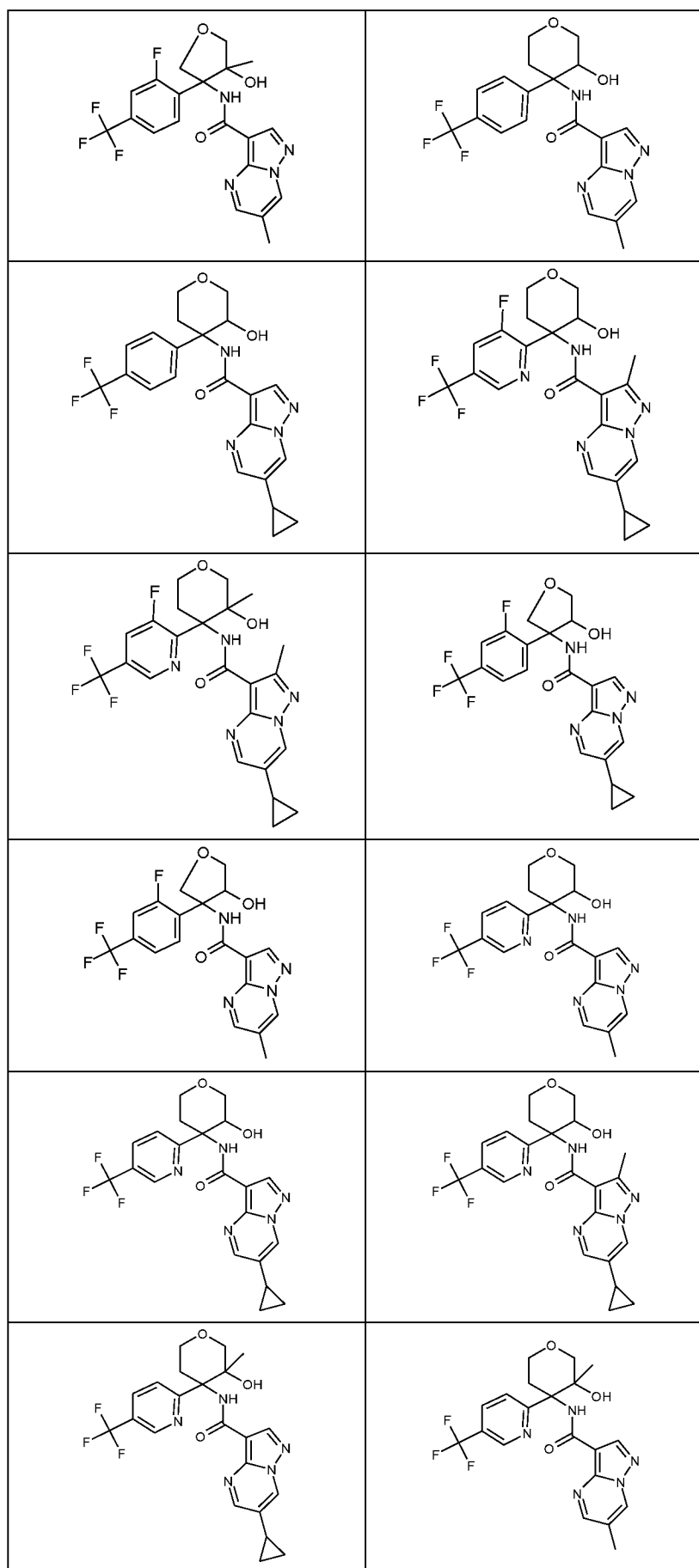
9. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 8, где R^3 выбирают из группы R^{3b} , которая состоит из $H-$, H_3C- , F_3C- , F_2HC- , FH_2C- и F_3C- , или его соль.
- 5 10. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 9, где R^4 независимо друг от друга выбирают из группы R^{4b} , которая состоит из галогена, C_{1-4} -алкила- и C_{1-3} -алкил-О-, где вышеуказанные C_{1-4} -алкильная и C_{1-3} -алкил-О- группы могут быть необязательно замещены 1 - 5 заместителями, независимо выбранными из группы, которая состоит из $HO-$ и $F-$, или его соль.
11. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 10, где R^5 выбирают из группы R^{5b} , которая состоит из $H-$, $HO-$ и C_{1-2} -алкила, где вышеуказанная C_{1-2} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 $F-$, или R^5 и R^6 вместе образуют группу $O=$, или его соль.
- 10 12. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 11, где R^6 выбирают из группы R^{6b} , которая состоит из $H-$ и C_{1-2} -алкила-, где вышеуказанная C_{1-2} -алкильная группа может быть необязательно замещена 1 - 5 $F-$, или R^5/R^6 вместе образуют группу $O=$, или его соль.
13. Соединение, выбранное из группы, которая состоит из

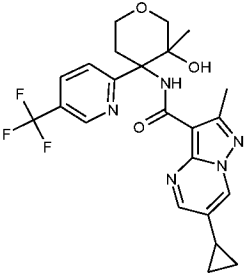
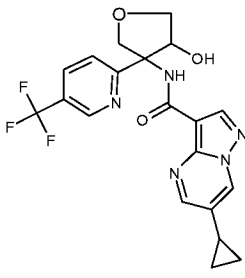
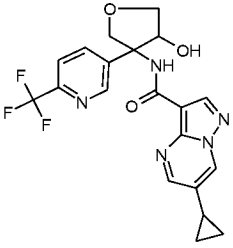
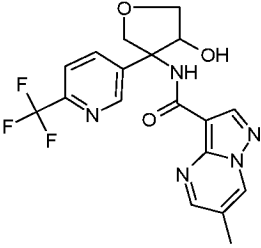
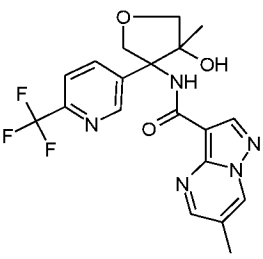
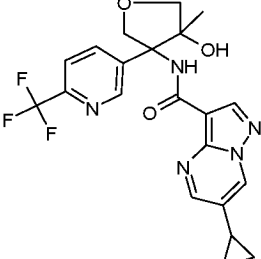
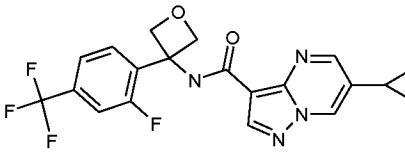
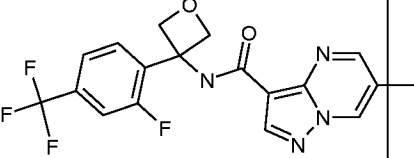
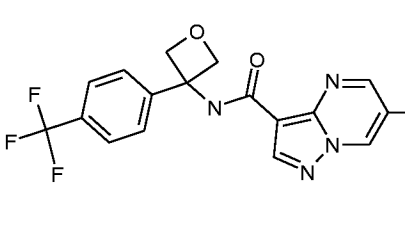
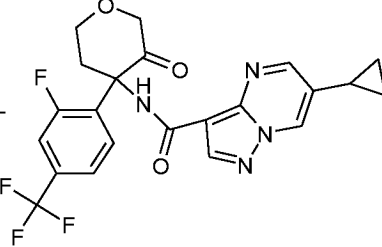
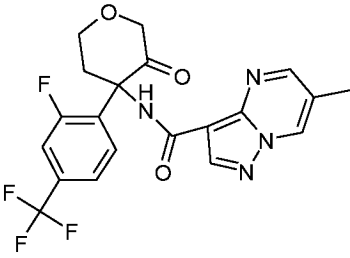










	
	
	
	
	
	или его соль.

14. Соединение по любому одному или нескольким из пп. 1 - 13, или его фармацевтически приемлемая соль для применения в качестве лекарственного средства.

5 15. Фармацевтические композиции, содержащие по меньшей мере одно соединение по одному или нескольким из пп. 1 - 11 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

10 16. Соединение по одному или нескольким из пп. 1 до 13, или его фармацевтически приемлемая соль или фармацевтическая композиция по п. 13 для применения для профилактики или лечения (1) расстройств, включающих симптом когнитивного дефицита; (2) органических, включая симптоматические, психических расстройств, деменции; (3) умственной отсталости; (4)

15 аффективных расстройств настроения; (5) невротических, стрессовых и соматоформных расстройств, включая тревожные расстройства; (6) поведенческих и эмоциональных расстройств с началом, обычно возникающим в детском и подростковом возрасте, синдрома дефицита внимания и

20 гиперактивности (СДВГ) и нарушений спектра аутизма; (7) нарушений психологического развития, нарушений развития схоластических навыков; (8) шизофрении и других психотических расстройств; (9) нарушений личности и поведения взрослых; (10) психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; (11) экстрапирамидных и

25 двигательных расстройств; (12) эпизодических и пароксизмальных расстройств, эпилепсии; (13) системных атрофий, главным образом поражающих центральную нервную систему, атаксии; (14) поведенческих синдромов, связанных с физиологическими нарушениями и физическими факторами; (15) сексуальной дисфункции, включающей чрезмерное сексуальное влечение; (16) фактологических нарушений; (17) улучшения лечения и/или профилактики

30 когнитивных нарушений, связанных с восприятием, концентрацией, познанием, процессом обучения или памятью; (18) улучшения лечения и/или профилактики когнитивных нарушений, ассоциированных с возрастом нарушений процесса обучения и памяти; (19) возрастной потери памяти; (20) сосудистой деменции;

(21) черепно-мозговой травмы; (22) инсульта; (23) деменции после инсультов (послеоперационная деменция); (24) посттравматической деменции; (25) нарушений общей концентрации; (26) нарушений концентрации у детей с проблемами обучения и памяти; (27) болезни Альцгеймера; (28) деменции тела Льюи; (29) слабоумия с дегенерацией лобных долей; включая синдром Пика; (30) болезни Паркинсона; (31) прогрессирующего надъядерного паралича; (32) деменции с кортикобазальной дегенерацией; (33) амиотропного бокового склероза; (34) болезни Хантингтона; (35) рассеянного склероза; (36) таламической дегенерации; (37) деменции Крейтцфельдта-Якоба; (38) деменции при болезни, вызванной ВИЧ; (38) шизофрении с деменцией или психозом Корсакова; (39) расстройств сна; (40) биполярного расстройства; (41) метаболического синдрома; (42) ожирения; (43) сахарного диабета; (44) гипергликемии; (45) дислипидемии; (46) нарушения толерантности к глюкозе; (47) заболеваний яичек, головного мозга, тонкой кишки, скелетных мышц, сердца, легких, тимуса или селезенки; (48) болевых расстройств; (49) нейропсихиатрических симптомов (например, депрессивных симптомов при болезни Альцгеймера); (50) смешанного слабоумия; (51) когнитивных нарушений при шизоаффективном расстройстве; (52) когнитивных нарушений при биполярном расстройстве и (53) когнитивных нарушений при большом депрессивном расстройстве.