

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(21) 202390883 (13) A1

## (12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки  
2023.05.23(22) Дата подачи заявки  
2021.09.17

(51) Int. Cl. C07D 513/04 (2006.01)  
A61K 31/429 (2006.01)  
A61K 31/437 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01)  
A61K 31/55 (2006.01)  
A61P 7/06 (2006.01)  
A61P 9/10 (2006.01)  
A61P 13/12 (2006.01)  
A61P 19/08 (2006.01)  
A61P 19/10 (2006.01)  
A61P 21/00 (2006.01)  
A61P 25/00 (2006.01)  
A61P 25/16 (2006.01)  
A61P 25/24 (2006.01)  
A61P 25/28 (2006.01)  
A61P 35/00 (2006.01)  
A61P 43/00 (2006.01)  
C07D 519/00 (2006.01)

## (54) НОВЫЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ

(31) 2020-157398; 2021-122893

(32) 2020.09.18; 2021.07.28

(33) JP

(86) PCT/JP2021/034327

(87) WO 2022/059779 2022.03.24

(71) Заявитель:

СУМИТОМО ФАРМА КО., ЛТД.;  
КАРНА БАЙОСАЙЕНСИЗ, ИНК. (JP)

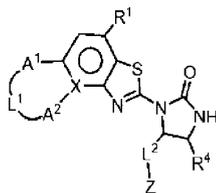
(72) Изобретатель:

Тодзо Синго, Урабе Дайсуке, Ватанабе  
Хитоси, Кавахата Ватару, Морияма  
Хидеки, Асамицу Юко (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к производному амина, обладающему активностью, ингибирующей DYRK, и представленному формулой (I)



где A<sup>1</sup>, A<sup>2</sup>, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, X, Z, R<sup>1</sup> и R<sup>4</sup> имеют значения, указанные в описании, или к его фармацевтически приемлемой соли.

A1

202390883

202390883

A1

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420- 577445EA/026

### НОВЫЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫЕ

Область техники

[0001] Настоящее изобретение относится к лекарственному средству, в частности, к новому аминопроизводному, обладающему ингибирующим действием на DYRK, или его фармацевтически приемлемой соли.

Уровень техники

[0002] DYRK (киназа с двойной специфичностью, регулируемая фосфорилированием тирозина) представляет собой одну из биспецифических протеинкиназ, которые фосфорилируют тирозин, серин и треонин. DYRK функционирует как тирозинкиназа только в случае аутофосфорилирования и катализирует фосфорилирование остатков серина или треонина на экзогенных субстратах. У человека известны пять членов семейства: DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 и DYRK4 (непатентная литература 1).

[0003] Широко сообщалось, что DYRK1A связан с психоневрологическими заболеваниями. Например, у пациентов с болезнью Альцгеймера экспрессия  $\beta$ -амилоида в значительной степени соответствует экспрессии DYRK1A (непатентная литература 2), и предполагается, что DYRK1A участвует в аномальном фосфорилировании тау-белка (Тау), который, как считается, способствует возникновению болезни Альцгеймера (непатентная литература 3).

[0004] Кроме того, болезнь Паркинсона представляет собой нейродегенеративное заболевание, вызванное дегенерацией дофаминовых нейронов, которые важны для двигательной функции, но считается, что одной из причин является митохондриальная дисфункция (непатентная литература 4). Известно, что фермент, участвующий в деградации белка, называемый паркином, метаболизирует аномальные митохондрии и подавляет аномальное накопление, но сообщалось, что DYRK1A подавляет активность этого белка паркина (непатентная литература 5).

[0005] Ген DYRK1A локализован в критической для синдрома Дауна области хромосомы 21, и сообщалось, что у мышей со сверхэкспрессией DYRK1A проявляются нервно-психическая дисфункция и похоже на синдром Дауна (непатентная литература 6). Также сообщалось, что экспрессия DYRK1A повышена в головном мозге пациентов с синдромом Дауна и модельных мышей с синдромом Дауна (непатентная литература 7). В этих сообщениях предполагают, что DYRK1A участвует в появлении неврологических симптомов у пациентов с синдромом Дауна (непатентная литература 8).

[0006] Кроме того, сообщалось, что у пациентов с синдромом Дауна часто возникает болезнь Альцгеймера с ранним началом, что указывает на то, что DYRK1A тесно связан с болезнью Альцгеймера (непатентная литература 8).

[0007] Таким образом, соединения, ингибирующие DYRK1A, считаются полезными для лечения нервно-психических заболеваний, таких как болезнь

Альцгеймера, синдром Дауна, умственная отсталость, нарушение памяти, потеря памяти и болезнь Паркинсона.

[0008] Недавно сообщалось, что DYRK1A в высокой степени экспрессируется в опухолях головного мозга, таких как глиобластома, и регулирует экспрессию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) (непатентная литература 9). Таким образом, соединения, ингибирующие DYRK1A, считаются полезными для лечения EGFR-зависимого рака путем подавления пролиферации раковых клеток в EGFR-зависимых опухолях головного мозга и других опухолях.

[0009] Считается также, что соединения, ингибирующие ферменты семейства DYRK1B, DYRK2 и DYRK3, имеют различные фармацевтические применения. Например, сообщалось, что DYRK1B в высокой степени экспрессируется в покоящихся (G0-фаза) раковых клетках и способствует устойчивости к различным химиотерапевтическим агентам (непатентная литература 10). Также сообщалось, что ингибирование DYRK1B способствует выходу из фазы G0 и повышает чувствительность к химиотерапевтическим средствам (непатентная литература 11). Следовательно, соединения, ингибирующие DYRK1B, считаются полезными для лечения рака поджелудочной железы, рака яичников, остеосаркомы, колоректального рака и рака легких (непатентная литература 11, 12, 13, 14 и 15).

[0010] Предполагается, что DYRK2 контролирует p53, чтобы индуцировать апоптоз в ответ на повреждения ДНК (непатентная литература 16). Кроме того, сообщалось, что соединения, ингибирующие DYRK3, могут быть использованы для лечения серповидноклеточной анемии и хронического заболевания почек (непатентная литература 17).

[0011] Помимо патентной литературы 1, касающейся соединений, ингибирующих DYRK, сообщалось о патентной литературе 2, касающейся ингибиторов DYRK1A и DYRK1B. Однако алкиновое производное по настоящему изобретению в этих документах не описано.

## **ДОКУМЕНТЫ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕГО УРОВНЯ ТЕХНИКИ**

### **ПАТЕНТНЫЕ ДОКУМЕНТЫ**

[0012] [Патентная литература 1] WO2010/10797

[Патентная литература 2] WO2013/26806

### **NON-PATENT DOCUMENT(S)**

[0013] [Непатентная литература 1] Becker W. et al., J. Biol. Chem., 1998, 273, 25893-25902

[Непатентная литература 2] Kimura R. et al., Hum. Mol. Genet., 2007, 16, 15-23

[Непатентная литература 3] Ryoo SR. et al., J. Biol. Chem., 2007, 282, 34850-34857

[Непатентная литература 4] Narendra D. et al., J. Cell. Biol., 2008, 183, 795-803

[Непатентная литература 5] Im E., J. Neurochem., 2015, 134, 756-768

[Непатентная литература 6] Branchi I. et al., J. Neuropathol. Exp. Neurol., 2004, 63, 429-440

- [Непатентная литература 7] Dowjat WK. et al., Neurosci. Lett., 2007, 413, 77-81  
 [Непатентная литература 8] Wegiel J. et al., FEBS J., 2011, 278, 236-245  
 [0014] [Непатентная литература 9] Pozo N. et al., J.Clin.Invest., 2013, 123, 2475-2487  
 [Непатентная литература 10] Deng X. et al., Cancer Res., 2006, 66, 4149-4158  
 [Непатентная литература 11] Ewton DZ. et al., Mol. Cancer Ther., 2011, 10, 2104-2114  
 [Непатентная литература 12] Deng X. et al., Genes Cancer., 2014, 5, 201-211  
 [Непатентная литература 13] Yang C. et al., Carcinogenesis., 2010, 31, 522-528  
 [Непатентная литература 14] Jin K. et al., J. Biol. Chem., 2009, 284, 22916-22925  
 [Непатентная литература 15] Gao J et al., Cancer Cell Int. 2013, 13, 2  
 [Непатентная литература 16] Taira N. et al., Mol. Cell., 2007, 25, 725-738  
 [Непатентная литература 17] Bogacheva O. et al., J. Biol. Chem., 2008, 283, 36665-36675.

## ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

### ПРОБЛЕМА, РЕШАЕМАЯ ИЗОБРЕТЕНИЕМ

[0015] Целью настоящего изобретения является разработка лекарственного средства, в частности, нового соединения, обладающего ингибирующим действием на DYRK.

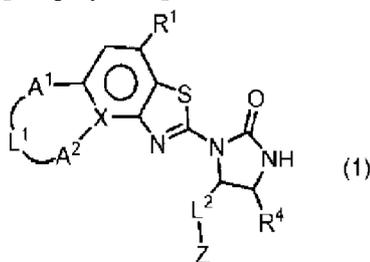
### СРЕДСТВА РЕШЕНИЯ ПРОБЛЕМЫ

[0016] Таким образом есть настоящее изобретение состоит в следующем.

[0017][Пункт 1]

Соединение, представленное следующей формулой (1):

[Формула 1]



где

A<sup>1</sup> представляет собой атом кислорода или атом азота (=N-),

A<sup>2</sup> представляет собой CR<sup>B</sup>, CR<sup>C</sup>R<sup>D</sup>, атом кислорода или NR<sup>A1</sup>,

L<sup>1</sup>, необязательно, представляет собой замещенный метилен, необязательно замещенный этилен, необязательно замещенный метин, необязательно замещенный этандиилиден, =N- или NR<sup>A2</sup>,

R<sup>A1</sup>, R<sup>A2</sup>, R<sup>B</sup>, R<sup>C</sup> и R<sup>D</sup>, каждый, независимо, представляют собой атом водорода или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил,

R<sup>1</sup> представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный C<sub>1-6</sub> алкил,

X представляет собой атом углерода или атом азота,

L<sup>2</sup>, необязательно, представляет собой замещенный C<sub>1-4</sub> алкилен,

$R^E$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

$Z$  представляет собой  $-NR^2R^3$  или  $-OR^7$ ,

$R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , где  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл,

$R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $C(O)-R^E$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  алкинил или циклическую группу 4-11-членного насыщенного гетероцикла,

$R^3$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$ , и

$R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл, или  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они, соответственно, присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл, или любой атом углерода в насыщенном гетероцикле, образованном  $R^2$ ,  $R^3$  и атомом азота, и  $R^4$  вместе могут образовывать 4-11-членный насыщенный гетероцикл (как используется в настоящем документе, также может обозначаться как «соединение (1)» или «соединение, представленное формулой (1)»),

или его фармацевтически приемлемая соль.

[0018] [Пункт 2]

Соединение в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой  $-NR^2R^3$  и  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$ , где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

[0019] [Пункт 3]

Соединение в соответствии с пунктом 1 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $Z$  представляет собой  $-NR^2R^3$  и  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которому они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

[0020] [Пункт 4]

Соединение в соответствии с любым из пунктов 1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой атом водорода.

[0021] [Пункт 5]

Соединение в соответствии с любым из пунктов 1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $X$  представляет собой атом углерода.

[0022] [Пункт 6]

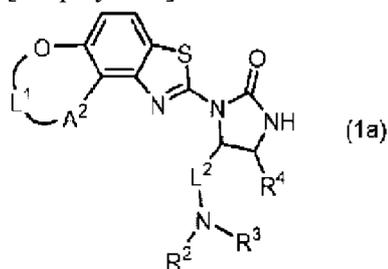
Соединение в соответствии с пунктом 5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен и  $L^1$  представляет собой метилен.

[0023] [Пункт 7]

Соединение в соответствии с пунктом 1, 2, 4, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

формула (1) представлена следующей формулой (1a):

[Формула 2]



где

$A^2$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или атом кислорода,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или необязательно замещенный этилен,

$L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,

$R^2$  и  $R^3$ , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$ , где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл,

$R^E$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил, и

$R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0024] [Пункт 8] Соединение в соответствии с пунктом 7, где  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, независимо, представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или его фармацевтически приемлемую соль.

[0025] [Пункт 9]

Соединение в соответствии с пунктом 7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

[0026] [Пункт 10]

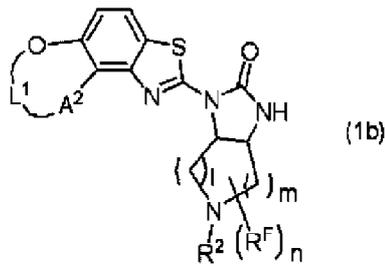
Соединение в соответствии с любым из пунктов 7-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $L^2$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен.

[0027] [Пункт 11]

Соединение в соответствии с пунктом 1, 3, 4, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где

формула (1) представлена следующей формулой (1b):

[Формула 3]



где

$A^2$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или атом кислорода,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или необязательно замещенный этилен,

$l$  и  $m$ , каждый, независимо, обозначают 1, 2 или 3, где сумма  $l$  и  $m$  равна 5 или менее,

$n$  обозначает 1, 2, 3 или 4,

$R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C(O)-R^E$ ,

$R^E$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

$R^F$  представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

когда  $n$  обозначает 2, 3 или 4, каждый  $R^F$  может быть одинаковым или различным, и два  $R^F$  на одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла, или два  $R^F$  на разных атомах углерода могут связываться вместе, образуя поперечную связь.

[0028] [Пункт 12]

Соединение в соответствии с пунктом 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил.

[0029] [Пункт 13]

Соединение в соответствии с пунктом 11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0030] [Пункт 14]

Соединение в соответствии с любым из пунктов 11-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $l$  и  $m$ , каждый, независимо, обозначают 1 или 2.

[0031] [Пункт 15]

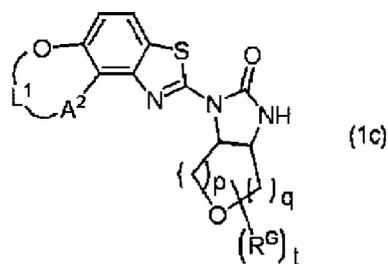
Соединение в соответствии с пунктом 1, где  $Z$  представляет собой  $-OR^7$  и  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный гетероцикл, или его фармацевтически приемлемая соль.

[0032] [Пункт 16]

Соединение в соответствии с пунктом 1 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где

формула (1) представлена следующей формулой (1с):

[Формула 4]



где

$A^2$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или атом кислорода,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или необязательно замещенный этилен,

$p$  и  $q$ , каждый, независимо, обозначают 1, 2 или 3, где сумма  $p$  и  $q$  равна 5 или менее,

$t$  обозначает 1, 2, 3 или 4,

$R^G$  представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или группу CN,

когда  $t$  обозначает 2, 3 или 4, каждый  $R^G$  может быть одинаковым или различным, и два  $R^G$  на одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла, или два  $R^G$  на разных атомах углерода могут быть соединены вместе, образуя поперечную связь.

[0033] [Пункт 17]

Соединение в соответствии с любым из пунктов 1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы следующих соединений:

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 7);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-метоксиэтил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 8);

цис-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 9);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-этилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 11);

цис-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилгексагидропирроло[3,4-d]имидазол-2(1Н)-он (пример 14);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(пропан-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 15);

цис-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 17);

(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 19);

(3aR,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 21);

(4S,5R)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 23);

(4R,5R)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 24);

(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 28);

(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 34);

(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 36);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 37);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 38);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 39);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 40);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 41);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 42);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 43);

(4S,5S)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 44);

(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)тетрагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 65);

рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 71);

рац-(3aR,7aS)-5-циклобутил-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 72);

рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 73);

- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 76);
- рац-(3aR,7aS)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 77);
- рац-(3aR,7aS)-1-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 78);
- рац-(3aR,7aS)-3-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 79);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 80);
- рац-(3aR,7aS)-3-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 81);
- рац-(3aR,8aS)-3-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 85);
- рац-(3aR,8aS)-3-(2H-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 86);
- (3aS,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5,6-диметилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 93);
- рац-(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 98);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 99);
- рац-[(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5H-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 100);
- рац-(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)гексагидропирроло[3,4-d]имидазол-2(1H)-он (пример 102);
- рац-[(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-ил]ацетонитрил (пример 103);
- рац-(3aR,8aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 104);
- рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 105);
- рац-[(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидромидазо[4,5-с]азепин-5(1H)-ил]ацетонитрил (пример 106);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 107);
- рац-(3aR,7aS)-5-(2,2-дифторэтил)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 108);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 110);

[(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5Н-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 112);

(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 114);

(4S,5R)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-{{(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}-4-метилмидазолидин-2-он (пример 115);

(4S,5R)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 116);

(4S,5R)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 117);

(4S,5R)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]-4-метилмидазолидин-2-он (пример 118);

рац-(3aR,7aR)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 120);

рац-(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 121);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 122);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6,6-диметилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 124);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 127);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метоксигексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 129);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 131);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 133);

(3aR,8aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидро-1Н-оксепино[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 135);

(3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 138);

(3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 139);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 140);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 144);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 146);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 147);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-ethynylгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 149);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-фторгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 151);

(3aR,6S,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 157);

(3aR,6S,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)тетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 159);

(3aR,6R,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилтетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 161); и

[(3aS,4R,6aR)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-4-ил]ацетонитрил (пример 162).

[0034] [Пункт 18]

Лекарственное средство, содержащее в качестве активного ингредиента соединение в соответствии с любым из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0035] [Пункт 19]

Фармацевтическая композиция, содержащая в качестве активного ингредиента соединение в соответствии с любым из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0036] [Пункт 20]

Терапевтический агент и/или профилактический агент для лечения и/или профилактики заболевания, связанного с DYRK, содержащий в качестве активного ингредиента соединение в соответствии с любым из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемую соль.

[0037] [Пункт 21]

Терапевтический агент и/или профилактический агент в соответствии с пунктом 20, где заболевание, связанное с DYRK, представляет собой лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Дауна или депрессию, и умственную отсталость, нарушение памяти, потерю памяти, неспособность к обучению, интеллектуальную инвалидность, когнитивную дисфункцию, легкое когнитивное нарушение или связанный с ним симптом деменции, или опухоль головного мозга, рак поджелудочной железы, рак яичников, остеосаркому, рак толстой кишки, рак легких, заболевание резорбции костей, остеопороз, серповидно-клеточную анемию, хроническое заболевание почек или заболевание резорбции костей.

[0038] [Пункт 22]

Способ лечения и/или предупреждения заболевания, связанного с DYRK, включающий введение пациенту, нуждающемуся в лечении, терапевтически эффективного количества соединения в соответствии с любым из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли.

[0039] [Пункт 23]

Применение соединения в соответствии с любым из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемой соли при изготовлении терапевтического агента и/или профилактического агента для лечения и/или профилактики заболевания, связанного с DYRK.

[0040] [Пункт 24]

Соединение в соответствии с любым из пунктов 1-17 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при лечении и/или предупреждении заболевания, связанного с DYRK.

[0041] [Пункт 25]

Лекарственное средство, полученное путем объединения лекарственного средства по пункту 18 и по меньшей мере одного или нескольких агентов, выбранных из агентов, классифицируемых как противораковое средство, антипсихотическое лекарственное средство, противодеменционное лекарственное средство, противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессивное лекарственное средство, желудочно-кишечное лекарственное средство, лекарственное средство, применяемое при заболеваниях щитовидной железы, или антидиареодное лекарственное средство.

[0042] [Пункт 26]

Лекарственное средство в соответствии с пунктом 18 для лечения лобно-височной деменции, прогрессирующего надъядерного паралича, кортико-базальной дегенерации, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции, черепно-мозговой травмы, хронической травматической энцефалопатии, инсульта, болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, синдрома Дауна или депрессии и их осложнений, умственной отсталости, нарушения памяти, потери памяти, неспособности к обучению, интеллектуальной инвалидности, когнитивной дисфункции, легкого когнитивного нарушения или лечения прогрессирования симптомов деменции или предупреждения связанного с ними возникновения деменции, или лечения опухоли головного мозга, рака поджелудочной железы, рака яичников, остеосаркомы, рака толстой кишки, рака легкого, болезни резорбции костей, остеопороза, серповидно-клеточной анемии, хронической болезни почек или болезни резорбции костей в комбинации по меньшей мере с одним или несколькими агентами, выбранными из агентов, классифицированных как противораковый агент, антипсихотическое лекарственное средство, противодеменционное лекарственное средство, противоэпилептическое лекарственное средство, антидепрессивное лекарственное средство, желудочно-кишечное лекарственное средство, лекарственное средство, применяемое при заболеваниях щитовидной железы, или антидиареодное лекарственное средство.

## **ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0043] Авторы настоящего изобретения провели различные исследования для решения вышеуказанных проблем и в результате обнаружили, что аминокислотное производное, представленное вышеприведенной формулой (1), и его фармацевтически приемлемая соль представляют собой превосходную группу лекарственных средств, обладающих превосходным ингибирующим действием на DYRK, и создали настоящее изобретение. Соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве фармацевтического препарата (фармацевтической композиции) для предупреждения или лечения заболевания, о котором известно, что оно связано с DYRK1A-опосредованным аномальным клеточным ответом, такого как психиатрическое или неврологическое заболевание, такое как болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Дауна или депрессия, а также умственная отсталость, нарушение памяти, потеря памяти, неспособность к обучению, интеллектуальная инвалидность, когнитивная дисфункция, легкое когнитивное нарушение, или терапевтического лекарственного средства для лечения прогрессирования симптомов деменции, или профилактического лекарственного средства от связанного с ним развития деменции или, кроме того, опухоли, такой как опухоль головного мозга. Соединение по настоящему изобретению в качестве ингибитора DYRK1B может быть использовано в качестве фармацевтического препарата (фармацевтической композиции) для предупреждения или лечения опухоли, такой как рак поджелудочной железы, рак яичников, остеосаркома, рак толстой кишки или рак легких. Кроме того, соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве фармацевтического препарата (фармацевтической композиции) для предупреждения или лечения болезни резорбции кости и остеопороза, поскольку DYRK2 контролирует p53 в ответ на повреждение ДНК, вызывая апоптоз. Кроме того, соединение по настоящему изобретению как ингибитор DYRK3 может быть использовано в качестве фармацевтического препарата (фармацевтической композиции) для предупреждения или лечения серповидноклеточной анемии, хронического почечного заболевания, резорбции кости и остеопороза. Кроме того, соединение по настоящему изобретению как ингибитор DYRK3 может быть использовано в качестве реагента для патологической визуализации, связанной с вышеуказанными заболеваниями, или реагента для основного эксперимента или для исследования.

## **НАИЛУЧШИЙ ВАРИАНТ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

[0044] Термины, используемые в настоящем документе, описаны ниже.

[0045] «DYRK» означает протеинкиназу, регулируемую фосфорилированием тирозина с двойной специфичностью, и означает одну, две или более из семейства DYRK (DYRK1A, DYRK1B, DYRK2, DYRK3 и DYRK4).

[0046] Примеры «атома галогена» включают атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода. Атом галоген, предпочтительно представляет собой атом фтора.

[0047] «C<sub>1-6</sub> алкил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, и «C<sub>6</sub> алкил» означает

линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую 6 атомов углерода То же самое относится и к другим числам. C<sub>1-6</sub> алкил. предпочтительно, представляет собой «C<sub>1-4</sub> алкил» и, более предпочтительно, «C<sub>1-3</sub> алкил». Конкретные примеры группы «C<sub>1-3</sub> алкил» включают метил, этил, пропил и 1-метилэтил. Конкретные примеры группы «C<sub>1-4</sub> алкил» включают бутил, 1,1-диметилэтил, 1-метилпропил и 2-метилпропил, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-3</sub> алкил». Конкретные примеры группы «C<sub>1-6</sub> алкил» включают пентил, 1,1-диметилпропил, 1,2-диметилпропил, 1-метилбутил, 2-метилбутил, 4-метилпентил, 3-метилпентил, 2-метилпентил, 1-метилпентил и гексил, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-4</sub> алкил».

[0048] «C<sub>1-6</sub> алкокси» означает «C<sub>1-6</sub> алкилокси», и группа «C<sub>1-6</sub> алкил» определяется как «C<sub>1-6</sub> алкил». «C<sub>1-6</sub> алкокси», предпочтительно, представляет собой «C<sub>1-4</sub> алкокси» и, более предпочтительно, «C<sub>1-3</sub> алкокси». Конкретные примеры группы «C<sub>1-3</sub> алкокси» включают метокси, этокси, пропокси и 1-метилэтокси. Конкретные примеры группы «C<sub>1-4</sub> алкокси» включают бутокси, 1,1-диметилэтокси, 1-метилпропокси и 2-метилпропокси, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-3</sub> алкокси». Конкретные примеры группы «C<sub>1-6</sub> алкокси» включают пентилокси, 1,1-диметилпропокси, 1,2-диметилпропокси, 1-метилбутокси, 2-метилбутокси, 4-метилпентилокси, 3-метилпентилокси, 2-метилпентилокси, 1-метилпентилокси и гексилокси, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-4</sub> алкокси».

[0049] «C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил» относится к группе «карбонил», замещенной «C<sub>1-6</sub> алкокси». «C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил», предпочтительно, представляет собой «C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил» и, более предпочтительно, «C<sub>1-3</sub> алкоксикарбонил». Конкретные примеры группы «C<sub>1-3</sub> алкоксикарбонил» включают метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил и 1-метилэтоксикарбонил. Конкретные примеры группы «C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил» включают бутоксикарбонил, 1,1-диметилэтоксикарбонил, 1-метилпропоксикарбонил и 2-метилпропоксикарбонил, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-3</sub> алкоксикарбонил». Конкретные примеры группы «C<sub>1-6</sub> алкоксикарбонил» включают пентилоксикарбонил, 1,1-диметилпропоксикарбонил, 1,2-диметилпропоксикарбонил, 1-метилбутоксикарбонил, 2-метилбутоксикарбонил, 4-метилпентилоксикарбонил, 3-метилпентилоксикарбонил, 2-метилпентилоксикарбонил, 1-метилпентилоксикарбонил и гексилоксикарбонил, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-4</sub> алкоксикарбонил».

[0050] «C<sub>1-7</sub> алкилен», «C<sub>1-4</sub> алкилен» или «C<sub>1-3</sub> алкилен» означает линейную или разветвленную двухвалентную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 1 до 7, от 1 до 4 или от 1 до 3 атомов углерода, соответственно. «C<sub>1-7</sub> алкилен», предпочтительно, представляет собой «C<sub>1-4</sub> алкилен», «C<sub>1-4</sub> алкилен», предпочтительно, представляет собой «C<sub>1-3</sub> алкилен», а «C<sub>1-3</sub> алкилен», предпочтительно, представляет

собой «C<sub>1-2</sub> алкилен». Конкретные примеры группы «C<sub>1-2</sub> алкилен» включают метилен и этилен. Конкретные примеры группы «C<sub>1-3</sub> алкилен» включают пропилен и 1-метилэтилен, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-2</sub> алкилен». Конкретные примеры группы «C<sub>1-4</sub> алкилен» включают бутилен, 1,1-диметилэтилен, 1,2-диметилэтилен, 1-метилпропилен и 2-метилпропилен, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-3</sub> алкилен». Конкретные примеры группы «C<sub>1-7</sub> алкилен» включают пентилен, 1,1-диметилпропилен, 2,2-диметилпропилен, 1,2-диметилпропилен, 1,3-диметилпропилен, 1-метилбутилен, 2-метилбутилен, гексилен, 1,1-диметилбутилен, 2,2-диметилбутилен, 1,2-диметилбутилен, 1,3-диметилбутилен, 1,4-диметилбутилен, 2,3-диметилбутилен, 1-метилпентилен, 2-метилпентилен, 3-метилпентилен, гептилен, 1,1-диметилпентилен, 2,2-диметилпентилен, 3,3-диметилпентилен, 1,2-диметилпентилен, 1,3-диметилпентилен, 1,4-диметилпентилен, 1,5-диметилпентилен, 2,3-диметилпентилен, 2,4-диметилпентилен, 2,5-диметилпентилен, 1-метилгексилен, 2-метилгексилен и 3-метилгексилен, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>1-4</sub> алкилен».

[0051] «C<sub>2-6</sub> алкинил» означает линейную или разветвленную насыщенную углеводородную группу, содержащую от 2 до 6 атомов углерода и имеющую от 1 до 3 тройных связей. Группа «алкинил», предпочтительно, представляет собой «C<sub>2-4</sub> алкинил» и, более предпочтительно, «C<sub>2-3</sub> алкинил». Конкретные примеры группы «алкинил» включают этинил, пропаргил и 2-бутинил.

[0052] «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» означает циклическую насыщенную углеводородную группу, содержащую от 3 до 10 атомов углерода, а также группу, имеющую частично ненасыщенную связь, и группу, имеющую шшитую структуру. Группа «C<sub>3-10</sub> циклоалкил», предпочтительно, представляет собой «C<sub>3-7</sub> циклоалкил». Конкретные примеры группы «C<sub>3-7</sub> циклоалкил» включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил и циклогептил. Конкретные примеры группы «C<sub>3-10</sub> циклоалкил» включают циклооктил, циклононил, циклодецил и адамантил, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «C<sub>3-7</sub> циклоалкил».

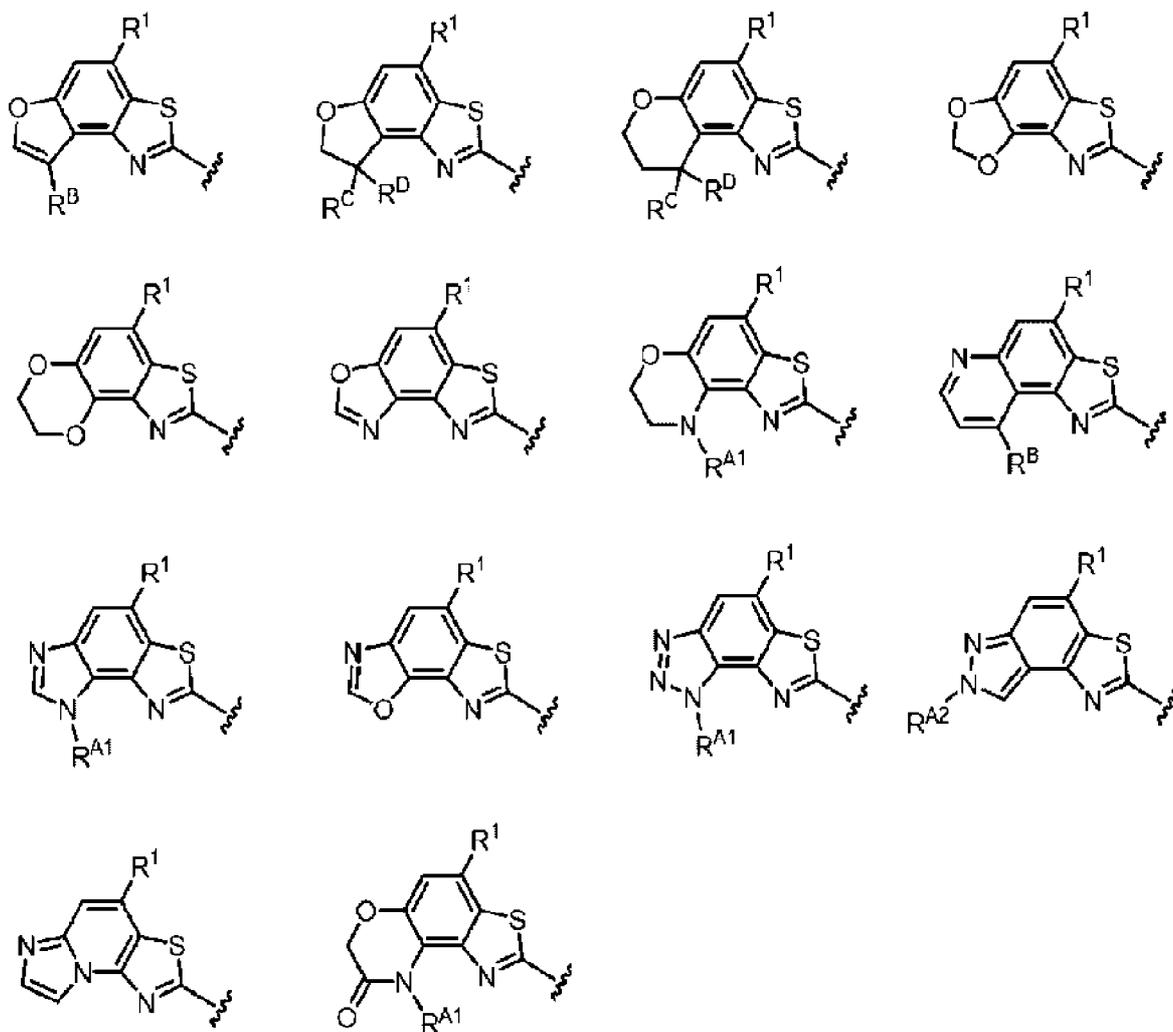
[0053] «4-11-членный насыщенный гетероцикл» означает моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, содержащий один или несколько гетероатомов, выбранных из группы, включающей атом азота, атом кислорода и атом серы, и включает также гетероцикл, содержащий частично ненасыщенную связь и связь, имеющую шшитую структуру. «4-11-членный насыщенный гетероцикл», предпочтительно, представляет собой «4-8-членный насыщенный гетероцикл», более предпочтительно, «5-8-членный насыщенный гетероцикл», и, еще более предпочтительно, «5-7-членный насыщенный гетероцикл». Конкретные примеры группы «4-8-членный насыщенный гетероцикл» включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо, морфолиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, оксазокановое кольцо, азабициклогептановое кольцо, азабициклооктановое кольцо, оксетановое кольцо, тиетановое кольцо, тетрагидрофурановое кольцо,

тетрагидротиофеновое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, тиоморфолиновое кольцо и 1,4-диоксановое кольцо. Конкретные примеры группы «4-11-членный насыщенный гетероцикл» включают азонановое кольцо, оксазонановое кольцо, азекановое кольцо, оксазекановое кольцо, азацклоундекановое кольцо, азабициклононановое кольцо и азабициклодекановое кольцо, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «4-8-членный насыщенный гетероцикл».

[0054] «3-8-членный насыщенный карбоцикл» означает моноциклический или бициклический насыщенный алифатический карбоцикл, и включает также гетероцикл, содержащий частично ненасыщенную связь и связь, имеющую сшитую структуру. «3-8-членный насыщенный карбоцикл», предпочтительно, представляет собой «4-8-членный насыщенный карбоцикл», более предпочтительно, «5-8-членный насыщенный карбоцикл» и, еще более предпочтительно, «5-7-членный насыщенный карбоцикл». Конкретные примеры группы «3-8-членный насыщенный гетероцикл» включают циклопропан, циклобутан, циклопентан, циклогексан, циклогептан, циклооктан и бициклогептан.

[0055] В структурной формуле, представленной формулой (1), трициклический гетероцикл, образованный включением  $A^1$ ,  $A^2$  и  $L^1$  представляет собой химически стабильный гетероцикл, а также включает гетероцикл, имеющий частично ненасыщенную связь. Трициклический гетероцикл, предпочтительно, имеет структуру, показанную ниже.

[Формула 5]



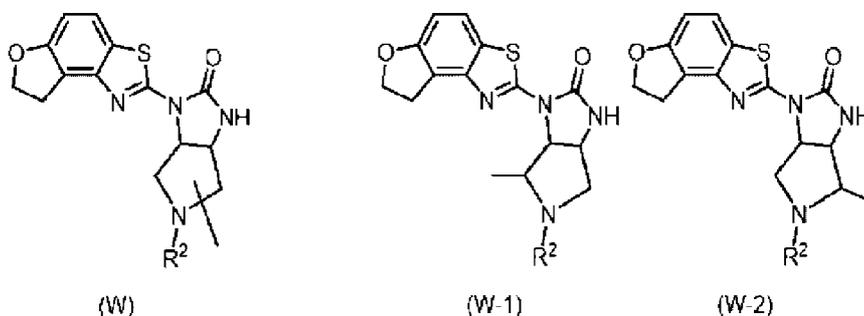
[0056] «4-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены», «4-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены», и «4-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный атомом углерода на насыщенном гетероцикле, образованном  $R^2$ ,  $R^3$  и атома азота и  $R^4$  вместе» означает моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, содержащий в качестве атомов, составляющих кольцо, один, два или более гетероатомов, отличных от атом азота, и включает также гетероцикл, содержащий частично ненасыщенную связь и связь, имеющую шитую структуру. «4-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены», «4-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены», и «4-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный атомом углерода на насыщенном гетероцикле, образованном  $R^2$ ,  $R^3$  и атомом азота и  $R^4$  вместе», каждый, предпочтительно, представляет собой «4-8-членный насыщенный гетероцикл». Конкретные примеры группы «4-8-членный насыщенный гетероцикл» включают азетидиновое кольцо, пирролидиновое кольцо, пиперидиновое кольцо, азепановое кольцо, азокановое кольцо, морфолиновое кольцо, пиперазиновое кольцо, оксазокановое кольцо,

азабициклопептановое кольцо и азабициклооктановое кольцо. Конкретные примеры группы «4-11-членный насыщенный гетероцикл» включают азонановое кольцо, оксазонановое кольцо, азекановое кольцо, оксазекановое кольцо, азациклоундекановое кольцо, азабициклононановое кольцо и азабициклодекановое кольцо, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «4-8-членный насыщенный гетероцикл».

Когда  $Z$  представляет собой  $-OR^7$ , «5-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они соответственно присоединены», означает моноциклический или бициклический насыщенный гетероцикл, содержащий в качестве атома, составляющего кольцо, один или два или более гетероатомов, отличных от атома кислорода, и включает также гетероцикл, содержащий частично ненасыщенную связь и связь, имеющую сшитую структуру. «5-11-членный насыщенный гетероцикл, образованный  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они соответственно присоединены», предпочтительно, представляет собой «5-8-членный насыщенный гетероцикл». Конкретные примеры группы «5-8-членный насыщенный гетероцикл» включают тетрагидрофурановое кольцо, тетрагидропирановое кольцо, оксепановое кольцо и оксокановое кольцо. Конкретные примеры группы «5-11-членный насыщенный гетероцикл» включают оксонановое кольцо, оксепановое кольцо и оксациклоундекановое кольцо, в дополнение к тем, которые приведены в качестве конкретных примеров группы «5-8-членный насыщенный гетероцикл».

[0057] Как используется в настоящем документе, например, связь заместителя, расположенная таким образом, чтобы пересекать пирролидиновое кольцо, как представлено следующей формулой (W), означает замещение одним заместителем в любом замещаемом положении на пирролидиновом кольце, и, в частности, соединение, представленное следующей формулой (W-1) или (W-2), включено в соединение, представленное следующей формулой (W).

[Формула 6]



[0058] В соединении по настоящему изобретению, представленном формулой (1), определения и предпочтительные диапазоны  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^B$ ,  $R^C$ ,  $R^D$ ,  $R^E$ ,  $R^F$ ,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $X$ ,  $l$ ,  $m$ ,  $n$ ,  $Z$ ,  $R^7$ ,  $p$ ,  $q$ ,  $t$  и  $R^G$  являются следующими, и технический объем настоящего изобретения не ограничивается объемом соединений, перечисленных ниже.

[0059]  $A^1$  представляет собой атом кислорода или атом азота ( $=N-$ ) и, предпочтительно, атом кислорода.

[0060]  $A^2$  представляет собой  $CR^B$ ,  $CR^C R^D$ , атом кислорода или  $NR^{A1}$ , предпочтительно,  $CR^C R^D$  или атом кислорода, и, более предпочтительно, метилен или атом кислорода.

[0061]  $L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен, необязательно замещенный этилен, необязательно замещенный метин, необязательно замещенный этандиилиден или  $=N-$ , и, предпочтительно, метилен.

[0062]  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен и, предпочтительно, метилен, этилен или пропилен.  $L^2$ , более предпочтительно, представляет собой метилен или этилен.

[0063]  $R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^B$ ,  $R^C$  и  $R^D$ , каждый, представляют собой атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил и, предпочтительно, атом водорода.

[0064]  $R^E$  и  $R^G$ , каждый, необязательно, представляют собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил и, предпочтительно, метил.

[0065]  $R^F$  представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил и, предпочтительно, атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0066]  $R^1$  представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно, атом водорода или атом галогена, и, более предпочтительно, атом водорода.

[0067]  $R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $C(O)-R^E$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  алкинил или циклическую группу 4-11-членного насыщенного гетероцикла, предпочтительно, атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил и, более предпочтительно, атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0068]  $R^3$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$  и, предпочтительно, атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0069]  $R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил, предпочтительно, необязательно замещенный  $C_{1-4}$  алкил и, более предпочтительно, метил или этил.

[0070]  $X$  представляет собой атом углерода или атом азота и, предпочтительно, атом углерода.

[0071]  $l$ ,  $m$ ,  $p$  и  $q$ , каждый, обозначают 1, 2 или 3 и, предпочтительно, 1 или 2.

[0072]  $n$  и  $t$ , каждый, обозначают 1, 2, 3 или 4 и, предпочтительно, 1 или 2.

[0073]  $Z$  представляет собой  $-NR^2 R^3$  или  $-OR^7$ , и, когда  $Z$  представляет собой  $-NR^2 R^3$ , предпочтительно,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл, или  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которому они, соответственно, присоединены,

образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл; когда Z представляет собой  $-OR^7$ ,  $R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , предпочтительно, необязательно замещенный метилен или необязательно замещенный этилен, и  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный гетероцикл.

[0074] Как используется в настоящем документе, заместитель, когда «необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил» замещен, представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксильной (где гидроксильной, необязательно, замещенной защитной группой для гидроксильной), необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил и необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{2-6}$  алкинильную группу, нитрил,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил, формил и 4-11-членный насыщенный гетероцикл (где насыщенный гетероцикл, необязательно, замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, атомом галогена и защитной группой для атома азота), и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 5 и, более предпочтительно, от 1 до 3. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0075] Как используется в настоящем документе, заместитель, когда «необязательно замещенный  $C_{3-10}$  циклоалкил» замещен, представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксильной,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{3-10}$  циклоалкильную группу, и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 5 и, более предпочтительно, от 1 до 3. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0076] Как используется в настоящем документе, заместитель, когда «необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси» замещен, представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксильной,  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{1-6}$  алкокси и  $C_{3-8}$  циклоалкильную группу, и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 5 и, более предпочтительно, от 1 до 3. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными.

[0077] Как используется в настоящем документе, заместитель, когда каждый из «необязательно замещенного  $C_{1-7}$  алкилена», «необязательно замещенного  $C_{1-4}$  алкилена» и «необязательно замещенного  $C_{1-3}$  алкилена» замещен, представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксильной,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный атомом галогена или гидроксильной (где гидроксильной,

необязательно, замещен защитной группой для гидроксидов),  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкильную группу, нитрил,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил, формил,  $C_{2-6}$  алкинильную группу, оксо группу и 4-11-членный насыщенный гетероцикл (где насыщенный гетероцикл, необязательно, замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, атомом галогена и защитной группой для атома азота), и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 5 и, более предпочтительно, от 1 до 3. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными, и два заместителя у одного и того же атома углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла.

[0078] Как используется в настоящем документе, заместитель, когда «необязательно замещенный этилен» замещен, представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный атомом галогена или гидроксидов (где гидроксидов, необязательно, замещен защитной группой для гидроксидов), нитрил,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил, формил,  $C_{2-6}$  алкинильную группу, 4-11-членный насыщенный гетероцикл (где насыщенный гетероцикл, необязательно, замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, атомом галогена и защитной группой для атома азота) и оксо группу, и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 4. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными, и два заместителя у одного и того же атома углерода вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла.

[0079] Как используется в настоящем документе, заместитель, когда каждый из «необязательно замещенного метилена», «необязательно замещенного метина» и «необязательно замещенного этандиилидена» замещен, представляет собой один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный атомом галогена или гидроксидов (где гидроксидов, необязательно, замещен защитной группой для гидроксидов), нитрил,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил, формил,  $C_{2-6}$  алкинильную группу, оксо группу и 4-11-членный насыщенный гетероцикл (где насыщенный гетероцикл, необязательно, замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, атомом галогена и защитной группой для атома азота), и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 4. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными, и два заместителя у одного и того же атома углерода вместе с атомом углерода, к которому они

присоединены, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла.

[0080] Как используется в настоящем документе, заместитель в каждом из «необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл», «необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл», «необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный гетероцикл» и «необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл» необязательно имеет один или несколько заместителей, выбранных из группы, включающей атом галогена, гидроксильную,  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный атомом галогена или гидроксильную (где гидроксильная, необязательно, замещена защитной группой для гидроксильной),  $C_{1-6}$  алкокси,  $C_{3-8}$  циклоалкил, нитрил,  $C_{1-6}$  алкоксикарбонил, формил,  $C_{2-6}$  алкинильную группу, оксо группу и 4-11-членный насыщенный гетероцикл (где насыщенный гетероцикл, необязательно, замещен необязательно замещенным  $C_{1-6}$  алкилом, атомом галогена и защитной группой для атома азота), и замещение таким заместителем происходит в любом замещаемом положении. Количество заместителей, предпочтительно, составляет от 1 до 5 и, более предпочтительно, от 1 до 3. Когда происходит замещение двумя или более заместителями, эти заместители могут быть одинаковыми или разными, и два заместителя у одного и того же атома углерода в кольце вместе с атомом углерода, к которому они присоединены, может образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла, или два заместителя у разных атомов углерода в кольце могут объединяться с образованием поперечной связи.

[0081] Среди соединений по настоящему изобретению, представленных формулой (1), примеры предпочтительного соединения включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

[0082] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен,  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода и  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , каждый, необязательно, представляют собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0083] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен,  $L^2$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, необязательно, представляют собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил и  $R^4$  представляет собой метил или этил.

[0084] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен,  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл и  $R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0085] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен,  $L^2$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл и  $R$  представляет собой метил или этил.

[0086] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$  представляет собой атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которому они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл.

[0087] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которому они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

[0088] Соединение, где  $A^1$  и  $A^2$ , каждый, представляют собой атом кислорода,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен и  $R^2$ ,  $R^3$  и  $R^4$ , каждый, необязательно, представляют собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0089] Соединение, где  $A^1$  и  $A^2$ , каждый, представляют собой атом кислорода,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл и  $R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

[0090] Соединение, где  $A^1$  и  $A^2$ , каждый, представляют собой атом кислорода,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $R^2$  представляет собой атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которому они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл.

[0091] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $Z$  представляет собой  $-OR^7$ ,  $R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , и  $R^4$  и  $R^7$  вместе

с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл.

[0092] Соединение, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $L^2$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $Z$  представляет собой  $-OR^7$ ,  $R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , и  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл.

[0093] Соединение, где  $A^1$  и  $A^2$ , каждый, представляют собой атом кислорода,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $Z$  представляет собой  $-OR^7$ ,  $R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , и  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл.

[0094] Соединение, где  $A^1$  и  $A^2$ , каждый, представляют собой атом кислорода,  $L^1$  представляет собой метилен или этилен,  $L^2$  представляет собой метилен или этилен,  $X$  представляет собой атом углерода,  $R^1$  представляет собой атом водорода,  $Z$  представляет собой  $-OR^7$ ,  $R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , и  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл.

[0095] Среди соединений по настоящему изобретению, представленных формулой (1), конкретные примеры предпочтительного соединения включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

[0096] цис-3-(7,8-Дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 7);

цис-3-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-метоксиэтил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 8);

цис-1-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 9);

цис-3-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-этилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 11);

цис-1-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилгексагидропирроло[3,4-d]имидазол-2(1Н)-он (пример 14);

цис-3-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(пропан-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 15);

цис-3-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1Н)-он (пример 17);

- (3aS,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 19);
- (3aR,7aR)-1-(2Н-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 21);
- (4S,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 23);
- (4R,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 24);
- (3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 28);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 34);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(2Н-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 36);
- (3aR,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 37);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 38);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 39);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 40);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 41);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 42);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 43);
- (4S,5S)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 44);
- (3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)тетрагидро-1Н-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3Н)-он (пример 65);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 71);
- рац-(3aR,7aS)-5-циклобутил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 72);
- рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1Н)-он (пример 73);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 76);

- рац-(3aR,7aS)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 77);
- рац-(3aR,7aS)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 78);
- рац-(3aR,7aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 79);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 80);
- рац-(3aR,7aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 81);
- рац-(3aR,8aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 85);
- рац-(3aR,8aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 86);
- (3aS,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5,6-диметилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 93);
- рац-(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 98);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 99);
- рац-[(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5H-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 100);
- рац-(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)гексагидропирроло[3,4-d]имидазол-2(1H)-он (пример 102);
- рац-[(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-ил]ацетонитрил (пример 103);
- рац-(3aR,8aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 104);
- рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 105);
- рац-[(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидромидазо[4,5-с]азепин-5(1H)-ил]ацетонитрил (пример 106);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 107);
- рац-(3aR,7aS)-5-(2,2-дифторэтил)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 108);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 110);
- [(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5H-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 112);

(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 114);

(4S,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-{{{(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}-4-метилмидазолидин-2-он (пример 115);

(4S,5R)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 116);

(4S,5R)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 117);

(4S,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]-4-метилмидазолидин-2-он (пример 118);

рац-(3aR,7aR)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 120);

рац-(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 121);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 122);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6,6-диметилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 124);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 127);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метоксигексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 129);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 131);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 133);

(3aR,8aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидро-1H-оксепино[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 135);

(3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 138);

(3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 139);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 140);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 144);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 146);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 147);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-ethynylгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 149);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-фторгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 151);

(3aR,6S,6aS)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 157);

(3aR,6S,6aS)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)тетрагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 159);

(3aR,6R,6aS)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилтетрагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 161); и

[(3aS,4R,6aR)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-4-ил]ацетонитрил (пример 162).

[0095] Среди соединений по настоящему изобретению, представленных формулой (1), конкретные примеры более предпочтительного соединения включают следующие соединения или их фармацевтически приемлемые соли.

[0098] (3aR,7aR)-1-(2H-[1,3]Диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 21);

(4S,5R)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 23);

(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 34);

(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 36);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 37);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 38);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 39);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 40);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 41);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 42);

(3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 43);

(4S,5S)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 44);

рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 73);

рац-(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 98);

рац-(3aR,8aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 104);

(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 110);

[(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5H-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 112);

(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 114);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 122);

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6,6-диметилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 124);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 127);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 131);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 133);

(3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 138);

(3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 139);

(3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 140);

(3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-ethynylгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 149); и

(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-фторгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 151).

[0099] Далее описан способ получения соединения, представленного формулой (1) по настоящему изобретению, со ссылкой на примеры, но настоящее изобретение ими не ограничивается.

[0100] Соединение по настоящему изобретению синтезируют способом получения, показанным ниже, и способом, объединяющим известное соединение и известный способ синтеза.

Каждое из соединений на реакционной схеме также включает его соль, и примеры соли включают то же самое, что и соль соединения (1). Эти реакции являются просто

примерами, и соединение по настоящему изобретению также может быть соответствующим образом получено другими способами, основанными на знаниях человека, знакомого с органическим синтезом.

[0101] В каждом из способов получения, описанных ниже, даже если использование защитной группы специально не указано, при наличии функциональной группы, требующей защиты, целевой продукт может быть получен путем, при необходимости, защиты функциональной группы и удалением защитных групп после завершения реакции или после проведения ряда реакций.

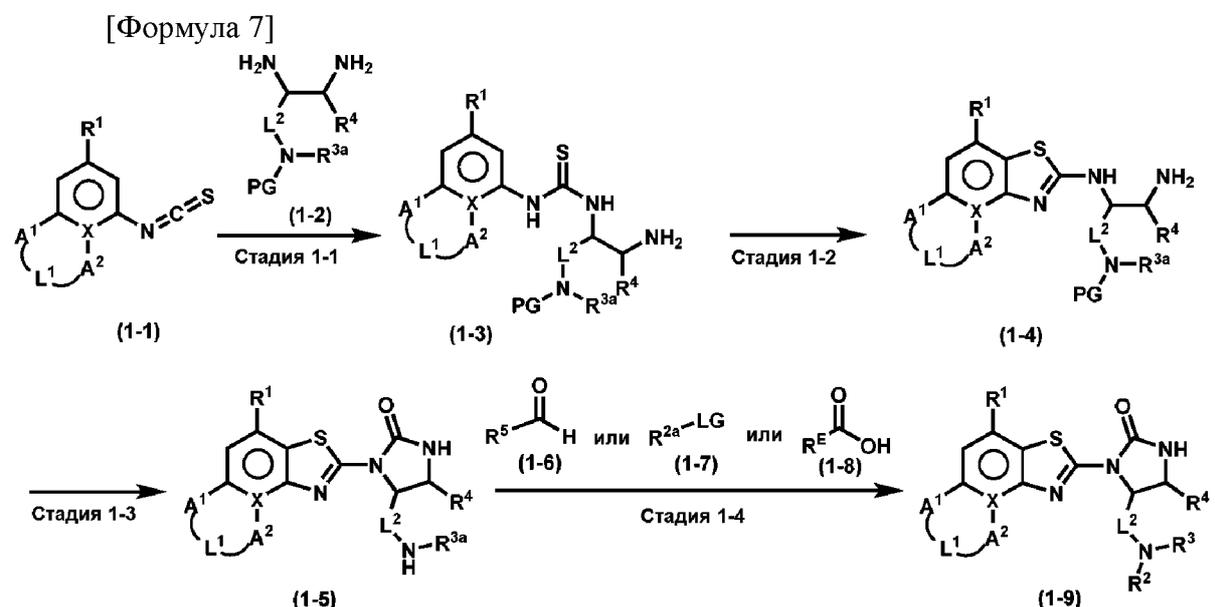
[0102] В качестве защитной группы можно использовать обычную защитную группу, описанную, например, в ссылке (T.W. Greene and P.G.M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)), и, более конкретно, примеры защитной группы для аминогруппы включают трет-бутоксикарбонил, бензилоксикарбонил, диметилформамид, *p*-толуолсульфонил, *o*-нитробензолсульфонил и тетрагидропиранил, примеры защитной группы для гидроксигруппы включают триалкилсилил, ацетил, бензил, тетрагидропиранил и метоксиметил, примеры защитной группы для альдегидной группы включают диалкил ацеталь и циклический алкил ацеталь, и примеры защитной группы для карбоксильной группы включают трет-бутиловый эфир, орто-эфир и амид кислоты.

Соединения, в которых эти функциональные группы защищены, также охватываются соединением вышеуказанной формулы (1).

[0103] Введение и удаление защитной группы можно осуществить способом, обычно используемым в химии органического синтеза (например, способом, описанным в обзоре T.W. Greene and P.G.M. Wuts, «Protective Groups in Organic Synthesis», 3rd Ed., John Wiley and Sons, Inc., New York (1999)) или аналогичным способом.

[0104] Способ получения 1

Соединение, представленное формулой (1-9) получают, например, способом, показанным ниже.



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $R^E$ , и  $X$  имеют значения, описанные в пункте 1 выше;  $R^{2a}$  и  $R^{3a}$ , каждый, представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $R^5$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-5}$  алкил; LG представляет собой удаляемую группу (например, атом йода, атом брома, атом хлора или -O-замещенную сульфонильную группу (например, метансульфонильную группу или п-толуолсульфонильную группу)); и PG представляет собой защитную группу (например, трет-бутоксикарбонильную группу, бензилоксикарбонильную группу или бензильную группу).

[0105] Стадия 1-1: Стадия получения соединения (1-3)

Соединение (1-3) может быть получено взаимодействием соединения (1-1) с соединением (1-2) способом, аналогичным известному способу синтеза (например, *Chemical & Pharmaceutical Bulletin*, 1406, (2007), или *Advanced Synthesis & Catalysis*, 1643, (2005)). В качестве соединения (1-1) может быть использовано соединение, полученное известным способом синтеза (например, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28, (2007), или *J. Org. Chem.* 2613, (1986)) или подобным ему способом синтеза. В качестве соединения (1-2) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, *Tetrahedron Letters*, 946, (2015), или *Synlett*, 426, (1999)) или подобным ему способом синтеза.

[0106] Стадия 1-2: Стадия получения соединения (1-4)

Соединение (1-4) получают путем циклизации соединения (1-3) способом, аналогичным известному способу синтеза (например, *Journal of Organic Chemistry*, 8693, (2003) или WO2013043001).

[0107] Стадия 1-3: Стадия получения соединения (1-5)

Соединение (1-5) получают путем циклизации соединения (1-4) способом, аналогичным известному способу синтеза (например, *Organic Letters*, 5136, (2015), или *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 822, (2008)).

[0108] Стадия 1-4: Стадия получения соединения (1-9)

Соединение (1-9) может быть получено взаимодействием соединения (1-5) с соединением (1-6) в инертном растворителе в присутствии соединения боргидрида и, при необходимости, кислоты. В качестве соединения (1-6) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, US200619965, или *Journal of Medicinal Chemistry*, 3680, (2003)) или подобным ему способом синтеза.

[0109] Конкретные примеры инертного растворителя включают растворитель на основе простого эфира, такого как тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан; галогенированный углеводород, такой как хлороформ, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан; протонный полярный растворитель, такой как метанол, этанол, 1-пропанол, 2-пропанол или вода; и смеси этих растворителей. Инертным растворителем предпочтительно является тетрагидрофуран, дихлорметан, хлороформ, или метанол.

[0110] Конкретные примеры кислоты включают карбоновую кислоту, такую как муравьиная кислота, пропионовая кислота, уксусная кислота или трифторуксусная кислота; и минеральную кислоту, такую как хлористоводородная кислота.

[0111] Конкретные примеры боргидридного соединения включают триацетоксиборгидрид натрия, цианборгидрид натрия и боргидрид натрия. Боргидридное соединение, предпочтительно, представляет собой триацетоксиборгидрид натрия или цианборгидрид натрия.

[0112] Температура реакции конкретно не ограничена и обычно выбирается в диапазоне от 0°C до точки кипения используемого растворителя. Температура реакции, предпочтительно, составляет от 0°C до 20°C. Время реакции обычно составляет от 30 минут до 72 часов.

[0113] Соединение (1-9) получают также с использованием соединения (1-7) и основания и взаимодействием их с соединением (1-5) в инертном растворителе в присутствии галогенирующего агента, если необходимо. В качестве соединения (1-7) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, US2013/1503254 или EP1679308, (2006)) или подобным ему способом синтеза.

[0114] Конкретные примеры инертного растворителя включают растворитель на основе простого эфира, такого как тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан; ароматический углеводород, такой как толуол, ксилол или пиридин; апротонный полярный растворитель, такой как ацетонитрил, пропионитрил, N,N-диметилформамид, N,N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон или диметилсульфоксид; галогенированный углеводород, такой как хлороформ, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан, и смеси этих растворителей. Инертным растворителем предпочтительно является ацетонитрил, N,N-диметилацетамид, или диметилсульфоксид.

[0115] Конкретные примеры основания включают органическое основание, такое как триэтиламин, диизоциклоэтиламин или пиридин; и неорганическое основание, такое как карбонат калия, карбонат натрия, карбонат цезия, гидроксид калия или гидроксид натрия. Основанием, предпочтительно, является диизоциклоэтиламин, карбонат калия, или карбонат цезия.

[0116] Конкретные примеры галогенирующего агента включают неорганический галогенид, такой как йодид калия или йодид натрия; и органический галогенид, такой как йодид тетрабутиламмония.

[0117] Температура реакции конкретно не ограничена и обычно выбирается в диапазоне от 0°C до точки кипения используемого растворителя. Температура реакции, предпочтительно, составляет от 0°C до 100°C. Время реакции обычно составляет от 30 минут до 72 часов.

[0118] Соединение (1-9) получают также с использованием карбоновой кислоты (1-8) и конденсирующего агента или ангидрида кислоты, соответствующего карбоновой кислоте (1-8) и взаимодействием их с соединением (1-5) в инертном растворителе в

присутствии основания и добавки, если необходимо. В качестве карбоновой кислоты (1-8) или соответствующего ей ангидрида кислоты может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, *Journal of Organic Chemistry* 2564, (1999), или *Organic Letters* 4739, (2004)) или подобным ему способом синтеза.

[0119] Конкретные примеры инертного растворителя включают растворитель на основе простого эфира, такого как тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан; ароматический углеводород, такой как толуол, ксилол или пиридин; апротонный полярный растворитель, такой как ацетонитрил, пропионитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон или диметилсульфоксид; галогенированный углеводород, такой как хлороформ, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан, и смеси этих растворителей. Инертным растворителем предпочтительно является N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон, хлороформ или дихлорметан.

[0120] Конкретные примеры конденсирующего агента включают дициклогексилкарбодиимид, диизопропилкарбодиимид, 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)-карбодиимид, гексафторфосфат бензотриазол-1-ил-трис(диметиламино)фосфония, дифенилфосфонилдиамид, N, N-карбонилдимидазол, гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруния и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N, N,N',N'-тетраметилуруния.

[0121] Конкретные примеры добавки включают N-гидроксисукцинимид, 1-гидроксибензотриазол и 3-гидрокси-4-оксо-3,4-дигидро-1,2,3-бензотриазин, и реакцию можно проводить путем добавления такой добавки.

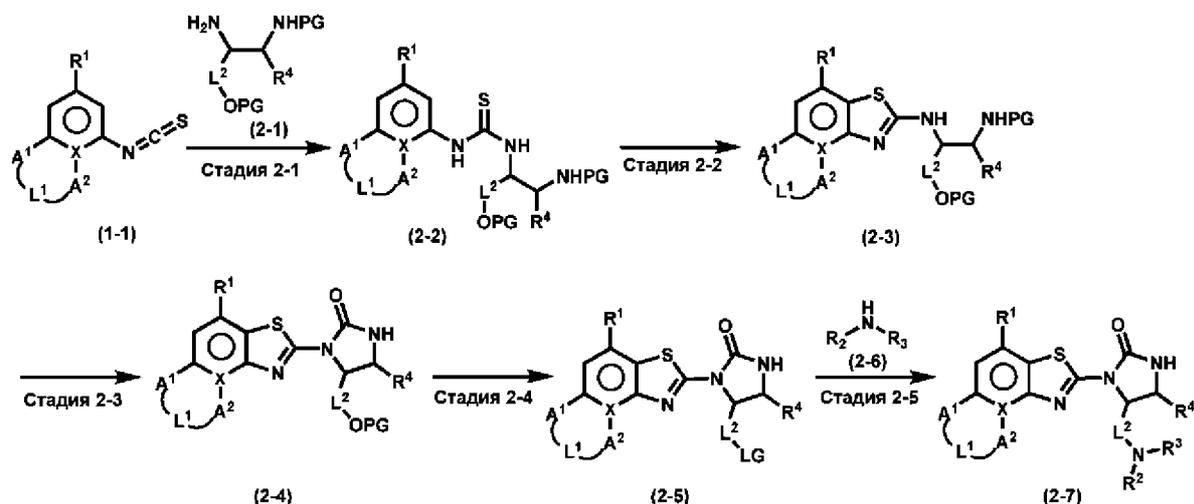
[0122] Конкретные примеры основания включают органическое основание, такое как триэтиламин, диизоциклоэтиламин или пиридин.

[0123] Температура реакции конкретно не ограничена и обычно выбирается в диапазоне от около -20°C до точки кипения используемого растворителя. Температура реакции, предпочтительно, составляет от 0°C до 20°C. Время реакции обычно составляет от 10 минут до 48 часов.

[0124] Способ получения 2

Соединение, представленное формулой (2-7) получают, например, способом, показанным ниже.

[Формула 8]



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ , и  $X$  имеют значения, описанные в пункте 1 выше;  $LG$  представляет собой удаляемую группу (например, атом йода, атом брома, атом хлора или -O-замещенную сульфонильную группу (например, метансульфонильную группу или п-толуолсульфонильную группу); и  $PG$  представляет собой защитную группу (например, трет-бутоксикарбонильную группу, бензилоксикарбонильную группу или бензильную группу).

[0125] Стадия 2-1: Стадия получения соединения (2-2)

Соединение (2-2) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-1, с использованием соединения (1-1) и соединения (2-1). В качестве соединения (2-1) может быть использовано соединение, полученное известным способом синтеза (например, Chemical Communications 7693, (2015) или WO2015061572) или подобным ему способом синтеза.

[0126] Стадия 2-2: Стадия получения соединения (2-3)

Соединение (2-3) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-2 с использованием соединения (2-2).

[0127] Стадия 2-3: Стадия получения соединения (2-4)

Соединение (2-4) получают с использованием соединения (2-3) и в соответствии со способом, описанным на стадии 1-3, после удаления защитной группы.

[0128] Стадия 2-4: Стадия получения соединения (2-5)

Когда  $LG$  представляет собой замещенную сульфонильную группу, соединение (2-5) может быть получено удалением защитной группы и последующего взаимодействия соединения (2-4) с сульфонилхлоридом в инертном растворителе в присутствии основания. Когда  $LG$  представляет собой галоген, соединение (2-5) может быть получено удалением защитной группы и последующего взаимодействия соединения (2-4) с галогенирующим агентом в инертном растворителе.

[0129] Конкретные примеры инертного растворителя включают растворитель на основе простого эфира, такого как тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан; ароматический углеводород, такой как толуол или ксилол; галогенированный углеводород, такой как хлороформ, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан;

апротонный полярный растворитель, такой как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид или N-метил-2-пирролидинон; и смеси этих растворителей. Инертным растворителем предпочтительно является тетрагидрофуран, хлороформ или дихлорметан.

[0130] Конкретные примеры основания включают органическое основание, такое как триэтиламин, диизоциклоэтиламин, пиридин, 2,4,6-триметилпиридин или 4-диметиламинопиридин. Основанием, предпочтительно, является триэтиламин или диизоциклоамин.

[0131] Конкретные примеры сульфонилхлорида включают метансульфонилхлорид, монохлорметансульфонилхлорид, бензолсульфонилхлорид, п-толуолсульфонилхлорид, о-нитробензолсульфонилхлорид и п-нитробензолсульфонилхлорид. Сульфонилхлорид, предпочтительно, представляет собой метансульфонилхлорид.

[0132] Конкретные примеры галогенирующего агента включают тионилхлорид, оксалилдихлорид и трибромид фосфора. Галогенирующий агент, предпочтительно, представляет собой тионилхлорид или трибромид фосфора.

[0133] Температура реакции конкретно не ограничена и обычно выбирается в диапазоне от  $-20^{\circ}\text{C}$  до точки кипения используемого растворителя. Температура реакции, предпочтительно, составляет от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $60^{\circ}\text{C}$ . Время реакции обычно составляет от 5 минут до 24 часов.

[0134] Стадия 2-5: Стадия получения соединения (2-7)

Соединение (2-7) может быть получено взаимодействием соединения (2-5) с (2-6) в инертном растворителе в присутствии основания и, при необходимости, галогенида. В качестве соединения (2-6) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, WO20073965 или US2010216812) или подобным ему способом синтеза.

[0135] Конкретные примеры инертного растворителя включают растворитель на основе простого эфира, такого как тетрагидрофуран, тетрагидропиран, 1,4-диоксан или 1,2-диметоксиэтан; галогенированный углеводород, такой как хлороформ, дихлорметан или 1,2-дихлорэтан; апротонный полярный растворитель, такой как ацетонитрил, N, N-диметилформамид, N, N-диметилацетамид, N-метил-2-пирролидинон или диметилсульфоксид; и смеси этих растворителей. Инертным растворителем, предпочтительно, является ацетонитрил, тетрагидрофуран, дихлорметан или N, N-диметилформамид.

[0136] Конкретные примеры основания включают органическое основание, такое как триэтиламин, диизоциклоэтиламин, пиридин, 2,4,6-триметилпиридин или 4-диметиламинопиридин; и неорганическое основание, такое как карбонат калия, карбонат натрия или карбонат цезия.

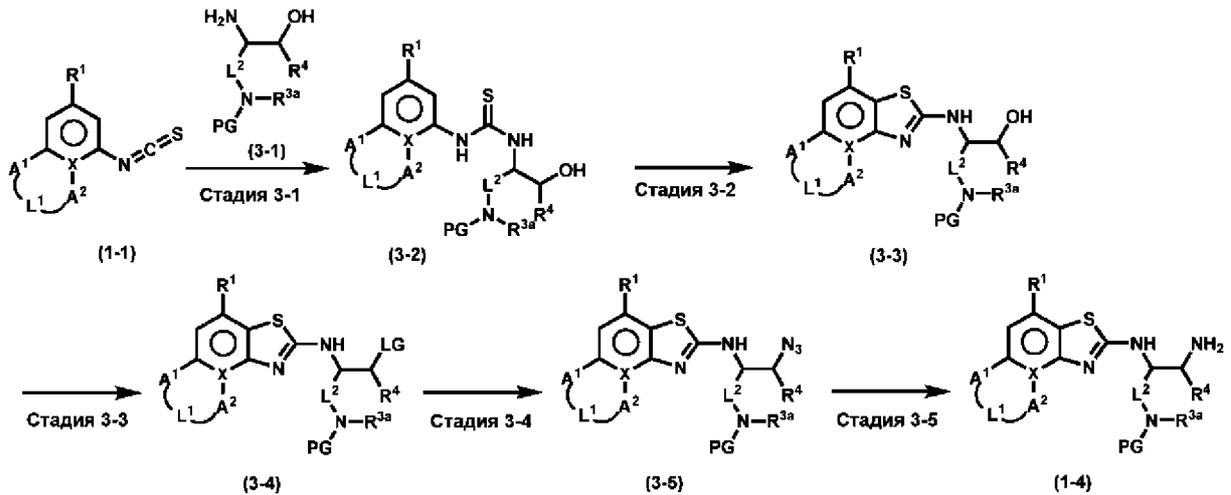
[0137] Конкретные примеры галогенида включают органический галогенид, такой как йодид тетрабутиламмония или бромид тетрабутиламмония; и неорганический галогенид, такой как йодид калия, бромид калия, йодид натрия или бромид натрия.

[0138] Температура реакции конкретно не ограничена и обычно выбирается в диапазоне от  $-20^{\circ}\text{C}$  до точки кипения используемого растворителя или соединения (2-6). Температура реакции, предпочтительно, составляет от  $0^{\circ}\text{C}$  до  $120^{\circ}\text{C}$ . Время реакции обычно составляет от 30 минут до 72 часов.

[0139] Способ получения 3

Соединение, представленное формулой (1-4) получают также, например, способом, показанным ниже.

[Формула 9]



где  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L^1$ ,  $L^2$ , и  $X$  имеют значения, описанные в пункте 1 выше;  $R^{3a}$ , каждый, представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил;  $LG$  представляет собой удаляемую группу (например, атом йода, атом брома, атом хлора или  $-O$ -замещенную сульфонильную группу (например, метансульфонильную группу или п-толуолсульфонильную группу)); и  $PG$  представляет собой защитную группу (например, трет-бутоксикарбонильную группу, бензилоксикарбонильную группу или бензильную группу).

[0140] Стадия 3-1: Стадия получения соединения (3-2)

Соединение (3-2) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-1, с использованием соединения (1-1) и соединения (3-1). В качестве соединения (3-1) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, WO2008136457 или WO2014015905) или подобным ему способом синтеза.

[0141] Стадия 3-2: Стадия получения соединения (3-3)

Соединение (3-3) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-2, с использованием соединения (3-2).

[0142] Стадия 3-3: Стадия получения соединения (3-4)

Соединение (3-4) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 2-4, с использованием соединения (3-3).

[0143] Стадия 3-4: Стадия получения соединения (3-5)

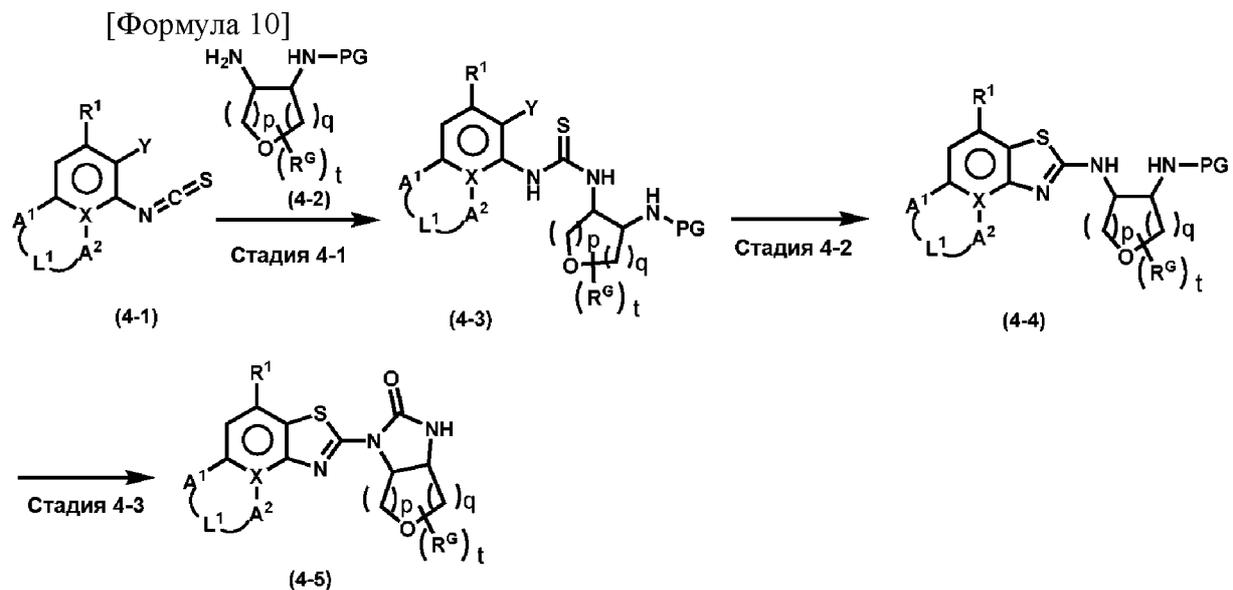
Соединение (3-5) получают его синтеза способом, аналогичным известному способу синтеза (например, *Journal of Medicinal Chemistry* 3918, (1995) или WO2015177326) с использованием соединения (3-4).

[0144] Стадия 3-5: Стадия получения соединения (1-4)

Соединение (1-4) получают также его синтеза способом, аналогичным известному способу синтеза (например, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 5227 (2007) или WO2016044641) с использованием соединения (3-5).

[0145] Способ получения 4

Соединение, представленное формулой (4-5) получают, например, способом, показанным ниже.



где  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L^1$  и  $X$  имеют значения, описанные в пункте 1 выше, и  $R^G$ ,  $p$ ,  $q$  и  $t$  имеют значения, описанные в пункте 16 выше;  $Y$  представляет собой атом галогена (например, атом йода, атом брома или атом хлора); и  $PG$  представляет собой защитную группу (например, трет-бутоксикарбонильную группу или бензилоксикарбонильную группу).

[0146] Стадия 4-1: Стадия получения соединения (4-3)

Соединение (4-3) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-1 с использованием соединения (4-1) и соединения (4-2). В качестве соединения (4-1) может быть использовано соединение, полученное известным способом синтеза (например, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 28, (2007) или *Journal of Organic Chemistry* 2613, (1986)) или подобным ему способом синтеза. В качестве соединения (4-2) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, WO2012061418 или WO2010097248) или подобным ему способом синтеза.

[0147] Стадия 4-2: Стадия получения соединения (4-4)

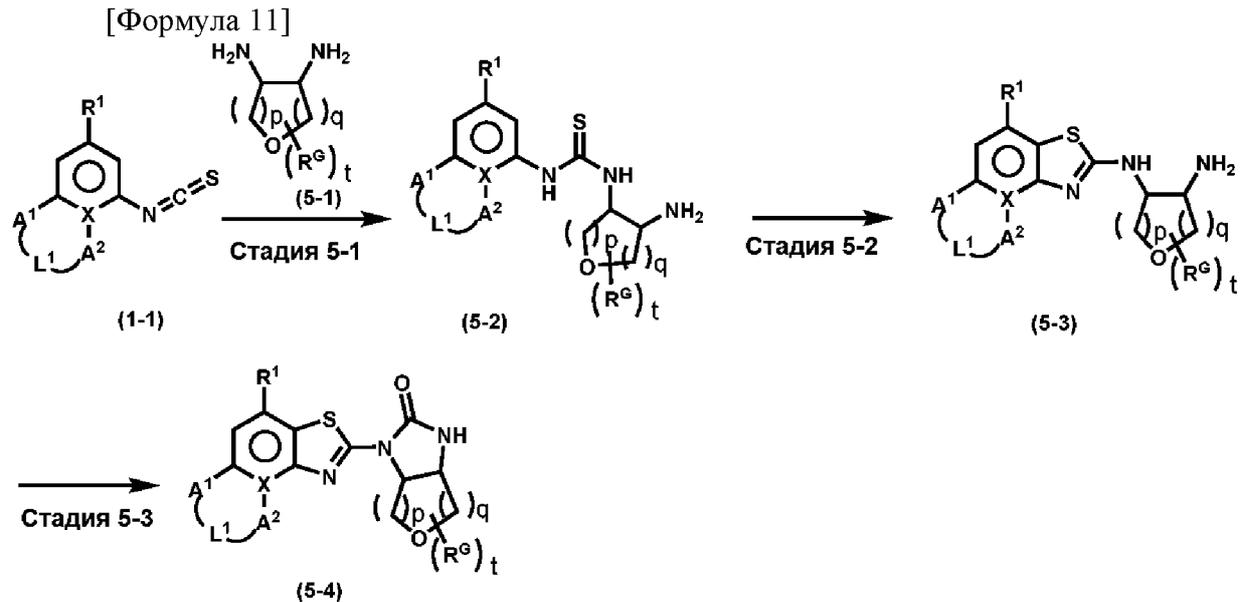
Соединение (4-4) получают с использованием соединения (4-3) и его циклизации способом, аналогичным известному способу синтеза (например, *Chemical Communications* 446, (2004) или *Journal of Organic Chemistry* 8719, (2009)).

[0148] Стадия 4-3: Стадия получения соединения (4-5)

Соединение (4-5) получают с использованием соединения (4-4) и в соответствии со способом, описанным на стадии 1-3, после удаления защитной группы.

[0149] Способ получения 5

Соединение, представленное формулой (5-4) получают, например, способом, показанным ниже.



где  $R^1$ ,  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $L^1$  и  $X$  имеют значения, описанные в пункте 1 выше, и  $R^G$ ,  $p$ ,  $q$  и  $t$  имеют значения, описанные в пункте 16 выше.

[0150] Стадия 5-1: Стадия получения соединения (5-2)

Соединение (5-2) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-1, с использованием соединения (1-1) и соединения (5-1). В качестве соединения (5-1) может быть использован коммерчески доступный продукт или соединение, полученное известным способом синтеза (например, *Journal of the American Chemical Society*, 12521, (1996) или *Green Chemistry* 451, (2005)) или подобным ему способом синтеза.

[0151] Стадия 5-2: Стадия получения соединения (5-3)

Соединение (5-3) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-2, с использованием соединения (5-2).

[0152] Стадия 5-3: Стадия получения соединения (5-4)

Соединение (5-4) получают в соответствии со способом, описанным на стадии 1-3, с использованием соединения (5-3).

[0153] Осуществляя вышеуказанные способы получения в соответствующей комбинации, можно получить соединение по настоящему изобретению, имеющее желаемую функциональную группу в желаемом положении. Выделение и очистку промежуточных продуктов и продуктов в вышеуказанных способах производства можно

проводить путем надлежащего сочетания методов, используемых в обычном органическом синтезе, таких как фильтрация, экстракция, промывка, сушка, концентрирование, кристаллизация и различные виды хроматографии. Кроме того, такое промежуточное соединение можно также подвергнуть последующей реакции без какой-либо особой очистки.

[0154] Примеры «фармацевтически приемлемой соли» включают соль присоединения кислоты и соль присоединения основания. Примеры кислотно-аддитивной соли включают соль неорганической кислоты, такую как гидрохлорид, гидробромид, сульфат, гидройодид, нитрат или фосфат, или соль органической кислоты, такую как цитрат, оксалат, фталат, фумарат, малеат, сукцинат, малат, ацетат, формиат, пропионат, бензоат, трифторацетат, метансульфонат, бензолсульфонат, пара-толуолсульфонат или камфорсульфонат. Кроме того, примеры соли присоединения основания включают соль неорганического основания, такую как соль натрия, соль калия, соль кальция, соль магния, соль бария или соль алюминия, или соль органического основания, такую как триметиламин, триэтиламин, пиридин, пиколин, 2,6-лутидин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, трометамин [трис(гидроксиметил)метиламин], трет-бутиламин, циклогексиламин, дициклогексиламин или N, N'-дибензилэтиламин. Кроме того, примеры «фармацевтически приемлемой соли» также включают соль аминокислоты с основной аминокислотой или кислой аминокислотой, такой как аргинин, лизин, орнитин, аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота.

[0155] Подходящие соли исходного соединения и промежуточного соединения и соли, приемлемые в качестве исходного материала для фармацевтического препарата, представляют собой обычные нетоксичные соли, и их примеры включают кислотно-аддитивную соль, такую как соль органической кислоты (например, ацетат, трифторацетат, малеат, фумарат, цитрат, тартрат, метансульфонат, бензолсульфонат, формиат или п-толуолсульфонат) и соль неорганической кислоты (например, гидрохлорид, гидробромид, гидройодид, сульфат, нитрат или фосфат), соль аминокислоты (например, аргинина, аспарагиновой кислоты или глутаминовой кислоты), соль металла, такую как соль щелочного металла (например, соль натрия или соль калия) и соль щелочноземельного металла (например, соль кальция или соль магния), соль аммония или соль органического основания (например, соль триметиламина, соль триэтиламина, соль пиридина, соль пиколина, соль дициклогексиламина или соль N, N'-дибензилэтилендиамин), и такая нетоксичная соль может быть подходящим образом выбрана специалистами в данной области.

[0156] Некоторые из исходных соединений или промежуточных продуктов в указанных выше способах получения могут существовать в виде соли, такой как гидрохлорид, в зависимости от условий реакции и тому подобное, и могут использоваться как таковые или в свободной форме. Когда исходное соединение или промежуточное соединение получают в виде соли, а исходное соединение или промежуточное соединение необходимо использовать или получать в свободном виде, эту соль можно перевести в

свободную форму путем растворения или суспендирования соли в подходящем растворителе и ее нейтрализации, например, основанием, таким как водный раствор гидрокарбоната натрия.

[0157] Для некоторых соединений (1) или их фармацевтически приемлемых солей может существовать изомер, такой как таутомер, такой как кето-енольная форма, региоизомер, геометрический изомер или оптический изомер, и все возможные изомеры, включая эти, и смеси изомеров в любом соотношении также охватываются настоящим изобретением.

Кроме того, оптический изомер можно разделить, осуществляя известную стадию разделения, такую как способ с использованием оптически активной колонки или метод фракционной кристаллизации на подходящей стадии описанных выше способов получения.

Как используется в настоящем документе, соединение со стереохимическими обозначениями (S, R) в его химической структурной формуле означает оптически активную форму, и когда стереохимия конкретно не указана, соединение означает рацемическую форму. Что касается фрагмента циклической мочевины соединения по настоящему изобретению, существует цис-форма или транс-форма, и, в частности, когда стереохимия (S, R) не указана, фрагмент означает рацемическую форму.

[0158] Когда необходимо получить соль соединения (1), если соль соединения (1) может быть получена, соль может быть очищена как она есть, и, если соединение (1) получено в свободной форме, его соль может быть образована растворением или суспендированием соединения (1) в подходящем растворителе и добавлением кислоты или основания. Кроме того соединение (1) или его фармацевтически приемлемая соль могут существовать в виде сольвата с водой или любым из различных растворителей, и такой сольват также охватывается настоящим изобретением.

[0159] Как используется в настоящем документе, «атом водорода» включает  $^1\text{H}$  и  $^2\text{H}$  (D), и форма конверсии дейтерия, полученная путем преобразования любого одного или двух или более  $^1\text{H}$  в соединении, представленном формулой (1), в  $^2\text{H}$  (D), также охватывается соединением, представленным формулой (1).

[0160] Соединение по настоящему изобретению можно вводить непосредственно или путем изготовления соответствующей лекарственной формы путем перорального введения или парентерального введения. Примеры дозированной формы включают, но не ограничиваются ими, таблетку, капсулу, порошок, гранулу, жидкость, суспензию, инъекцию, пластырь и катаплазму. Препарат получают известным способом с использованием фармацевтически приемлемой добавки. В качестве добавки в зависимости от цели могут быть использованы эксципиент, разрыхлитель, связующее вещество, пластификатор, лубрикант, покрывающий агент, солубилизирующий агент, растворяющая добавка, загуститель, ароматизатор или тому подобное. В частности, их примеры включают лактозу, маннит, кристаллическую целлюлозу, низкозамещенную гидроксипропилцеллюлозу, кукурузный крахмал, частично прежелатинизированный

крахмал, кармеллозу кальция, кроскармеллозу натрия, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, стеарат магния, стеарилфумарат натрия, полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, оксид титана и тальк.

[0161] Способ введения соединения по настоящему изобретению может представлять собой пероральное введение, парентеральное введение или ректальное введение, и его суточная доза варьируется в зависимости от типа соединения, способа введения, симптома/возраста пациента и тому подобное. Например, в случае перорального введения обычно можно вводить около от 0,01 до 1000 мг, более предпочтительно, около от 0,1 до 500 мг на кг массы тела человека или млекопитающего в виде одной или нескольких разделенных доз. В случае парентерального введения, такого как внутривенная инъекция, обычно можно вводить, например, около от 0,01 до 300 мг, более предпочтительно, около от 1 до 100 мг на кг массы тела человека или млекопитающего.

[0162] Кроме того соединение (1) по настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемая соль могут быть использованы в качестве ингибитора DYRK, в качестве реагента для патологических изображений, связанных с вышеуказанными заболеваниями, или реагента для основного эксперимента или для исследования.

### **Примеры**

[0163] Далее настоящее изобретение описано более конкретно со ссылкой на примеры, ссылочные примеры и тестовые примеры, но настоящее изобретение совсем ими не ограничивается. Названия соединений, показанные в следующих примерах и справочных примерах, не обязательно соответствуют номенклатуре IUPAC.

[0164] В настоящем документе могут быть использованы следующие сокращения.

(Boc)<sub>2</sub>O: ди-трет-бутил дикарбонат

Cbz: бензилоксикарбонил

DIAD: диизоцикло азодикарбоксилат

Boc: трет-бутоксикарбонил

Bn: бензил

TBDMS: трет-бутилдиметилсилил

Ac: ацетил

Ms: метансульфонил

DMCO: диметилсульфоксид

Ts: п-толуолсульфонил

Tf: трифторметансульфонил

Rt: время удерживания

[0165] Данные о физических свойствах каждого соединения по примерам и ссылочным примерам получали в следующих условиях.

Спектр ядерного магнитного резонанса (<sup>1</sup>H-ЯМР):

Используемое устройство: JEOL JNM-AL400; спектрометр Bruker AVANCE 400

[0166] Жидкостная хроматография/масс-спектрометрия (ЖХ/МС):

(1) Способ А и способ В

Устройство обнаружения: ACQUITY (R) SQ детектор (Waters Corporation)

ВЭЖХ: ACQUITY СВЭЖХ (R)

SYSTEM Колонка: Waters ACQUITY СВЭЖХ (R) ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1 мм×30 мм)

Скорость потока: 0,8 мл/мин; УФ детекция: 220 нм и 254 нм; температура: 40°C

[Таблица 1]

Способ	Растворитель	Градиентные условия
Способ А	Растворитель А : 0,05% муравьиная кислота/вода	0,0-1,3 мин линейный градиент от В 2% до 96%
	Растворитель В : CH <sub>3</sub> CN	
Способ В	Растворитель А : 0,05% муравьиная кислота/вода	0,0-1,3 мин линейный градиент от В 10% до 95%
	Растворитель В : CH <sub>3</sub> CN	

[0167] (2) Способ С

Устройство обнаружения: ACQUITY (R) QDa детектор (Waters Corporation)

ВЭЖХ: ACQUITY СВЭЖХ (R)

SYSTEM Колонка: Waters ACQUITY СВЭЖХ (R) ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1 мм×30 мм)

Скорость потока: 0,6 мл/мин; УФ детекция: от 20 до 400 нм; температура: 40°C

[Таблица 2]

Способ	Растворитель	Градиентные условия
Способ С	Растворитель А : 0,1% муравьиная кислота/вода	0,5-2,5 мин линейный градиент от В 3% до 95%
	Растворитель В : 0,1% муравьиная кислота/CH <sub>3</sub> CN	

[0168] (3) Способ D

Устройство обнаружения: ACQUITY (R) SQ детектор 2 (Waters Corporation)

ВЭЖХ: ACQUITY СВЭЖХ (R)

SYSTEM Колонка: Waters ACQUITY СВЭЖХ (R) ВЕН C18 (1,7 мкм, 2,1 мм × 50 мм)

Скорость потока: 0,6 мл/мин; УФ детекция: от 210 нм до 400 нм; температура: 35°C

[Таблица 3]

Способ	Растворитель	Градиентные условия
--------	--------------	---------------------

<b>Способ D</b>	Растворитель А:	0,3-2,7 мин линейный градиент от В 3% до 98%
	0,07% муравьиная кислота/вода	
	Растворитель В:	
	0,07% муравьиная кислота/CH <sub>3</sub> CN	

[0169] (4) Способ E

Устройство обнаружения: LCMS-2010A (Shimadzu Corporation)

ВЭЖХ: Prominence (R)

SYSTEM Колонка: Cadenza CD-C18 (3,0 мкм, 2,0 мм×50 мм)

Скорость потока: 0,5 мл/мин; УФ детекция: 215 и 254 нм; температура: 40°C

[Таблица 4]

Способ	Растворитель	Градиентные условия
<b>Способ E</b>	Растворитель А:	0,5-2,5 мин линейный градиент от В 5% до 95%
	0,1% муравьиная кислота/вода	
	Растворитель В:	
	0,1% муравьиная кислота/CH <sub>3</sub> CN	

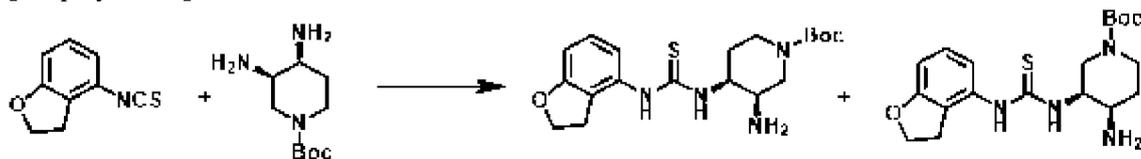
[0170] Названия соединений в ссылочных примерах и примерах были даны с использованием ACD/Name (ACD/Labs 12,0, Advanced Chemistry Development Inc.).

[0171] Ссылочный пример 1 и ссылочный пример 2

Ссылочный пример 1: трет-бутил цис-3-амино-4-{{(2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)карбамотиоил}амино}пиперидин-1-карбоксилат

Ссылочный пример 2: трет-Бутил цис-4-амино-3-{{(2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)карбамотиоил}амино}пиперидин-1-карбоксилат

[Формула 12]



К раствору в хлороформе (20 мл) цис-1-Вос-3,4-диаминопиперидина (1,08 г) и N,N-диизоциклоэтиламина (647 мг) при охлаждении льдом добавляли 4-изотиоцианато-2,3-дигидробензофуран (886 мг) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 часов. Реакционную смесь очищали напрямую колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанных в заголовке соединений (ссылочный пример 1: 1,04 г, ссылочный пример 2: 680 мг).

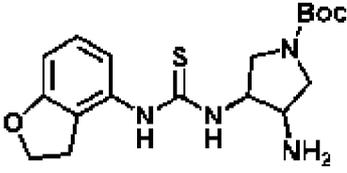
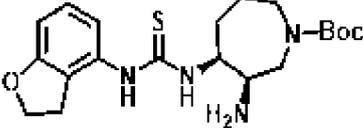
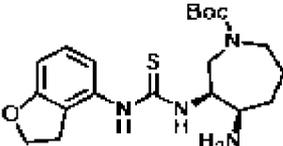
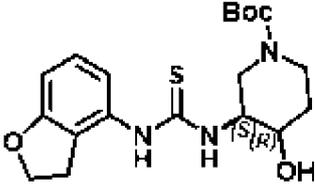
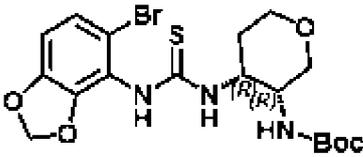
Ссылочный пример 1: ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 393,2/0,562 (способ B)

Ссылочный пример 2: ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 393,2/0,559 (способ B)

[0172] Ссылочные примеры 3-7

Соединения по ссылочным примерам 3-7 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 1 и ссылочном примере 2.

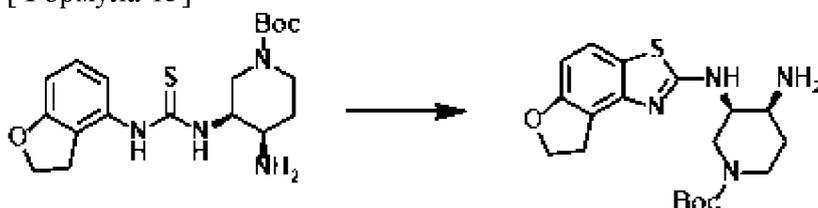
[Таблица 5]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
3		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 378,2/0,630 (способ А).
4		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,2/0,698 (способ В).
5		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,2/0,682 (способ В).
6		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (1H, шир. с), 7,16 (1H, дд, J=7,9, 8,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,45 (1H, шир. с), 4,69-4,56 (3H, м), 4,17-4,05 (2H, м), 3,60-3,46 (4H, м), 3,19 (2H, т, J=8,5 Гц), 1,86-1,77 (1H, м), 1,53-1,46 (1H, м), 2,40 (9H, с).
7		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,58 (1H, шир. с), 7,16 (1H, дд, J=7,9, 8,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,73 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,45 (1H, шир. с), 4,69-4,56 (3H, м), 4,17-4,05 (2H, м), 3,60-3,46 (4H, м), 3,19 (2H, т, J=8,5 Гц), 1,86-1,77 (1H, м), 1,53-1,46 (1H, м), 2,40 (9H, с).

[0173] Ссылочный пример 8

трет-Бутил цис-4-амино-3-[(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)амино]пиперидин-1-карбоксилат

[Формула 13]



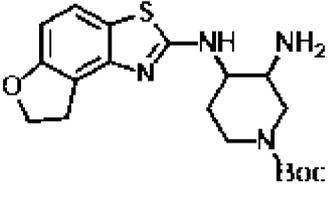
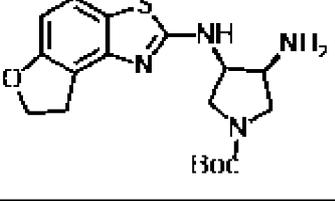
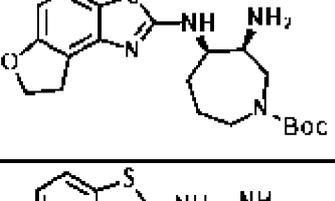
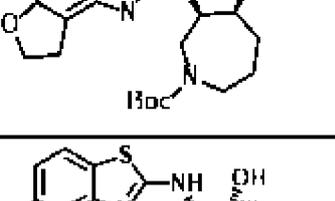
К раствору в хлороформе (70 мл) соединения по ссылочному примеру 2 (2,71 г) добавляли гидрокарбонат натрия (580 мг) и трибромид бензилтриметиламмония (2,69 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,64 г).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 391,2/0,600 (способ В)

[0174] Ссылочные примеры 9-13

Соединения по ссылочным примерам 9-13 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 8.

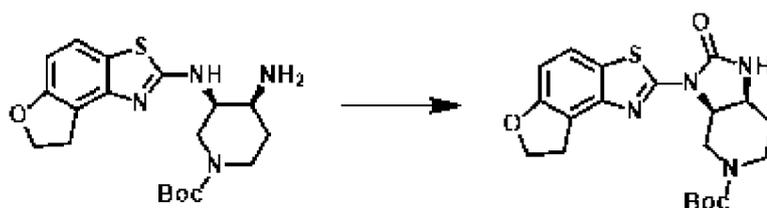
[Таблица 6]

89	Химическая структура	Данные о физических свойствах
9		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 391,2/0,568 (способ В).
10		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 377,2/0,689 (способ А).
11		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,2/0,700 (способ В).
12		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,2/0,676 (способ В).
13		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 392,5/1,792 (способ D).

[0175] Ссылочный пример 14

трет-Бутил цис-3-(7,8-дигидробензофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5Н-мидазо[4,5-с]пиридин-5-карбоксилат

[Формула 14]



К раствору в хлороформе (4 мл) соединения по ссылочному примеру 8 (151 мг) добавляли триэтиламин (0,162 мл) и ди(N-сукцинимидил) карбонат (99 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (114 мг).

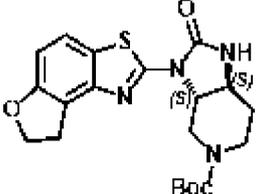
ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 417,2/0,803 (способ В)

[0176] Ссылочные примеры 15-19

Соединения по ссылочным примерам 15-19 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

[Таблица 7]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
15		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,3/0,898 (способ В)
16		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 403,2/0,907 (способ А).
17		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,3/0,906 (способ В)
18		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,3/1,000 (способ В)

19		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,4/2,180 (способ D)
----	---	---

[0177] Ссылочный пример 20

(2S,3R)-3-(Бензиламино)-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}бутан-2-ол

[Формула 15]



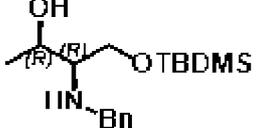
К раствору в хлороформе (65 мл) (2R,3S)-2-(бензиламино)бутане-1,3-диола (4,46 г) при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (2,4 мл), N, N-диметиламинопиридин (1,3 мл) и хлорид TBDMS и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (5,42 г).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 310,3/0,872 (способ A)

[0178] Ссылочный пример 21

Соединение по ссылочному примеру 21 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 20.

[Таблица 8]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
21		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 310,2/0,820 (способ B)

[0179] Ссылочный пример 22

Бензил бензил[(2R,3S)-1-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}-3-гидроксибутан-2-ил]карбамат

[Формула 16]



К перемешиваемому раствору соединения по ссылочному примеру 20 (5,42 г) в тетрагидрофуране (45 мл) и воде (30 мл) добавляли карбонат натрия (5,57 г) и бензил

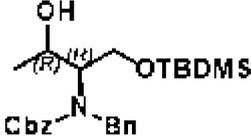
хлороформат (2,96 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 14 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (6,61 г).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 444,4/1,389 (способ А)

[0180] Ссылочный пример 23

Соединение по ссылочному примеру 23 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 22.

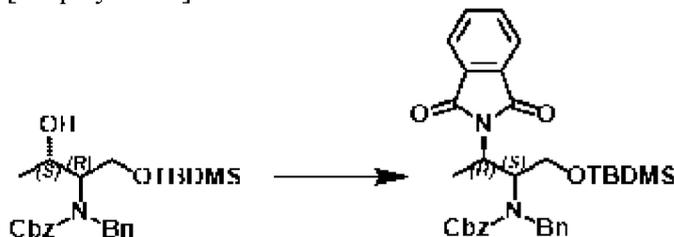
[Таблица 9]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
23		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 444,3/1,367 (способ В).

[0181] Ссылочный пример 24

Бензил бензил[(2S,3R)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-(1,3-диоксо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бутан-2-ил]карбамат

[Формула 17]



К раствору в толуоле (60 мл) соединения по ссылочному примеру 22 (6,61 г) и фталимида (2,74 г) и трифенилфосфина (4,89 г) при охлаждении льдом добавляли по каплям DIAD (3,81 мл) и затем полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 7 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,03 г).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 573,4/1,488 (способ А).

[0182] Ссылочный пример 25

Соединение по ссылочному примеру 25 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 24.

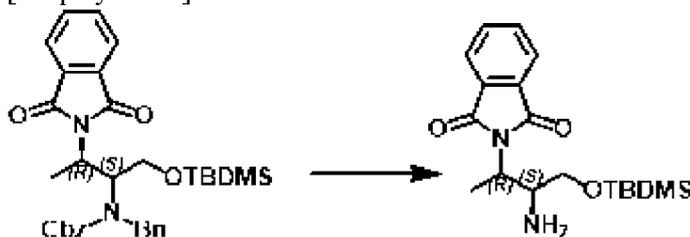
[Таблица 10]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
25		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 573,3/1,465 (способ В).

[0183] Ссылочный пример 26

2-[(2R,3S)-3-Амино-4-{[трет-бутил(диметил)силил]окси}бутан-2-ил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

[Формула 18]



К раствору в этаноле (150 мл) соединения по ссылочному примеру 24 (7,03 г) добавляли гидроксид палладия на углероде (1,63 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 35 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с аминосилкагелем (гексан/этилацетат, хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (816 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 349,3/0,906 (способ А).

[0184] Ссылочный пример 27

Соединение по ссылочному примеру 27 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 26.

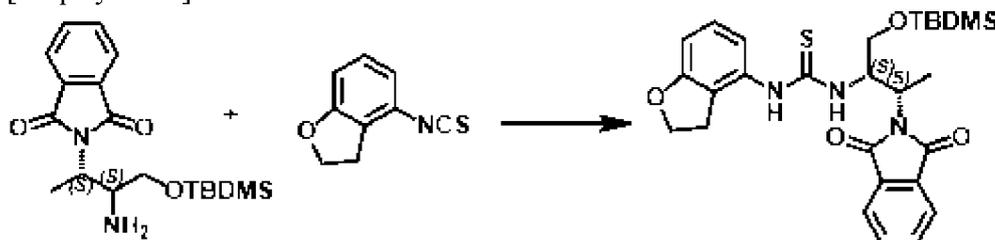
[Таблица 11]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
27		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 349,1/0,797 (способ В).

[0185] Ссылочный пример 28

N-[(2S,3S)-1-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-(1,3-диохо-1,3-дигидро-2H-изоиндол-2-ил)бутан-2-ил]-N'-(2,3-дигидро-1-бензофуран-7-ил)thiourea

[Формула 19]



К раствору в хлороформе (5 мл) соединения по ссылочному примеру 27 (444 мг) при охлаждении льдом добавляли диизоциклоэтиламин (0,65 мл) и 4-изотиоцианато-2,3-дигидробензофуран (226 мг) и полученную смесь перемешивали при нормальной температуре в течение 3 часов. Добавляли 4-изотиоцианато-2,3-дигидробензофуран (22,6 мг) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и воду и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (660 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 526,3/1,251 (способ B).

[0186] Ссылочный пример 29

Соединение по ссылочному примеру 29 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 28.

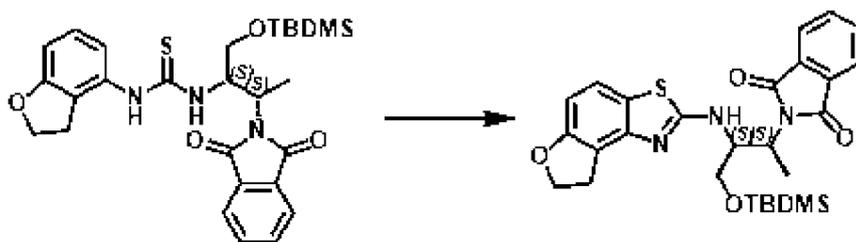
[Таблица 12]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
29		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 526,4/1,327 (способ A).

[0187] Ссылочный пример 30

2-[(2S,3S)-4-{[трет-Бутил(диметил)силил]окси}-3-[(6,7-дигидрофурано[2,3-e][1,3]бензотиазол-2-ил)амино]бутан-2-ил]-1H-изоиндол-1,3(2H)-дион

[Формула 20]



К раствору в хлороформе (7 мл) соединения по ссылочному примеру 28 (660 мг) при нормальной температуре добавляли гидрокарбонат натрия (105 мг). При охлаждении льдом добавляли трибромид бензилтриметиламмония (441 мг) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и воду и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. К раствору в хлороформе/тетрагидрофуране (4 мл/8 мл) остатка добавляли имидазол (129 мг) и TBDMS хлорид (189 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 4 часов. Добавляли имидазол (200 мг) и TBDMS хлорид (190 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (596 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 524,4/1,353 (способ А).

[0188] Ссылочный пример 31

Соединение по ссылочному примеру 31 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 30.

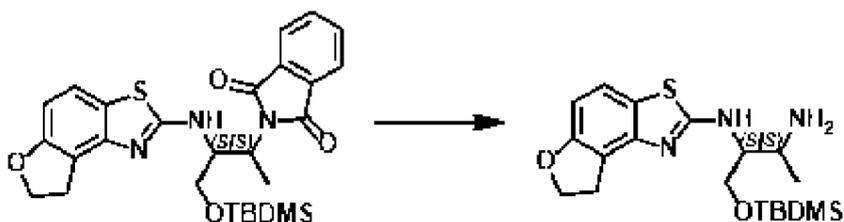
[Таблица 13]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
31		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 524,4/1,407 (способ А).

[0189] Ссылочный пример 32

(2S,3S)-1-{{трет-Бутил(диметил)силил}окси}-N<sup>2</sup>-(6,7-дигидрофуоро[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)бутане-2,3-диамин

[Формула 21]



К раствору в метаноле/тетрагидрофуране (10 мл/10 мл) соединения по ссылочному примеру 30 (596 мг) добавляли моногидрат гидразина (0,554 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 4 часов. После охлаждения до нормальной температуре в реакционную смесь добавляли этилацетат (20 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 20 минут. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (490 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 394,3/0,948 (способ А).

[0190] Ссылочный пример 33

Соединение по ссылочному примеру 33 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 32.

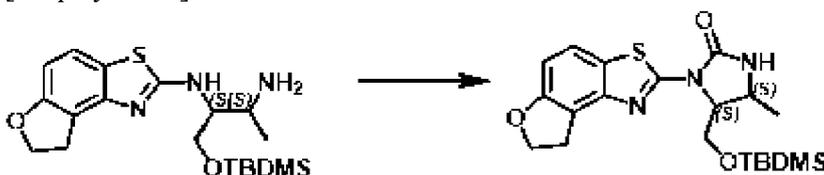
[Таблица 14]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
33		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 394,3/1,017 (способ А).

[0191] Ссылочный пример 34

(4S,5S)-5-({[трет-Бутил(диметил)силил]окси}метил)-1-(6,7-дигидрофууро[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он

[Формула 22]



К раствору в хлороформе (10 мл) соединения по ссылочному примеру 32 (490 мг) добавляли диизоциклоэтиламин (0,582 мл) и ди(N-сукцинимидил) карбонат (307 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной

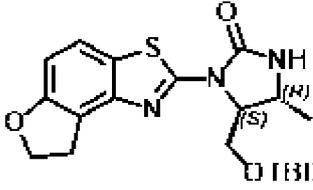
хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (295 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 420,3/1,241 (способ А).

[0192] Ссылочный пример 35

Соединение по ссылочному примеру 35 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 34.

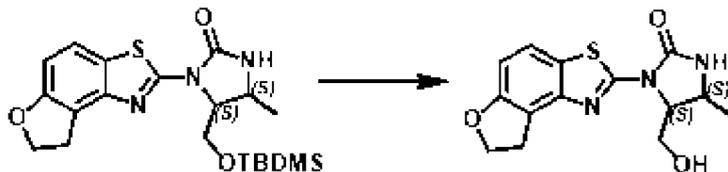
[Таблица 15]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
35		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 420,4/1,279 (способ А).

[0193] Ссылочный пример 36

(4S,5S)-1-(6,7-Дигидрофуоро[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(гидроксиметил)-4-метилмидазолидин-2-он

[Формула 23]



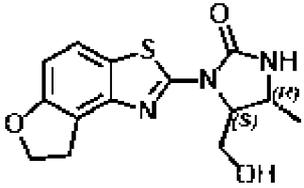
К суспензии в метаноле (5 мл) соединения по ссылочному примеру 34 (295 мг) добавляли 2 М раствор хлористого водорода в этаноле (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. Добавляли 2 М раствор хлористого водорода в этаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 5 часов. Затем еще добавляли 2 М раствор хлористого водорода в этаноле (4 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали смесью хлороформ/этанол (3/1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (235 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 306,1/0,600 (способ В).

[0194] Ссылочный пример 37

Соединение по ссылочному примеру 37 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 36.

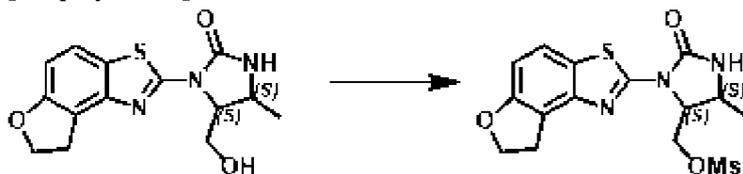
[Таблица 16]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
37		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 306,10/0,700 (способ А).

[0195] Ссылочный пример 38

[(4S,5S)-3-(6,7-Дигидрофууро[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метил-2-оксоимидазолидин-4-ил]метил метансульфонат

[Формула 24]



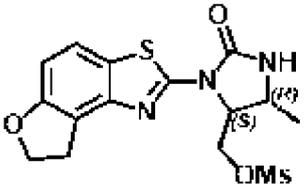
К раствору в тетрагидрофуране (4 мл) соединения по ссылочному примеру 36 (46 мг) при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (0,063 мл) и метансульфонилхлорид (0,017 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 40 минут. В реакционную смесь при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (0,063 мл) и метансульфонилхлорид (0,023 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и воду и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (122 мг). Следующую реакцию проводили без дополнительной очистки.

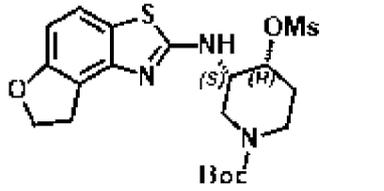
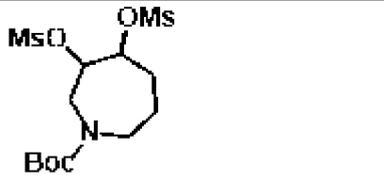
ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 306,1/0,600 (способ В).

[0196] Ссылочные примеры 39-41

Соединения по ссылочным примерам 39-41 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 38.

[Таблица 17]

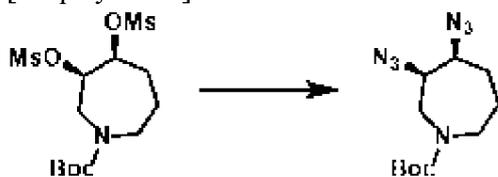
Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
39		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 384,1/0,785 (способ А).

40		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 470,25/2,437 (способ D).
41		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 388,1/0,782 (способ B).

[0197] Ссылочный пример 42

трет-Бутил цис-3,4-диазидазепан-1-карбоксилат

[Формула 25]



К раствору в диметилформамиде (5 мл) соединения по ссылочному примеру 41 (1,25 г) добавляли азид натрия (1,41 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 4 часов и при температуре 70°C в течение 8 часов. Добавляли диметилсульфоксид (3 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 90°C в течение 24 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (639 мг).

ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 282,2/1,045 (способ B).

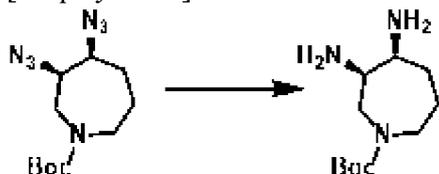
[0198] Ссылочный пример 43

Соединение по ссылочному примеру 43 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 42.

[0199] Ссылочный пример 44

трет-Бутил цис-3,4-диаминоазепан-1-карбоксилат

[Формула 26]



К раствору в этаноле (15 мл) соединения по ссылочному примеру 42 (639 мг) добавляли гидроксид палладия на углеводе (130 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 8 часов в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и

затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с аминосиликагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 230,2/0,276 (способ В).

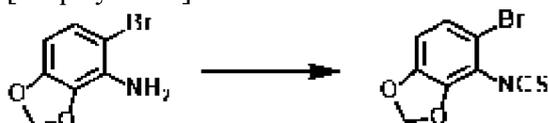
[0200] Ссылочный пример 45

Соединение по ссылочному примеру 45 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 44.

[0201] Ссылочный пример 46

5-Бром-4-изотиоцианато-2Н-1,3-бензодиоксид

[Формула 27]



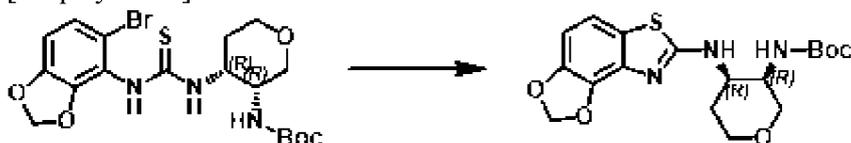
К раствору 5-бром-1,3-бензодиоксол-4-амина (20 г) в воде (40 мл) при охлаждении льдом добавляли тиофосген (17,8 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир) с получением указанного в заголовке соединения (10 г).

$^1H$ -ЯМР (ДМСО- $D_6$ )  $\delta$ : 7,18 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,91 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,22 (2H, с).

[0202] Ссылочный пример 47

трет-Бутил  $\{(3R,4R)$ -4-[(2H-[1,3]диоксол-4,5-е)[1,3]бензотиазол-7-ил)амино]оксан-3-ил} карбамат

[Формула 28]



К раствору в ацетонитриле (23 мл) соединения по ссылочному примеру 7 (1,1 г) добавляли 1,10-фенантролин (84 мг), карбонат цезия (1,51 г) и йодид меди(I) (22 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 95°C в течение 4 часов. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (759 мг).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,00 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 6,68 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 6,16 (1H, с), 6,07-5,99 (2H, м), 5,27 (1H, с), 4,21 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 4,05 (1H, с), 3,97 (1H, дд,  $J=4,5, 11,9$  Гц), 3,90-3,83 (1H, м), 3,69-3,61 (1H, м), 3,61-3,51 (1H, м), 2,38-2,25 (1H, м), 1,73 ((1H, дтд,  $J=4,9, 12,0, 13,5$  Гц), 1,47 (9H, с).

[0203] Ссылочный пример 48

5-Изотиоцианато-2,3-дигидро-1,4-бензодиоксин

[Формула 29]



К раствору в хлороформе (20 мл) 1,1'-тиокарбонилди-2(1H)-пиридона (4,43 г) при комнатной температуре добавляли 5-амино-1,4-бензодиоксан (2,75 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,38 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 6,80-6,67 (3H, м), 4,37-4,33 (2H, м), 4,28-4,24 (2H, м).

[0204] Ссылочные примеры 49-57

Соединения по ссылочным примерам 49-57 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 1 и ссылочном примере 2.

[0205] Ссылочные примеры 58-66

Соединения по ссылочным примерам 58-66 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 8.

[Таблица 21]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
58		ЖХ-МС $[\text{MH}]^+/\text{Rt}$ (мин): 407,2/0,609 (способ В)
59		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 6,99 (1H, д, $J=5,8$ Гц), 6,67 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 6,01 (2H, с), 5,64 (1H, д, $J=6,1$ Гц), 4,01 (2H, шир. с), 3,79 (1H, шир. с), 3,27 (1H, д, $J=12,8$ Гц), 3,22-3,18 (1H, м), 3,09 (1H, т, $J=10,1$ Гц), 1,77-1,71 (1H, м), 1,56-1,49 (1H, м), 1,35 (9H, с).

60		ЖХ-МС [МН] <sup>+</sup> /Rt (мин): 308,1/2,024 (способ С),
61		ЖХ-МС [МН] <sup>+</sup> /Rt (мин): 306,1/1,657 (способ С),
62		ЖХ-МС [МН] <sup>+</sup> /Rt (мин): 322,2/1,657 (способ С),
63		ЖХ-МС [МН] <sup>+</sup> /Rt (мин): 324,1/1,574 (способ С),
64		ЖХ-МС [М+С] <sup>+</sup> /Rt (мин): 340,1/1,657 (способ С),
65		ЖХ-МС [МН] <sup>+</sup> /Rt (мин): 320,2/1,757 (способ С)
66		ЖХ-МС [МН] <sup>+</sup> /Rt (мин): 336,2/1,740 (способ С)

[0206] Ссылочные примеры 67 и 68

Соединения по ссылочным примерам 67 и 68 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

[0207] Ссылочный пример 69

(3R,4S,6R)-6-цианооксан-3,4-диил диацетат

[Формула 30]



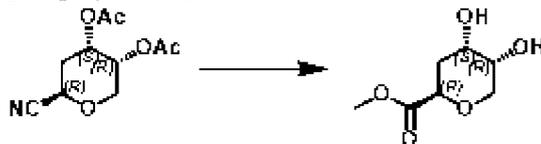
К раствору в дихлорметане (40 мл) (2*S*,4*S*,5*R*)-тетрагидро-2H-пиран-2,4,5-триилтриацетата (3,12 г) при охлаждении льдом добавляли триметилсилил цианид (1,93 мл) и комплекс трифторида бора с диэтиловым эфиром (4,56 мл) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (2,94 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,38-5,28 (1H, м), 5,21-5,13 (1H, м), 4,84 (1H, т, J=4,6 Гц), 4,01 (1H, дд, J=2,5, 12,9 Гц), 3,93 (1H, дд, J=4,5, 12,9 Гц), 2,42-2,29 (1H, м), 2,14-2,08 (4H, м), 2,07 (3H, с).

[0208] Ссылочный пример 70

Метил 2,6-ангидро-3-дезоксид-*D*-рибо-гексонат

[Формула 31]



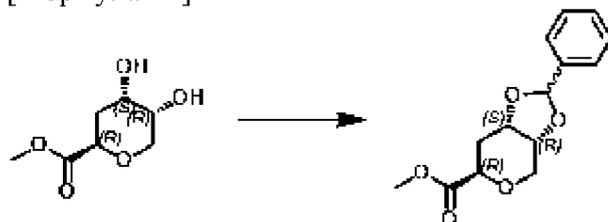
К 5%-ому раствору хлористого водорода в метаноле (30 мл) при комнатной температуре добавляли соединение по ссылочному примеру 69 и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до температуры 0°C и затем образовавшееся нерастворимое вещество фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (2,82 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 4,39 (1H, ддд, J=0,7, 3,0, 10,8 Гц), 4,19-4,10 (1H, м), 3,94-3,87 (1H, м), 3,86-3,79 (1H, м), 3,77 (3H, с), 3,66 (1H, дд, J=9,4, 10,8 Гц), 2,41 (1H, дд, J=1,1, 2,9 Гц), 2,28-2,18 (2H, м), 1,97-1,86 (1H, м).

[0209] Ссылочный пример 71

Метил 2,6-ангидро-4,5-О-бензилиден-3-дезоксид-*D*-рибо-гексонат

[Формула 32]



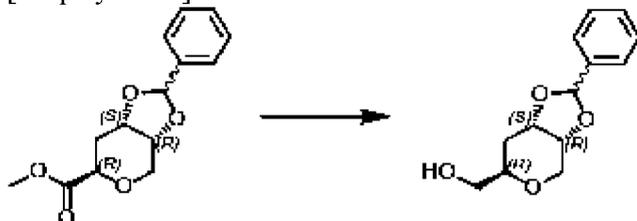
К раствору в диметилформамиде (30 мл) соединения по ссылочному примеру 70 (2,67 г) при комнатной температуре добавляли бензальдегид диметил ацеталь (5,55 мл) и гидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (0,424 г) и полученную смесь в течение ночи перемешивали при температуре от 60 до 70°C. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли воду и полученную смесь экстрагировали смесью гексан/этилацетат (1:1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,3 г) в виде смеси около 3:2.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,60-7,31 (5H, м), 6,35 (0,4H, с), 5,79 (0,6H, с), 4,58-3,98 (4H, м), 3,83-3,72 (3H, м), 3,72-3,47 (1H, м), 2,60-2,40 (1H, м), 2,15-1,96 (1H, м).

[0210] Ссылочный пример 72

2,6-Ангидро-4,5-О-бензилиден-3-дезоксид-Д-рибо-гекситол

[Формула 33]



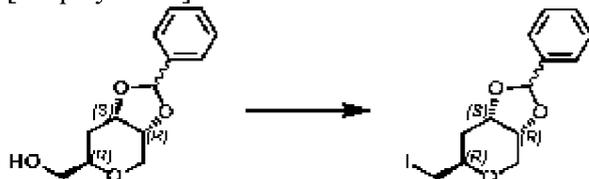
К раствору в метаноле (40 мл) соединения по ссылочному примеру 71 (3,93 г) при охлаждении льдом добавляли боргидрид натрия (2,25 г) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,08 г) в виде смеси около 3:2.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,59-7,31 (5H, м), 6,34 (0,4H, с), 5,83 (0,6H, с), 4,54-4,20 (2H, м), 4,11-3,92 (2H, м), 3,84-3,62 (2H, м), 2,24-1,73 (3H, м).

[0211] Ссылочный пример 73

2,6-Ангидро-4,5-О-бензилиден-1,3-дидезокси-1-йод-Д-рибо-гекситол

[Формула 34]



К раствору в тетрагидрофуране (210 мл) соединения по ссылочному примеру 72 (10,4 г) при охлаждении льдом добавляли трифенилфосфин (13,8 г), имидазол (8,96 г) и йод (13,4) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 30 минут и при комнатной температуре в течение 3,5 часов. В реакционную смесь добавляли

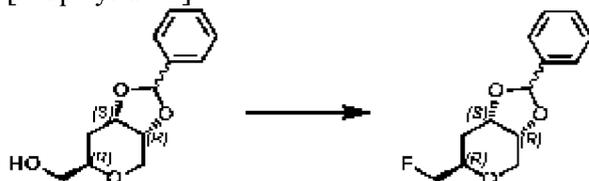
ледяную воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 5%-ным водным раствором тиосульфата натрия, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (14,0 г) в виде смеси около 3:2.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,61-7,31 (5H, м), 6,34 (0,4H, с), 5,75 (0,6H, с), 4,55-4,23 (2H, м), 4,14-3,94 (1H, м), 3,73-3,47 (2H, м), 3,34-3,10 (2H, м), 2,41-2,30 (1H, м), 1,94-1,67 (1H, м).

[0212] Ссылочный пример 74

2,6-Ангидро-4,5-О-бензилиден-1,3-дидезокси-1-фтор-D-рибо-гекситол

[Формула 35]



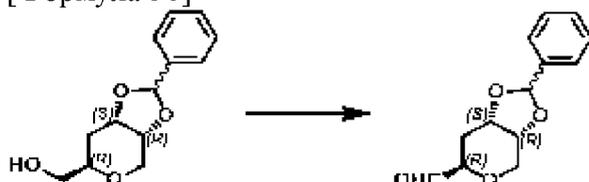
К раствору в дихлорметане (33 мл) соединения по ссылочному примеру 72 (10,4 г) при охлаждении льдом добавляли диизоциклоэтиламин (3,44 мл) и фторид диэтиламиносеры (1,04 мл) и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 19 часов. Далее при комнатной температуре добавляли диизоциклоэтиламин (1,72 мл) и фторид диэтиламиносеры (0,52 мл) и полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 часов. В реакционную смесь при охлаждении льдом добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,25 г) в виде смеси около 3:2.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,57-7,32 (5H, м), 6,38 (0,4H, с), 5,90 (0,6H, с), 4,57-4,26 (4H, м), 4,15-3,85 (2H, м), 3,63-3,49 (1H, м), 2,22-1,84 (2H, м).

[0213] Ссылочный пример 75

2,6-Ангидро-4,5-О-бензилиден-3-дезоксид-рибо-hexose

[Формула 36]



К раствору в дихлорметане (85 мл) соединения по ссылочному примеру 72 (2,00 г) при охлаждении льдом добавляли реагент Десса-Мартина (4,31 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь при охлаждении льдом добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и

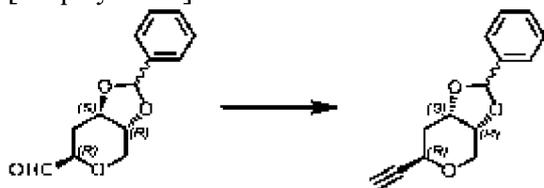
насыщенный водный раствор тиосульфата натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,83 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 9,70 (1H, с), 7,58-7,45 (2H, м), 7,43-7,37 (1H, м), 5,92 (1H, с), 4,57-4,43 (1H, с), 4,35-4,14 (2H, м), 4,01 (1H, дд,  $J=5,3, 12,1$  Гц), 3,64 (1H, дд,  $J=7,2, 12,1$  Гц), 2,44 (1H, ддд,  $J=2,6, 3,8, 15,1$  Гц), 1,92 (1H, ддд,  $J=3,8, 11,9, 15,1$  Гц).

[0214] Ссылочный пример 76

3,7-Ангидро-5,6-О-бензилиден-1,2,4-тридезокси-D-рибо-гепт-1-инитол

[Формула 37]



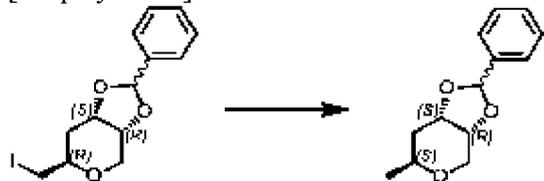
К раствору в метаноле (35 мл) соединения по ссылочному примеру 75 (0,83 г) при комнатной температуре добавляли карбонат калия (0,979 мг) и диметил (1-диазо-2-оксцикло)фосфонат (0,638 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,415 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,57-7,46 (2H, м), 7,45-7,34 (3H, м), 5,91 (1H, с), 4,56-4,45 (2H, м), 4,27-4,23 (1H, м), 4,10 (1H, дд,  $J=4,9, 12,5$  Гц), 3,71 (1H, дд,  $J=6,1, 12,5$  Гц), 2,50 (1H, д,  $J=2,2$  Гц), 2,38-2,32 (1H, м), 2,20-2,13 (1H, м).

[0215] Ссылочный пример 77

2,6-Ангидро-4,5-О-бензилиден-1,3-дидезокси-D-рибо-гекситол

[Формула 38]



К раствору в диметилсульфоксиде (200 мл) соединения по ссылочному примеру 73 (10,4 г) при охлаждении льдом добавляли боргидрид натрия (7,64 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и затем экстрагировали смесью гексан/этилацетат (1:1). Органический слой промывали водой, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем

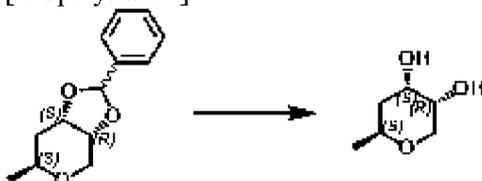
концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,34 г) в виде смеси около 3:2.

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,60-7,32 (5H, м), 6,37 (0,4H, с), 5,78 (0,6H, с), 4,09-3,91 (1H, м), 3,82-3,64 (1H, м), 3,56-3,32 (1H, м), 2,32-2,11 (1H, м), 1,85-1,62 (1H, м), 1,24-1,14 (3H, м).

[0216] Ссылочный пример 78

2,6-Ангидро-1,3-дидезокси-D-рибо-гекситол

[Формула 39]



К раствору в метаноле (160 мл) соединения по ссылочному примеру 77 (7,34 г) при комнатной температуре добавляли гидрат пара-толуолсульфоновой кислоты (0,951 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь при комнатной температуре добавляли диизоциклоэтиламин (1,16 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 минут и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (3,83 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,18-4,02 (1H, м), 3,91-3,66 (3H, м), 3,64-3,44 (1H, м), 2,18 (1H, д,  $J=3,1$  Гц), 2,04-1,94 (1H, м), 1,90 (1H, ддд,  $J=2,2, 3,8, 14,3$  Гц), 1,54 (1H, дddd,  $J=1,2, 2,7, 11,1, 14,1$  Гц), 1,16 (3H, д,  $J=6,3$  Гц).

[0217] Ссылочный пример 79

Соединение по ссылочному примеру 79 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 78.

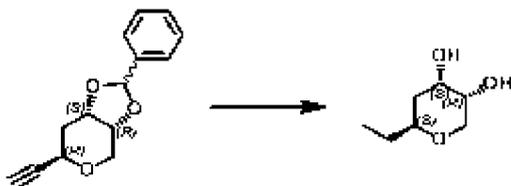
[Таблица 23]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
79		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,53-4,26 (2H, м), 4,22-4,17 (1H, м), 4,03-3,90 (1H, м), 3,85-3,75 (2H, м), 3,66-3,56 (1H, м), 2,27-2,22 (1H, м), 1,98-1,91 (1H, м), 1,90-1,82 (1H, м), 1,77-1,68 (1H, м).

[0218] Ссылочный пример 80

3,7-Ангидро-1,2,4-тридезокси-D-рибо-гептинол

[Формула 40]



К раствору в метаноле (18 мл) соединения по ссылочному примеру 76 (410 мг) при комнатной температуре добавляли 10%-ный палладий на углероде (95 мг) и полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (240 мг).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 4,16-4,07 (1H, м), 3,81-3,69 (2H, м), 3,62-3,49 (2H, м), 2,33-2,27 (1H, м), 2,16 (1H, д,  $J=6,3$  Гц), 1,91 (1H, дд,  $J=2,2, 3,8, 14,3$  Гц), 1,59-1,34 (3H, м), 0,93 (3H, т,  $J=7,5$  Гц).

[0219] Ссылочные примеры 81-83

Соединения по ссылочным примерам 81-83 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 38.

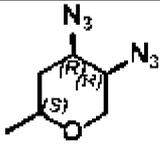
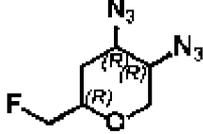
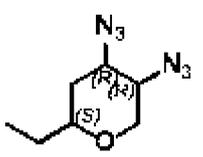
[Таблица 24]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
81		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 5,24-5,11 (1H, м), 4,75 (1H, дд, $J=3,0, 5,5, 10,7$ Гц), 3,96-3,84 (2H, м), 3,80 (1H, дд, $J=10,7, 10,9$ Гц), 3,13 (3H, с), 3,10 (3H, с), 2,21 (1H, дд, $J=2,1, 4,0, 14,9$ Гц), 1,74 (1H, дд, $J=2,3, 11,2, 14,9$ Гц), 1,20 (3H, д, $J=6,2$ Гц).
82		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 5,31-5,23 (1H, м), 4,83-4,72 (1H, м), 4,59-4,27 (2H, м), 4,07-3,92 (2H, м), 3,84 (1H, т, $J=10,9$ Гц), 3,15 (3H, с), 3,11 (3H, с), 2,27-2,16 (1H, м), 2,04-1,96 (1H, м).
83		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 5,23-5,17 (1H, м), 4,78-4,70 (1H, м), 3,98-3,91 (1H, м), 3,78 (дд, $J=10,9, 10,9$ Гц), 3,68-3,59 (1H, м), 3,13 (3H, с), 3,10 (3H, с), 2,24-2,17 (1H, м), 1,79-1,68 (1H, м), 1,57-1,41 (2H, м), 0,94 (3H, т, $J=7,5$ Гц).

[0220] Ссылочные примеры 84-86

Соединения по ссылочным примерам 84-86 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 42.

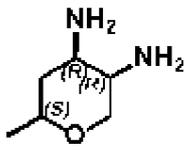
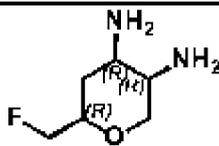
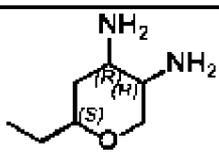
[Таблица 25]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
84		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,12 (1H, дд, $J=2,0$ , 12,7 Гц), 3,67 (1H, дд, $J=1,4$ , 2,8 Гц), 3,63-3,43 (3H, м), 1,89-1,76 (3H, д, $J=6,2$ Гц).
85		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,55-4,32 (2H, м), 4,19 (1H, дд, $J=2,0$ , 12,8 Гц), 3,76-3,64 (3H, м), 3,61 (1H, дд, $J=1,5$ , 12,8 Гц), 1,97-1,81 (2H, м).
86		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4,13 (1H, дд, $J=2,0$ , 12,7 Гц), 3,70-3,64 (1H, м), 3,63-3,57 (1H, м), 3,55 (1H, дд, $J=1,5$ , 12,7 Гц), 3,31-3,22 (1H, м), 1,89-1,48 (4H, м), 0,96 (3H, т, $J=7,5$ Гц).

[0221] Ссылочные примеры 87-89

Соединения по ссылочным примерам 87-89 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 44.

[Таблица 26]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
87		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,87 (1H, дд, $J=2,0$ , 11,7 Гц), 3,54 (1H, дд, $J=1,7$ , 11,7 Гц), 3,41 (1H, дквд, $J=2,2$ , 6,2, 11,1 Гц), 2,90 (1H, ддд, $J=3,6$ , 4,5, 12,0 Гц), 2,76-2,64 (1H, м), 1,57-1,52 (1H, м), 1,47-1,32 (4H, м), 1,31-1,21 (1H, м), 1,20 (3H, д, $J=6,2$ Гц).
88		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 149,1/0,224 (способ С)
89		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 145,1/0,224 (способ С).

[0222] Ссылочный пример 90

трет-Бутил 3-бутен-1-ил(1-(гидроксиметил)циклопропил)карбамат

[Формула 41]



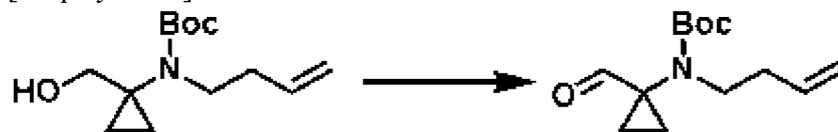
К раствору в ацетонитриле (50 мл) (1-аминоциклопропил)метанола при комнатной температуре добавляли карбонат калия (4,56 г), йодид натрия (4,95 г) и 4-бром-1-бутен (3,02 мл) и полученную смесь перемешивали при температуре 85°C в течение 12,5 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали и концентрировали. К остатку добавляли тетрагидрофуран (50 мл), триэтиламин (8,36 мл) и (Boc)<sub>2</sub>O (7,20 г), и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (3,52 г).

ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 242,5/0,936 (способ В)

[0223] Ссылочный пример 91

трет-Бутил 3-бутен-1-ил(1-формилциклопропил)карбамат

[Формула 42]



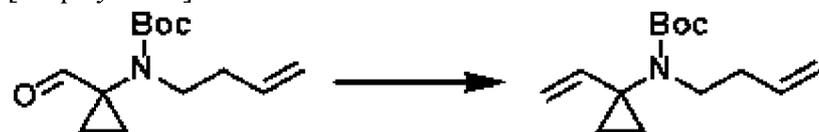
К раствору в хлороформе (30 мл) соединения по ссылочному примеру 90 (1,52 г) при комнатной температуре добавляли суспензию в хлороформе (20 мл) реагента Десса-Мартина (2,80 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь при комнатной температуре добавляли реагент Десса-Мартина (900 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 40 минут. В реакционную смесь добавляли гидрокарбонат натрия (2,80 г) и диэтиловый эфир и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре, затем фильтровали через целит и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,35 г).

ЖХ-МС [M-56+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 184,3/1,029 (способ В)

[0224] Ссылочный пример 92

трет-Бутил 3-бутен-1-ил(1-винилциклопропил)карбамат

[Формула 43]



В суспензию в тетрагидрофуране (19 мл) бромид метилтрифенилфосфония (4,03 г) при нормальной температуре добавляли трет-бутоксид калия (1,27 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли при комнатной температуре раствор в тетрагидрофуране (9 мл) соединения по ссылочному примеру 91 (1,35 г) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,23 г).

ЖХ-МС [M-56+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 182,3/1,282 (способ В)

[0225] Ссылочный пример 93

трет-Бутил 2-пропен-1-ил[1-(2-пропен-1-ил)циклопропил]карбамат

[Формула 44]



К раствору в диметилформамиде (10 мл) трет-бутил (1-аллилциклопропил)карбамата (2,90 мл) при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (60% в масле; 150 мг) и аллилбромид (0,318 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,68 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 5,82-5,72 (2H, м), 5,21-4,80 (4H, м), 3,79 (2H, шир. с), 2,29 (2H, шир. с), 1,42 (9H, с), 0,85 (2H, шир. с), 0,64 (2H, шир. с).

[0226] Ссылочный пример 94

Соединение по ссылочному примеру 94 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 93.

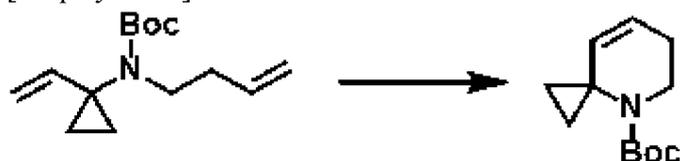
[Таблица 27]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
94		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,39-7,20 (10H, м), 5,96-5,81 (2H, м), 5,38-5,11 (4H, м), 4,71 (2H, с), 4,63 (1H, д, J=11,9 Гц), 4,40 (1H, д, J=11,9 Гц), 4,04-3,92 (3H, м), 3,72 (1H, дт, J=4,5, 5,9 Гц), 3,66-3,52 (2H, м).

[0227] Ссылочный пример 95

трет-Бутил 4-азаспиро[2,5]-7-октен-4-карбоксилат

[Формула 45]



К раствору соединения по ссылочному примеру 93 (1,23 г) в толуоле (52 мл) при комнатной температуре добавляли катализатор Граббса второго поколения (220 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение 7,5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (1,04 г).

ЖХ-МС [M-56+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 154,1/1,151 (способ В)

[0228] Ссылочные примеры 96 и 97

Соединения по ссылочным примерам 96 и 97 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 95.

[Таблица 28]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
96		<sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 5,80-5,68 (2H, м), 3,93 (2H, шир. с), 2,03 (2H, шир. с), 1,43 (9H, с), 0,88-0,85 (2H, м), 0,61-0,58 (2H, м).
97		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,39-7,26 (10H, м), 5,84-5,69 (2H, м), 4,81-4,52 (5H, м), 4,31-4,15 (2H, м), 4,07-4,00 (1H, м), 3,98-3,90 (1H, м), 3,78 (1H, дд, J=3,8, 12,6 Гц).

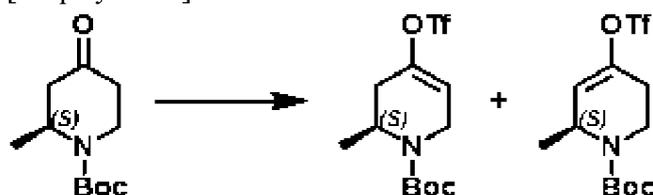
[0229] Ссылочный пример 100

трет-Бутил (2S)-2-метил-4-[(трифторметансульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

Ссылочный пример 101

трет-Бутил (6S)-6-метил-4-[(трифторметансульфонил)окси]-3,6-дигидропиридин-1(2H)-карбоксилат

[Формула 46]



К раствору в тетрагидрофуране (7 мл) диизоциклоамида лития (1,1 М раствор в тетрагидрофуране 6,6 мл) при температуре 0°C добавляли раствор в тетрагидрофуране (7

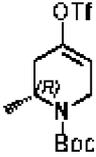
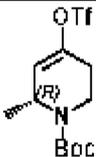
мл) трет-бутил (S)-2-метил-4-оксопиперидин-1-карбоксилата (1,20 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 10 минут. При температуре 0°C в течение 5 минут добавляли по каплям раствор в тетрагидрофуране (14 мл) N-фенилбис(трифторметансульфонимид) (2,60 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,70 г) в виде смеси с N-фенилбис(трифторметансульфонимид).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 5,73-5,69 (1H, м), 4,64-3,60 (2H, м), 2,97-2,51 (1H, м), 2,23-2,02 (1H, м), 1,46 (с, 4,5H), 1,45 (с, 4,5H), 1,21 (1,5H, д, J=6,8 Гц), 1,16 (1,5H, д, J=6,8 Гц).

[0230] Ссылочные примеры 102 и 103

Соединения по ссылочным примерам 102 и 103 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочных примерах 100 и 101.

[Таблица 29]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
102		Получено в виде смеси. <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 5,74-5,69 (1H, м), 4,64-3,59 (2H, м), 2,97-2,51 (1H, м), 2,21-2,02 (1H, м), 1,45 (с, 4,5H), 1,45 (с, 4,5H), 1,21 (1,5H, д, J=6,8 Гц), 1,15 (1,5H, д, J=6,8 Гц).
103		1,45 (с, 4,5H), 1,21 (1,5H, д, J=6,8 Гц), 1,15 (1,5H, д, J=6,8 Гц).

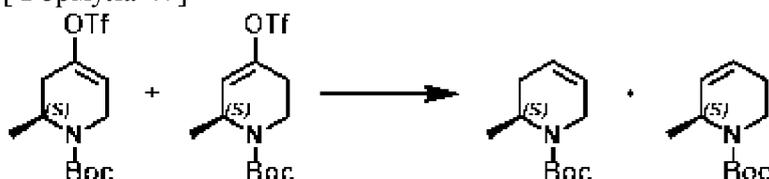
[0231] Ссылочный пример 104

трет-Бутил (2S)-2-метил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат

Ссылочный пример 105

трет-Бутил (6S)-6-метил-3,6-дигидропиперидин-1(2H)-карбоксилат

[Формула 47]



К раствору в тетрагидрофуране (2 мл) смеси (345 мг) соединения по ссылочному примеру 100, соединения по ссылочному примеру 101 и N-фенилбис(трифторметансульфонимид) при комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (52,0 мг) и ацетат палладия (22,0 мг) и полученную смесь перемешивали

при комнатной температуре в течение 5 минут. При комнатной температуре в течение 3 минут добавляли по каплям раствор в тетрагидрофуране (4 мл) муравьиной кислоты (51,0 мг) и диэтилоэтиламин (116 мг) и затем полученную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанных в заголовке соединений (45,0 мг) в виде смеси.

$^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 5,78-5,55 (2H, м), 4,46-3,47 (2H, м), 2,80-1,78 (2H, м), 1,45 (с, 4,5H), 1,44 (с, 4,5H), 1,14 (1,5H, д,  $J=6,8$  Гц), 1,08 (1,5H, д,  $J=6,8$  Гц).

[0232] Ссылочные примеры 106 и 107

Соединения по ссылочным примерам 106 и 107 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочных примерах 104 и 105.

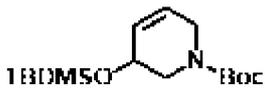
[Таблица 30]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
106		Получено в виде смеси. $^1\text{H}$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 5,78-5,55 (2H, м), 4,46-3,47 (2H, м), 2,80-1,79 (2H, м), 1,44 (с, 4,5H), 1,44 (с, 4,5H), 1,14 (1,5H, д, $J=6,8$ Гц), 1,08 (1,5H, д, $J=6,8$ Гц).
107		

[0233] Ссылочный пример 108

Соединение по ссылочному примеру 108 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 20.

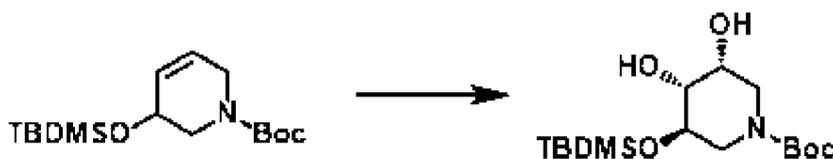
[Таблица 31]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
108		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 314,2/1,423 (способ В)

[0234] Ссылочный пример 109

трет-Бутил рац-(3R,4R,5R)-3- {[трет-Бутил(диметил)силлил]окси}-4,5-дигидропиперидин-1-карбоксилат

[Формула 48]



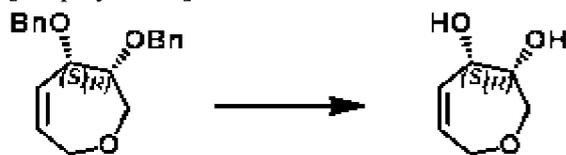
К раствору в смеси вода/ацетон/ацетонитрил (15 мл/15 мл/15 мл) соединения по ссылочному примеру 108 (4,76 г) при комнатной температуре добавляли моногидрат 4-метилморфолин-4-оксида (2,68 г) и четырехокись осмия (иммобилизованный катализатор I) (2,06 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. При комнатной температуре добавляли моногидрат 4-метилморфолин-4-оксида (3,48 г) и четырехокись осмия (иммобилизованный катализатор I) (6,18 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 25 часов. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (4,80 г).

ЖХ-МС  $[M+H]^+$ /Rt (мин): 348,2/1,066 (способ B)

[0235] Ссылочный пример 110

1,6-Ангидро-2,3-дидезокси-D-эритро-2-гексенитол

[Формула 49]



К раствору в метаноле (50 мл) соединения по ссылочному примеру 97 (2,36 г) при комнатной температуре добавляли каталитическое количество 10%-ного палладия на углеводе и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при нормальном давлении в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1,00 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3,87-3,81 (1H, м), 3,79-3,71 (4H, м), 3,63-3,56 (1H, м), 1,95-1,81 (2H, м), 1,81-1,71 (1H, м), 1,72-1,56 (1H, м).

[0236] Ссылочные примеры 111-118

Соединения по ссылочным примерам 111-118 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 38.

[Таблица 32]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
------------------	----------------------	-------------------------------

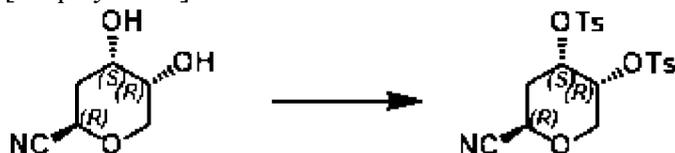
111		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 496,3/1,035 (способ В)
112		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 504,3/1,224 (способ В)
113		<sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 4,00-3,83 (3H, м), 3,14-3,11 (1H, м), 2,32-2,08 (2H, м), 1,49-1,39 (1H, м), 1,44 (с, 9H), 1,28-1,00 (2H, м), 0,84-0,78 (1H, м), 0,66 (шир. с, 1H), 0,48-0,43 (1H, м).
114		
115		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 232,1/0,496, 232,1/0,496, 232,1/0,496 (способ В)
116		
117		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 232,2/0,502, 232,2/0,502 (способ В)
118		

[0237] Ссылочный пример 119

(2R,4S,5R)-2-Циано-5-[(4-метилбензол-1-сульфонил)окси]оксан-4-ил  
4-метилбензол-1-сульфонат

4-

[Формула 50]



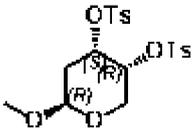
К раствору в пиридине (15 мл) (2R,4S,5R)-4,5-дигидрокситетрагидро-2H-пиран-2-карбонитрила (1,06 г) при температуре 0°C добавляли р-толуолсульфонилхлорид (3,53 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 50°C в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли ледяную воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали 1н соляной кислотой и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли диэтиловый эфир, полученную смесь перемешивали и затем образовавшийся твердый продукт собирали фильтрованием с получением указанного в заголовке соединения (2,55 г).

$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7,74 (2H, д,  $J=6,4$  Гц), 7,71 (2H, д,  $J=6,4$  Гц), 7,39-7,32(4H, м), 4,78-4,68 (2H, м), 4,51 (1H, дт,  $J=2,9, 5,6$  Гц), 4,01 (1H, дд,  $J=5,6, 12,9$  Гц), 3,80 (1H, дд,  $J=2,7, 12,9$  Гц), 2,49-2,42 (1H, м), 2,47 (6H, с), 2,01-1,87 (1H, м).

[0238] Ссылочный пример 120

Соединение по ссылочному примеру 120 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 119.

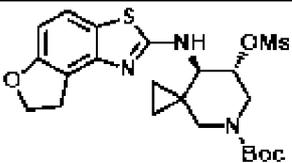
[Таблица 33]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
120		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 7,80 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,67 (2H, д, $J=8,3$ Гц), 7,39-7,28 (4H, м), 4,85-4,67 (2H, м), 4,61 (1H, тд, $J=1,8, 3,3$ Гц), 3,88 (1H, дд, $J=3,0, 13,1$ Гц), 3,72 (1H, дд, $J=1,4, 13,1$ Гц), 3,28 (3H, с), 2,45 (6H, с), 2,14 (1H, ддд, $J=3,4, 11,6, 12,8$ Гц), 1,86-1,70 (1H, м).

[0239] Ссылочные примеры 121-132

Соединения по ссылочным примерам 121-132 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 38.

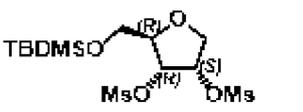
[Таблица 34-1]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
121		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 496,3/1,035 (способ В)

122		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 347,2/0,945 (способ В)
123		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 504,3/1,224 (способ В)
124		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,97 (2H, шир. с), 3,12-3,08 (8H, м), 1,47-1,15 (2H, м), 1,46 (с, 9H), 1,28-1,00 (2H, м), 0,93 (2H, шир. с), 0,57 (шир. с, 2H).
125		
126		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 388,1/0,775, 388,1/0,775, 388,1/0,775 (способ В)
127		
128		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 388,2/0,773, 388,2/0,773 (способ В)
129		
130		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 371,2/2,851 (способ С)

[Таблица 34-2]

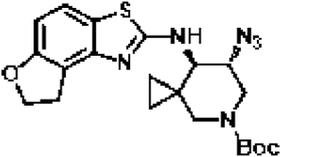
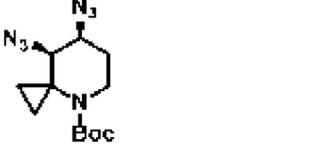
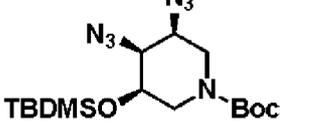
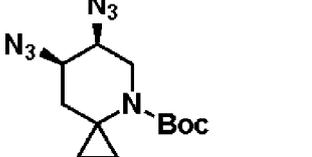
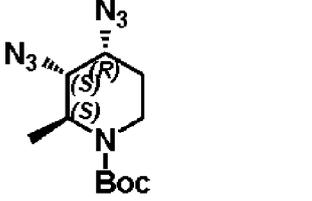
131		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 371,2/2,825 (способ С)
-----	--	--

132		$^1\text{H-NMR}$ ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 5,25-5,19 (1H, м), 5,19-5,14 (1H, м), 4,24-4,19 (1H, м), 4,19-4,16 (1H, м), 4,06-4,00 (1H, м), 3,83 (2H, дд, $J=2,5, 11,7$ Гц), 3,77 (1H, дд, $J=2,4, 11,7$ Гц), 3,14 (3H, с), 3,13 (3H, с), 0,91 (9H, с), 0,09 (3H, с), 0,08 (3H, с).
-----	---	--

[0240] Ссылочные примеры 133-146

Соединения по ссылочным примерам 133-146 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 42.

[Таблица 35-1]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
133		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 443,3/1,091 (способ В)
134		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 294,2/1,030 (способ В)
135		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 398,4/1,327 (способ В)
136		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 294,2/1,031 (способ В)
137		Получено в виде смеси.
138		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 282,2/1,053, 282,2/1,053 (способ В)

139		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 282,2/1,053 (способ В)
140		Получено в виде смеси.
141		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 282,2/1,065, 282,2/1,065 (способ В)
142		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 318,1/3,218 (способ С)

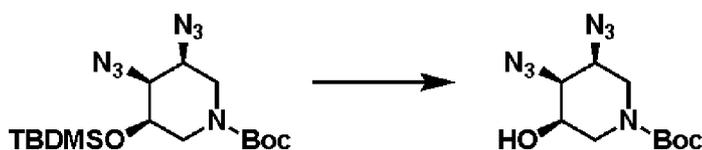
[Таблица 35-2]

143		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 318,1/3,192 (способ С)
144		$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 4,45 (1H, дд, $J=4,1, 7,5$ Гц), 4,16-4,12 (1H, м), 3,89-3,83 (1H, м), 3,76-3,66 (2H, м), 2,34 (1H, ддд, $J=7,5, 8,4, 13,8$ Гц), 2,19 (1H, дтд, $J=0,7, 4,1, 13,8$ Гц).
145		$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 4,53-4,41 (1H, м), 4,14-4,02 (1H, м), 3,79 (1H, ддд, $J=3,4, 5,2, 8,1$ Гц), 3,65 (1H, тд, $J=3,2, 6,0$ Гц), 3,63-3,52 (1H, м), 3,45 (3H, с), 2,10-1,98 (2H, м).
146		$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 4,26-4,12 (2H, м), 4,10-3,99 (2H, м), 3,89-3,72 (3H, м), 0,90 (9H, с), 0,10 (3H, с), 0,08 (3H, с).

[0241] Ссылочный пример 147

трет-Бутил рац-(3R,4R,5S)-3,4-дiazидо-5-гидроксипиперидин-1-карбоксилат

[Формула 51]



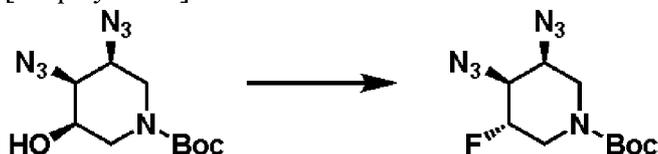
К раствору в тетрагидрофуране (10 мл) соединения по ссылочному примеру 135 (798 мг) при комнатной температуре добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М раствор в тетрагидрофуране, 3,01 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли метанол и полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (542 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 284,2/0,829 (способ В)

[0242] Ссылочный пример 148

трет-Бутил рац-(3R,4R,5R)-3,4-дiazидо-5-фторпиперидин-1-карбоксилат

[Формула 52]



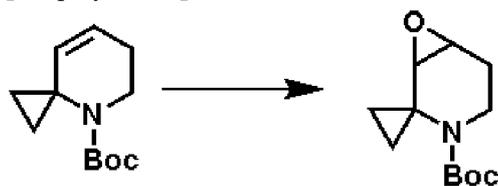
К раствору в хлороформе (10 мл) соединения по ссылочному примеру 147 (442 мг) при комнатной температуре добавляли бис(2-метоксиэтил)аминосера-трифторид (0,548 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь очищали напрямую колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (343 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 286,1/0,944 (способ В)

[0243] Ссылочный пример 149

трет-Бутил 7-окса-3-азаспиро[бицикло[4,1,0]гептан-2,1'-циклопропан]-3-карбоксилат

[Формула 53]



К раствору в хлороформе (10 мл) соединения по ссылочному примеру 95 (418 мг) при температуре 0°C добавляли м-хлорпербензойную кислоту (592 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 2 часов и при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали смешанным раствором насыщенного водного раствора бикарбоната натрия и насыщенного водного раствора тиосульфата натрия, сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток

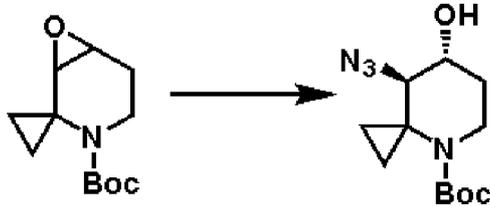
очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (333 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 226,1/0,979 (способ В)

[0244] Ссылочный пример 150

трет-Бутил рац-(7R,8R)-8-азидо-7-гидрокси-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат

[Формула 54]



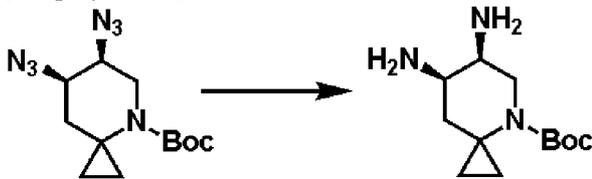
К раствору в смеси метанол/вода (6 мл/4 мл) соединения по ссылочному примеру 149 (333 мг) при комнатной температуре добавляли азид натрия (115 мг) и хлорид аммония (95 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 24 часов и при температуре 100°C в течение 11 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 269,3/0,892 (способ А)

[0245] Ссылочный пример 151

трет-Бутил рац-(6R,7S)-6,7-диамино-4-азаспиро[2,5]октан-4-карбоксилат

[Формула 55]



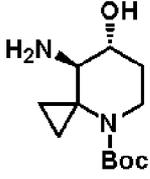
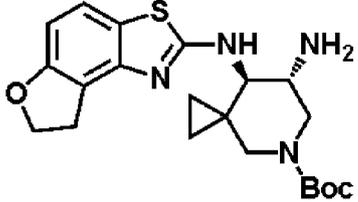
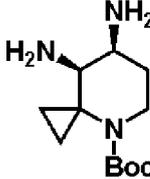
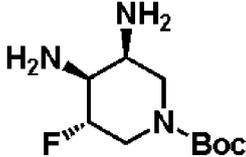
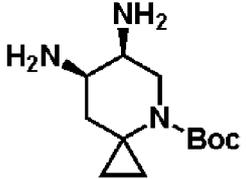
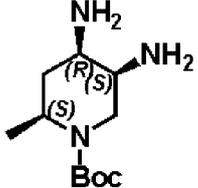
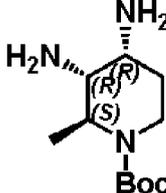
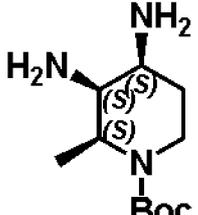
К раствору в смеси тетрагидрофуран-вода (10:1) (18 мл) соединения по ссылочному примеру 136 (530 мг) при комнатной температуре добавляли трифенилфосфин (1,41 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (380 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 242,2/0,241 (способ В)

[0246] Ссылочные примеры 152-166

Соединения по ссылочным примерам 152-166 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 44 или ссылочном примере 151.

[Таблица 36-1]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
152		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 243,2/0,392 (способ В)
153		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 417,3/0,766 (способ В)
154		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 242,2/0,329 (способ В)
155		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 234,1/0,194 (способ В)
156		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 242,2/0,251 (способ В)
157		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 230,2/0,287, 230,2/0,287 (способ В)
158		
159		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 230,2/0,221 (способ В)

160		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 230,2/0,198, 230,2/0,198 (способ В)
161		

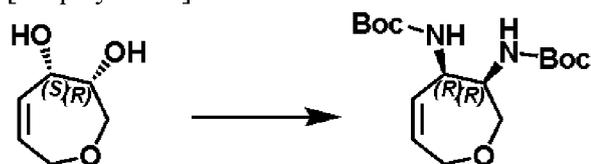
[Таблица 36-2]

162		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 292,2/2,089 (способ С)
163		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 292,2/2,050 (способ С)
164		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,29-4,19 (1H, м), 3,93 (1H, дд, J=3,7, 11,9 Гц), 3,56 (1H, дд, J=2,3, 11,9 Гц), 3,04-2,92 (1H, м), 2,83 (1H, дт, J=2,4, 3,8 Гц), 2,02-1,82 (2H, м), 1,69-1,38 (4H, м).
165		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 147,1/0,331 (способ С)
166		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 247,2/1,690 (способ С)

[0247] Ссылочный пример 167

ди-трет-Бутил (3R,4R)-2,3,4,7-тетрагидрооксепин-3,4-диилбис рац-карбамат

[Формула 56]



К раствору в дихлорметане (8 мл) соединения по ссылочному примеру 110 (1,00 г) при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (6,33 мл) и метансульфонилхлорид (1,77 мл) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 часов. В

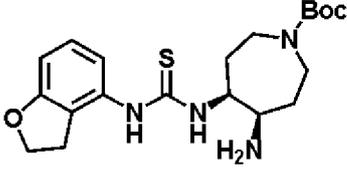
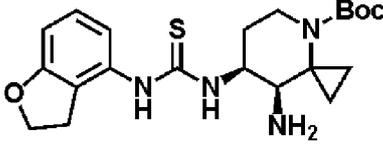
реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали дихлорметаном. Органический слой промывали насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и насыщенным соевым раствором, затем сушили над гидросульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. К раствору в диметилформамиде (12 мл) полученного сырого продукта при комнатной температуре добавляли азид натрия (1,94 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 65°C в течение 18 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой и насыщенным соевым раствором, затем сушили над гидросульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. К раствору в этаноле (15 мл) полученного сырого продукта при комнатной температуре добавляли 10% палладий на углеводе (0,10 г) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней в атмосфере водорода и давлении 35 бар. Реакционную смесь фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. К раствору в метаноле (28 мл) полученного сырого продукта при комнатной температуре добавляли триэтиламин (1,59 мл) и (Вос)<sub>2</sub>О (2,64 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (314 мг).

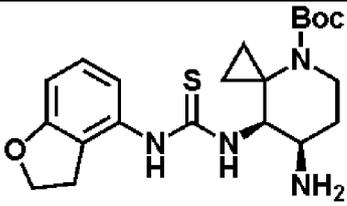
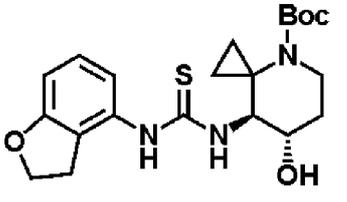
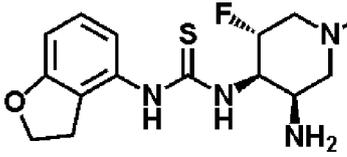
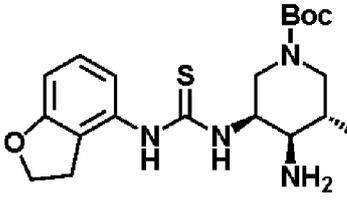
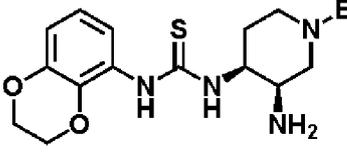
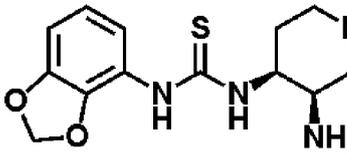
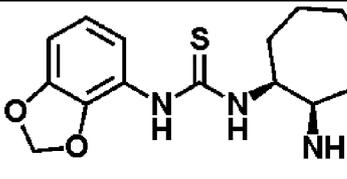
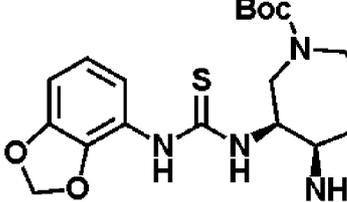
<sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 5,26 (2H, c), 4,08-3,90 (1H, м), 3,89-3,71 (2H, м), 3,72-3,50 (3H, м), 1,92-1,62 (4H, м), 1,46 (9H, c), 1,45 (9H, c).

[0248] Ссылочные примеры 168-206

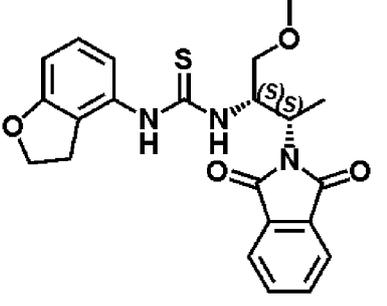
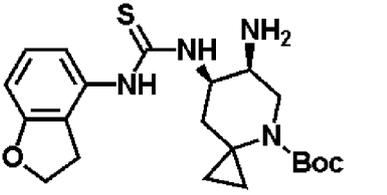
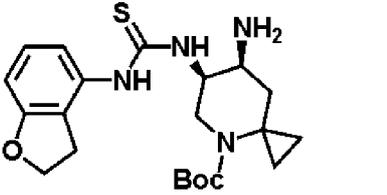
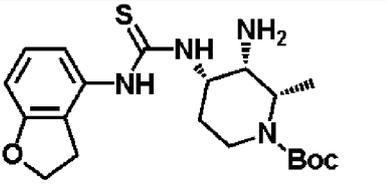
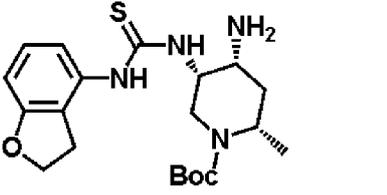
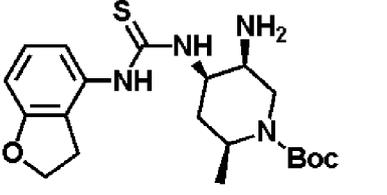
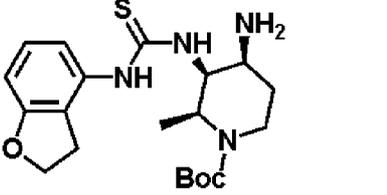
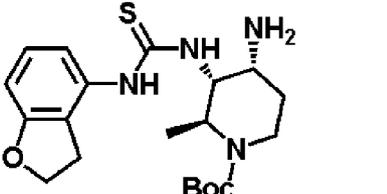
Соединения по ссылочным примерам 168-206 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 1 и ссылочном примере 2 или ссылочном примере 24.

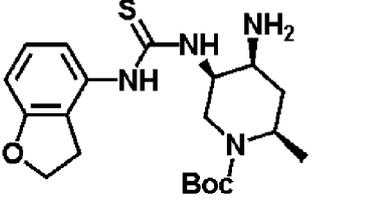
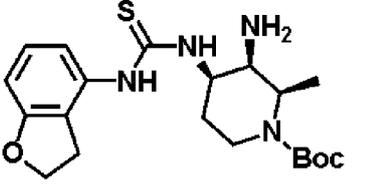
[Таблица 37-1]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
168		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,5/0,655 (способ B)
169		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 419,3/0,711 (способ B)

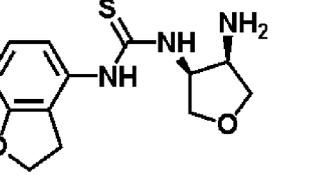
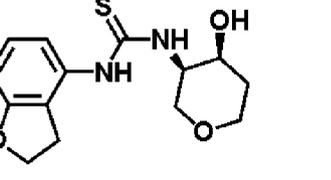
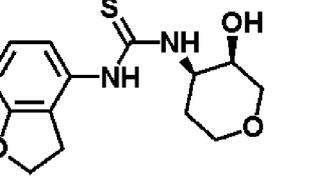
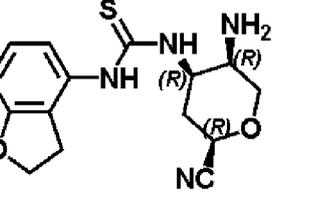
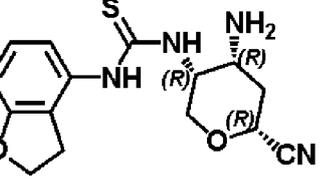
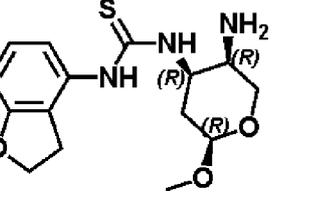
170		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 419,3/0,693 (способ В)
171		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 420,3/0,838 (способ В)
172		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 411,2/0,586 (способ В)
173		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 411,3/0,600 (способ В)
174		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 409,2/0,576 (способ В)
175		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 395,2/0,659 (способ А)
176		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 409,4/0,786 (способ А)
177		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 409,4/0,769 (способ А).

[Таблица 37-2]

178		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 426,2/0,846 (способ В)
179		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 419,2/0,682 (способ В)
180		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 419,2/0,682 (способ В)
181		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 407,2/0,591 (способ В)
182		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 407,3/0,675 (способ В)
183		Получено в виде смеси. ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 407,3/0,641, 407,3/0,678 (способ В)
184		
185		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 407,2/0,627 (способ В)

186		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,3/0,624 (способ В)
187		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,3/0,558 (способ В)

[Таблица 37-3]

188		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 280,1/1,653 (способ С)
189		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 295,2/2,502 (способ С)
190		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 295,2/2,436 (способ С)
191		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 319,1/1,507, 319,1/1,540
192		(способ С)
193		Получено в виде смеси. ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 324,1/1,907, 324,1/1,857 (способ С)

194		
195		ЖХ-МС [M+2H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 401,0/1,623 (способ С)
196		ЖХ-МС [M+2H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 401,0/1,623 (способ С)
197		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 335,0/1,573 (способ С)

[Таблица 37-4]

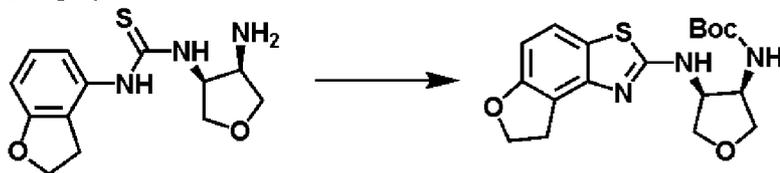
198		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 308,1/1,590 (способ С)
199		<sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 9,17 (1H, с), 7,09 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 6,76 (1H, т, J=8,0 Гц), 6,69 (1H, дд, J=1,6, 8,0 Гц), 4,36-4,13 (6H, м), 3,76-3,60 (2H, м), 3,60-3,48 (1H, м), 3,37-3,27 (1H, м), 2,95-2,85 (1H, м), 1,84-1,49 (5H, м).
200		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 424,3/2,090 (способ С)
201		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 424,3/2,090 (способ С)

202		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 394,1/3,063 (способ С)
203		$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 7,47 (1H, с), 7,12 (1H, т, $J=8,0$ Гц), 6,73-6,65 (2H, м), 5,09 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 4,72-4,52 (3H, м), 3,99-3,87 (2H, м), 3,87-3,76 (1H, м), 3,66-3,47 (2H, м), 3,30-3,06 (2H, м), 2,32-2,23 (1H, м), 1,64-1,50 (1H, м), 1,31 (9H, с).
204		ЖХ-МС $[M+2H]^+/Rt$ (мин): 404,0/1,790 (способ С)
205		ЖХ-МС $[M+2H]^+/Rt$ (мин): 390,1/1,673 (способ С)
206		ЖХ-МС $[M+2H]^+/Rt$ (мин): 408,1/1,673 (способ С)

[0249] Ссылочный пример 207

трет-Бутил рац-{(3R,4S)-4-[(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)амино]оксолан-3-ил}карбамат

[Формула 57]



К суспензии в хлороформе (30 мл) соединения по ссылочному примеру 188 (947 мг) при температуре 0°C добавляли трибромид бензилтриметиламмония (1,30 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 0°C в течение 15 минут. При температуре 0°C добавляли Триэтиламин (0,945 мл) и  $(Boc)_2O$  (814 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия,

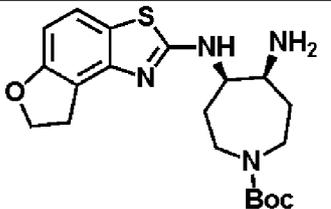
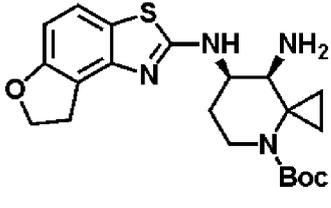
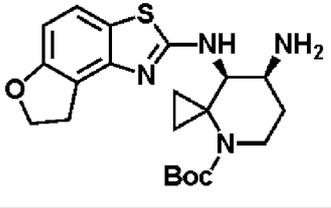
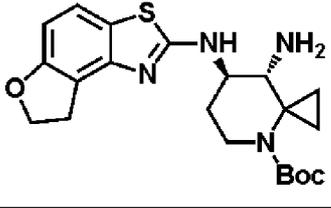
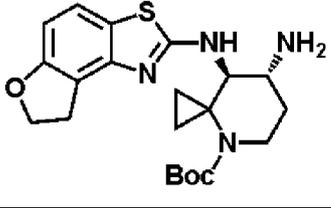
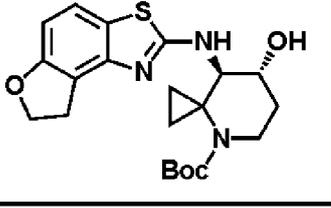
фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (688 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 378,1/3,197 (способ С)

[0250] Ссылочные примеры 208-248

Соединения по ссылочным примерам 208-248 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способами, описанными в ссылочном примере 8, ссылочном примере 26 и ссылочном примере 47.

[Таблица 38-1]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
208		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,3/0,770 (способ В)
209		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,3/0,673 (способ В)
210		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,3/0,717 (способ В)
211		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,5/0,694 (способ В)
212		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,3/0,766 (способ В)
213		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 418,2/0,879 (способ В)

214		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 409,2/0,571 (способ В)
215		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 409,2/0,600 (способ В)
216		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,2/0,547 (способ В).

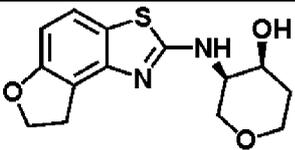
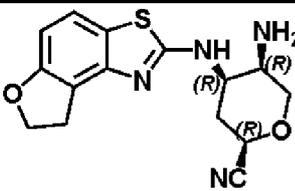
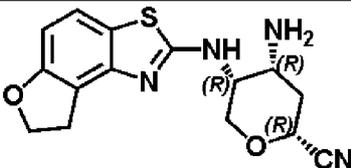
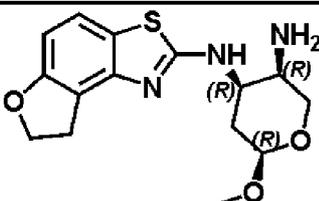
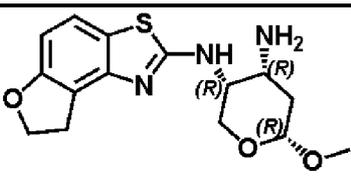
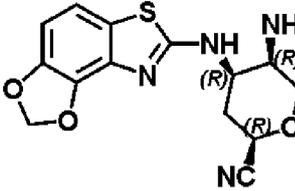
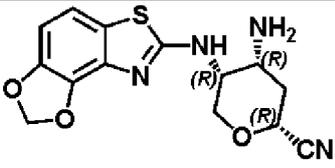
[Таблица 38-2]

217		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6,97 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,64 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,02-6,00 (3H, м), 4,03-4,00 (3H, м), 3,13 (1H, шир. с), 3,06-3,02 (1H, м), 2,87 (1H, т, J=12,4 Гц), 2,02-1,98 (1H, м), 1,64-1,54 (3H, м), 1,45 (9H, с).
218		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,3/0,723 (способ А)
219		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 407,3/0,678 (способ А)
220		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 424,2/0,907 (способ В)
221		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 417,3/0,643 (способ В)

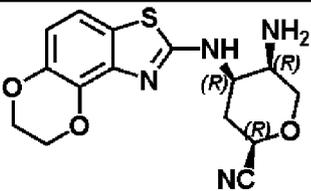
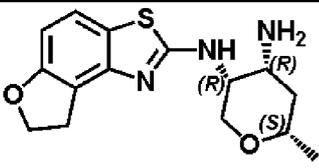
222		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 417,3/0,663 (способ В)
223		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,3/0,600 (способ В)
224		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,2/0,663 (способ В)
225		Получено в виде смеси.
226		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,3/0,662, 405,3/0,689 (способ В)

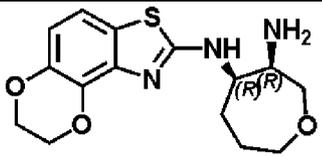
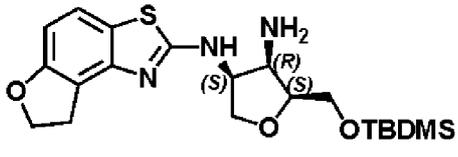
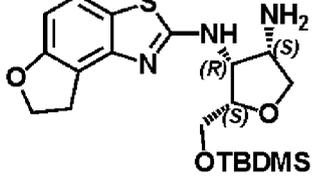
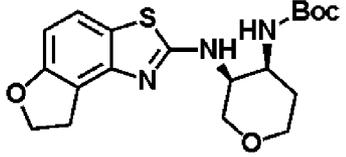
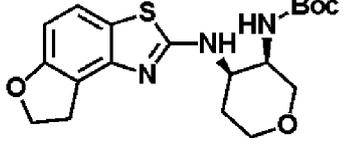
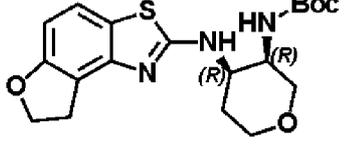
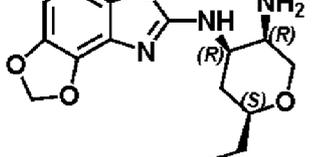
[Таблица 38-3]

227		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,3/0,642 (способ В)
228		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,3/0,653 (способ В)
229		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 405,3/0,623 (способ В)
230		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 293,2/2,575 (способ С)

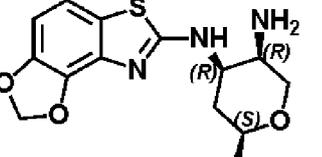
231		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 293,2/2,649 (способ С)
232		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 317,1/1,624 (способ С)
233		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 317,2/1,673 (способ С)
234		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 322,1/2,179 (способ С)
235		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 322,2/2,169 (способ С)
236		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 319,1/1,607 (способ С)
237		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 319,1/1,673 (способ С)

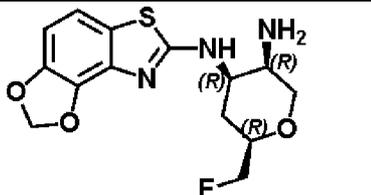
[Таблица 38-4]

238		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 333,1/1,640 (способ С)
239		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 306,1/1,624 (способ С)

240		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 322,1/1,656 (способ С)
241		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 422,3/2,290 (способ С)
242		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 422,3/2,107 (способ С)
243		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 392,3/3,259 (способ С)
244		$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 7,28 (1H, дд, $J=0,9, 8,4$ Гц), 6,62 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,00 (1H, шир. с), 5,24 (1H, шир. с), 4,64 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 4,08-3,96 (3H, м), 3,89-3,84 (1H, м), 3,69-3,52 (2H, м), 3,46-3,33 (2H, м), 2,28-2,23 (1H, м), 1,80-1,65 (1H, м), 1,47 (9H, с).
245		$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ ) $\delta$ : 7,28 (1H, дд, $J=0,8, 8,3$ Гц), 6,62 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 6,00 (1H, шир. с), 5,24 (1H, шир. с), 4,64 (2H, т, $J=8,7$ Гц), 4,11-3,94 (3H, м), 3,88-3,86 (1H, м), 3,70-3,52 (2H, м), 3,45-3,35 (2H, м), 2,28-2,23 (1H, м), 1,80-1,63 (1H, м), 1,47 (9H, с).
246		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 322,2/1,740 (способ С)

[Таблица 38-5]

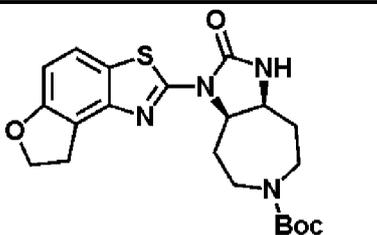
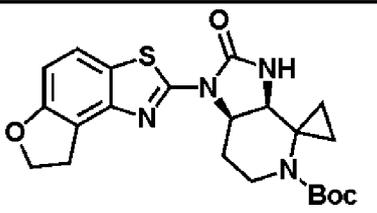
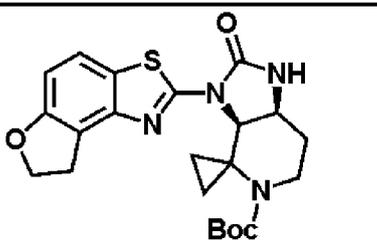
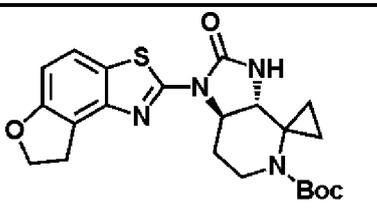
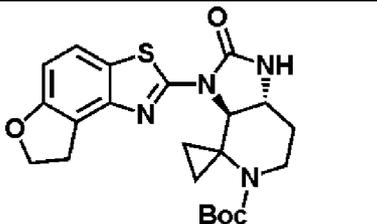
247		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 308,1/1,690 (способ С)
-----	---	--

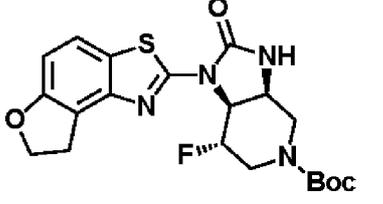
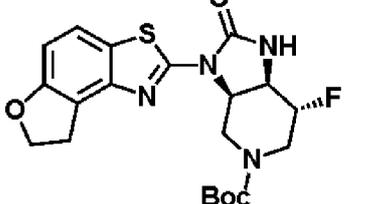
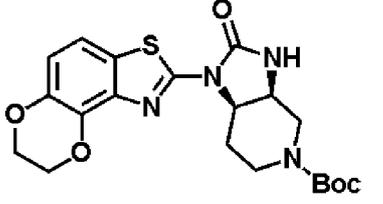
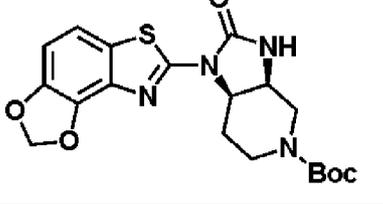
248		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 326,1/1,673 (способ С)
-----	---	---

[0251] Ссылочные примеры 249-268

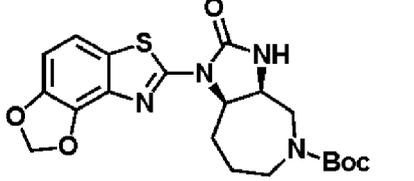
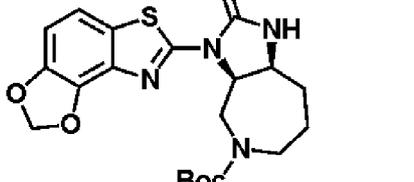
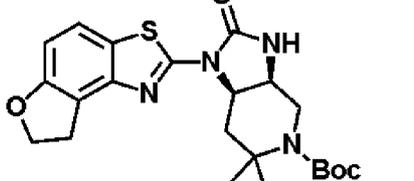
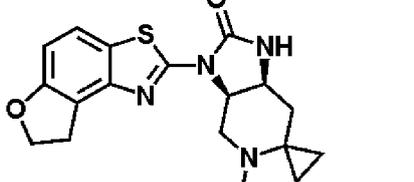
Соединения по ссылочным примерам 249-268 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

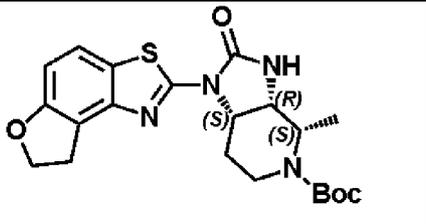
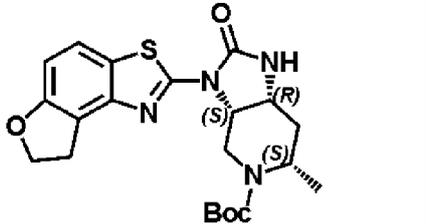
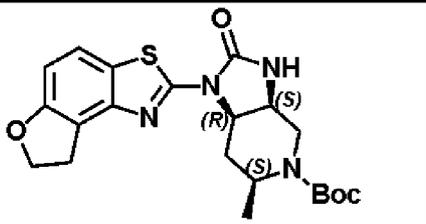
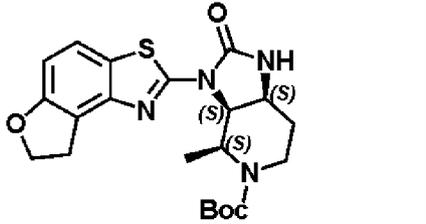
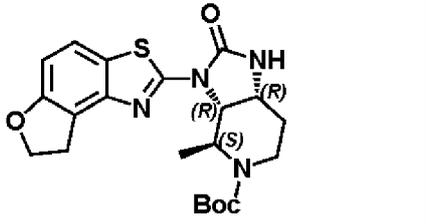
[Таблица 39-1]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
249		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 431,2/1,097 (способ В)
250		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 443,2/0,975 (способ В)
251		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 443,2/0,904 (способ В)
252		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 443,3/1,089 (способ В)
253		ЖХ-МС $[M+H]^+$ /Rt (мин): 443,3/1,047 (способ В)

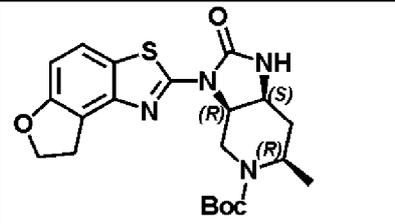
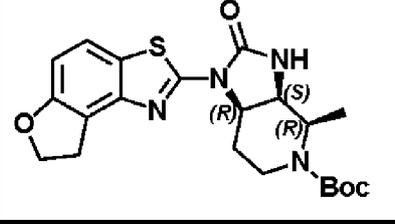
254		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 435,2/0,912 (способ В)
255		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 435,2/0,899 (способ В)
256		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 433,2/0,854 (способ В)
257		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 419,2/0,917 (способ В)

[Таблица 39-2]

258		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 433,3/1,000 (способ А)
259		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 433,3/0,915 (способ А)
260		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 443,3/0,976 (способ В)
261		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 443,3/0,999 (способ В)

262		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,2/0,982 (способ В)
263		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,2/0,999 (способ В)
264		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,3/0,997 (способ В)
265		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,3/0,963 (способ В)
266		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,2/1,011 (способ В)

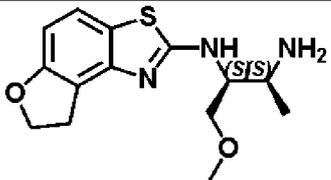
[Таблица 39-3]

267		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,2/0,997 (способ В)
268		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 431,2/0,981 (способ В)

[0252] Ссылочный пример 269

Соединение по ссылочному примеру 269 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 28.

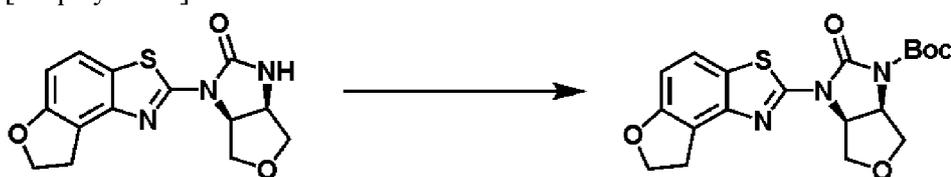
[Таблица 40]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
269		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 294,2/0,419 (способ В)

[0253] Ссылочный пример 270

трет-Бутил рац-(3aR,6aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-1-карбоксилат

[Формула 58]



К раствору в тетрагидрофуране (10 мл) соединения по примеру 119 (380 мг) при температуре 0°C добавляли гидрид натрия (60% в масле, 130 мг) и  $(\text{Boc})_2\text{O}$  (0,33 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (465 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 404,6/2,568 (способ D)

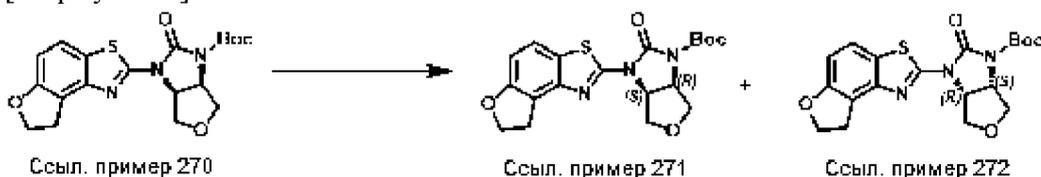
[0254] Ссылочный пример 271

трет-Бутил (3aS,6aR)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-1-карбоксилат

Ссылочный пример 272

трет-Бутил (3aR,6aS)-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фууро[3,4-d]имидазол-1-карбоксилат

[Формула 59]



Соединение по ссылочному примеру 270 (465 мг) подвергли оптическому фракционированию в следующих условиях сверхкритической флюидной хроматографии с получением указанных в заголовке соединений (ссылочный пример 271: 160 мг - первый пик: 2,01 мин, ссылочный пример 272: 160 мг - второй пик: 4,03 мин).

Колонка: CHIRALCEL (R) OJ-H; растворители: жидкость А: диоксид углерода, жидкость В: метанол; состояние подвижной фазы: А/В (%)=55/45; скорость потока: 90 мл/мин ((во время анализа: 3 мл/мин); УФ детекция: 214 нм; температура колонки: 30°C

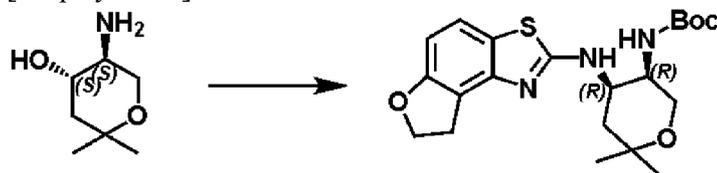
[Таблица 41]

Ссылочный пример	Данные о физических свойствах
271	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 404,5/2,542 (способ D)
272	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 404,5/2,542 (способ D)

[0255] Ссылочный пример 273

трет-Бутил {(3R,4R)-4-[(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)амино]-6,6-диметилоксан-3-ил} карбамат

[Формула 60]



К раствору в дихлорметане (4 мл) (4S,5S)-5-амино-2,2-диметилтетрагидро-2H-пиран-4-ол (56,0 мг) при комнатной температуре добавляли триэтиламин (0,065 мл) и (Boc)<sub>2</sub>O (0,107 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением Boc формы (70,0 мг). К раствору в дихлорметане (6 мл) полученной Boc формы (70,0 мг) при охлаждении льдом добавляли триэтиламин (0,048 мл) и метансульфонилхлорид (0,024 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, затем фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта (106 мг). К раствору в диметилформамиде (5 мл) полученного сырого продукта (106 мг) при комнатной температуре добавляли азид натрия (63,9 мг) и ацетат натрия (53,8 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 3 дней. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта. К раствору в метаноле (10 мл) полученного сырого продукта при комнатной температуре добавляли каталитическое количество 10% палладия на углеводе и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи при нормальном давлении в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали через целит и затем концентрировали при пониженном давлении с получением сырого продукта

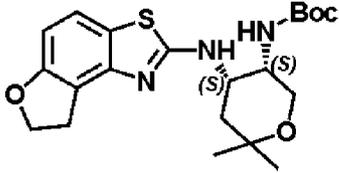
(84,0 мг). К раствору в тетрагидрофуране (3 мл) полученного сырого продукта (84,0 мг) при комнатной температуре добавляли 4-изотиоцианато-2,3-дигидробензофуран (67,0 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (18,0 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 420,2/2,273 (способ С)

[0256] Ссылочный пример 274

Соединение по ссылочному примеру 274 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 273.

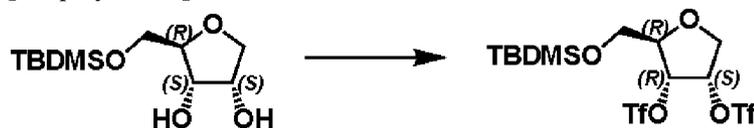
[Таблица 42]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
274		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 420,2/2,273 (способ С)

[0257] Ссылочный пример 275

1,4-Ангидро-5-О-[трет-бутил(диметил)силил]-2,3-бис-О-(трифторметансульфонил)-D-рибитол

[Формула 61]



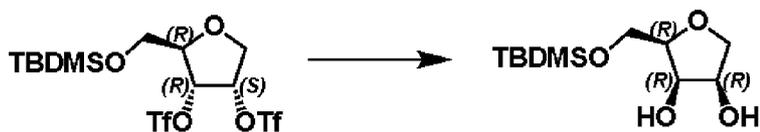
К раствору в дихлорметане (322 мл) (2R,3S,4S)-2-[(трет-Бутилдиметилсилил)окси]метил]тетрагидрофуран-3,4-диола (4,00 г) при охлаждении льдом добавляли пиридин (7,81 мл) и ангидрид трифторметансульфоновой кислоты (8,16 мл) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли ледяную воду и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над гидросульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (7,04 г).

$^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 5,47-5,36 (2H, с), 4,34-4,25 (2H, м), 4,19-4,00 (1H, м), 3,87-3,70 (2H, м), 0,90 (9H, с), 0,09 (3H, с), 0,08 (3H, с).

[0258] Ссылочный пример 276

2,5-Ангидро-1-О-[трет-бутил(диметил)силил]-D-арабинитол

[Формула 62]



К раствору в диметилформамиде (92 мл) соединения по ссылочному примеру 275 (7,04 г) при комнатной температуре добавляли 18-краун-6 (7,82 г) и цезия ацетат (7,91 г) и полученную смесь перемешивали при температуре 40°C в течение 13 часов. Добавляли ацетат цезия (7,91 г) и полученную смесь далее перемешивали при температуре 40°C в течение 3 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, затем к остатку добавляли этилацетат и воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным солевым раствором, затем сушили над гидросульфатом натрия, фильтровали и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением моноацетатной формы (2,78 г) в виде смеси. Полученную моноацетатную форму (2,78 г) растворяли в 7н растворе аммиака в метаноле (70 мл) и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,15 г).

<sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 4,80 (1H, д, J=6,1 Гц), 4,58 (1H, д, J=4,6 Гц), 4,17-4,07 (1H, м), 3,97-3,90 (1H, м), 3,82-3,74 (2H, м), 3,30 (1H, дд, J=6,7, 8,2 Гц), 3,66-3,57 (1H, м), 3,45 (1H, дд, J=6,8, 8,2 Гц), 0,86 (9H, с), 0,03 (3H, с), 0,03 (3H, с).

[0259] Ссылочный пример 277

Соединение по ссылочному примеру 277 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 38.

[Таблица 43]

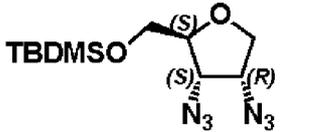
Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
277		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 5,32-5,22 (2H, м), 4,19-4,06 (2H, м), 3,97 (1H, дд, J=6,8, 9,5 Гц), 3,90-3,76 (2H, м), 3,15 (6H, с), 0,89 (9H, с), 0,09 (3H, с), 0,08 (3H, с).

[0260] Ссылочный пример 278

Соединение по ссылочному примеру 278 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 42.

[Таблица 44]

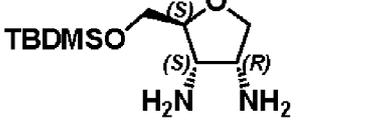
Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
------------------	----------------------	-------------------------------

278		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,19-4,04 (3H, м), 3,94-3,89 (1H, м), 3,85-3,71 (3H, м), 0,90 (9H, с), 0,09 (3H, с), 0,08 (3H, с).
-----	---	---

[0261] Ссылочный пример 279

Соединение по ссылочному примеру 279 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 44.

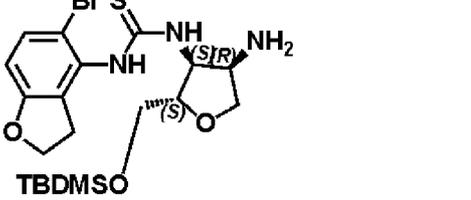
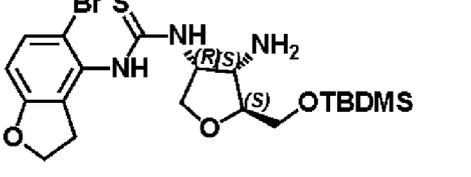
[Таблица 45]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
279		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 247,2/1,723 (способ С)

[0262] Ссылочные примеры 280 и 281

Соединения по ссылочным примерам 280 и 281 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 1 и ссылочном примере 2.

[Таблица 46]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
280		ЖХ-МС [M+2H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 504,2/1,907 (способ С)
281		ЖХ-МС [M+2H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 504,2/1,973 (способ С)

[0263] Ссылочные примеры 282 и 283

Соединения по ссылочным примерам 282 и 283 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 47.

[Таблица 47]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
------------------	----------------------	-------------------------------

282		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 422,2/2,223 (способ С)
283		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 422,2/2,223 (способ С)

Ссылочные примеры 284 и 285

Соединения по ссылочным примерам 284 и 285 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 38.

[Таблица 48]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
284		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,96-4,91 (1H, м), 4,91-4,83 (1H, м), 4,24 (1H, дд, J=2,3, 13,6 Гц), 3,62 (1H, дд, J=1,0, 13,6 Гц), 3,59-3,51 (1H, м), 3,14 (3H, с), 3,12 (3H, с), 2,07-1,86 (2H, м), 1,29 (3H, д, J=6,2 Гц).
285		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 490,1/2,290 (способ С)

Ссылочный пример 286

Соединение по ссылочному примеру 286 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 42.

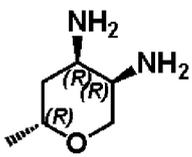
[Таблица 49]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
286		<sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 4,08 (1H, дд, J=2,8, 4,1 Гц), 3,84 (1H, ддд, J=1,4, 4,6, 10,9 Гц), 3,77-3,65 (2H, м), 3,60 (1H, ддд, J=3,2, 4,6, 10,7 Гц), 1,91 (1H, ддд, J=2,1, 3,6, 14,3 Гц), 1,65-1,55 (1H, м), 1,17 (3H, д, J=6,2 Гц).

Ссылочный пример 287

Соединение по ссылочному примеру 287 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 44.

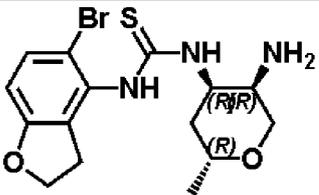
[Таблица 50]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
287		$^1\text{H}$ -ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 3,84-3,72 (1H, м), 3,64-3,55 (1H, м), 3,45 (1H, дд, $J=10,5, 11,2$ Гц), 3,25-3,22 (1H, м), 2,92 (1H, ддд, $J=3,7, 4,8, 10,5$ Гц), 1,73-1,56 (6H, м), 1,16 (3H, д, $J=6,3$ Гц).

[0264] Ссылочный пример 288

Соединение по ссылочному примеру 288 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 1 и ссылочном примере 2.

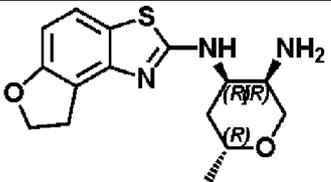
[Таблица 51]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
288		ЖХ-МС $[\text{M}+2\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 388,1/1,740 (способ С)

[0265] Ссылочный пример 289

Соединение по ссылочному примеру 289 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 47.

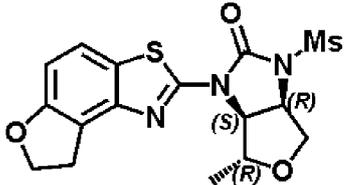
[Таблица 52]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
289		ЖХ-МС $[\text{M}+\text{H}]^+/\text{Rt}$ (мин): 306,1/1,673 (способ С)

[0266] Ссылочный пример 290

Соединение по ссылочному примеру 290 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 77.

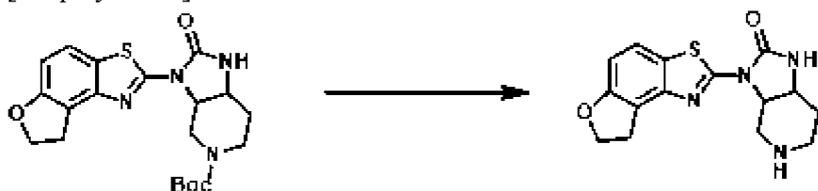
[Таблица 53]

Ссылочный пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
290		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 396,1/2,340 (способ С)

[0267] Пример 1

цис-3-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 63]



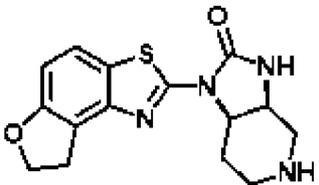
К соединению по ссылочному примеру 14 (114 мг) добавляли трифторуксусную кислоту (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 11 минут. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на колонке с аминосилкагелем (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг).

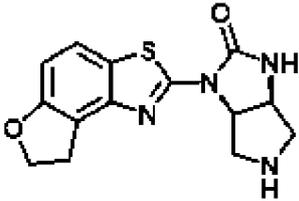
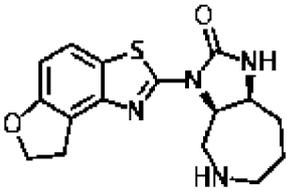
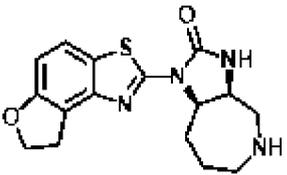
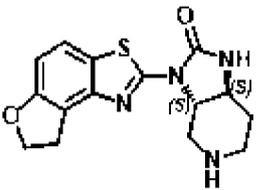
ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 317,1/0,399 (способ В); <sup>1</sup>H-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 7,73 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,72 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,64-4,56 (2H, м), 4,52-4,44 (1H, м), 4,04-3,99 (1H, м), 3,53-3,46 (1H, м), 3,39-3,33 (2H, м), 2,77-2,69 (1H, м), 2,62-2,51 (2H, м), 2,30-2,19 (1H, м), 1,81-1,69 (2H, м).

[0268] Примеры 2-6

Соединения по примерам 2-6 получали с использованием соответствующих исходных соединений согласно способу, описанному в примере 1.

[Таблица 54]

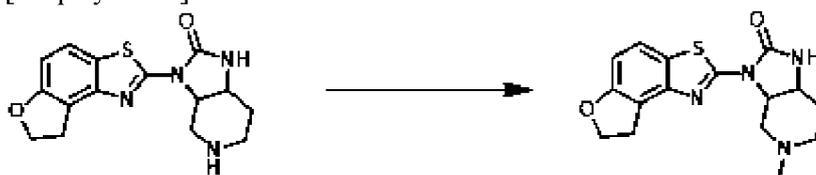
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
2		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 317,1/0,432 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,73 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,66-4,55 (3H, м), 4,11-4,05 (1H, м), 3,74-3,70 (1H, м), 3,35 (2H, т, J=8,9 Гц), 2,98-2,92 (1H, м), 2,84-2,77 (2H, м), 2,50-2,41 (1H, м), 2,33-2,25 (1H, м), 1,58-1,47 (1H, м).

3		<p>ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 303,1/0,533 (способ А);  <sup>1</sup>Н-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 8,01 (1H, с), 7,57 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,72 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,36 (1H, шир. с), 4,94 (1H, дд, J=4,9, 7,9 Гц), 4,60 (2H, т, J=9,2 Гц), 4,28 (1H, дд, J=5,2, 8,2 Гц), 3,42-3,31 (5H, м), 2,99-2,93 (2H, м), 2,81 (1H, дд, J=5,2, 12,5 Гц).</p>
4		<p>ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 331,2/0,454 (способ В);  <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 50°C) δ: 7,44 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,87-4,77 (2H, м), 4,68-4,60 (2H, м), 4,29-4,21 (1H, м), 3,55-3,39 (4H, м), 2,91-2,84 (2H, м), 2,02-1,83 (3H, м), 1,62-1,51 (2H, м).</p>
5		<p>ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 331,2/0,523 (способ В);  <sup>1</sup>Н-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>, 50°C) δ: 7,45 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,94-4,88 (1H, м), 4,83 (1H, с), 4,70-4,60 (2H, м), 4,18-4,10 (1H, м), 3,45 (2H, т, J=8,9 Гц), 3,15-3,08 (1H, м), 2,97-2,81 (3H, м), 2,42-2,27 (2H, м), 1,76-1,53 (3H, м).</p>
6		<p>ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 317,2/1,275 (способ D);  <sup>1</sup>Н-ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ: 7,94 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,61 (2H, дт, J=2,4, 8,7 Гц), 4,25 (1H, дд, J=3,5, 11,8 Гц), 4,12 (1H, шир. с), 3,67-3,57 (1H, м), 3,40-3,34 (2H, м), 3,17 (1H, д, J=2,8 Гц), 3,01 (1H, дд, J=2,4, 13,4 Гц), 2,80-2,71 (1H, м), 2,62-2,53 (1H, м), 1,94-1,83 (1H, м), 1,59-1,49 (1H, м).</p>

[0269] Пример 7

цис-3-(7,8-Дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 64]



К раствору соединения по примеру 1 (21,8 мг) в метаноле (2 мл) добавляли 37%-ный раствор формальдегида (0,02 мл) и метанол (1 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 10 минут. Добавляли триацетоксиборгидрид натрия (50 мг) и полученную смесь

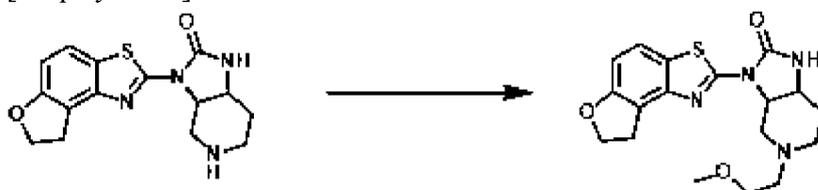
перемешивали в течение 20 минут. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол). К полученному твердому продукту добавляли метанол, полученную смесь перемешивали и твердый продукт собирают фильтрованием и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (12 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 331,1/0,412 (способ В);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 7,73 (1H, с), 7,58 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 6,73 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 4,69-4,56 (3H, м), 4,00-3,94 (1H, м), 3,43-3,27 (3H, м), 2,56-2,51 (1H, м), 2,16 (3H, с), 2,12-2,04 (1H, м), 1,96-1,75 (3H, м).

[0270] Пример 8

цис-3-(7,8-Дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-метоксиэтил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 65]



К суспензии соединения по примеру 1 (32 мг) в ацетонитриле (1 мл) добавляли 2-хлорэтилметилловый эфир (0,036 мл), йодид калия (66 мг) и карбонат калия (111 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 15 часов. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (0,035% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/0,05% трифторуксусная кислота в воде) и колоночной хроматографией на аминосилкагеле (хлороформ/метанол). К полученному твердому продукту добавляли этилацетат, полученную смесь перемешивали и твердый продукт собирают фильтрованием и затем сушили с получением указанного в заголовке соединения (19 мг).

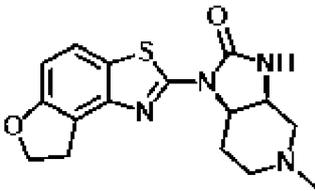
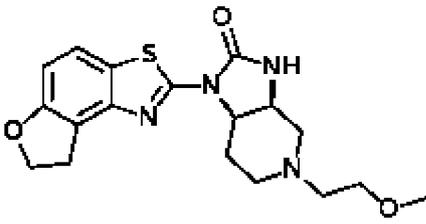
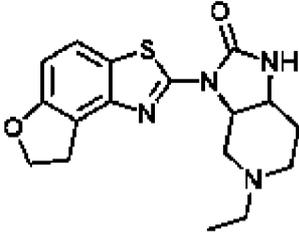
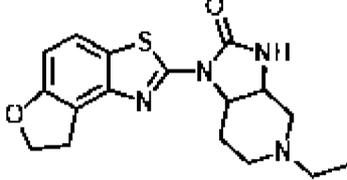
ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 375,1/0,463 (способ В);  $^1H$ -ЯМР ( $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,45 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 6,76 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 4,92-4,85 (1H, м), 4,77 (1H, с), 4,70-4,61 (2H, м), 4,09-4,05 (1H, м), 3,69-3,63 (1H, м), 3,51-3,38 (4H, м), 3,34 (3H, с), 2,82-2,76 (1H, м), 2,65-2,54 (2H, м), 2,34-2,26 (1H, м), 2,20-2,02 (2H, м), 1,91-1,87 (1H, м).

[0271] Примеры 9-19

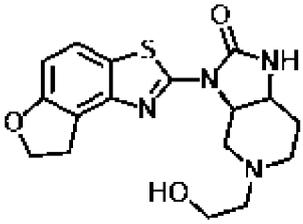
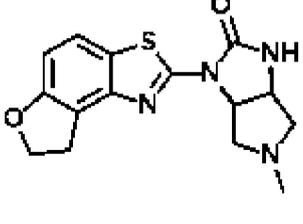
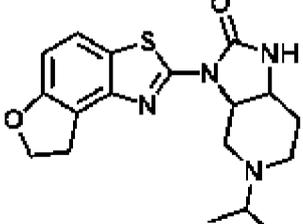
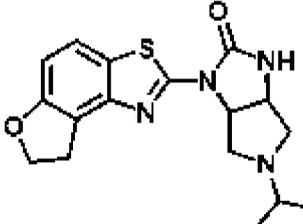
Соединения по примерам 9-19 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в примере 7 или примере 8.

[Таблица 55-1]

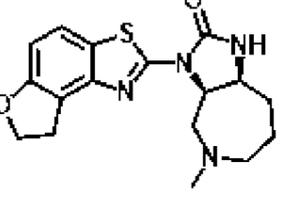
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
--------	----------------------	-------------------------------

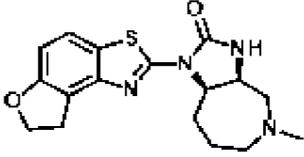
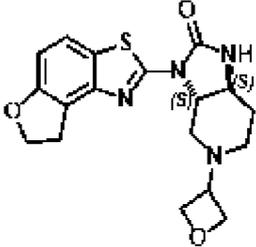
9		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 331,1/0,432 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,84 (1H, с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,64-4,49 (3H, м), 3,90-3,87 (1H, м), 3,35 (2H, т, <math>J=8,9</math> Гц), 2,79-2,73 (1H, м), 2,59-2,52 (1H, м), 2,41-2,24 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,03-1,95 (1H, м), 1,84-1,73 (1H, м).</p>
10		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 375,1/0,444 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,83 (1H, с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,64-4,51 (3H, м), 3,89-3,86 (1H, м), 3,42 (2H, т, <math>J=5,8</math> Гц), 3,35 (2H, т, <math>J=8,9</math> Гц), 3,23 (3H, с), 2,87-2,82 (1H, м), 2,69-2,63 (1H, м), 2,55-2,49 (2H, м), 2,47-2,42 (1H, м), 2,37-2,32 (1H, м), 2,18-2,11 (1H, м), 1,87-1,77 (1H, м).</p>
11		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,449 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,78 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,92-4,82 (2H, м), 4,73-4,64 (2H, м), 4,13-4,07 (1H, м), 3,66-3,60 (1H, м), 3,49-3,42 (2H, м), 2,79-2,71 (1H, м), 2,51-2,42 (2H, м), 2,31-2,23 (1H, м), 2,20-2,01 (2H, м), 2,00-1,89 (1H, м), 1,08 (3H, т, <math>J=7,1</math> Гц).</p>
12		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,1/0,448 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 5,36 (1H, с), 4,78-4,63 (3H, м), 4,04-3,98 (1H, м), 3,50-3,42 (2H, м), 3,02-2,95 (1H, м), 2,81-2,74 (1H, м), 2,65-2,40 (4H, м), 2,18-1,99 (2H, м), 1,11 (3H, т, <math>J=7,1</math> Гц).</p>

[Таблица 55-2]

13		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 361,2/0,428 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,79 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,87-4,82 (2H, м), 4,73-4,64 (2H, м), 4,13-4,09 (1H, м), 3,67-3,59 (3H, м), 3,53-3,45 (2H, м), 2,78-2,74 (1H, м), 2,65-2,54 (3H, м), 2,47-2,35 (2H, м), 2,12-2,03 (1H, м), 1,98-1,93 (1H, м).</p>
14		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 317,1/0,532 (способ А); <math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, <math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,03 (1H, с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,92 (1H, дд, <math>J=5,2, 8,2</math> Гц), 4,59 (2H, т, <math>J=8,5</math> Гц), 4,24 (1H, дд, <math>J=5,2, 8,2</math> Гц), 3,35 (2H, т, <math>J=8,5</math> Гц), 3,29-3,23 (1H, м), 2,82 (1H, д, <math>J=9,8</math> Гц), 2,33-2,27 (1H, м), 2,24 (3H, с), 2,18 (1H, дд, <math>J=4,9, 9,8</math> Гц).</p>
15		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 359,1/0,491 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,96 (1H, с), 4,88-4,80 (1H, м), 4,73-4,64 (2H, м), 4,12-4,08 (1H, м), 3,59-3,53 (1H, м), 3,48-3,42 (2H, м), 2,88-2,79 (1H, м), 2,69-2,65 (1H, м), 2,50-2,42 (1H, м), 2,39-2,32 (1H, м), 2,08-1,91 (2H, м), 1,04-0,98 (6H, м).</p>
16		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,593 (способ А); <math>^1H</math>-ЯМР (400 МГц, <math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,40 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,71 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 5,14 (1H, с), 5,02-4,96 (1H, м), 4,61 (1H, т, <math>J=8,7</math> Гц), 4,28-4,22 (1H, м), 3,41 (2H, т, <math>J=8,7</math>), 3,28 (1H, д, <math>J=10,1</math> Гц), 2,88 (1H, д, <math>J=10,1</math> Гц), 2,63 (1H, дд, <math>J=5,7, 10,1</math> Гц), 2,50-2,37 (2H, м), 1,01 (3H, д, <math>J=6,4</math> Гц), 0,99 (3H, д, <math>J=6,4</math> Гц).</p>

[Таблица 55-3]

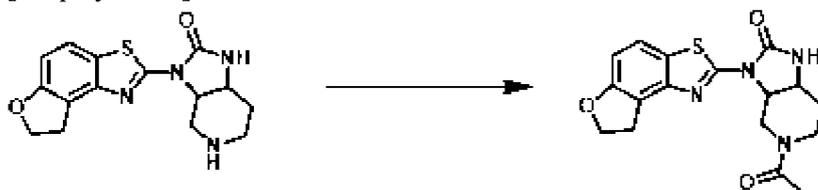
17		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,484 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,75 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 5,02 (1H, с), 4,94-4,86 (1H, м), 4,71-4,60 (2H, м), 4,25-4,17 (1H, м), 3,51-3,28 (3H, м), 2,97-2,87 (1H, м), 2,79-2,71 (1H, м), 2,42-2,36 (1H, м), 2,39 (3H, с), 2,06-1,99 (1H, м), 1,92-1,76 (2H, м), 1,66-1,56 (1H, м).</p>
----	---	---

18		<p>ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 345,2/0,525 (способ В); <sup>1</sup>H-ЯМР (CDCl<sub>3</sub>) δ: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,05-4,99 (1H, м), 4,88-4,80 (1H, м), 4,69-4,59 (2H, м), 4,25-4,16 (1H, м), 3,50-3,40 (2H, м), 2,78-2,64 (3H, м), 2,58-2,48 (1H, м), 2,46-2,38 (1H, м), 2,41 (3H, с), 2,09-1,96 (1H, м), 1,82-1,76 (1H, м), 1,70-1,63 (1H, м).</p>
19		<p>ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 373,11/1,404 (способ D); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>) δ: 8,01 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,67-4,56 (4H, м), 4,55-4,45 (2H, м), 4,28-4,20 (1H, м), 3,82-3,68 (2H, м), 3,43-3,35 (3H, м), 2,85 (1H, д, J=10,8 Гц), 2,25 (1H, т, J=10,0 Гц), 2,16-2,08 (1H, м), 2,00-1,93 (1H, м), 1,75-1,62 (1H, м).</p>

[0272] Пример 20

цис-5-Ацетил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 66]



К раствору в хлороформе (2 мл) соединения по примеру 1 (32 мг) добавляли триэтиламин (0,028 мл) и уксусный ангидрид (0,011 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ночи. В реакционную смесь добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали смесью хлороформ/этанол (3/1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией с обращенной фазой (0,035% трифторуксусная кислота в ацетонитриле/0,05% трифторуксусная кислота в воде), колоночной хроматографией на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) и колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (27 мг).

ЖХ-МС [M+H]<sup>+</sup>/Rt (мин): 359,1/0,566 (способ В); <sup>1</sup>H-ЯМР (DMCO-d<sub>6</sub>, 100°C) δ: 7,59 (1H, шир. с), 7,54 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,72 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,83-4,78 (1H, м), 4,62 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,30-4,17 (2H, м), 3,85-3,78 (1H, м), 3,52-3,41 (2H, м), 3,39 (2H, т, J=8,8 Гц), 2,13-2,02 (1H, м), 1,94-1,68 (4H, м).

[0273] Пример 21

(3aR,7aR)-1-(2H-[1,3]Диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он

[Формула 67]



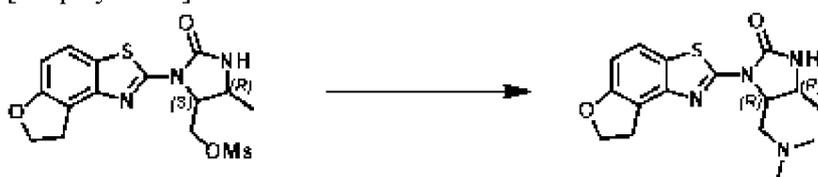
К раствору в этилацетате (5 мл) соединения по ссылочному примеру 47 (759 мг) добавляли 4 М раствор хлористый водород/этилацетат (5 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. В реакционную смесь добавляли гексан, образовавшийся твердый продукт собирали фильтрованием и промывали гексаном и затем твердый продукт сушили при пониженном давлении. К раствору в диметилформамиде (20 мл) образовавшегося твердого продукта (668 мг) добавляли триэтиламин (1,41 мл) и ди(N-сукцинимидил) карбонат (519 мг) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. В реакционную смесь добавляли воду и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (364 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 320,0/1,990 (способ С);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 7,96 (1H, с), 7,37 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 6,93 (1H, д,  $J=8,2$  Гц), 6,10 (2H, дд,  $J=1,1, 5,0$  Гц), 4,78 (1H, ддд,  $J=6,1, 7,3, 8,6$  Гц), 3,90-3,72 (3H, м), 3,67 (1H, дд,  $J=2,7, 12,8$  Гц), 3,44 (1H, ддд,  $J=3,0, 10,2, 11,5$ ), 2,46-2,28 (1H, м), 1,85-1,68 (1H, м).

[0274] Пример 22

(4R,5R)-1-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-[(диметиламино)метил]-4-метилмидазолидин-2-он

[Формула 68]



К раствору в ацетонитриле (3 мл) соединения по ссылочному примеру 39 (59,4 мг) добавляли диметиламин (2,0 М раствор в тетрагидрофуране) (0,31 мл), йодид калия (26,2 мг), и карбонат калия (55,6 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 15 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали смесью хлороформ-метанол (10:1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) и колоночной хроматографией на аминосиликагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (22,6 мг).

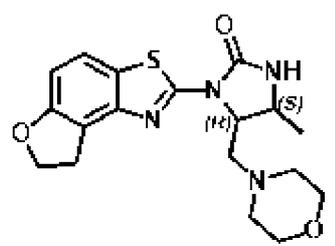
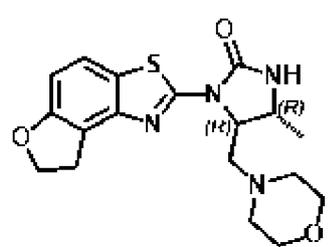
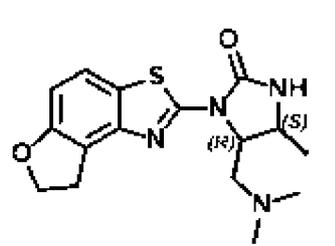
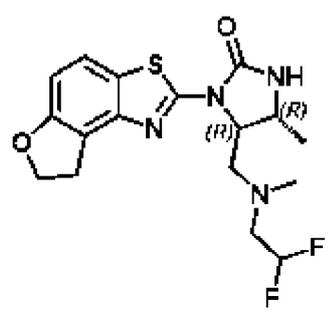
ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 333,2/0,569 (способ А);  $^1H$ -ЯМР (400 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7,45 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 6,76 (1H, д,  $J=7,9$  Гц), 4,93 (1H, с), 4,66 (2H, т,  $J=8,9$  Гц), 4,40-4,34 (1H,

м), 3,90-3,84 (1H, м), 3,44 (2H, дт, J=2,0, 8,9 Гц), 2,87 (1H, дд, J=2,4, 11,9 Гц), 2,34 (1H, дд, J=10,1, 11,9 Гц), 2,34 (6H, с), 1,35 (3H, д, J=7,3 Гц).

[0275] Примеры 23-26

Соединения по примерам 23-26 получали с использованием соответствующих исходных соединений согласно способу, описанному в примере 22.

[Таблица 56]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
23		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 375,2/0,446 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,47 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,78 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,93 (1H, с), 4,79-4,73 (1H, м), 4,68 (2H, т, J=8,9 Гц), 4,29-4,22 (1H, м), 3,73-3,64 (4H, м), 3,50-3,36 (2H, м), 2,84-2,72 (4H, м), 2,53-2,48 (2H, м), 1,45 (3H, д, J=6,7 Гц).
24		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 375,2/0,573 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (400 МГц, CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,7 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,93 (1H, с), 4,67 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,42-4,37 (1H, м), 3,91-3,85 (1H, м), 3,75-3,63 (4H, м), 3,43 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,05 (1H, дд, J=3,2, 12,3 Гц), 2,73-2,66 (2H, м), 2,55 (1H, дд, J=9,6, 12,3 Гц), 2,51-2,44 (2H, м), 1,35 (3H, д, J=6,4 Гц).
25		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 333,1/0,462 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,47 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,88 (1H, с), 4,75-4,65 (3H, м), 4,28-4,21 (1H, м), 3,51-3,37 (2H, м), 2,79 (1H, дд, J=12,8, 9,8 Гц), 2,63 (1H, дд, J=12,8, 1,8 Гц), 2,37 (6H, с), 1,45 (3H, д, J=6,7 Гц).
26		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 333,1/0,462 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 6,95 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,43 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,79 (1H, тт, J=4,3, 56,2 (J <sub>H-F</sub> ) Гц), 4,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,64-4,56 (3H, м), 4,15-4,08 (1H, м), 4,05 (т, J=8,5 Гц), 3,79 (т, J=8,5 Гц), 3,64-3,45 (2H, м), 3,36-3,21 (2H, м), 2,85 (3H, с), 1,36 (3H, д, J=6,7 Гц).

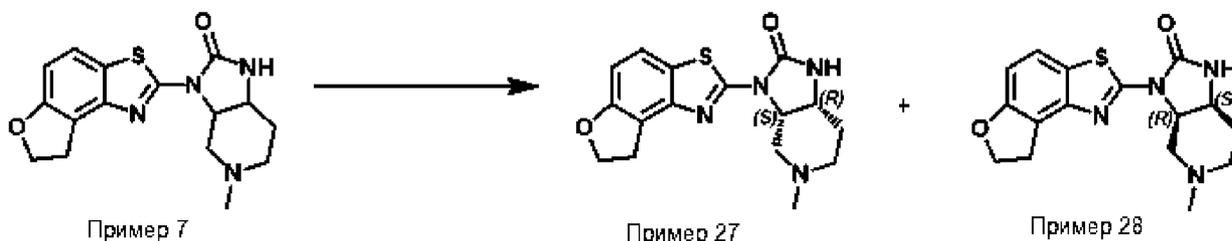
[0276] Пример 27

(3aS,7aR)-3-(7,8-Дигидрофууро[3,2-e][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

Пример 28

(3aR,7aS)-3-(7,8-Дигидрофууро[3,2-e][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 69]



Соединение по примеру 7 (30,0 мг) подвергли оптическому фракционированию в следующих условиях с получением указанного в заголовке соединения (пример 27: 12,2 мг - первый пик: 15,3 мин, пример 28: 8,1 мг - второй пик: 16,4 мин).

Колонка: CHIRALPAK (R) IG; растворители: жидкость А: хлороформ, жидкость В: 2-пропанол; состояние подвижной фазы: А/В=9/1; скорость потока: 5 мл/мин; УФ детекция: 254 нм; температура колонки: 40°C

[Таблица 57]

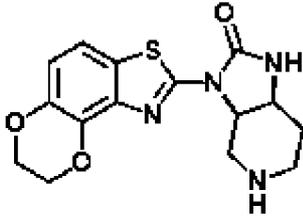
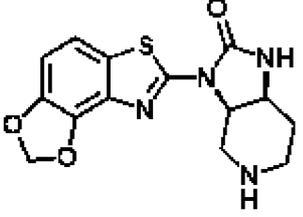
Пример	Данные о физических свойствах
27	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 331,1/0,434 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,89-4,82 (1H, м), 4,74 (1H, с), 4,69-4,63 (2H, м), 4,08-4,03 (1H, м), 3,58-3,51 (1H, м), 3,44 (2H, т, J=8,9 Гц), 2,66-2,60 (1H, м), 2,29 (3H, с), 2,27-2,19 (1H, м), 2,12-2,02 (2H, м), 1,94-1,88 (1H, м).
28	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 331,1/0,430 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,90-4,82 (1H, м), 4,76 (1H, с), 4,69-4,63 (2H, м), 4,09-4,03 (1H, м), 3,58-3,52 (1H, м), 3,44 (2H, т, J=8,5 Гц), 2,67-2,60 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,29-2,20 (1H, м), 2,11-2,04 (2H, м), 1,94-1,88 (1H, м).

[0277] Примеры 29 и 30

Соединения по примерам 29 и 30 получали с использованием соответствующих исходных соединений согласно способу, описанному в примере 1.

[Таблица 58]

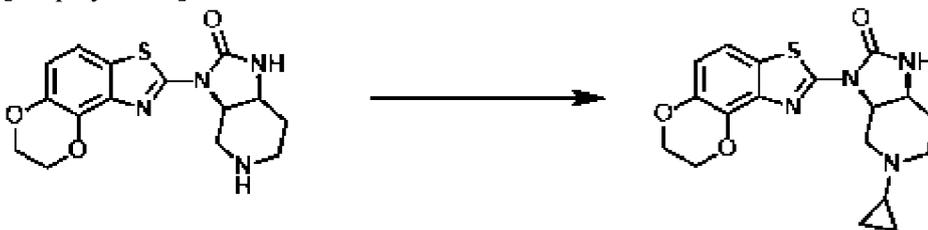
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах

29		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 333,1/0,430 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,71 (1H, с), 7,26 (1H, д, <math>J=8,6</math> Гц), 6,78 (1H, д, <math>J=8,6</math> Гц), 4,48-4,40 (1H, м), 4,38-4,24 (4H, м), 4,03-3,98 (1H, м), 3,49-3,42 (1H, м), 2,76-2,69 (1H, м), 2,62-2,48 (2H, м), 2,36-2,15 (1H, м), 1,83-1,66 (2H, м).</p>
30		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 319,1/0,419 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,79 (1H, с), 7,34 (1H, д, <math>J=7,9</math> Гц), 6,90 (1H, д, <math>J=7,9</math> Гц), 6,10-6,07 (2H, м), 4,50-4,43 (1H, м), 4,04-4,01 (1H, м), 3,46-3,40 (1H, м), 2,75-2,72 (1H, м), 2,66-2,53 (2H, м), 2,43-2,21 (1H, м), 1,82-1,67 (2H, м).</p>

[0278] Пример 31

цис-5-Циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксидо[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 70]



К раствору в метаноле/тетрагидрофуране (1,5 мл/1,2 мл) соединения по примеру 29 (100 мг) добавляли (1-этоксициклопропокси)триметилсилан (0,121 мл), уксусную кислоту (0,172 мл) и цианборгидрид натрия (94 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 60°C в течение 3 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали смесью хлороформ/этанол (3/1). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (77 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 373,3/0,585 (способ А);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 7,72 (1H, с), 7,27 (1H, д,  $J=8,5$  Гц), 6,79 (1H, д,  $J=8,5$  Гц), 4,61-4,53 (1H, м), 4,41-4,25 (4H, м), 3,98-3,92 (1H, м), 3,49-3,41 (1H, м), 2,75-2,67 (1H, м), 2,45-2,36 (1H, м), 2,35-2,27 (1H, м), 1,86-1,75 (2H, м), 1,68-1,63 (1H, м), 0,43-0,37 (2H, м), 0,33-0,23 (2H, м).

[0279] Пример 32

Соединение по примеру 32 получали с использованием соответствующих исходных соединений согласно способу, описанному в примере 31.

[Таблица 59]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
32		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 359,2/0,613 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,80 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,12-6,08 (2H, м), 4,62-4,53 (1H, м), 4,00-3,94 (1H, м), 3,51-3,42 (1H, м), 2,76-2,67 (1H, м), 2,46-2,36 (1H, м), 2,35-2,27 (1H, м), 1,87-1,74 (2H, м), 1,69-1,64 (1H, м), 0,43-0,38 (2H, м), 0,33-0,23 (2H, м).

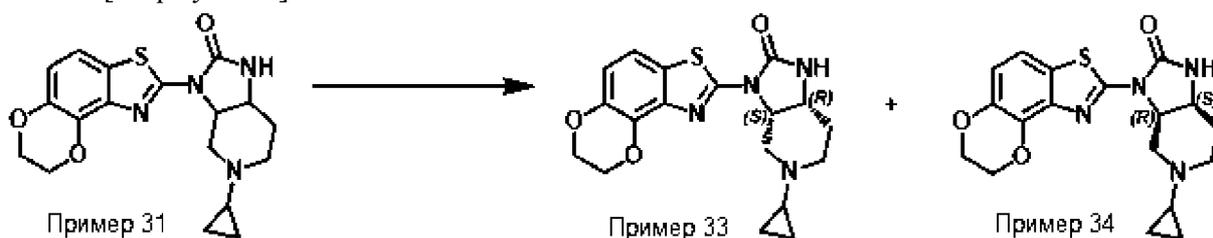
[0280] Пример 33

(3aS,7aR)-5-Циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

Пример 34

(3aR,7aS)-5-Циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 71]



Соединение по примеру 31 (104 мг) подвергли оптическому фракционированию в следующих условиях с получением указанного в заголовке соединения (пример 33: 37 мг - первый пик: 13,0 мин, пример 34: 36 мг - второй пик: 14,9 мин).

Колонка: CHIRALPAK (R) IG; растворители: жидкость А: хлороформ, жидкость В: метанол, жидкость С: диэтиламин; состояние подвижной фазы: А/В/С=99/1/0,001; скорость потока: 0,5 мл/мин; УФ детекция: 280 нм; температура колонки: 25°C

[Таблица 60]

Пример	Данные о физических свойствах
33	ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 373,3/0,587 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,72 (1H, с), 7,27 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,79 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,60-4,52 (1H, м), 4,41-4,28 (4H, м), 3,97-3,93 (1H, м), 3,47-3,41 (1H, м), 2,75-2,67 (1H, м), 2,45-2,37 (1H, м), 2,33-2,28 (1H, м), 1,86-1,75 (2H, м), 1,68-1,63 (1H, м), 0,43-0,33 (2H, м), 0,32-0,22 (2H, м).

<b>34</b>	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 373,2/0,585 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,73 (1H, с), 7,28 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,79 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,60-4,53 (1H, м), 4,41-4,25 (4H, м), 3,97-3,93 (1H, м), 3,48-3,41 (1H, м), 2,72-2,60 (1H, м), 2,45-2,36 (1H, м), 2,33-2,28 (1H, м), 1,86-1,75 (2H, м), 1,68-1,63 (1H, м), 0,45-0,36 (2H, м), 0,31-0,22 (2H, м).
-----------	---

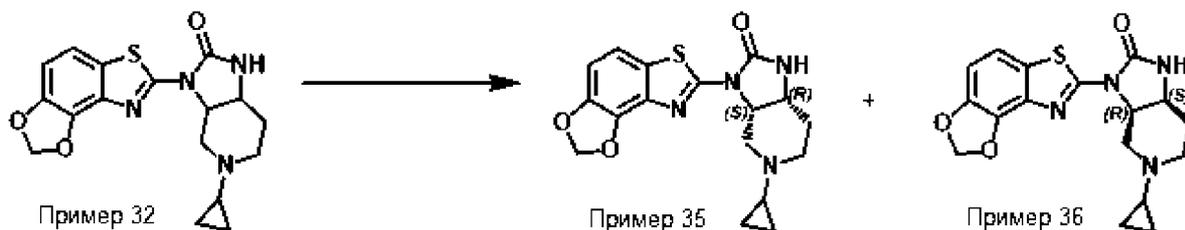
[0281] Пример 35

(3aS,7aR)-5-Циклопропил-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-e][1,3]бензотиазол-7-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

Пример 36

(3aR,7aS)-5-Циклопропил-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-e][1,3]бензотиазол-7-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 72]



Соединение по примеру 32 (85,0 мг) подвергали оптическому фракционированию в следующих условиях с получением указанного в заголовке соединения (пример 35: 37,1 мг - первый пик: 10,7 мин, пример 36: 36,4 мг - второй пик: 12,3 мин).

Колонка: CHIRALPAK (R) IG; растворители: жидкость А: хлороформ, жидкость В: метанол, жидкость С: диэтиламин; состояние подвижной фазы: А/В/С=99/1/0,002; скорость потока: 5 мл/мин; УФ детекция: 280 нм; температура колонки: 40°C

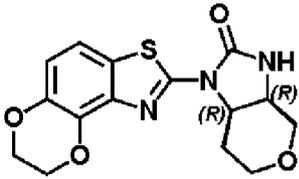
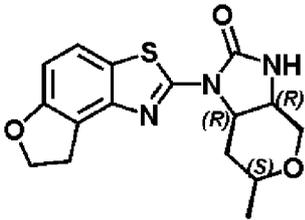
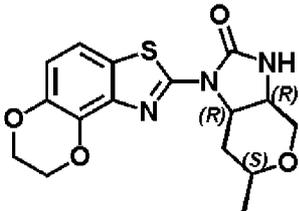
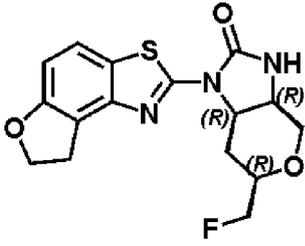
[Таблица 61]

Пример	Данные о физических свойствах
<b>35</b>	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 359,2/0,657 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,80 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,12-6,09 (2H, м), 4,61-4,53 (1H, м), 3,98-3,95 (1H, м), 3,50-3,43 (1H, м), 2,75-2,68 (1H, м), 2,45-2,37 (1H, м), 2,35-2,27 (1H, м), 1,86-1,75 (2H, м), 1,69-1,64 (1H, м), 0,45-0,37 (2H, м), 0,33-0,23 (2H, м).
<b>36</b>	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 359,3/0,660 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,81 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,10 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,61-4,53 (1H, м), 3,99-3,94 (1H, м), 3,50-3,42 (1H, м), 2,75-2,67 (1H, м), 2,44-2,36 (1H, м), 2,34-2,27 (1H, м), 1,86-1,75 (2H, м), 1,69-1,64 (1H, м), 0,44-0,37 (2H, м), 0,33-0,23 (2H, м).

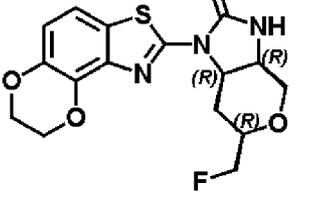
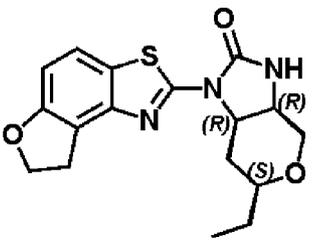
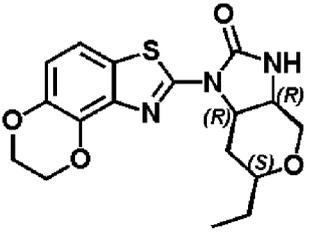
[0282] Примеры 37-43

Соединения по примерам 37-43 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

[Таблица 62-1]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
37		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 334,1/1,939 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,88 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,80 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,79-4,73 (1H, м), 4,42-4,25 (4H, м), 3,87-3,71 (3H, м), 3,67 (1H, дд, J=3,0, 13,0 Гц), 3,44 (1H, ддд, J=3,0, 10,2, 11,5 Гц), 2,41-2,29 (1H, м), 1,87-1,72 (1H, м).
38		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 332,1/2,090 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,89 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,74 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,85-4,79 (1H, м), 4,67-4,49 (2H, м), 3,95 (1H, д, J=13,1 Гц), 3,77 (1H, дд, J=2,4, 7,1 Гц), 3,67 (1H, дд, J=2,7, 13,2 Гц), 3,53-3,41 (1H, м), 3,41-3,31 (2H, м), 2,49-2,38 (1H, м), 1,19-1,13 (1H, м), 1,10 (3H, д, J=6,1 Гц).
39		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 348,1/2,040 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,85 (1H, с), 7,29 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,80 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,81-4,75 (1H, м), 4,43-4,20 (4H, м), 3,95 (1H, д, J=13,1 Гц), 3,77 (1H, дд, J=2,4, 7,3 Гц), 3,67 (1H, дд, J=2,7, 13,1 Гц), 3,46 (1H, дквд, J=1,8, 6,1, 12,3 Гц), 2,44 (1H, ддд, J=2,0, 6,7, 13,3 Гц), 1,22-1,11 (1H, м), 1,10 (3H, д, J=6,1 Гц).
40		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 350,1/2,073 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,96-4,85 (1H, м), 4,68-4,56 (2H, м), 4,51-4,23 (2H, м), 4,01 (1H, д, J=13,0 Гц), 3,87-3,80 (1H, м), 3,78-3,66 (2H, м), 3,41-3,35 (2H, м), 2,48-2,41 (1H, м), 1,37-1,24 (1H, м).

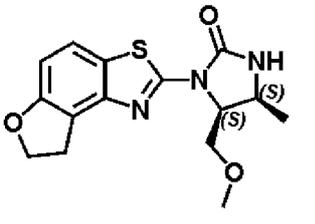
[Таблица 62-2]

41		ЖХ-МС [М+Н] <sup>+</sup> /Rt (мин): 366,1/2,023 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,91 (1Н, шир. с), 7,30 (1Н, д, J=8,6 Гц), 6,81 (1Н, д, J=8,6 Гц), 4,90-4,84 (1Н, м), 4,53-4,22 (6Н, м), 4,05-3,97 (1Н, м), 3,87-3,80 (1Н, м), 3,79-3,63 (2Н, м), 2,46-2,38 (1Н, м), 1,36-1,21 (1Н, м).
42		ЖХ-МС [М+Н] <sup>+</sup> /Rt (мин): 346,1/2,257 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,87 (1Н, с), 7,59 (1Н, д, J=8,4 Гц), 6,74 (1Н, д, J=8,4 Гц), 4,88-4,77 (1Н, м), 4,67-4,55 (2Н, м), 4,02-3,95 (1Н, м), 3,82-3,76 (1Н, м), 3,66 (1Н, дд, J=2,6, 13,1 Гц), 3,43-3,34 (2Н, м), 3,30-3,21 (1Н, м), 2,48-2,42 (1Н, м), 1,47-1,36 (2Н, м), 1,28-1,14 (1Н, м), 0,86 (3Н, т, J=7,4 Гц).
43		ЖХ-МС [М+Н] <sup>+</sup> /Rt (мин): 362,2/2,140 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,85 (1Н, с), 7,29 (1Н, д, J=8,6 Гц), 6,80 (1Н, д, J=8,6 Гц), 4,86-4,73 (1Н, м), 4,43-4,24 (4Н, м), 4,03-3,93 (1Н, м), 3,83-3,75 (1Н, м), 3,66 (1Н, дд, J=2,7, 13,1 Гц), 3,30-3,20 (1Н, м), 2,47-2,36 (1Н, м), 1,47-1,37 (2Н, м), 1,26-1,13 (1Н, м), 0,86 (3Н, т, J=7,4 Гц).

[0283] Пример 44

Соединение по примеру 44 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

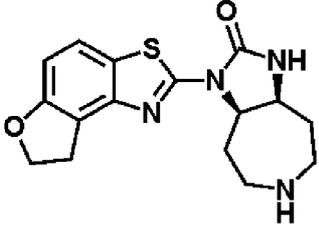
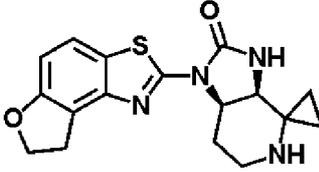
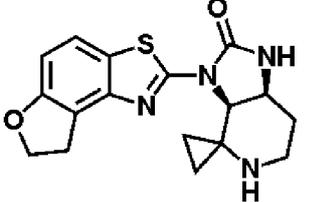
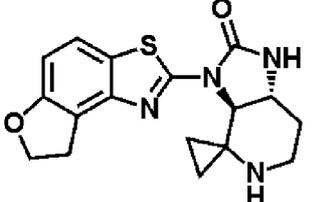
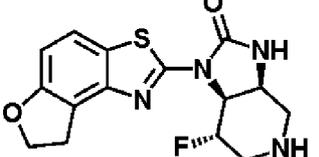
[Таблица 63]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
44		ЖХ-МС [М+Н] <sup>+</sup> /Rt (мин): 320,1/0,737 (способ В); <sup>1</sup> Н-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,46 (1Н, д, J=8,7 Гц), 6,76 (1Н, д, J=8,7 Гц), 4,89 (1Н, шир. с), 4,78-4,74 (1Н, м), 4,68-4,64 (2Н, м), 4,25-4,18 (1Н, м), 3,98 (1Н, дд, J=10,5, 6,4 Гц), 3,80 (1Н, дд, J=10,5, 2,1 Гц), 3,48-3,42 (2Н, м), 3,32 (3Н, с), 1,43 (3Н, д, J=6,4 Гц).

[0284] Примеры 45-66

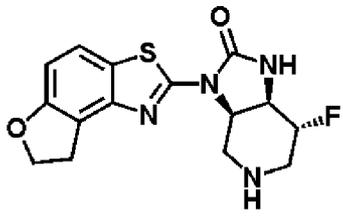
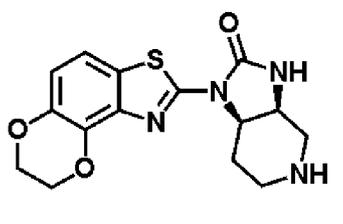
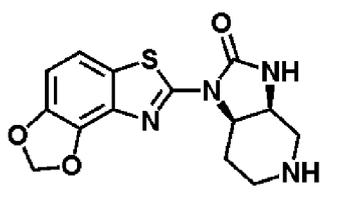
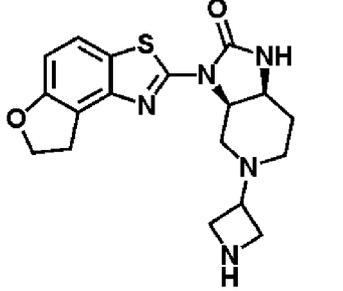
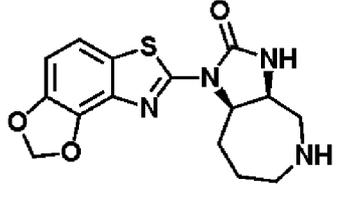
Соединения по примерам 45-66 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в примере 1.

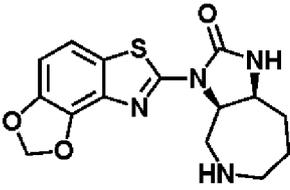
[Таблица 64-1]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
45		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 331,2/0,610 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>, 50°C) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,75 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,98-4,92 (1H, м), 4,86 (1H, шир. с), 4,68-4,61 (2H, м), 4,30-4,24 (1H, м), 3,47-3,41 (2H, м), 3,13-3,06 (1H, м), 3,04-2,98 (1H, м), 2,88-2,75 (2H, м), 2,51-2,44 (1H, м), 2,39-2,30 (1H, м), 2,11-2,04 (1H, м), 2,00-1,91 (1H, м).</p>
46		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 343,1/0,476 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,46 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,77 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,99 (1H, с), 4,93-4,85 (1H, м), 4,72-4,61 (2H, м), 3,45 (2H, т, J=8,6 Гц), 3,16 (1H, д, J=6,7 Гц), 3,05-2,99 (1H, м), 2,80-2,73 (1H, м), 2,64-2,56 (1H, м), 1,67-1,47 (2H, м), 0,86-0,73 (2H, м), 0,59-0,50 (2H, м).</p>
47		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 343,1/0,484 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,07 (1H, с), 4,66 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,61 (1H, д, J=8,3 Гц), 4,31-4,27 (1H, м), 3,42 (2H, т, J=8,8 Гц), 3,16-3,08 (1H, м), 3,02-2,96 (1H, м), 2,19-2,06 (1H, м), 1,81-1,74 (1H, м), 1,38-1,28 (1H, м), 0,82-0,77 (1H, м), 0,74-0,61 (2H, м).</p>
48		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 343,2/0,481 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,80 (1H, д, J=8,3 Гц), 5,22 (1H, с), 4,72-4,58 (2H, м), 4,36 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,78-3,70 (1H, м), 3,56-3,40 (2H, м), 3,17-3,11 (1H, м), 2,91-2,78 (1H, м), 2,13-2,06 (1H, м), 1,88-1,82 (1H, м), 1,80-1,68 (1H, м), 1,40-1,21 (1H, м), 0,76-0,66 (1H, м), 0,58-0,46 (2H, м).</p>
49		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 335,1/0,476 (способ В).  <math>^1H</math>-ЯМР (<math>DMSO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,68 (1H, с), 7,59 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,74 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,25-5,08 (1H, м), 4,85-4,74 (1H, м), 4,65-4,55 (2H, м), 3,83-3,78 (1H, м), 3,46-3,33 (2H, м), 3,20-3,10 (1H, м), 3,04-2,98</p>

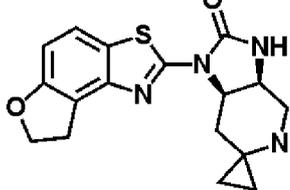
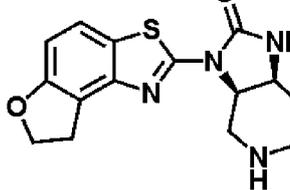
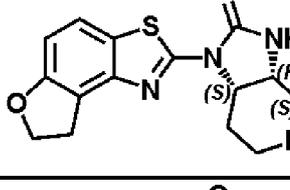
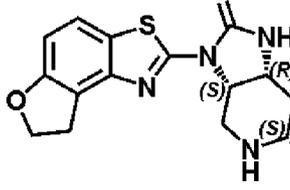
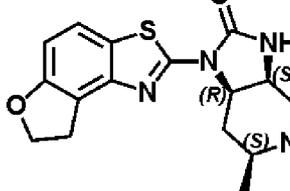
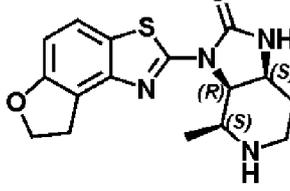
		(1H, м), 2,88-2,70 (2H, м), 2,05 (1H, шир. с).
--	--	--

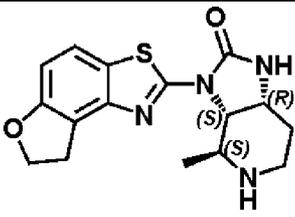
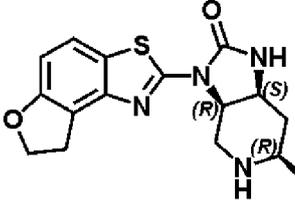
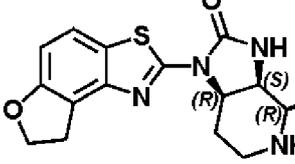
[Таблица 64-2]

50		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 335,1/0,444 (способ В). <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,02 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,73 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,81-4,58 (4H, м), 4,25-4,19 (1H, м), 3,50-3,42 (1H, м), 3,36 (2H, т, J=9,1 Гц), 3,03-2,95 (1H, м), 2,84-2,65 (2H, м).
51		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 333,1/0,443 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,71 (1H, с), 7,27 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,78 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,64-4,55 (1H, м), 4,37-4,26 (4H, м), 3,75-3,68 (1H, м), 2,97-2,90 (1H, м), 2,84-2,76 (2H, м), 2,46-2,40 (1H, м), 2,32-2,24 (1H, м), 1,59-1,50 (1H, м).
52		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 319,1/0,464 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,79 (1H, с), 7,34 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,09-6,07 (2H, м), 4,66-4,58 (1H, м), 3,77-3,72 (1H, м), 2,97-2,92 (1H, м), 2,85-2,76 (2H, м), 2,46-2,42 (1H, м), 2,31-2,06 (2H, м), 1,59-1,49 (1H, м).
53		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 372,3/0,547 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,76 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,73 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,65-4,56 (3H, м), 4,11-4,04 (1H, м), 4,00-3,94 (1H, м), 3,40-3,26 (2H, м), 3,21-3,08 (5H, м), 2,48-2,40 (1H, м), 2,17-2,04 (2H, м), 1,93-1,72 (2H, м).
54		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 333,2/0,576 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,83 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,89 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,08 (2H, с), 4,71-4,64 (1H, м), 4,05-3,97 (1H, м), 3,01-2,95 (1H, м), 2,80-2,57 (4H, м), 2,32-2,06 (2H, м), 1,62-1,36 (2H, м).

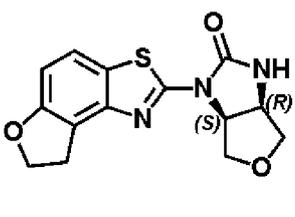
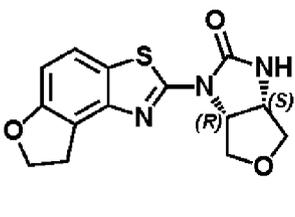
55		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 333,2/0,507 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,88 (1H, с), 7,32 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,89 (1H, д, $J=8,6$ Гц), 6,08-6,06 (2H, м), 4,62-4,57 (1H, м), 4,19-4,13 (1H, м), 3,17-3,04 (1H, м), 2,79-2,54 (3H, м), 1,89-1,65 (3H, м), 1,48-1,37 (1H, м).
----	---	---

[Таблица 64-3]

56		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 343,2/0,495 (способ В); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,80 (1H, шир. с), 7,56 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 6,71 (1H, д, $J=8,2$ Гц), 4,73 (1H, қ, $J=7,3$ Гц), 4,63-4,53 (2H, м), 3,77-3,75 (1H, м), 3,40-3,31 (2H, м), 2,97-2,93 (2H, м), 1,93-1,84 (2H, м), 0,50-0,32 (4H, м).
57		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 343,2/0,452 (способ В)
58		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,3/0,497 (способ В)
59		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,2/0,425 (способ В)
60		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,2/0,460 (способ В)
61		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,2/0,428 (способ В)

62		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,2/0,446 (способ В)
63		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,2/0,391 (способ В)
64		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 331,2/0,451 (способ В)

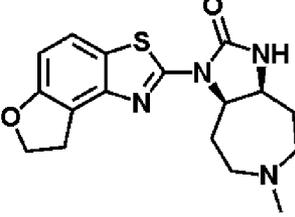
[Таблица 64-4]

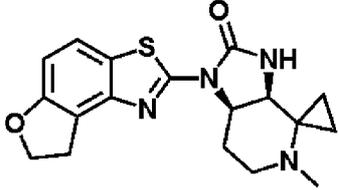
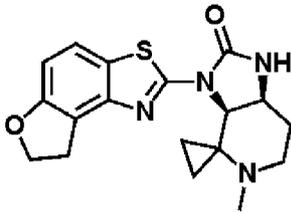
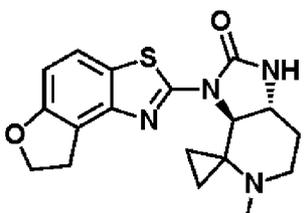
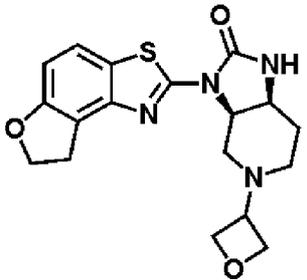
65		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 304,3/1,534 (способ D); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,08 (1H, дд, J=4,4, 8,3 Гц), 4,61 (2H, т, J=9,0 Гц), 4,40 (1H, дд, J=4,1, 8,3 Гц), 4,19 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,82 (1H, д, J=9,8 Гц), 3,71 (1H, дд, J=4,4, 10,4 Гц), 3,56 (1H, дд, J=4,1, 9,8 Гц), 3,36 (2H, т, J=9,0 Гц).
66		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 304,3/1,534 (способ D); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,14 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,08 (1H, дд, J=4,5, 8,3 Гц), 4,61 (2H, т, J=9,0 Гц), 4,40 (1H, дд, J=4,1, 8,3 Гц), 4,19 (1H, д, J=10,4 Гц), 3,82 (1H, д, J=9,8 Гц), 3,71 (1H, дд, J=4,5, 10,4 Гц), 3,56 (1H, дд, J=4,1, 9,8 Гц), 3,36 (2H, т, J=9,0 Гц).

[0285] Примеры 67-108

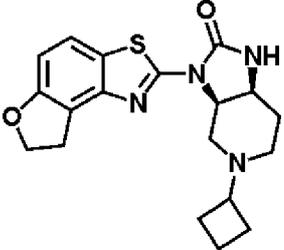
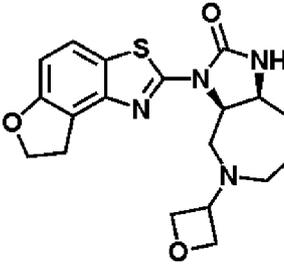
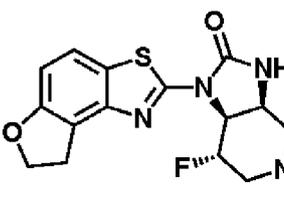
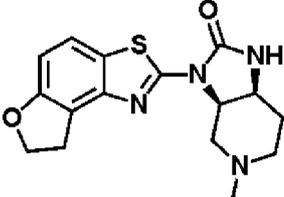
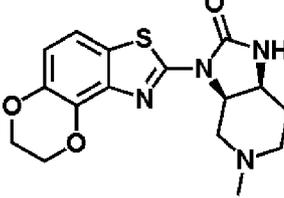
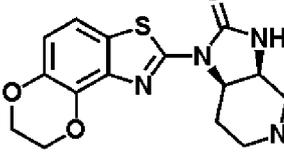
Соединения по примерам 67-108 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в примере 7 или примере 8.

[Таблица 65-1]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
67		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 345,3/0,549 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,90 (1H, с), 7,56 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,71 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,80-4,73 (1H, м), 4,64-4,54 (2H, м), 4,18-4,11 (1H, м), 3,34 (2H,

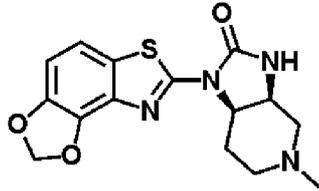
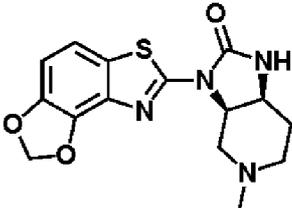
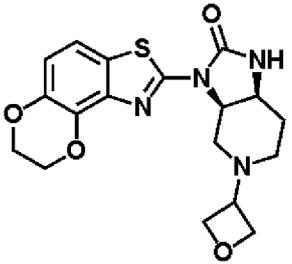
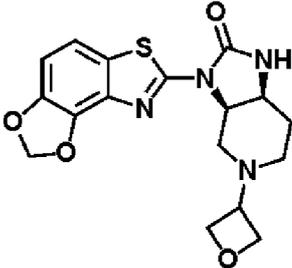
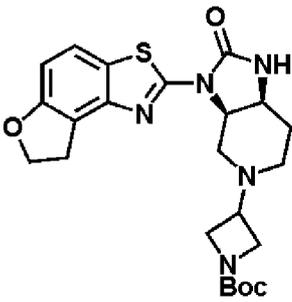
		т, J=8,9 Гц), 2,58-2,44 (2H, м), 2,42-2,32 (3H, м), 2,32-2,17 (1H, м), 2,20 (3H, с), 1,98-1,78 (2H, м).
68		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 357,1/0,489 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,46 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,97 (1H, с), 4,93-4,85 (1H, м), 4,72-4,62 (2H, м), 3,45 (2H, т, J=8,7 Гц), 3,16 (1H, д, J=7,3 Гц), 3,04-2,87 (2H, м), 2,54 (3H, с), 2,43-2,35 (1H, м), 2,07-1,97 (1H, м), 0,96-0,88 (1H, м), 0,76-0,71 (1H, м), 0,65-0,59 (1H, м), 0,52-0,47 (1H, м).
69		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 357,1/0,504 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,85 (1H, с), 4,69-4,62 (3H, м), 4,28-4,24 (1H, м), 3,46 (2H, т, J=8,9 Гц), 3,11-3,02 (1H, м), 2,98-2,91 (1H, м), 2,38 (3H, с), 2,37-2,30 (1H, м), 1,73-1,66 (1H, м), 1,37-1,22 (1H, м), 0,88-0,72 (2H, м), 0,65-0,59 (1H, м).
70		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 357,2/0,522 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,79 (1H, д, J=8,5 Гц), 5,19 (1H, с), 4,67 (2H, т, J=8,7 Гц), 4,56 (1H, д, J=11,0 Гц), 3,76-3,65 (1H, м), 3,56-3,42 (2H, м), 3,12-2,90 (2H, м), 2,69 (3H, с), 2,16-2,05 (1H, м), 1,89-1,83 (1H, м), 1,77-1,71 (1H, м), 0,78-0,69 (1H, м), 0,61-0,49 (2H, м).
71		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 373,2/0,516 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,89-4,83 (2H, м), 4,71-4,55 (6H, м), 4,13-4,07 (1H, м), 3,54-3,36 (4H, м), 2,57-2,54 (1H, м), 2,27-2,20 (1H, м), 2,16-2,04 (2H, м), 1,97-1,92 (1H, м).

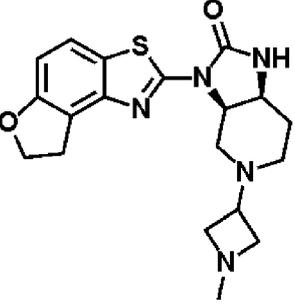
[Таблица 65-2]

72		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 371,1/0,506 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,74 (1H, с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,66-4,56 (3H, м), 3,97-3,94 (1H, м), 3,48-3,23 (3H, м), 2,78-2,68 (1H, м), 2,56-2,45 (1H, м), 2,07-1,68 (8H, м), 1,65-1,50 (2H, м).</p>
73		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 387,2/0,496 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,93 (1H, с), 7,56 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,71 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,74-4,67 (1H, м), 4,65-4,46 (5H, м), 4,27-4,21 (1H, м), 4,18-4,11 (1H, м), 3,71-3,64 (1H, м), 3,39-3,27 (2H, м), 3,26-3,17 (1H, м), 2,83-2,68 (1H, м), 2,53-2,40 (1H, м), 2,27-2,18 (1H, м), 2,00-1,89 (1H, м), 1,81-1,69 (2H, м), 1,53-1,45 (1H, м).</p>
74		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 349,1/0,471 (способ В). <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,83 (1H, с), 7,59 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 5,38-5,21 (1H, м), 4,76-4,65 (1H, м), 4,64-4,54 (2H, м), 4,04-3,99 (1H, м), 3,43-3,32 (2H, м), 3,04-2,94 (1H, м), 2,91-2,86 (1H, м), 2,43-2,27 (2H, м), 2,22 (3H, с).</p>
75		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 349,1/0,450 (способ В). <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,07 (1H, с), 7,59 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,95-4,74 (2H, м), 4,66-4,55 (2H, м), 4,23-4,17 (1H, м), 3,45-3,33 (2H, м), 3,32-3,26 (1H, м), 2,93-2,85 (1H, м), 2,43-2,34 (1H, м), 2,29-2,22 (1H, м), 2,24 (3H, с).</p>
76		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 347,1/0,440 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,71 (1H, с), 7,27 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,79 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,64-4,57 (1H, м), 4,39-4,27 (4H, м), 3,99-3,93 (1H, м), 3,33-3,24 (1H, м), 2,56-2,50 (1H, м), 2,16 (3H, с), 2,13-2,04 (1H, м), 1,94-1,76 (3H, м).</p>
77		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 347,1/0,456 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,82 (1H, с), 7,27 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,78 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,52-4,45 (1H, м), 4,38-4,23 (4H, м), 3,90-3,87 (1H, м), 2,76-2,71 (1H, м), 2,58-2,51 (1H, м), 2,38-2,25 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,04-1,95 (1H, м), 1,86-</p>

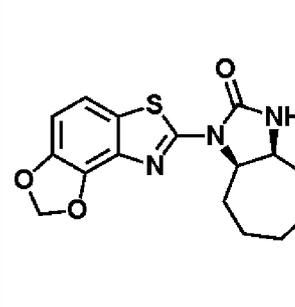
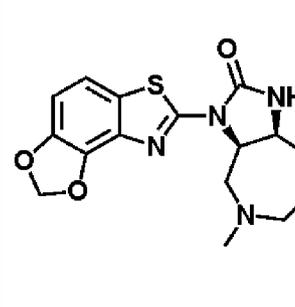
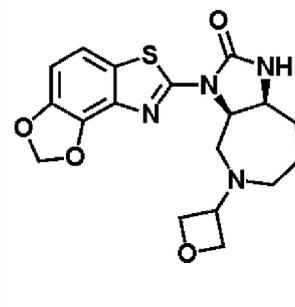
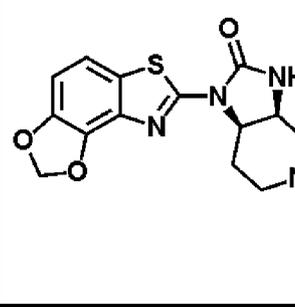
		1,75 (1H, м).
--	--	---------------

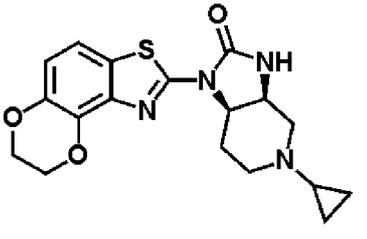
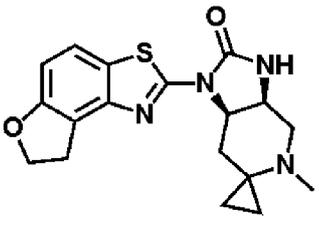
[Таблица 65-3]

78		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 333,1/0,428 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,90 (1H, с), 7,34 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,10-6,07 (2H, м), 4,55-4,47 (1H, м), 3,93-3,88 (1H, м), 2,78-2,72 (1H, м), 2,59-2,52 (1H, м), 2,37-2,25 (2H, м), 2,18 (3H, с), 2,03-1,96 (1H, м), 1,83-1,74 (1H, м).
79		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 333,1/0,440 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,79 (1H, с), 7,35 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,11-6,09 (2H, м), 4,66-4,59 (1H, м), 4,01-3,94 (1H, м), 3,30-3,24 (1H, м), 2,57-2,51 (1H, м), 2,17 (3H, с), 2,13-2,04 (1H, м), 1,97-1,77 (3H, м).
80		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 389,3/0,450 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,76 (1H, с), 7,27 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,78 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,66-4,60 (1H, м), 4,53-4,47 (2H, м), 4,40-4,25 (6H, м), 4,01-3,98 (1H, м), 3,52-3,46 (1H, м), 3,15-3,09 (1H, м), 2,50-2,48 (1H, м), 2,24-2,15 (2H, м), 1,96-1,76 (2H, м).
81		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 375,2/0,458 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,84 (1H, с), 7,34 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,91 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,11-6,08 (2H, м), 4,68-4,61 (1H, м), 4,54-4,48 (2H, м), 4,40-4,33 (2H, м), 4,03-4,00 (1H, м), 3,51-3,44 (1H, м), 3,16-3,11 (1H, м), 2,52-2,45 (1H, м), 2,21-2,12 (2H, м), 1,97-1,76 (2H, м).
82		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 472,3/0,723 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 4,99-4,80 (2H, м), 4,67 (2H, т, J=9,2 Гц), 4,14-4,06 (1H, м), 3,96-3,74 (4H, м), 3,53-3,38 (1H, м), 3,44 (2H, т, J=9,2 Гц), 3,16-3,05 (1H, м), 2,64-2,54 (1H, м), 2,29-1,90 (4H, м), 1,41 (9H, с).

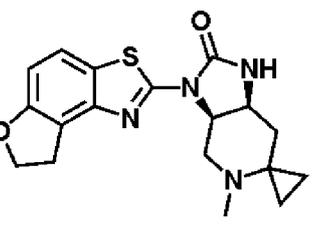
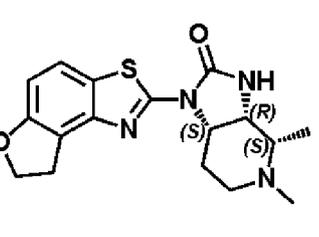
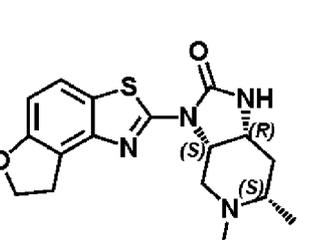
83		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 386,3/0,594 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,77 (1H, д, J=7,9 Гц), 5,03 (1H, с), 4,83-4,76 (1H, м), 4,71-4,62 (2H, м), 4,11-4,04 (1H, м), 3,95-3,84 (2H, м), 3,55-3,22 (6H, м), 2,60 (3H, с), 2,55-2,48 (1H, м), 2,36-2,25 (2H, м), 2,10-1,99 (1H, м), 1,97-1,89 (1H, м).
----	---	---

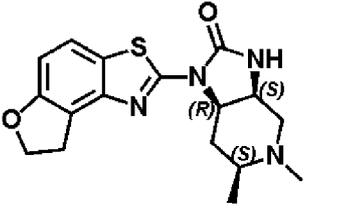
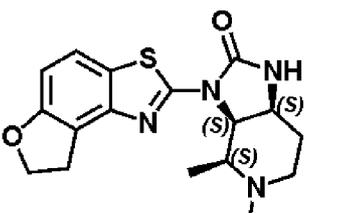
[Таблица 65-4]

84		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 347,2/0,589 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,86 (1H, с), 7,33 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,08 (2H, с), 4,68-4,61 (1H, м), 4,12-4,05 (1H, м), 2,70-2,63 (1H, м), 2,60-2,51 (2H, м), 2,39-2,26 (2H, м), 2,30 (3H, с), 2,09-1,96 (1H, м), 1,69-1,44 (2H, м).
85		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 347,2/0,536 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,90 (1H, с), 7,32 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,89 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,11-6,07 (2H, м), 4,68-4,63 (1H, м), 4,18-4,11 (1H, м), 3,24-3,15 (1H, м), 2,92-2,84 (1H, м), 2,47-2,36 (2H, м), 2,18 (3H, с), 1,88-1,69 (3H, м), 1,51-1,43 (1H, м).
86		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 389,2/0,562 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,95 (1H, с), 7,33 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,90 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,11-6,06 (2H, м), 4,71-4,66 (1H, м), 4,45-4,34 (3H, м), 4,21-4,16 (1H, м), 4,09-4,03 (1H, м), 3,67-3,60 (1H, м), 2,99-2,89 (2H, м), 2,35-2,26 (2H, м), 1,92-1,73 (3H, м), 1,55-1,45 (1H, м).
87		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 359,2/0,582 (способ А); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 7,85 (1H, с), 7,34 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,10-6,07 (2H, м), 4,57-4,50 (1H, м), 3,91-3,87 (1H, м), 2,98-2,89 (1H, м), 2,80-2,70 (1H, м), 2,61-2,53 (1H, м), 2,36-2,26 (2H, м), 1,75-1,65 (2H, м), 0,46-0,39 (2H, м), 0,35-0,24 (2H, м).

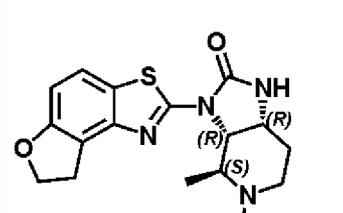
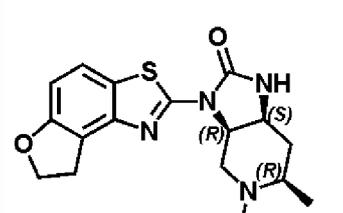
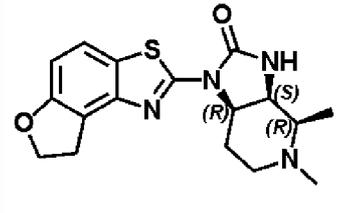
88		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 373,2/0,549 (способ А);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,77 (1H, с), 7,26 (1H, д, <math>J=8,6</math> Гц), 6,78 (1H, д, <math>J=8,6</math> Гц), 4,54-4,47 (1H, м), 4,37-4,26 (4H, м), 3,90-3,83 (1H, м), 2,96-2,89 (1H, м), 2,76-2,70 (1H, м), 2,59-2,53 (1H, м), 2,35-2,25 (2H, м), 1,75-1,65 (2H, м), 0,45-0,39 (2H, м), 0,34-0,23 (2H, м).</p>
89		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 357,1/0,507 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,94 (1H, шир. с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,74-4,67 (1H, м), 4,64-4,53 (2H, м), 3,83-3,80 (1H, м), 3,36-3,32 (2H, м), 3,01-2,89 (2H, м), 2,40 (3H, с), 2,16 (1H, м), 1,90-1,76 (1H, м), 0,58-0,30 (4H, м).</p>

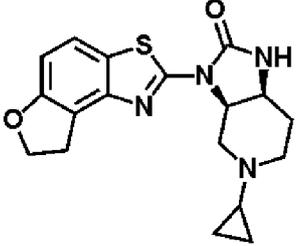
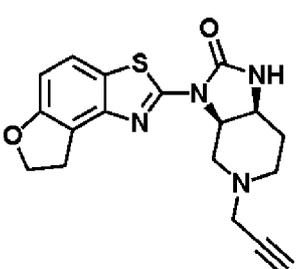
[Таблица 65-5]

90		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 357,2/0,462 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,83 (1H, шир. с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,81-4,72 (1H, м), 4,63-4,57 (2H, м), 4,08 (1H, м), 3,40-3,33 (2H, м), 2,87-2,81 (1H, м), 2,35-2,30 (1H, м), 2,34 (3H, с), 1,23-1,15 (1H, м), 0,58-0,28 (4H, м).</p>
91		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,450 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,86 (1H, шир. с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,73 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,62-4,55 (3H, м), 3,77 (1H, м), 3,36 (2H, т, <math>J=8,9</math> Гц), 2,67 (1H, д, <math>J=11,0</math> Гц), 2,41-2,36 (1H, м), 2,18-2,14 (1H, м), 2,06-2,04 (1H, м), 1,53-1,50 (1H, м), 1,13 (3H, д, <math>J=5,9</math> Гц).</p>
92		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,3/0,442 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=8,7</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,7</math> Гц), 4,95 (1H, шир. с), 4,70-4,58 (3H, м), 3,95 (1H, дд, <math>J=13,5, 7,1</math> Гц), 3,67 (1H, дд, <math>J=13,2, 5,0</math> Гц), 3,45 (2H, т, <math>J=8,7</math> Гц), 2,84 (1H, дд, <math>J=13,2, 4,6</math> Гц), 2,60-2,38 (1H, м), 2,30 (3H, с), 2,13-2,01 (1H, м), 1,68-1,62 (1H, м), 1,14 (3H, д, <math>J=6,6</math> Гц).</p>

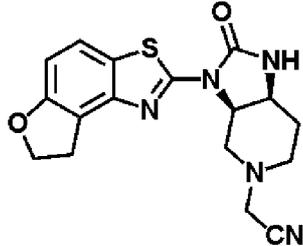
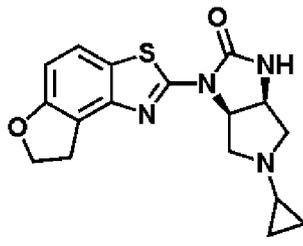
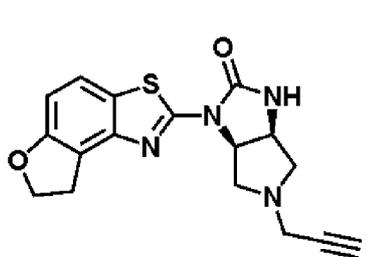
93		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,490 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,82 (1H, шир. с), 7,58 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,72(1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,69-4,55 (3H, м), 3,90 (1H, м), 3,45-3,34 (2H, м), 2,90 (1H, м), 2,37-2,30 (2H, м), 2,17 (3H, с), 2,15 (1H, с), 2,03-1,98 (1H, м), 1,40-1,32 (1H, м), 0,96 (3H, д, <math>J=6,7</math> Гц).</p>
94		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,481 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,46 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,91 (1H, т, <math>J=7,1</math> Гц), 4,72 (1H, шир. с), 4,68-4,61 (2H, м), 4,11 (1H, т, <math>J=6,2</math> Гц), 3,87-3,80 (1H, м), 3,49-3,42 (2H, м), 2,79-2,72 (1H, м), 2,42 (3H, с), 2,41-2,36 (1H, м), 2,15-2,05 (1H, м), 1,87-1,84 (1H, м), 0,89 (3H, д, <math>J=6,8</math> Гц).</p>

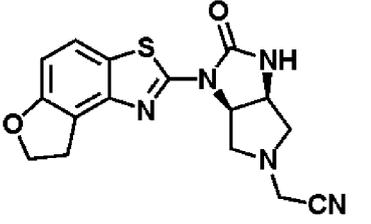
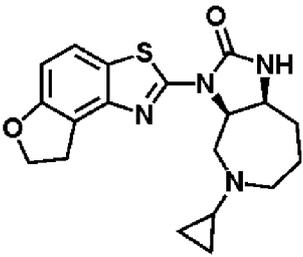
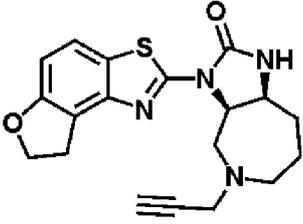
[Таблица 65-6]

95		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,2/0,474 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 5,30 (1H, шир. с), 4,84-4,77 (1H, м), 4,66 (2H, т, <math>J=8,7</math> Гц), 3,55-3,51 (1H, м), 3,47 (2H, т, <math>J=8,7</math> Гц), 3,38-3,33 (1H, м), 2,66-2,59 (1H, м), 2,47 (3H, с), 2,30-2,25 (1H, м), 2,18-2,10 (1H, м), 1,76-1,66 (1H, м), 1,59 (3H, д, <math>J=6,0</math> Гц).</p>
96		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,1/0,449 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 6,78 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 5,13 (1H, шир. с), 4,84-4,47 (3H, м), 3,95 (1H, дд, <math>J=12,8, 7,3</math> Гц), 3,70-3,61 (1H, м), 3,47-3,42 (2H, м), 2,84 (1H, дд, <math>J=13,5, 4,3</math> Гц), 2,60-2,38 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,12-2,02 (1H, м), 1,68-1,61 (1H, м), 1,14 (3H, д, <math>J=6,4</math> Гц).</p>
97		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 345,1/0,453 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 5,01 (1H, шир. с), 4,74-4,61 (3H, м), 3,81-3,79 (1H, м), 3,44 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 2,87-2,82 (1H, м), 2,65-2,59 (1H, м), 2,31 (3H, с), 2,30-2,25 (1H, м), 2,19-2,12 (1H, м), 1,82-1,71 (1H, м), 1,26 (3H, д, <math>J=6,9</math> Гц).</p>

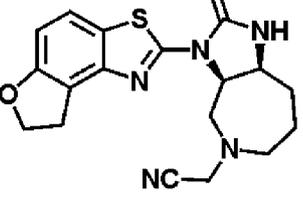
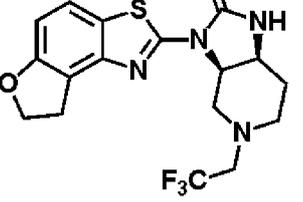
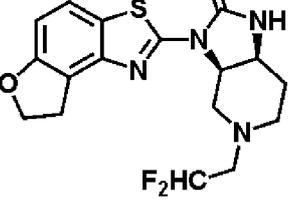
98		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 357,1/0,489 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,8</math> Гц), 4,81-4,74 (1H, м), 4,69-4,64 (3H, м), 4,05-4,00 (1H, м), 3,73-3,69 (1H, м), 3,45 (2H, т, <math>J=8,7</math> Гц), 2,85-2,81 (1H, м), 2,53-2,46 (1H, м), 2,39-2,29 (1H, м), 2,01-1,83 (2H, м), 1,69-1,61 (1H, м), 0,48-0,38 (4H, м).</p>
99		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 355,1/0,530 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,47 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,91-4,85 (1H, м), 4,74 (1H, шир. с), 4,68-4,62 (2H, м), 4,09-4,05 (1H, м), 3,59-3,51 (1H, м), 3,49-3,41 (3H, м), 3,37-3,35 (2H, м), 2,72-2,68 (1H, м), 2,57-2,51 (1H, м), 2,24-2,22 (1H, м), 2,13-2,03 (1H, м), 1,96-1,92 (1H, м).</p>

[Таблица 65-7]

100		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 356,1/0,681 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,46 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,78 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,90-4,82 (2H, м), 4,67 (2H, т, <math>J=8,2</math> Гц), 4,11-4,08 (1H, м), 3,59-3,43 (3H, м), 3,47-3,43 (2H, м), 2,71-2,66 (2H, м), 2,63-2,58 (1H, м), 2,15-2,03 (1H, м), 2,00-1,94 (1H, м).</p>
101		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 343,1/0,502 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,00 (1H, шир. с), 7,56 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,95-4,89 (1H, м), 4,62-4,57 (2H, м), 4,26-4,22 (1H, м), 3,39-3,22 (4H, м), 2,86 (1H, д, <math>J=10,1</math> Гц), 2,68-2,64 (1H, м), 2,53-2,49 (1H, м), 1,65-1,60 (1H, м), 0,44-0,23 (4H, м).</p>
102		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 341,1/0,544 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,06 (1H, с), 7,57 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,72 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 4,97-4,92 (1H, м), 4,62-4,57 (2H, м), 4,29-4,25 (1H, м), 3,43-3,42 (2H, м), 3,36 (2H, т, <math>J=8,9</math> Гц), 3,26-3,21 (1H, м), 3,16 (1H, т, <math>J=2,3</math> Гц), 2,83-2,81 (1H, м), 2,58-2,54 (1H, м), 2,46-2,41 (1H, м).</p>

103		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 342,1/0,656 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,11 (1H, с), 7,58 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 6,73 (1H, д, <math>J=8,2</math> Гц), 5,01-4,97 (1H, м), 4,61-4,57 (2H, м), 4,34-4,31 (1H, м), 3,96-3,85 (2H, м), 3,39-3,31 (3H, м), 2,88 (1H, д, <math>J=10,1</math> Гц), 2,60-2,55 (1H, м), 2,51-2,44 (1H, м).</p>
104		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 371,2/0,525 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,46 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,82-4,77 (2H, м), 4,67 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 4,21-4,10 (1H, м), 3,69-3,64 (1H, м), 3,47 (2H, т, <math>J=8,5</math> Гц), 3,01-2,96 (2H, м), 2,60-2,56 (1H, м), 2,05-1,46 (5H, м), 0,65-0,32 (4H, м).</p>
105		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 369,3/0,528 (способ В);  <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,79 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 5,89-5,78 (1H, м), 5,09-5,00 (1H, м), 4,67 (2H, т, <math>J=10,4</math> Гц), 4,54-4,40 (2H, м), 4,03-3,92 (2H, м), 3,64-3,52 (1H, м), 3,50-3,37 (3H, м), 3,28-3,18 (1H, м), 2,47-1,82 (5H, м).</p>

[Таблица 65-8]

106		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 370,2/0,731 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,46 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,86-4,78 (2H, м), 4,67 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 4,28-4,24 (1H, м), 3,65-3,58 (1H, м), 3,53-3,36 (4H, м), 3,19-3,16 (1H, м), 2,72-2,71 (2H, м), 1,90-1,74 (4H, м).</p>
107		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 399,2/0,881 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=7,3</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,89-4,83 (1H, м), 4,70-4,63 (3H, м), 4,10-4,06 (1H, м), 3,70-3,67 (1H, м), 3,45 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 3,08-2,99 (2H, м), 2,86-2,59 (3H, м), 2,14-1,88 (2H, м).</p>
108		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 381,1/0,730 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (CDCl<math>_3</math>) <math>\delta</math>: 7,45 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,05-5,77 (1H, м), 4,92-4,78 (2H, м), 4,67 (2H, т, <math>J=9,2</math> Гц), 4,09-4,05 (1H, м), 3,68-3,65 (1H, м), 3,45 (2H, т, <math>J=9,2</math> Гц), 2,84-2,77 (3H, м), 2,63-2,50 (2H, м), 2,21-</p>

		2,04 (1H, м), 1,94-1,90 (1H, м).
--	--	----------------------------------

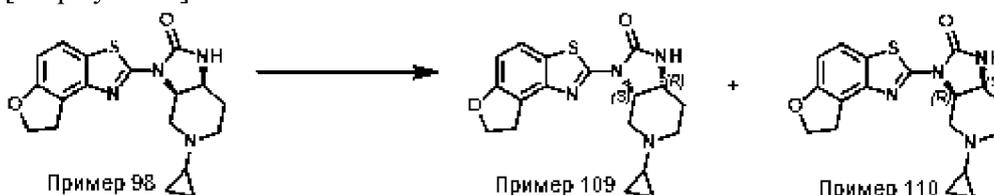
[0286] Пример 109

(3aS,7aR)-5-Циклопропил-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

Пример 110

(3aR,7aS)-5-Циклопропил-3-(7,8-дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 73]



Соединение по примеру 98 (12,0 мг) подвергали оптическому фракционированию в следующих условиях с получением указанного в заголовке соединения (пример 109: 1,5 мг - первый пик: 9,40 мин, пример 110: 1,1 мг - второй пик: 10,8 мин).

Колонка: CHIRALPAK (R) IG; растворители: жидкость А: хлороформ, жидкость В: метанол, жидкость С: диэтиламин; состояние подвижной фазы: А/В/С=99/1/0,002; скорость потока: 7 мл/мин; УФ детекция: 280 нм; температура колонки: 40°C

[Таблица 66]

Пример	Данные о физических свойствах
109	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 357,2/0,515 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,2 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,82-4,62 (4H, м), 4,07-4,01 (1H, м), 3,76-3,65 (1H, м), 3,56-3,42 (2H, м), 2,87-2,78 (1H, м), 2,55-2,33 (2H, м), 2,02-1,84 (2H, м), 1,67-1,60 (1H, м), 0,48-0,35 (4H, м).
110	ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 357,1/0,513 (способ В); <sup>1</sup> H-ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 7,45 (1H, д, J=8,5 Гц), 6,76 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,83-4,62 (4H, м), 4,07-4,00 (1H, м), 3,75-3,68 (1H, м), 3,57-3,42 (2H, м), 2,88-2,79 (1H, м), 2,56-2,32 (2H, м), 2,02-1,84 (2H, м), 1,68-1,61 (1H, м), 0,49-0,36 (4H, м).

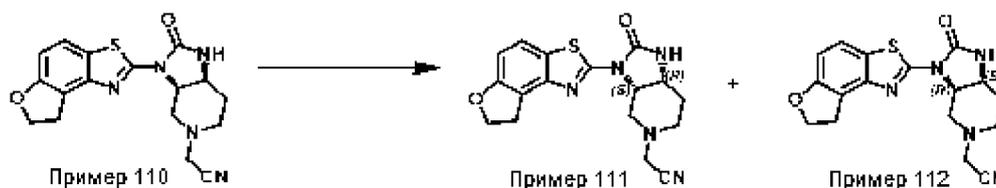
[0287] Пример 111

[(3aS,7aR)-3-(7,8-Дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5Н-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил

Пример 112

[(3aR,7aS)-3-(7,8-Дигидрофууро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5Н-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил

[Формула 74]



Соединение по примеру 100 (30,0 мг) подвергали оптическому фракционированию в следующих условиях с получением указанного в заголовке соединения (пример 111: 13,8 мг - первый пик: 13,0 мин, пример 112: 12,2 мг - второй пик: 14,5 мин).

Колонка: CHIRALPAK (R) IC; растворители: жидкость А: хлороформ, жидкость В: метанол, жидкость С: диэтиламин; состояние подвижной фазы: А/В/С=98/1/0,001; скорость потока: 10 мл/мин; УФ детекция: 254 нм; температура колонки: 40°C.

[Таблица 67]

Пример	Данные о физических свойствах
111	ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 356,2/0,755 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,81 (1H, с), 7,59 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,74 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 4,75-4,68 (1H, м), 4,66-4,56 (2H, м), 4,03-3,98 (1H, м), 3,78 (2H, с), 3,43-3,34 (3H, м), 2,66-2,59 (1H, м), 2,42-2,35 (1H, м), 2,22 (1H, дд, $J=8,9, 11,3$ Гц), 1,98-1,81 (2H, м).
112	ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 356,2/0,755 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,81 (1H, с), 7,59 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,74 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 4,75-4,68 (1H, м), 4,66-4,56 (2H, м), 4,03-3,98 (1H, м), 3,78 (2H, с), 3,43-3,34 (3H, м), 2,66-2,59 (1H, м), 2,42-2,35 (1H, м), 2,22 (1H, дд, $J=9,2, 11,0$ Гц), 1,98-1,81 (2H, м).

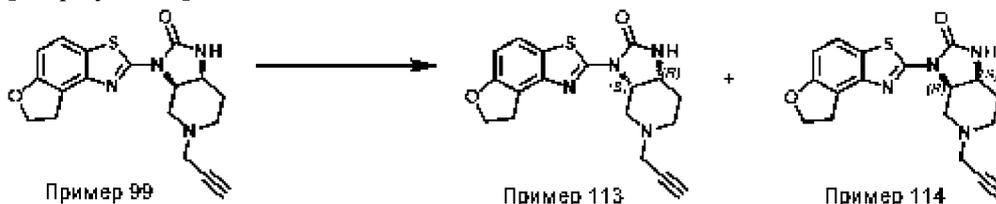
[0288] Пример 113

(3aS,7aR)-3-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

Пример 114

(3aR,7aS)-3-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он

[Формула 75]



Соединение по примеру 99 (30,0 мг) подвергали оптическому фракционированию в следующих условиях с получением указанного в заголовке соединения (пример 113: 15,4 мг - первый пик: 10,2 мин, пример 114: 13,7 мг - второй пик: 11,3 мин).

Колонка: CHIRALPAK (R) IC; растворители: жидкость А: хлороформ, жидкость В: метанол, жидкость С: диэтиламин; состояние подвижной фазы: А/В/С=99/1/0,001; скорость потока: 10 мл/мин; УФ детекция: 254 нм; температура колонки: 40°C

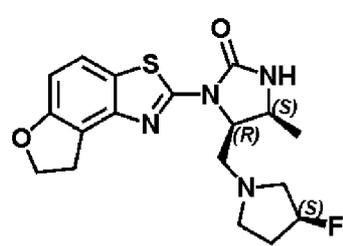
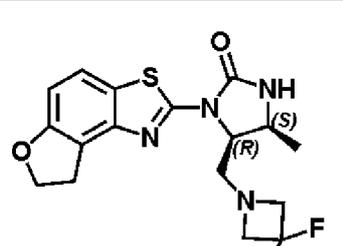
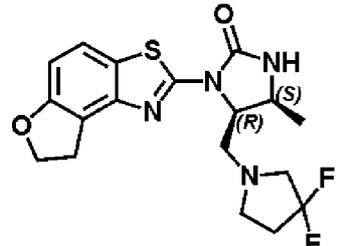
[Таблица 68]

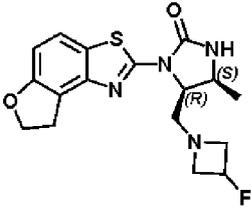
Пример	Данные о физических свойствах
113	ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 355,2/0,608 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,76 (1H, с), 7,58 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,73 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 4,70-4,56 (3H, м), 4,01-3,95 (1H, м), 3,41-3,35 (3H, м), 3,32-3,30 (2H, м), 3,14 (1H, т, $J=2,1$ Гц), 2,62-2,55 (1H, м), 2,38-2,30 (1H, м), 2,17 (1H, дд, $J=9,2, 11,6$ Гц), 1,94-1,79 (2H, м).
114	ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 355,2/0,610 (способ А); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,76 (1H, с), 7,58 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 6,73 (1H, д, $J=8,5$ Гц), 4,70-4,56 (3H, м), 4,01-3,95 (1H, м), 3,41-3,35 (3H, м), 3,32 (2H, д, $J=2,1$ Гц), 3,14 (1H, т, $J=2,1$ Гц), 2,62-2,55 (1H, м), 2,38-2,30 (1H, м), 2,17 (1H, дд, $J=9,2, 11,6$ Гц), 1,94-1,79 (2H, м).

[0289] Примеры 115-118

Соединения по примерам 115-118 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в примере 19.

[Таблица 69]

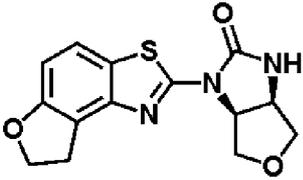
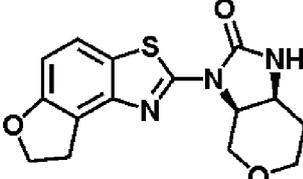
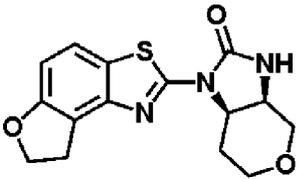
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
115		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 377,2/0,491 (способ В); $^1H$ -ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 7,46 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,76 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 5,21-5,07 (1H, м), 4,81-4,73 (2H, м), 4,67 (2H, т, $J=8,8$ Гц), 4,28-4,19 (1H, м), 3,51-3,35 (2H, м), 3,15-3,04 (2H, м), 2,96-2,75 (3H, м), 2,61-2,54 (1H, м), 2,18-1,93 (2H, м), 1,46 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
116		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 381,2/0,652 (способ В); $^1H$ -ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 7,48 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,78 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,85 (1H, шир. с), 4,69 (2H, т, $J=7,9$ Гц), 4,59-4,50 (2H, м), 4,29-4,21 (1H, м), 4,03-3,63 (3H, м), 3,47-3,42 (2H, м), 3,33-3,05 (2H, м), 1,47 (3H, д, $J=6,7$ Гц).
117		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 395,2/0,685 (способ В); $^1H$ -ЯМР (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 7,46 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 6,78 (1H, д, $J=8,8$ Гц), 4,87 (1H, шир. с), 4,79-4,65 (4H, м), 4,34-4,21 (1H, м), 3,46-3,40 (2H, м), 3,32-2,81 (5H, м), 2,38-2,20 (2H, м), 1,47 (3H, д, $J=7,0$ Гц).

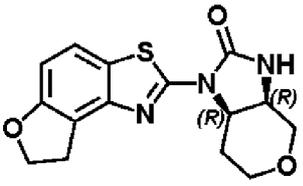
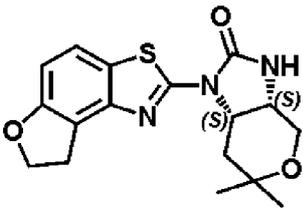
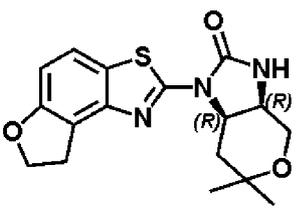
118		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 363,1/0,490 (способ В); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>CDCl_3</math>) <math>\delta</math>: 7,46 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,77 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 5,13-4,98 (1H, м), 4,86 (1H, шир. с), 4,68 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 4,59-4,54 (1H, м), 4,22-4,16 (1H, м), 3,78-3,62 (2H, м), 3,55-3,34 (3H, м), 3,21-3,02 (2H, м), 2,92-2,88 (1H, м), 1,42 (3H, д, <math>J=6,7</math> Гц).</p>
-----	---	---

[0290] Примеры 119-124

Соединения по примерам 119-124 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в примере 21.

[Таблица 70]

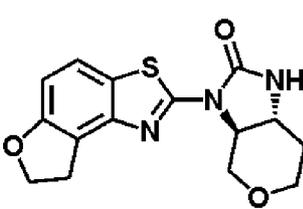
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
119		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 304,0/2,907 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,15 (1H, с), 7,60 (1H, тд, <math>J=0,8, 8,4</math> Гц), 6,75 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 5,08 (1H, дд, <math>J=4,4, 8,3</math> Гц), 4,65-4,54 (2H, м), 4,40 (1H, дд, <math>J=4,1, 8,3</math> Гц), 4,19 (1H, д, <math>J=10,4</math> Гц), 3,82 (1H, д, <math>J=10,0</math> Гц), 3,70 (1H, дд, <math>J=4,7, 10,4</math> Гц), 3,56 (1H, дд, <math>J=4,1, 10,0</math> Гц), 3,41-3,26 (2H, м).</p>
120		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 318,2/1,43 (способ Е); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,90 (1H, с), 7,61-7,57 (1H, м), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,70-4,55 (3H, м), 4,21-4,10 (2H, м), 3,77-3,67 (2H, м), 3,65-3,56 (1H, м), 3,41-3,34 (2H, м), 2,07-1,95 (1H, м), 1,76-1,68 (1H, м).</p>
121		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 318,2/1,38 (способ Е); <math>^1H</math>-ЯМР (<math>DMCO-d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,90 (1H, с), 7,59 (1H, дд, <math>J=0,9, 8,4</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,84-4,74 (1H, м), 4,68-4,54 (2H, м), 3,87-3,72 (3H, м), 3,71-3,62 (1H, м), 3,50-3,27 (3H, м), 2,43-2,31 (1H, м), 1,85-1,70 (1H, м).</p>

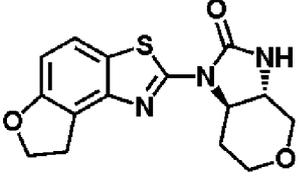
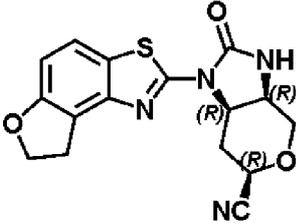
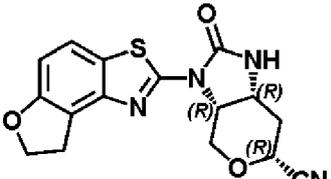
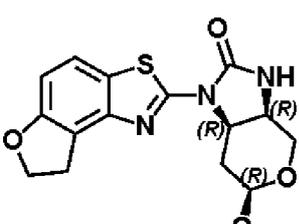
122		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 318,2/1,57 (способ E);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,91 (1H, с), 7,60 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,84-4,74 (1H, м), 4,61 (1H, тд, <math>J=2,8, 8,8</math> Гц), 3,87-3,69 (3H, м), 3,66 (1H, дд, <math>J=3,1, 13,2</math> Гц), 3,53-3,29 (3H, м), 2,43-2,31 (1H, м), 1,83-1,72 (1H, м).</p>
123		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 346,2/2,157 (способ C);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,91 (1H, с), 7,58 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,73 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,93-4,77 (1H, м), 4,68-4,52 (2H, м), 3,92-3,89 (1H, м), 3,75 (1H, дд, <math>J=3,1, 12,9</math> Гц), 3,55 (1H, дд, <math>J=2,6, 12,9</math> Гц), 3,38 (1H, т, <math>J=9,2</math> Гц), 2,16-2,04 (2H, м), 1,19 (3H, с), 1,04 (3H, с).</p>
124		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 346,1/2,157 (способ C);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,92 (1H, с), 7,62-7,55 (1H, м), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,88-4,83 (1H, м), 4,69-4,50 (2H, м), 3,92-3,89 (1H, м), 3,75 (1H, дд, <math>J=3,2, 12,9</math> Гц), 3,55 (1H, дд, <math>J=2,6, 12,9</math> Гц), 3,38 (1H, т, <math>J=9,2</math> Гц), 2,16-2,04 (2H, м), 1,19 (3H, с), 1,04 (3H, с).</p>

[0291] Примеры 125-140

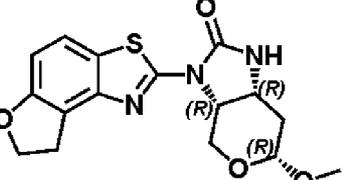
Соединения по примерам 125-140 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

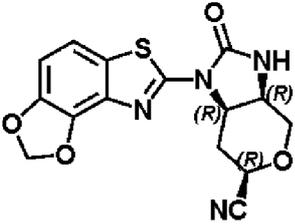
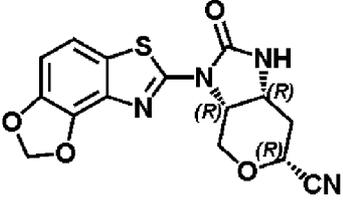
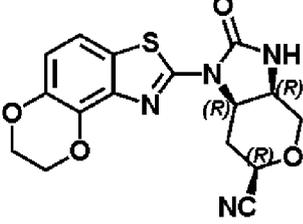
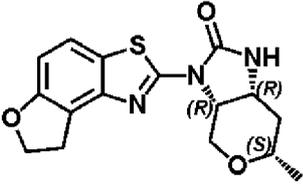
[Таблица 71-1]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
125		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 318,2/1,69 (способ E);  <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,07 (1H, с), 7,65-7,59 (1H, м), 6,77 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 5,10-5,03 (1H, м), 4,66-4,57 (2H, м), 4,04-3,97 (1H, м), 3,79-3,65 (2H, м), 3,64-3,46 (2H, м), 3,38 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 2,00-1,92 (1H, м), 1,85-1,72 (1H, м).</p>

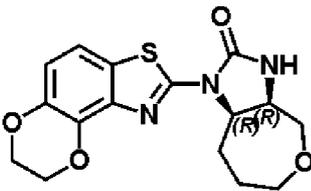
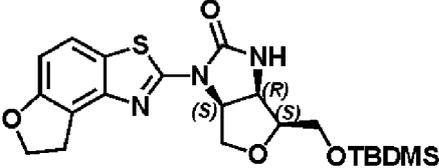
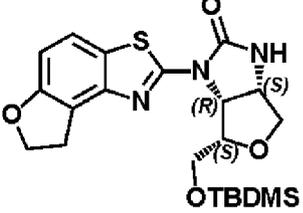
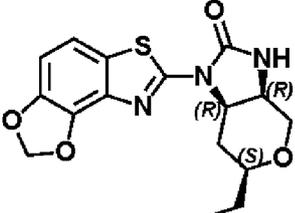
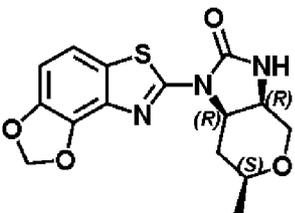
126		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 318,2/1,64 (способ E); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,87 (1H, с), 7,65-7,59 (1H, м), 6,77 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,64-4,57 (2H, м), 4,11-4,00 (2H, м), 3,98-3,89 (1H, м), 3,53-3,41 (2H, м), 3,36 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 3,07-2,96 (1H, м), 2,09-1,96 (1H, м).</p>
127		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 343,1/2,023 (способ C); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,02 (1H, с), 7,61 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,76 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,97-4,83 (2H, м), 4,62 (1H, ддд, <math>J=3,5, 8,0, 9,3</math> Гц), 3,96 (1H, дд, <math>J=2,5, 8,5</math> Гц), 3,82 (2H, д, <math>J=2,4</math> Гц), 3,46-3,33 (2H, м), 2,77-2,63 (1H, м), 2,32 (1H, тд, <math>J=7,4, 14,5</math> Гц).</p>
128		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 343,1/2,057 (способ C); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,15 (1H, с), 7,61 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,75 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 5,08 (1H, дд, <math>J=3,8, 6,8</math> Гц), 4,74 (1H, тд, <math>J=4,8, 8,6</math> Гц), 4,67-4,55 (2H, м), 4,27-4,08 (3H, м), 3,44-3,31 (2H, м), 2,45-2,24 (1H, м), 2,21-1,99 (1H, м).</p>
129		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 348,1/1,49 (способ E); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,94 (1H, с), 7,59 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,78 (1H, тдд, <math>J=2,7, 5,3, 8,8</math> Гц), 3,86-3,71 (2H, м), 3,38 (1H, дт, <math>J=4,9, 8,6</math> Гц), 3,30 (3H, с), 2,65 (1H, ддд, <math>J=3,7, 5,9, 13,7</math> Гц), 1,71 (1H, ддд, <math>J=8,0, 9,5, 13,7</math> Гц).</p>

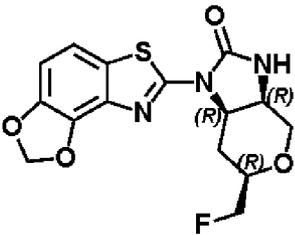
[Таблица 71-2]

130		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 348,1/1,80 (способ E); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,94 (1H, с), 7,59 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,78 (1H, тдд, <math>J=2,7, 5,3, 8,8</math> Гц), 3,86-3,71 (2H, м), 3,38 (1H, дт, <math>J=4,9, 8,6</math> Гц), 3,30 (3H, с), 2,65 (1H, ддд, <math>J=3,7, 5,9, 13,7</math> Гц), 1,71 (1H, ддд,</p>
-----	---	--

		J=8,0, 9,5, 13,7 Гц).
131		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 345,1/2,023 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,08 (1H, с), 7,38 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,17-6,02 (2H, м), 4,99-4,78 (2H, м), 3,99 (1H, дд, J=2,7, 8,7 Гц), 3,84 (1H, дд, J=2,7, 13,0 Гц), 3,78 (1H, дд, J=2,3, 13,0 Гц), 2,72-2,61 (1H, м), 2,44-2,35 (1H, м).
132		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 345,1/2,023 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,20 (1H, с), 7,38 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,94 (1H, д, J=8,3 Гц), 6,18-6,01 (2H, м), 5,08 (1H, дд, J=3,6, 7,0 Гц), 4,73 (1H, тд, J=4,5, 8,9 Гц), 4,22 (1H, дд, J=4,3, 9,0 Гц), 4,12 (1H, д, J=4,5), 2,46-2,34 (1H, м), 2,05 (1H, тд, J=3,9, 15,2 Гц).
133		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 359,1/1,973 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,00 (1H, с), 7,30 (1H, д, J=8,6 Гц), 6,81 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,96-4,80 (2H, м), 4,43-4,24 (4H, м), 4,02-3,92 (1H, м), 3,83 (1H, дд, J=2,8, 13,0 Гц), 3,78 (1H, дд, J=2,4, 13,0 Гц), 2,67 (1H, тд, J=5,1, 14,2 Гц), 2,40 (1H, тд, J=6,8, 14,2 Гц).
134		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 332,1/2,124 (способ С); <sup>1</sup> Н-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,09 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,4 Гц), 4,99 (1H, дд, J=2,3, 13,1 Гц), 4,61 (2H, т, J=8,8 Гц), 4,38 (1H, тд, J=2,7, 8,0 Гц), 3,98 (1H, дт, J=6,0, 8,4 Гц), 3,81 (1H, дд, J=3,2, 13,1 Гц), 3,59 (1H, ддд, J=3,6, 6,4, 9,7 Гц), 3,37 (2H, дт, J=3,0, 8,7 Гц), 2,04 (1H, ддд, J=3,6, 5,9, 13,7 Гц), 1,35-1,21 (1H, м), 1,13 (3H, д, J=6,2 Гц).

[Таблица 71-3]

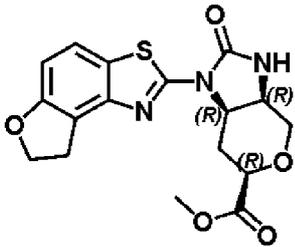
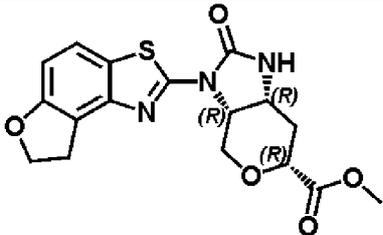
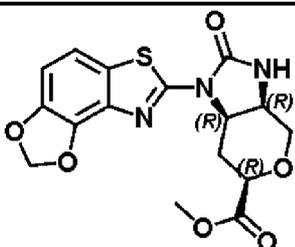
135		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 348,1/2,023 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,89 (1H, с), 7,28 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 6,79 (1H, д, <math>J=8,5</math> Гц), 4,78 (1H, ддд, <math>J=2,7, 7,4, 9,9</math> Гц), 4,43-4,25 (4H, м), 4,12-4,02 (1H, м), 3,73-3,69 (2H, м), 3,69-3,64 (1H, м), 3,52 (1H, дт, <math>J=5,5, 11,6</math> Гц), 2,61-2,56 (1H, м), 2,27-2,19 (1H, м), 1,61-1,50 (2H, м).</p>
136		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 448,2/2,773 (способ С)</p>
137		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 448,2/2,690 (способ С)</p>
138		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 348,1/2,223 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,92 (1H, с), 7,36 (1H, д, <math>J=8,3</math> Гц), 6,92 (1H, д, <math>J=8,3</math> Гц), 6,15-6,06 (2H, м), 4,86-4,76 (1H, м), 4,03-3,93 (1H, м), 3,84-3,76 (1H, м), 3,70-3,62 (1H, м), 3,29-3,21 (1H, м), 2,47-2,38 (1H, м), 1,48-1,37 (2H, м), 1,28-1,13 (1H, м), 0,86 (3H, т, <math>J=7,4</math> Гц).</p>
139		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 334,1/2,107 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,92 (1H, с), 7,36 (1H, д, <math>J=8,3</math> Гц), 6,93 (1H, д, <math>J=8,3</math> Гц), 6,11 (1H, д, <math>J=1,1</math> Гц), 6,09 (1H, д, <math>J=1,1</math> Гц), 4,83-4,77 (1H, м), 3,99-3,89 (1H, м), 3,79 (1H, д, <math>J=7,2</math> Гц), 3,67 (1H, дд, <math>J=2,7, 13,2</math> Гц), 3,49-3,42 (1H, м), 2,47-2,42 (1H, м), 1,23-1,14 (1H, м), 1,10 (3H, т, <math>J=6,1</math> Гц).</p>

140		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 352,1/2,073 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,97 (с, 1H), 7,37 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,93 (д, $J=8,3$ Гц, 1H), 6,11 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 6,09 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 4,88 (дт, $J=9,8, 6,9$ Гц, 1H), 4,54-4,16 (м, 2H), 4,06-3,92 (м, 1H), 3,85 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 3,79-3,60 (м, 2H), 2,43 (ддд, $J=13,3, 6,7, 2,3$ Гц, 1H), 1,40-1,19 (м, 1H).
-----	---	---

[0292] Примеры 141-143

Соединения по примерам 141-143 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 70.

[Таблица 72]

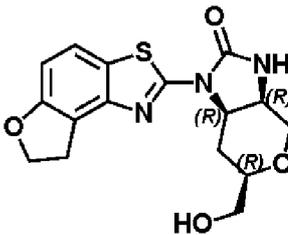
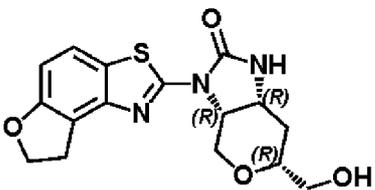
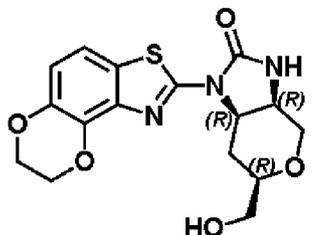
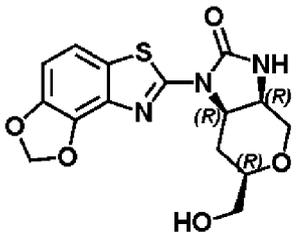
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
141		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 376,1/2,006 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,96 (1H, с), 7,60 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,75 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,92 (1H, қ, $J=7,7$ Гц), 4,66-4,53 (2H, м), 4,28 (1H, дд, $J=3,5, 10,2$ Гц), 3,95 (1H, дд, $J=1,6, 13,0$ Гц), 3,91-3,84 (1H, м), 3,78 (1H, дд, $J=2,7, 13,0$ Гц), 3,55 (3H, с), 3,43-3,34 (2H, м), 2,69 (1H, ддд, $J=3,6, 6,0, 13,6$ Гц), 1,87-1,67 (1H, м).
142		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 376,1/2,007 (способ С)
143		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 378,1/2,006 (способ С)

[0293] Примеры 144-147

Соединения по примерам 144-147 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 72.

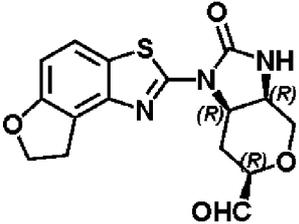
[Таблица 73]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
--------	----------------------	-------------------------------

144		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 348,2/1,856 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,90 (1H, с), 7,60 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,85 (1H, тд, <math>J=6,8, 9,7</math> Гц), 4,70 (1H, т, <math>J=5,6</math> Гц), 4,66-4,53 (2H, м), 3,98 (1H, д, <math>J=13,1</math> Гц), 3,80 (1H, д, <math>J=7,2</math> Гц), 3,68 (1H, дд, <math>J=2,7, 13,0</math> Гц), 3,45-3,33 (5H, м), 2,63-2,40 (1H, м), 1,33-1,15 (1H, м).</p>
145		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 348,1/1,873 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 8,08 (1H, с), 7,60 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,75 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,70 (1H, т, <math>J=5,8</math> Гц), 4,61 (2H, т, <math>J=8,8</math> Гц), 4,46 (1H, тд, <math>J=3,2, 8,4</math> Гц), 4,04 (2H, дт, <math>J=5,7, 8,2</math> Гц), 3,88 (1H, дд, <math>J=3,5, 12,9</math> Гц), 3,54 (1H, тд, <math>J=4,8, 9,6</math> Гц), 3,49-3,26 (4H, м), 1,99 (1H, ддд, <math>J=4,3, 5,8, 13,9</math> Гц), 1,43 (1H, тд, <math>J=8,8, 13,9</math> Гц).</p>
146		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 364,1/1,840 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,87 (1H, с), 7,29 (1H, д, <math>J=8,6</math> Гц), 6,80 (1H, д, <math>J=8,6</math> Гц), 4,81 (1H, тд, <math>J=6,8, 9,9</math> Гц), 4,76-4,66 (1H, м), 4,42-4,23 (4H, м), 4,02-3,90 (1H, м), 3,80 (1H, д, <math>J=7,4</math> Гц), 3,68 (1H, дд, <math>J=2,8, 13,0</math> Гц), 3,46-3,24 (3H, м), 2,50-2,40 (1H, м), 1,30-1,15 (1H, м).</p>
147		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 350,1/1,890 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,95 (1H, с), 7,37 (1H, дд, <math>J=1,9, 8,3</math> Гц), 6,93 (1H, дд, <math>J=1,9, 8,3</math> Гц), 6,11-6,09 (2H, м), 4,87-4,79 (1H, м), 4,72-4,67 (1H, м), 3,98 (1H, д, <math>J=12,7</math> Гц), 3,87-3,76 (1H, м), 3,68 (1H, д, <math>J=13,0</math> Гц), 3,47-3,31 (3H, м), 2,61-2,42 (1H, м), 1,35-1,14 (1H, м).</p>

Соединение по примеру 148 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 75.

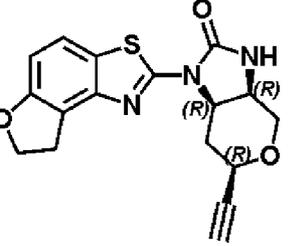
[Таблица 74]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
148		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 346,1/1,907 (способ С)

[0295] Пример 149

Соединение по примеру 149 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 76.

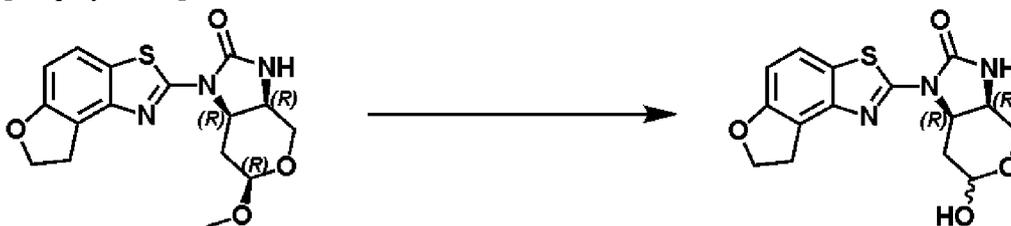
[Таблица 75]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
149		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 342,1/2,123 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 7,93 (1H, с), 7,60 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,75 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,93-4,80 (1H, м), 4,66-4,50 (2H, м), 4,34 (1H, тд, $J=2,6, 10,5$ Гц), 3,95-3,86 (1H, м), 3,83 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 3,72 (1H, дд, $J=2,8, 13,1$ Гц), 3,45 (1H, д, $J=2,1$ Гц), 3,41-3,33 (2H, м), 2,72-2,57 (1H, м), 1,76-1,60 (1H, м).

[0296] Пример 150

(3aR,7aR)-1-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-гидроксигексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он

[Формула 76]



К раствору в 1,4-диоксане (3 мл) соединения по примеру 129 (53,0 мг) при комнатной температуре добавляли 1 н соляную кислоту (4 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа и при температуре 60°C в течение 2 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры затем добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над сульфатом натрия,

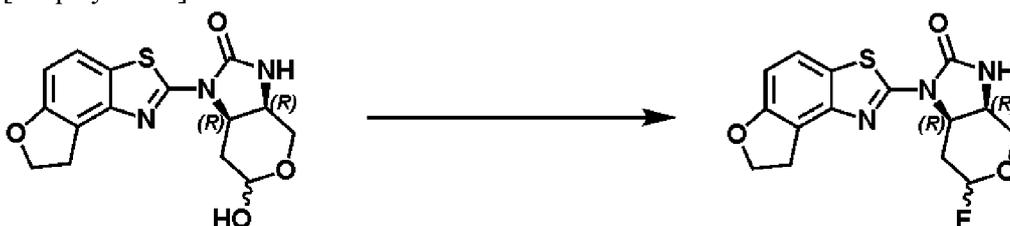
фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток промывали этилацетатом с получением указанного в заголовке соединения (8,0 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 334,1/2,761 (способ С);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 7,95 (1H, с), 7,59 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,74 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,40 (1H, д,  $J=4,9$  Гц), 5,00-4,85 (1H, м), 4,81 (1H, тд,  $J=4,4, 9,1$  Гц), 4,67-4,52 (2H, м), 3,98-3,84 (2H, м), 3,49-3,43 (1H, м), 3,42-3,34 (1H, м), 2,77-2,68 (1H, м), 2,00-1,90 (2H, м).

[0297] Пример 151

(3aR,7aR)-1-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-фторгексагидропирано[3,4-д]имидазол-2(3H)-он

[Формула 77]



К раствору в дихлорметане/1,4-диоксане (6 мл/9 мл) соединения по примеру 150 (69,0 мг) при охлаждении льдом добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,041 мл) и полученную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 15 минут. В реакционную смесь при охлаждении льдом добавляли насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (хлороформ/метанол) с получением указанного в заголовке соединения (20,0 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 336,1/2,123 (способ С);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,08 (1H, с), 7,60 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,75 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 5,67 (1H, ддд,  $J=5,0, 6,9, 60,9$  Гц), 4,94-4,83 (1H, м), 4,67-4,54 (2H, м), 4,13-3,96 (2H, м), 3,68 (1H, д,  $J=12,6$  Гц), 3,45-3,33 (2H, м), 3,22-3,02 (1H, м), 2,32-2,14 (1H, м).

[0298] Пример 152

Соединение по примеру 152 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 75.

[Таблица 76]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
152		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 332,1/1,956 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,24 (1H, с), 7,61 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,77 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 5,17 (1H, ддд, $J=2,2, 5,2, 10,1$ Гц), 4,68-4,55 (2H, м), 4,48 (1H, дд, $J=2,1, 12,5$ Гц), 4,36 (1H, д, $J=10,2$ Гц), 4,22 (1H, дд, $J=1,7, 12,5$ Гц), 3,53-3,32 (3H, м),

		3,18 (1H, дд, J=5,2, 15,8 Гц).
--	--	--------------------------------

[0299] Примеры 153 и 154

Соединения по примерам 153 и 154 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 147.

[Таблица 77]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
153		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 334,1/1,890 (способ С); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,01 (1H, с), 7,60 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,75 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,14-5,06 (1H, м), 4,79 (1H, т, J=5,5 Гц), 4,67-4,53 (2H, м), 4,40-4,31 (1H, м), 4,23-4,16 (1H, м), 3,82-3,74 (1H, м), 3,70-3,51 (3H, м), 3,39-3,33 (3H, м).
154		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 334,1/1,890 (способ С); <sup>1</sup> H-ЯМР (ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ: 8,21 (1H, с), 7,61 (1H, д, J=8,4 Гц), 6,77 (1H, д, J=8,4 Гц), 5,17-5,10 (1H, м), 4,97-4,90 (1H, м), 4,63 (1H, т, J=8,8 Гц), 4,49-4,42 (1H, м), 3,87-3,80 (2H, м), 3,75-3,66 (1H, м), 3,62-3,55 (1H, м), 3,43-3,28 (3H, м).

[0300] Примеры 155 и 156

Соединения по примерам 155 и 156 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

[Таблица 78]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
155		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 448,0/2,840 (способ С)
156		ЖХ-МС [M+H] <sup>+</sup> /Rt (мин): 448,2/2,823 (способ С)

[0301] Примеры 157 и 158

Соединения по примерам 157 и 158 были получены с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 147.

[Таблица 79]

Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
157		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 334,1/1,907 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,19 (1H, с), 7,60 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,75 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,96 (1H, дд, $J=5,4, 5,4$ Гц), 4,92 (1H, дд, $J=2,3, 8,5$ Гц), 4,68-4,56 (2H, м), 4,44-4,37 (1H, м), 4,18-4,12 (1H, м), 4,10-4,05 (1H, м), 3,84-3,69 (3H, м), 3,39-3,33 (2H, м).
158		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 334,1/1,890 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,26 (1H, с), 7,60 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,75 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 5,11-5,03 (1H, м), 4,95 (1H, дд, $J=5,4, 5,4$ Гц), 4,66-4,55 (2H, м), 4,28-4,17 (2H, м), 4,01-3,95 (1H, м), 3,88-3,81 (1H, м), 3,55-3,47 (2H, м), 3,39-3,33 (2H, м).

[0302] Пример 159

Соединение по примеру 159 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 74.

[Таблица 80]

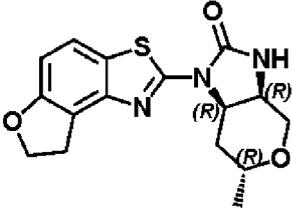
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
159		ЖХ-МС $[M+H]^+/Rt$ (мин): 336,1/2,157 (способ С); $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ ) $\delta$ : 8,26 (1H, с), 7,61 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 6,76 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 4,94 (1H, дд, $J=3,0, 8,7$ Гц), 4,92-4,72 (2H, м), 4,67-4,56 (2H, м), 4,46-4,40 (1H, м), 4,40-4,30 (1H, м), 4,11-4,03 (1H, м), 3,79-3,73 (1H, м), 3,41-3,34 (2H, м).

[0303] Пример 160

Соединение по примеру 160 получали с использованием соответствующих исходных соединений в соответствии со способом, описанным в ссылочном примере 14.

[Таблица 81]

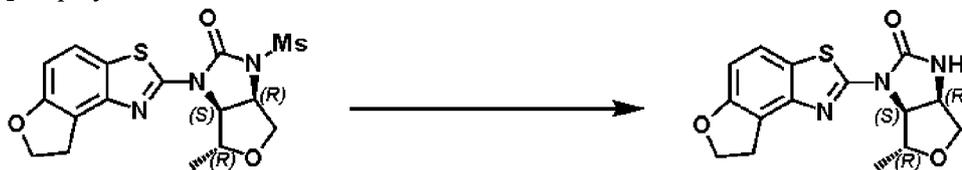
Пример	Химическая структура	Данные о физических свойствах
--------	----------------------	-------------------------------

160		<p>ЖХ-МС <math>[M+H]^+/Rt</math> (мин): 332,1/2,123 (способ С); <math>^1H</math>-ЯМР (ДМСО-<math>d_6</math>) <math>\delta</math>: 7,87 (1H, с), 7,59 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 6,74 (1H, д, <math>J=8,4</math> Гц), 4,70-4,53 (3H, м), 4,30 (1H, дд, <math>J=5,6, 11,8</math> Гц), 4,19-4,08 (1H, м), 3,78-3,63 (1H, м), 3,45 (1H, дд, <math>J=8,2, 11,8</math> Гц), 3,40-3,33 (2H, м), 1,87-1,82 (1H, м), 1,64 (1H, ддд, <math>J=4,2, 11,3, 15,1</math> Гц), 1,13 (3H, д, <math>J=6,2</math> Гц).</p>
-----	---	--

[0304] Пример 161

(3aR,6R,6aS)-1-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилтетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он

[Формула 78]



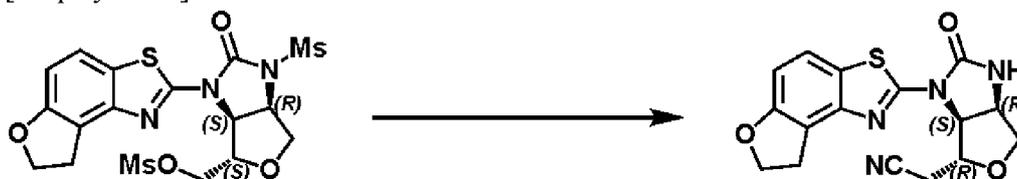
К раствору в тетрагидрофуране (3 мл) соединения по ссылочному примеру 290 (1,0 мг) при комнатной температуре добавляли 1,0 М раствор в тетрагидрофуране (0,024 мл) фторида тетрабутиламмония и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (0,6 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 318,1/2,123 (способ С);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,17 (1H, с), 7,60 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,75 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 4,68 (1H, дд,  $J=2,4, 8,7$  Гц), 4,65-4,58 (2H, м), 4,46-4,38 (1H, м), 4,29-4,21 (1H, м), 4,02-3,94 (1H, м), 3,65 (1H, дд,  $J=2,6, 9,9$  Гц), 3,50-3,38 (2H, м), 1,38 (3H, д,  $J=6,6$  Гц).

[0305] Пример 162

[(3aS,4R,6aR)-3-(7,8-Дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-4-ил]ацетонитрил

[Формула 79]



К раствору в диметилсульфоксиде (2 мл) соединения по ссылочному примеру 285 (20,0 мг) при комнатной температуре добавляли цианид калия (4,0 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в течение 1 часа. Дополнительно добавляли цианид калия (16,5 мг) и полученную смесь перемешивали при температуре 80°C в

течение 35 минут, затем при комнатной температуре добавляли 1,0 М раствор в тетрагидрофуране (0,204 мл) фторида тетрабутиламмония и полученную смесь перемешивали при температуре 70°C в течение 5 часов. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и затем остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат) с получением указанного в заголовке соединения (2,4 мг).

ЖХ-МС  $[M+H]^+/Rt$  (мин): 343,1/2,090 (способ C);  $^1H$ -ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$ : 8,27 (1H, с), 7,61 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 6,76 (1H, д,  $J=8,4$  Гц), 4,82 (1H, дд,  $J=3,1, 8,9$  Гц), 4,69-4,56 (2H, м), 4,49-4,56 (2H, м), 4,49-4,41 (1H, м), 4,37 (1H, дт,  $J=3,1, 6,2$  Гц), 4,13 (1H, дд,  $J=5,2, 9,9$  Гц), 3,72 (1H, дд,  $J=3,3, 10,0$  Гц), 3,45-3,36 (2H, м), 3,19-3,17 (2H, м).

Пример исследования 1

[0306]

[Исследование ингибирования активности семейства DYRK (DYRK1A, DYRK1B, DYRK2 и DYRK3)]

(Метод измерения активности киназы)

Активность киназы измеряли методом анализа сдвига подвижности (MSA) с использованием QuickScout Screening Assist(TM) MSA (коммерчески доступный набор, производимый компанией Carna Biosciences, Inc.). Используемым субстратом киназной реакции был меченный FITC пептид DYRKtide, включенный в набор. Использовали аналитический буфер [20 mM HEPES, 0,01% Triton X-100 (TM), 2 mM дитиотреитола, pH 7,5] для создания раствора смеси субстратов с субстратом (4 мкМ),  $MgCl_2$  (20 mM) и АТФ (DYRK1A: 100 мкМ; DYRK1B: 200 мкМ; DYRK2: 40 мкМ и DYRK3: 20 мкМ). Кроме того, киназы (DYRK1A: производства компании Carna Biosciences, Inc., кат. № 04-130; DYRK1B: производства компании Carna Biosciences, Inc., кат. № 04-131; DYRK2; производства компании Carna Biosciences, Inc., кат. № 04-132; и DYRK3; производства компании Carna Biosciences, Inc., кат. № 04-133) разбавляли аналитическим буфером для приготовления растворов ферментов (DYRK1A: 0,2 нг/мкл, DYRK1B: 0,08 нг/мкл, DYRK2: 0,04 нг/мкл и DYRK3: 0,25 нг/мкл). 10 mM раствор исследуемого соединения в ДМСО дополнительно разбавляли ДМСО до 10 уровней концентрации (0,00003 mM, 0,0001 mM, 0,0003 mM, 0,001 mM, 0,003 mM, 0,01 mM, 0,03 mM, 0,1 mM, 0,3 mM и 1 mM), каждый из которых подвергали 25-кратному разведению буфером для анализа с получением раствора лекарственного средства (4% раствор в ДМСО). В лунках полипропиленового 384-луночного планшета смешивали 5 мкл раствора лекарственного средства или контрольного раствора (4% ДМСО-буфер), 5 мкл раствора смеси субстратов и 10 мкл раствора фермента и оставляли взаимодействовать при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем реакцию гасили добавлением 60 мкл терминирующего буфера, входящего в набор. Затем количества субстратов (S) и фосфорилированного субстрата (P) в реакционном растворе определяли с использованием системы LabChip EZ Reader II (производства компании Caliper Life Sciences) в соответствии с протоколом набора для анализа.

[0307]

(Метод оценки ингибирующей активности)

Высоту пиков «субстрата» и «фосфорилированного субстрата» выражали как S и P, соответственно, а также измеряли контрольный образец, содержащий буфер для анализа вместо раствора фермента.

[0308]

Степень ингибирования (%) исследуемого соединения рассчитывали по следующему уравнению:

$$\text{Степень ингибирования (\%)} = (1 - (C - A) / (B - A)) \times 100$$

где A, B и C представляют P/(P+S) в пустой лунке, P/(P+S) в лунке с контрольным раствором и P/(P+S) в лунке, содержащей соединение, соответственно.

[0309]

Значение IC<sub>50</sub> рассчитывали с помощью регрессионного анализа скорости ингибирования и концентрации исследуемого соединения (логарифмическое значение).

(Результат оценки)

Ингибирующая активность характерных соединений по настоящему изобретению в отношении DYRK1A, DYRK1B, DYRK2 и DYRK3 показана в таблицах. Эффект ингибирования активности киназы отмечен значком \*\*\* при значении IC<sub>50</sub> менее чем 0,01 мкМ; значок \*\* при 0,01 мкМ и более но менее 0,1 мкМ, значок \* при 0,1 мкМ и более но менее 1 мкМ, и значок - при 1 мкМ и более.

[Таблица 82]

Исследуемое соединение	Ингибирующая активность			
	DYRK 1A	DYRK 1B	DYRK 2	DYRK 3
Пример №				
1	**	NT	-	*
2	**	NT	*	**
3	*	*	-	*
4	*	NT	-	*
5	**	NT	*	*
7	**	**	-	-
8	**	**	-	-
9	**	**	*	*
10	*	NT	-	-
11	**	**	-	-
12	**	NT	*	*
13	**	NT	-	-
14	**	**	*	*

15	**	NT	-	-
16	*	NT	-	-
17	**	NT	-	-
18	**	NT	*	*
19	**	NT	*	*
20	*	NT	-	-
21	***	NT	*	*
22	*	NT	-	-
23	***	***	*	*
24	**	**	-	-
25	**	NT	-	-
26	-	NT	-	-
27	-	-	-	-
28	**	**	-	-

[Таблица 83]

Исследуемое соединение	Ингибирующая активность			
	Пример №	DYRK 1A	DYRK 1B	DYRK 2
29	**	NT	-	-
30	**	NT	-	-
31	***	NT	-	-
32	***	NT	-	-
33	*	NT	-	-
34	***	**	-	-
35	-	NT	-	-
36	***	***	-	-
37	***	NT	*	*
38	***	***	*	*
39	***	***	*	*
40	***	***	*	**
41	***	***	*	**
42	***	***	*	*
43	***	***	*	*

[Таблица 84]

Исследуемое соединение	Ингибирующая активность			
	DYRK 1A	DYRK 1B	DYRK 2	DYRK 3
44	***	NT	*	*
45	**	NT	*	**
46	**	NT	*	*
47	*	NT	-	*
48	**	NT	*	**
49	**	NT	*	*
50	*	NT	-	*
51	**	NT	*	*
52	**	NT	*	*
53	*	NT	-	*
54	**	NT	*	*
55	*	NT	-	*
56	*	NT	-	*
57	*	NT	-	*
65	***	NT	**	**
66	*	NT	-	-
67	*	NT	-	*
68	*	NT	-	*
69	**	NT	-	-
70	**	NT	-	*
71	**	NT	-	-
72	**	NT	-	-
73	***	NT	*	-
74	*	NT	-	*
75	**	NT	-	-
76	**	NT	-	-
77	**	NT	-	*
78	**	NT	-	*
79	**	NT	-	-
80	**	NT	-	-

81	**	NT	-	-
82	**	NT	-	-
83	*	NT	-	*
84	**	NT	*	*
85	**	NT	-	-
86	**	NT	-	-
87	*	NT	*	-
88	*	NT	-	-
89	*	NT	-	-
90	**	NT	*	*
91	**	NT	*	**

[Таблица 85]

Исследуемое соединение	Ингибирующая активность			
	Пример №	DYRK 1A	DYRK 1B	DYRK 2
92	*	NT	-	-
93	**	NT	-	*
94	*	NT	-	-
95	*	NT	*	*
96	*	NT	-	-
97	*	NT	-	-
98	***	NT	-	-
99	***	NT	*	*
100	***	**	-	-
101	**	NT	-	-
102	**	NT	-	*
103	**	NT	-	*
104	***	NT	*	*
105	**	NT	-	-
106	**	NT	-	*
107	**	NT	-	-
108	**	NT	-	-
109	-	NT	-	-
110	***	NT	-	-

111	*	NT	-	-
112	***	NT	-	*
113	*	NT	-	-
114	***	NT	*	*
115	**	NT	*	-
116	**	NT	-	-
117	**	NT	-	-
118	**	NT	-	-
119	**	**	**	**
120	**	NT	*	*
121	**	NT	*	*
122	***	***	*	*
123	-	NT	-	-
124	***	NT	*	*
125	**	NT	*	*
126	*	NT	*	*
127	***	NT	*	*
128	-	NT	-	-
129	**	NT	*	*
130	*	NT	-	-
131	***	NT	*	*
132	-	NT	-	-

[Таблица 86]

Исследуемое соединение	Ингибирующая активность			
	Пример №	DYRK 1A	DYRK 1B	DYRK 2
133	***	NT	*	*
134	*	NT	-	-
135	**	NT	*	*
138	***	***	*	*
139	***	***	*	**
140	***	***	**	**
141	**	NT	-	-
144	***	NT	-	*

145	*	NT	-	-
146	***	NT	-	*
147	***	NT	-	*
149	***	NT	-	*
150	**	NT	*	*
151	***	NT	*	**
152	***	NT	**	**
153	**	NT	*	*
154	-	NT	-	-
157	**	**	*	*
158	*	*	-	-
159	***	**	**	**
160	*	*	-	-
161	**	**	**	*
162	**	**	*	*

Эти результаты показали, что исследуемые соединения (соединения (1) по настоящему изобретению) обладают сильной ингибирующей активностью в отношении DYRK.

#### Пример исследования 2

[0310]

[Гематологический тест при пероральном введении с использованием мышей]

В настоящем исследовании использовали мышей в возрасте от 8 до 12 недель (B6C3F1, самки, Charles River Laboratories Japan, Inc.). 0,5% раствор метилцеллюлозы или соединение по примеру, суспендированное в 0,5% растворе метилцеллюлозы, вводили мышам перорально в виде разовой дозы или в виде повторных доз 10 мл/кг, а на следующий или после суток после последнего введения кровь, собранную из задней полой вены под анестезией изофлураном, подвергали антикоагулянтной обработке с помощью пробирки для сбора крови, содержащей EDTA-2K, и определяли количество ретикулоцитов с использованием многокомпонентного автоматического гематологического анализатора (производства компании Sysmex Corporation).

#### **ПРОМЫШЛЕННАЯ ПРИМЕНИМОСТЬ**

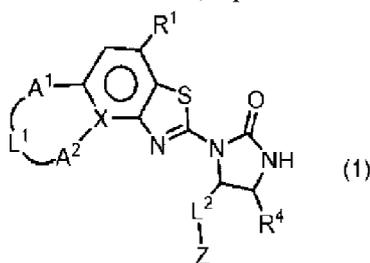
[0311]

Соединение по настоящему изобретению может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического агента при заболевании, которое, как известно, связано с аномальным клеточным ответом посредством DYRK1A, например, при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, синдроме Дауна, умственной отсталости, ухудшении памяти, потере памяти, психоневрологических расстройствах, таких как депрессия, и

раковых заболеваниях, таких как опухоли головного мозга. Соединение представляет собой ингибитор DYRK1B, также может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического фармацевтического препарата (фармацевтической композиции) для лечения рака, такого как рак поджелудочной железы. Поскольку DYRK2 контролирует p53, вызывая апоптоз в ответ на повреждение ДНК, соединение, предложенное в настоящем изобретении, также может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического лекарственного средства (фармацевтическая композиция) при лечении резорбции костей и остеопорозе. Соединение, предложенное в настоящем изобретении, представляет собой ингибитор DYRK3, который также может быть использован в качестве профилактического или терапевтического фармацевтического средства (фармацевтической композиции) при лечении серповидноклеточной анемии, резорбции кости при хроническом заболевании почек и остеопорозе. Соединение также может быть использовано в качестве соединения, ингибирующего DYRK, для реагентов, используемых для патологической визуализации, и для реагентов для основных экспериментов и исследований, касающихся вышеуказанных заболеваний.

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное следующей формулой (1):



где

$A^1$  представляет собой атом кислорода или атом азота (=N-),

$A^2$  представляет собой  $CR^B$ ,  $CR^C R^D$ , атом кислорода или  $NR^{A1}$ ,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен, необязательно замещенный этилен, необязательно замещенный метин, необязательно замещенный этандиилиден, =N- или  $NR^{A2}$ ,

$R^{A1}$ ,  $R^{A2}$ ,  $R^B$ ,  $R^C$  и  $R^D$ , каждый, независимо, представляют собой атом водорода или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

$R^1$  представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

X представляет собой атом углерода или атом азота,

$L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,

$R^E$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

Z представляет собой  $-NR^2 R^3$  или  $-OR^7$ ,

$R^7$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил или необязательно замещенный  $C_{1-7}$  алкилен, образованный вместе с  $R^4$ , где  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-11-членный насыщенный гетероцикл,

$R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $C(O)-R^E$ ,  $C_{3-10}$  циклоалкил,  $C_{2-6}$  алкинил или циклическую группу 4-11-членного насыщенного гетероцикла,

$R^3$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$ , и

$R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл, или  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которым они, соответственно, присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-11-членный насыщенный гетероцикл, или любой атом углерода в насыщенном гетероцикле, образованном  $R^2$ ,  $R^3$  и атомом азота, и  $R^4$  вместе могут образовывать 4-11-членный насыщенный гетероцикл,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой  $-NR^2R^3$  и  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$ , где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

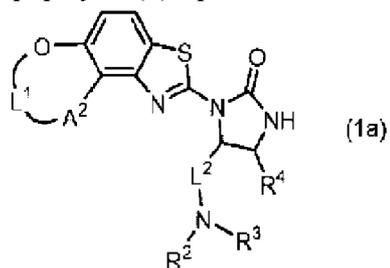
3. Соединение по п.1 или его фармацевтически приемлемая соль, где Z представляет собой  $-NR^2R^3$  и  $R^3$  и  $R^4$  вместе с атомом азота и атомом углерода, к которому они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

4. Соединение по любому из пп.1-3 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^1$  представляет собой атом водорода.

5. Соединение по любому из пп.1-4 или его фармацевтически приемлемая соль, где X представляет собой атом углерода.

6. Соединение по п.5 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $A^1$  представляет собой атом кислорода,  $A^2$  представляет собой метилен и  $L^1$  представляет собой метилен.

7. Соединение по п.1, 2, 4, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где формула (1) представлена следующей формулой (1a):



где

$A^2$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или атом кислорода,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или необязательно замещенный этилен,

$L^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-4}$  алкилен,

$R^2$  и  $R^3$ , каждый, независимо, представляют собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C(O)-R^E$ , где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, могут образовывать необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл,

$R^E$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил, и

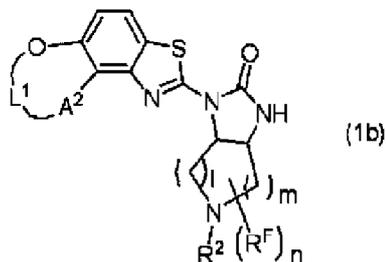
$R^4$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

8. Соединение по п.7, где  $R^2$  и  $R^3$ , каждый, независимо, представляют собой необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, или его фармацевтически приемлемая соль.

9. Соединение по п.7 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  и  $R^3$  вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют необязательно замещенный 4-8-членный насыщенный гетероцикл.

10. Соединение по любому из пп.7-9 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $L^2$  представляет собой  $C_{1-3}$  алкилен.

11. Соединение по п.1, 3, 4, 5 или 6 или его фармацевтически приемлемая соль, где формула (1) представлена следующей формулой (1b):



где

$A^2$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или атом кислорода,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или необязательно замещенный этилен,

$l$  и  $m$ , каждый, независимо, обозначают 1, 2 или 3, где сумма  $l$  и  $m$  равна 5 или менее,

$n$  обозначает 1, 2, 3 или 4,

$R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,  $C_{3-10}$  циклоалкил или  $C(O)-R^E$ ,

$R^E$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

$R^F$  представляет собой атом водорода, атом галогена или необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил,

когда  $n$  обозначает 2, 3 или 4, каждый  $R^F$  может быть одинаковым или различным, и два  $R^F$  на одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла, или два  $R^F$  на разных атомах углерода могут связываться вместе, образуя поперечную связь.

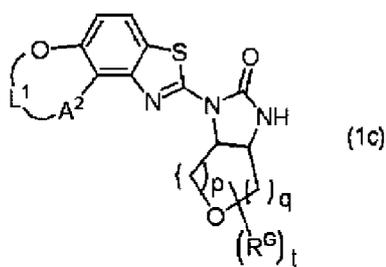
12. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$  представляет собой атом водорода, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил или  $C_{3-10}$  циклоалкил.

13. Соединение по п.11 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $R^2$ , необязательно, представляет собой замещенный  $C_{1-6}$  алкил.

14. Соединение по любому из пп.11-13 или его фармацевтически приемлемая соль, где  $l$  и  $m$ , каждый, независимо, обозначают 1 или 2.

15. Соединение по п.1, где  $Z$  представляет собой  $-OR^7$  и  $R^4$  и  $R^7$  вместе с атомом углерода и атомом кислорода, к которым они, соответственно, присоединены, образуют необязательно замещенный 5-8-членный насыщенный гетероцикл, или его фармацевтически приемлемая соль.

16. Соединение по п.1 или 15 или его фармацевтически приемлемая соль, где формула (1) представлена следующей формулой (1c):



где

$A^2$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или атом кислорода,

$L^1$ , необязательно, представляет собой замещенный метилен или необязательно замещенный этилен,

$p$  и  $q$ , каждый, независимо, обозначают 1, 2 или 3, где сумма  $p$  и  $q$  равна 5 или менее,

$t$  обозначает 1, 2, 3 или 4,

$R^G$  представляет собой атом водорода, атом галогена, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкил, необязательно замещенный  $C_{1-6}$  алкокси или группу CN,

когда  $t$  обозначает 2, 3 или 4, каждый  $R^G$  может быть одинаковым или различным, и два  $R^G$  на одном и том же атоме углерода вместе с атомом углерода, к которому каждый из них присоединен, могут образовывать спирокольцо, состоящее из 4-8-членного насыщенного гетероцикла или 3-8-членного насыщенного карбоцикла, или два  $R^G$  на разных атомах углерода могут быть соединены вместе, образуя поперечную связь.

17. Соединение по любому из пп.1-16 или его фармацевтически приемлемая соль, где соединение выбрано из группы следующих соединений:

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 7);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-метоксиэтил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 8);

цис-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 9);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-этилоктагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 11);

цис-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилгексагидропирроло[3,4-д]имидазол-2(1Н)-он (пример 14);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(пропан-2-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 15);

цис-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1Н)-он (пример 17);

(3aS,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2Н-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 19);

(3aR,7aR)-1-(2Н-[1,3]диоксо[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)гексагидропирано[3,4-д]имидазол-2(3Н)-он (пример 21);

- (4S,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 23);
- (4R,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метил-5-[(морфолин-4-ил)метил]имидазолидин-2-он (пример 24);
- (3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 28);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 34);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 36);
- (3aR,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 37);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 38);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 39);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 40);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 41);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 42);
- (3aR,6S,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 43);
- (4S,5S)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(метоксиметил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 44);
- (3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)тетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 65);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 71);
- рац-(3aR,7aS)-5-циклобутил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 72);
- рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 73);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 76);
- рац-(3aR,7aS)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 77);
- рац-(3aR,7aS)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 78);

- рац-(3aR,7aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 79);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 80);
- рац-(3aR,7aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 81);
- рац-(3aR,8aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-метилоктагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 85);
- рац-(3aR,8aS)-3-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-5-(оксетан-3-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 86);
- (3aS,6S,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5,6-диметилоктагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 93);
- рац-(3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 98);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 99);
- рац-[(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5H-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 100);
- рац-(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)гексагидропирроло[3,4-d]имидазол-2(1H)-он (пример 102);
- рац-[(3aR,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидропирроло[3,4-d]имидазол-5(1H)-ил]ацетонитрил (пример 103);
- рац-(3aR,8aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 104);
- рац-(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидромидазо[4,5-с]азепин-2(1H)-он (пример 105);
- рац-[(3aR,8aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидромидазо[4,5-с]азепин-5(1H)-ил]ацетонитрил (пример 106);
- рац-(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2,2,2-трифторэтил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 107);
- рац-(3aR,7aS)-5-(2,2-дифторэтил)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 108);
- (3aR,7aS)-5-циклопропил-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 110);
- [(3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидро-5H-мидазо[4,5-с]пиридин-5-ил]ацетонитрил (пример 112);
- (3aR,7aS)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-(2-пропин-1-ил)октагидро-2H-мидазо[4,5-с]пиридин-2-он (пример 114);
- (4S,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-[(3S)-3-фторпирролидин-1-ил]метил}-4-метилмидазолидин-2-он (пример 115);

- (4S,5R)-5-[(3,3-дифторазетидин-1-ил)метил]-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 116);
- (4S,5R)-5-[(3,3-дифторпирролидин-1-ил)метил]-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-4-метилмидазолидин-2-он (пример 117);
- (4S,5R)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-5-[(3-фторазетидин-1-ил)метил]-4-метилмидазолидин-2-он (пример 118);
- рац-(3aR,7aR)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 120);
- рац-(3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 121);
- (3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 122);
- (3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6,6-диметилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 124);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 127);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метоксигексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 129);
- (3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 131);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксооктагидропирано[3,4-d]имидазол-6-карбонитрил (пример 133);
- (3aR,8aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)гексагидро-1H-оксепино[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 135);
- (3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-этилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 138);
- (3aR,6S,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-метилгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 139);
- (3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(фторметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 140);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 144);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидро[1,4]диоксино[2,3-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 146);
- (3aR,6R,7aR)-1-(2H-[1,3]диоксоло[4,5-е][1,3]бензотиазол-7-ил)-6-(гидроксиметил)гексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 147);
- (3aR,6R,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-ethylгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 149);
- (3aR,7aR)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-фторгексагидропирано[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 151);

(3aR,6S,6aS)-1-(7,8-дигидрофуро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(гидроксиметил)тетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 157);

(3aR,6S,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-(фторметил)тетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 159);

(3aR,6R,6aS)-1-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-6-метилтетрагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-2(3H)-он (пример 161); и

[(3aS,4R,6aR)-3-(7,8-дигидрофуоро[3,2-е][1,3]бензотиазол-2-ил)-2-оксогексагидро-1H-фуоро[3,4-d]имидазол-4-ил]ацетонитрил (пример 162).

18. Лекарственное средство, содержащее соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

19. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

20. Терапевтический агент и/или профилактический агент для лечения и/или профилактики заболевания, связанного с DYRK, содержащий соединение по любому из пп.1-17 или его фармацевтически приемлемую соль в качестве активного ингредиента.

21. Терапевтический агент и/или профилактический агент по п.20, где заболевание, связанное с DYRK, представляет собой лобно-височную деменцию, прогрессирующий надъядерный паралич, кортикобазальную дегенерацию, деменцию с тельцами Леви, сосудистую деменцию, черепно-мозговую травму, хроническую травматическую энцефалопатию, инсульт, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, болезнь Дауна или депрессию, и умственную отсталость, нарушение памяти, потерю памяти, неспособность к обучению, интеллектуальную инвалидность, когнитивную дисфункцию, легкое когнитивное нарушение или связанный с ним симптом деменции, или опухоль головного мозга, рак поджелудочной железы, рак яичников, остеосаркому, рак толстой кишки, рак легких, заболевание резорбции костей, остеопороз, серповидно-клеточную анемию, хроническое заболевание почек или заболевание резорбции костей.

По доверенности