



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **106887** (13) **C2**

(51) МПК (2014.01)

**C07D 498/10** (2006.01)

**C07D 519/00**

**A61K 31/5386** (2006.01)

**A61P 11/00**

**A61P 37/00**

**A61P 19/00**

**A61P 17/00**

**A61P 27/00**

**A61P 1/00**

**A61P 13/00**

**A61P 25/00**

**A61P 9/00**

**A61P 35/00**

**A61P 29/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

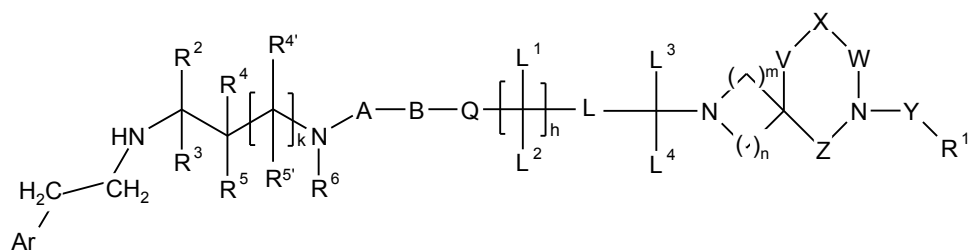
(21) Номер заявки: <b>а 2012 00405</b>	(72) Винахідник(и): <b>Алькараз Ліліан (GB), Бейлі Ендрю (GB), Кіндон Ніколас (GB)</b>
(22) Дата подання заявки: <b>29.07.2010</b>	(73) Власник(и): <b>АСТРАЗЕНЕКА АБ, S-151 85 Sodertalje, Sweden (SE), ПУЛЬМАГЕН ТЕРАПЕУТІКС (СІНЕРДЖІ) ЛІМІТЕД, The coach House Grenville Court, Britwell Road, Burnham, Slough SL1 8DF, United Kingdom (GB)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>27.10.2014</b>	(74) Представник: <b>Крилова Надія Іванівна, реєстр. №30</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>0913342.2</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: <b>WO 2009/098448 A1; 13.08.2009 WO 2008/096127 A2; 14.08.2008 WO 2008/075025 A1; 26.06.2008 WO 2008/021375 A2; 21.02.2008</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>31.07.2009</b>	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>GB</b>	
(41) Публікація відомостей про заявку: <b>11.06.2012, Бюл.№ 11</b>	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: <b>27.10.2014, Бюл.№ 20</b>	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>РСТ/GB2010/051242, 29.07.2010</b>	

## (54) ПОХІДНІ СПІРОЦИКЛІЧНИХ АМІДІВ

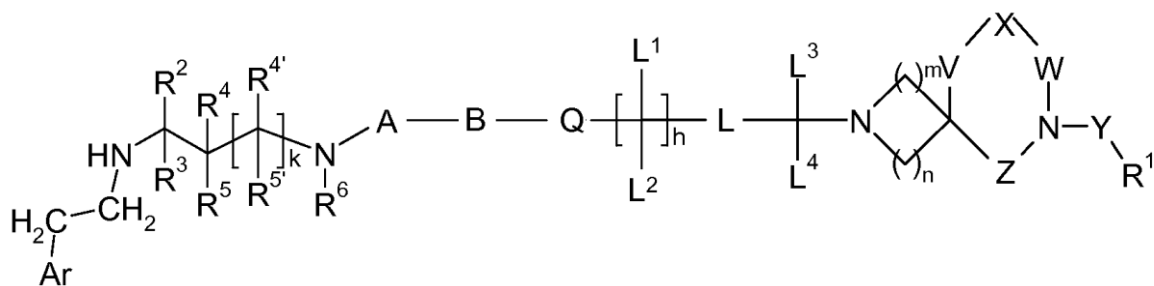
### (57) Реферат:

Винахід стосується похідних спіроциклического аміду формули (I)

UA 106887 C2



, (I)  
де  $\text{ArCH}_2\text{CH}_2\text{NH}-$  є зв'язуючою групою  $\beta$ -адренорецептора, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, способу одержання таких фармацевтичних композицій, їх застосування в лікуванні та проміжних сполук для використання в їх одержанні.

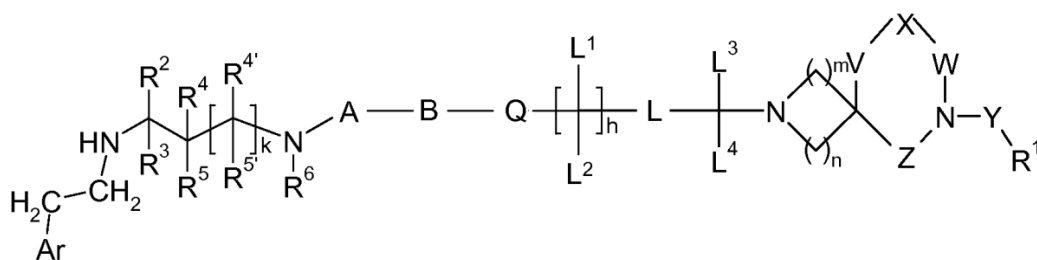


Представлений винахід стосується спіроциклічних амідних похідних, способу їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, способу одержання таких фармацевтичних композицій, їх застосування в терапії та проміжних сполук, що застосовують в їх одержанні.

Першочерговим в лікуванні пізhttp://poops.pl.ua/detskoe/pizhamy/?page=2них легеневи захворювань, включаючи хронічні обструктивні захворювання легенів (ХОЗЛ), та бронхіальної астми є застосування бронходилататорів. Антагоністи мускаринових рецепторів (антихолінергіки) є бронхолітиками, які своєю ефективністю викликають зниження вагального холінергічного тону, основного оборотного компоненту звуження дихальних шляхів при ХОЗЛ. Агоністи β-адренорецепторів також є бронхолітиками завдяки своїй здатності функціонально протидіяти бронхозвужуючій відповіді на ряд медіаторів, включаючи ацетилхолін.

Крім того покращуючи функцію легень, ці агенти покращують стан при задишці (порушенні дихання), якість життя, толерантність до фізичного навантаження та зменшують рівень загострень. Чисельні клінічні дослідження продемонстрували, що комбіноване введення антихолінергічного засобу та агоністу β2-рецептору є більш ефективним, ніж любого з індивідуальних компонентів (van Noord, J.A., Aumann, J-L., Janssens, E., Smeets, J.J., Verhaert, J., Disse, B., Mueller, A. & Cornelissen, P. J. G., 2005. "Comparison of tiotropium once daily, formoterol twice daily and both combined once daily in patients with COPD", Eur. Respir. J., vol 26, pp 214-222.). Окрема молекула, маючи активність до мускаринових та β2-рецепторів (MABAs), може забезпечити додаткові переваги для пацієнтів з ХОЗЛ, виходячі з ефективності та профілю побічних ефектів, над кожним окремим агентом. До того ж, молекула, маючи подвійну активність, також може надавати переваги, виходячі з легкості застосування та дотримання пацієнтом ружиму терапії, над спів веденням окремих терапевтичних засобів. Окремий агент також може бути корисним в перспективі формуляції, в порівнянні з двома індивідуальними сполуками, також даючи можливість, в тому числі комбінування з іншим терапевтичним агентом, для терапії потрібної дії.

Відповідно до першого асекту винаходу наразі ми представляємо сполуку формули I



де  
 ArCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH- є зв'язуючою групою β-адренорецептору або;  
 кожна з R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4</sup> та R<sup>5</sup> незалежно є гідрогеном або C<sub>1-6</sub>алкілом;  
 k є 0 або 1  
 R<sup>6</sup> є C<sub>1-8</sub>алкільною групою, необов'язково заміщеною до 3 замісниками, вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу (необов'язково заміщеного до 3 атомами галогену), OR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілS(O)<sub>0-2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OC(O)(C<sub>1-6</sub>алкілу), C<sub>3-8</sub>циклоалкулу (в якому один або два атоми карбону можуть бути заміщені на O, S або N), необов'язково заміщеного до 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу (необов'язково заміщеного до 3 атомами галогену), OR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілS(O)<sub>0-2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup> або OC(O)(C<sub>1-6</sub>алкілу);  
 або  
 R<sup>6</sup> є C<sub>1-8</sub>алкільною групою, заміщеною необов'язково заміщеною арильною або гетероарильною групою;  
 або  
 R<sup>6</sup> є C<sub>3-9</sub>циклоалкільною групою (в якій один або два атоми карбону кільця можуть бути заміщені на O, S або N), необов'язково заміщеною до 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу (необов'язково заміщеного до 3 атомами галогену та/або де дві алкільні групи можуть утворювати кільце, що містить до 9 кільцевих атомів), OR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілS(O)<sub>0-2</sub>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, OC(O)(C<sub>1-6</sub>алкілу), або необов'язково заміщеного арилу або гетероарила;  
 або  
 R<sup>6</sup> є C<sub>7-9</sub>біциклоалкільною групою, необов'язково заміщеною до 3 замісниками, незалежно вибраними з галогену, C<sub>1-6</sub>алкілу, OR<sup>10</sup> або C<sub>1-6</sub>алкілS(O)<sub>0-2</sub> або

$R^6$  є 5- або 6-членним ароматичним або неароматичним гетероциклічним кільцем, що містить до двох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S;

$R^8$  та  $R^9$  незалежно є гідрогеном,  $C_{1-6}$ алкілом або  $R^8$  та  $R^9$  можуть бути зв'язаними разом, утворюючи гетероциклічне кільце, що містить до 9 кільцевих атомів (що, крім того, необов'язково містить гетероатом, вибраний з O, N або S), де кільце може бути необов'язково заміщеним до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{3-6}$ циклоалкілу, та де алкіл та циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу або  $C_{1-6}$ алкокси;

$R^{10}$  є гідрогеном,  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом, де алкіл та циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу або  $C_{1-6}$ алкокси;

A є  $C(O)$  або  $S(O)_2$ ;

B є  $C_{1-4}$ алкіленом, необов'язково заміщеним до двох  $C_{1-3}$ алкільними групами;

Q є оксигеном, сульфуром або  $NR^7$ ;

$R^7$  є гідрогеном або  $C_{1-6}$ алкілом;

L є лінійним або розгалуженим вуглеводневим ланцюгом, що містить до 9 атомів карбону;

в якому до трьох атомів карбону в ланцюзі є необов'язково одноразово або двічі заміщеними групами, незалежно вибраними з галогену,  $S(O)_{0-2}R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ ,  $OR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{3-6}$ циклоалкілу, або де алкіл та циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу або  $C_{1-6}$ алкокси;

в якому до трьох атомів карбону ланцюга можуть бути заміщеними групами, незалежно вибраними з O,  $NR^{10}$ , S,  $S(O)$ ,  $S(O)_2$ ,  $C(O)O$ ,  $OC(O)$ ,  $NR^{10}C(O)$ ,  $C(O)NR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2$ ,  $S(O)_2NR^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2NR^{10}$ ,  $OC(O)NR^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)O$ , за умови, що такі групи в ланцюзі є розділеними щонайменш двома атомами карбону; та

в якому до шести атомів карбону ланцюга можуть входити до складу арилу, гетероарилу, конденсованого біциклічного, аліциклічного або гетероаліфатичного кільця, що містить до чотирьох гетероатомів, незалежно вибраних з N, O або S, згадане кільце, що містить до 10 атомів кільця, та, в якому кільце є необов'язково заміщеним до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену,  $S(O)_{0-2}R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ ,  $OR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{3-6}$ циклоалкілу, та де алкіл і циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу або  $C_{1-6}$ алкокси;

та ланцюг може містити до двох таких кілець кожне з яких вибрано незалежно;

$R^{11}$  є  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом, де  $C_{1-6}$ алкіл та  $C_{3-6}$ циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу або  $C_{1-6}$ алкокси;

та

де ланцюг додатково може містити до трьох карбон – карбон подвійних зв'язків; та

де ланцюг додатково може містити до трьох карбон – карбон потрійних зв'язків;

$L^1$  і  $L^2$  незалежно є гідрогеном,  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом;

h є 0 або 1;

$L^3$  і  $L^4$  незалежно є гідрогеном,  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом;

$R^1$  є вибраним з наступного:

(i) необов'язково заміщеного 3-8-членного кільця, де згадане кільце є ароматичним, або повністю, або частково насиченим, та в якому до чотирьох атомів кільця можуть бути заміщені на гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S. Приклади таких кілець включають феніл, тіазоліл, тієніл, ізоксазоліл, фурил, циклогекс-3-еніл, циклогексил, циклогептил

(ii) необов'язково заміщеної конденсованої біциклічної кільцевої системи, що містить до 10 атомів, де згадані кільця є ароматичними, або повністю, або частково насиченими, та, в якому до чотирьох атомів кільця можуть бути заміщені на гетероатоми, незалежно вибрані з N, O або S. Приклади таких кілець включають бензо[b]тієніл, бензофураніл, бензо[d]імідазоліл, хіноксалініл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазоліл, бензо[d][1,3]діоксоліл

(iii) необов'язково заміщеної  $C_{1-6}$ алкільної групи, в якій один або два атоми карбону можуть бути заміщені на O, S або N, та де згадана алкільна група може бути одноразово або двічі заміщеною кільцевою системою, незалежно вибраною з (i) або (ii) зазначених вище, та, де  $C_{1-6}$ алкільний ланцюг може бути заміщеним до п'яти замісниками, вибраними з галогену, ціано,  $S(O)_{0-2}R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ ,  $OR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{3-6}$ циклоалкілу (де два  $C_{1-3}$ алкільних ланцюга можуть бути

з'єднані, утворюючи необов'язково заміщене циклоалкільне кільце, що містить до восьми атомів кільця), та де для будь-якого кільця в зазначеному вище (i), (ii) та (iii) "необов'язково заміщений" означає необов'язково заміщений до чотирьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, нітро, SH,  $S(O)_{0-2}R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^8R^9$ ,  $OR^{10}$ ,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{3-6}$ циклоалкілу (де атом карбону алкілу або циклоалкілу може бути необов'язково заміщений на N, O або S, та алкіл або циклоалкіл може бути необов'язково заміщеним до п'яти замісниками, вибраними з  $C_{1-6}$ алкілу, галогену, ціано, SH,  $S(O)_{0-2}R^{10}$ ,  $NR^8R^9$ ,  $S(O)_2NR^8R^9$ ,  $C(O)NR^8R^9$ ,  $C(O)OR^{10}$ ,  $NR^{10}S(O)_2R^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)R^{10}$ ,  $NR^{10}C(O)OR^{11}$ ,  $NR^{10}C(O)NR^8R^9$  або  $OR^{10}$ ), та де насичені кільцеві системи в (i) та (iii) також можуть бути заміщеними до трьох  $C_{1-6}$ алкільними групами, що можуть бути з'єднані, утворюючи місткові кільцеві структури, необов'язково заміщені галогеном або  $OR^{10}$ . Приклади цих кільцевих систем включають адамантил та біцикло[2.2.1]гептаніл,

$X \in O, S(O)_{0-2}$  або  $CR^{12}R^{13}$ ;

$m = 0, 1, 2$  або  $3$ ;

$n = 1, 2, 3$  або  $4$ ; за умови, що  $m + n$  є більше або дорівнює  $2$ ;

$W \in CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}$  або  $CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}$ ;

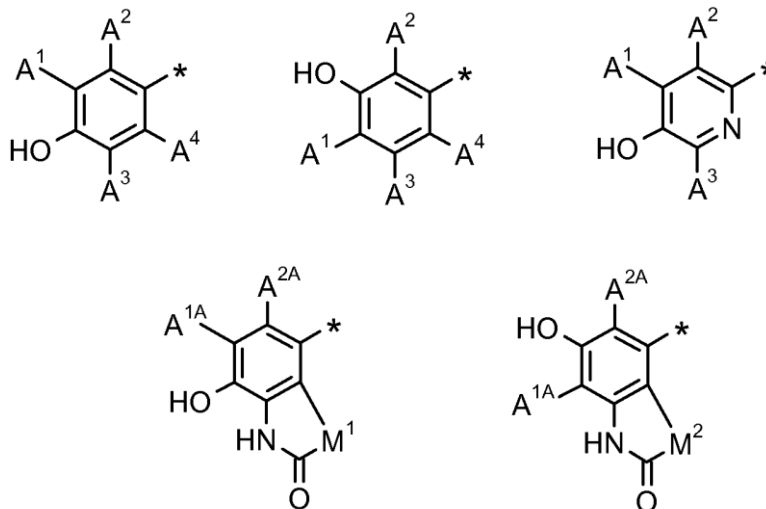
$V$  і  $Z$  незалежно є зв'язком,  $CR^{12}R^{13}$  або  $CR^{12}R^{13}-CR^{12}R^{13}$ , за умови, що коли  $X \in$  або  $O$  або  $S(O)_{0-2}$ , тоді  $m, V$  і  $Z$  є такими, що всі гетероатоми в кільцях розділені щонайменш двома атомами карбону;

$Y \in C(O), C(O)NR^{10}, SO_2$  або  $SO_2NR^{10}$ ;

кожен з  $R^{12}$  і  $R^{13}$  незалежно є гідрогеном, флуором,  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом; або  $R^{12}$  і  $R^{13}$ , коли приєднані до одного й того ж атому карбону, разом з атомом карбону, до якого вони обидва приєднані, додатково можуть утворювати 3–6-членне аліфатичне кільце; або її фармацевтично прийнятні солі.

Під "зв'язуючою групою  $\beta$ -адренорецептору" ми розуміємо групу здатну до зв'язування  $\beta$ -адренергічного рецептору; таку як, наприклад, як зазначено в оглядовій статті " $\beta$ -adrenergic receptors in Comprehensive Medicinal Chemistry, 1990, B.E. Main, p. 87 (Pergamon Press). Такі групи також є відомими з, наприклад WO/2005092841, US/20050215542, WO/2005070872, WO/2006023460, WO/2006051373, WO/2006087315, WO/2006032627. Дивись також WO2007018461, WO2008075025, WO2008075026 та WO2008096119.

Приклади прийнятих Ar груп зі зв'язуючими групами  $\beta$ -адренорецептору включають



$M^1 \in S, C(O), NA^5, CA^6A^7, CH_2CH_2, CH=CH, CH_2O$  або  $OCH_2$ ;

$M^2 \in S, C(O), NA^5, CA^6A^7, CH_2CH_2, CH=CH, CH_2O$  або  $OCH_2$ ;

$A^1, A^2, A^3$  і  $A^4$  незалежно є гідрогеном, галогеном, трифлуорметилом, ціано, карбокси, гідроксилом, нітро,  $S(O)_2A^8, NA^9S(O)_2A^{10}, C(O)NA^{11}A^{12}, NA^{13}C(O)A^{14}, C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C(O)(C_{1-6}$ алкілом) або  $C(O)OC_{1-6}$ алкілом;

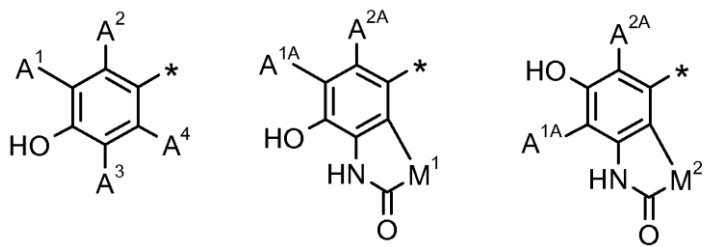
$A^3$  також може бути  $CH_2OH, NHCHO, NHC(O)OC_{1-6}$ алкілом,  $NHS(O)_2NA^{15}A^{16}$  або  $NHSO_2A^{17}$ ;

$A^{1A}$  і  $A^{2A}$  незалежно є гідрогеном, галогеном, трифлуорметилом, ціано, карбокси, гідроксилом, нітро,  $S(O)_2A^8, NA^9S(O)_2A^{10}, C(O)NA^{11}A^{12}, NA^{13}C(O)A^{14}, C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкокси,  $C(O)(C_{1-6}$ алкілом) або  $C(O)OC_{1-6}$ алкілом;

$A^5, A^6, A^7, A^9, A^{11}, A^{12}, A^{13}$  і  $A^{14}$  незалежно є гідрогеном або  $C_{1-6}$ алкілом;

$A^{15}$  і  $A^{16}$  незалежно є гідрогеном,  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом;  
 $A^8$ ,  $A^{10}$  і  $A^{17}$  незалежно є  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом;  
та \* визначає місце приєднання Ag до залишку молекули.  
Прийнятна Ag група вибрана з:

5



де

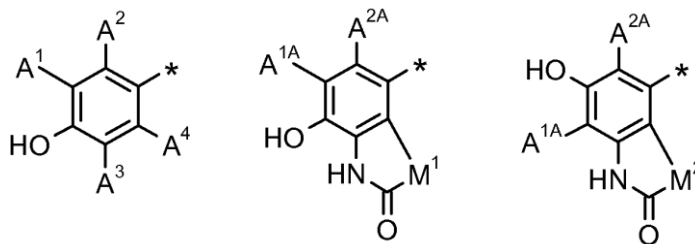
 $M^1$  є S, CH=CH, CH<sub>2</sub>O або OCH<sub>2</sub>;10  $M^2$  є S, CH=CH, CH<sub>2</sub>O або OCH<sub>2</sub>; $A^1$ ,  $A^2$  і  $A^4$  незалежно є гідрогеном, галогеном,  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{1-6}$ алкокси; $A^3$  може бути CH<sub>2</sub>OH, NHCHO, NHS(O)<sub>2</sub>NA<sup>15</sup>A<sup>16</sup> або NHS(O)<sub>2</sub>A<sup>17</sup>;

$A^{1A}$  і  $A^{2A}$  незалежно є гідрогеном, галогеном, трифлуорметилем, ціано, карбокси, гідроксильом, нітро, S(O)<sub>2</sub>A<sup>8</sup>, NA<sup>9</sup>S(O)<sub>2</sub>A<sup>10</sup>, C(O)NA<sup>11</sup>A<sup>12</sup>, NA<sup>13</sup>C(O)A<sup>14</sup>,  $C_{1-6}$ алкілом,  $C_{1-6}$ алкокси, C(O)( $C_{1-6}$ алкілом) або C(O)OC $C_{1-6}$ алкілом;

15  $A^{15}$  і  $A^{16}$  незалежно є вибраними з гідрогену,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{3-6}$ циклоалкілу; $A^{17}$  є  $C_{1-6}$ алкілом або  $C_{3-6}$ циклоалкілом;

Приклади  $C_{1-6}$ алкілу включають  $C_{1-4}$ алкіл та  $C_{1-2}$ алкіл. Приклади  $C_{3-6}$ циклоалкілу включають  $C_{3-5}$ циклоалкіл та  $C_{3-4}$ циклоалкіл. Приклади  $C_{1-6}$ алкокси включають  $C_{1-4}$ алкокси та  $C_{1-2}$ алкокси.

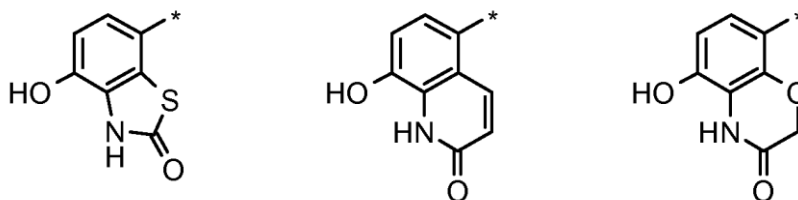
20 Прийнятна Ag група вибрана з:



де всі  $A^1$ ,  $A^2$ ,  $A^4$  є гідрогеном,  $A^3$  є CH<sub>2</sub>OH або NHCHO,  $A^{1A}$  і  $A^{2A}$  є гідрогеном  $M^1$  є S, CH=CH або OCH<sub>2</sub>;  $M^2$  є S, CH=CH або OCH<sub>2</sub>.

25

Прийнятна Ag група вибрана з:



кожен з  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^4'$  і  $R^{5'}$  незалежно є гідрогеном або  $C_{1-6}$ алкілом;  
кожна прийнятна  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^4'$  і  $R^{5'}$  є гідрогеном або метилом;  
кожна більш прийнятна  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^4'$  і  $R^{5'}$  є гідрогеном.

30

Група  $R^6$ 

Прийнятно  $R^6$  є  $C_{1-8}$ алкільною групою, необов'язково заміщеною  $C_{1-8}$ циклоалкільною групою, необов'язково заміщеною до 3 замісниками, вибраними з галогену, гідроксильу,  $C_{1-6}$ алкілу або  $C_{1-6}$ алкокси; більш прийнятно  $R^6$  є  $C_{1-8}$ алкільною групою, необов'язково заміщеною до двох  $C_{1-6}$ алкільними групами;

35

Прийнятно  $R^6$  є  $C_{3-9}$ циклоалкільною групою; більш прийнятно  $R^6$  є цикlopентильною, або циклогексильною, або циклогептильною групою.

Групи Q і A

A є C(O) або S(O)<sub>2</sub>; прийнятною A є C(O);

B є C<sub>1-4</sub>алкіленом, необов'язково заміщеним до двох C<sub>1-3</sub>алкільними групами

Прийнятно B є етиленом

5 Q є оксигеном, сульфуром або NR<sup>7</sup>; прийнятно Q є оксигеном

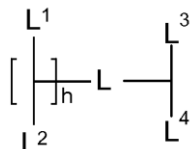
Цілі числа h та k

h є цілим числом від 0 до 1; прийнятно h є 1;

k є 0 або 1; прийнятно k є 0;

Група:

10

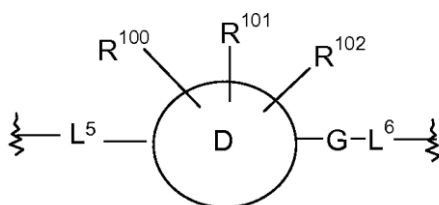


Прийнятно L<sup>1</sup> і L<sup>2</sup> незалежно є гідрогеном,

Прийнятно L<sup>3</sup> і L<sup>4</sup> незалежно є гідрогеном,

15

Прийнятно фрагмент -L- представлено групою формули (II)



(II),

де L<sup>5</sup> приєднаний до C(L<sup>1</sup>)(L<sup>2</sup>) та L<sup>6</sup> приєднаний до C(L<sup>3</sup>)(L<sup>4</sup>) та;

20

де кільце D є фенільним, тіофеновим, фурановим або тіазольним кільцем;

кожен R<sup>100</sup>, R<sup>101</sup> і R<sup>102</sup> є незалежно вибраним з гідрогену, галогену (наприклад, флуору або хлору), C<sub>1-4</sub>алкілу, C<sub>1-4</sub>алкокси або CF<sub>3</sub>;

L<sup>5</sup> є C<sub>1-4</sub>алкіленовою групою, необов'язково заміщеною до 2 метильними групами; або

L<sup>5</sup> є -(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>Q<sup>1</sup>(CH<sub>2</sub>)<sub>t</sub>-, де Q<sup>1</sup> є оксигеном або сульфуром та t є 0, 1 або 2, та q є 1 або 2;

25

G є зв'язком, оксигеном, CR<sup>10</sup>R<sup>10</sup> або S;

коли G є оксигеном або S, тоді L<sup>6</sup> є C<sub>1-2</sub>алкіленовою групою, необов'язково заміщеною до двох метильними групами;

коли G є зв'язком або CR<sup>10</sup>R<sup>10</sup>, тоді L<sup>6</sup> є зв'язком або C<sub>1-2</sub>алкіленовою групою, необов'язково заміщеною до двох метильними групами;

30

L<sup>5</sup> і G можуть бути розділені 3, 4 або 5 зв'язками

Прийнятно L<sup>5</sup> і G можуть бути розділені 4 або 5 зв'язками

Прийнятний фрагмент -L- вибирають з:

-CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)-;

35

-CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)CH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)CH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)OCH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)OCH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

40

-CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)-;

45

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(фен-1,3-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O(фен-1,4-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>O(фен-1,3-ілен)-;

-CH<sub>2</sub>O(фен-1,4-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(фен-1,3-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S(фен-1,4-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>S(фен-1,3-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>S(фен-1,4-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-3,5-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-2,4-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-2,5-ілен)-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-3,5-ілен)CH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-2,5-ілен)CH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-2,4-ілен)CH<sub>2</sub>-;

де в кожному випадку фенілен є необов'язково заміщеним 3, 2 або 1 з Cl, F, C<sub>1-3</sub>алкілу або C<sub>1-3</sub>алкокси (незалежно вибраним).

Прийнятий -L- є вибраним з

-CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)-,  
 -CH<sub>2</sub>(фен-1,4-ілен)CH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>(фен-1,3-ілен)CH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-3,5-ілен)CH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-2,5-ілен)CH<sub>2</sub>-;  
 -CH<sub>2</sub>(тієн-2,4-ілен)CH<sub>2</sub>-;

де в кожному випадку фенілен є необов'язково заміщеним 3, 2 або 1 з Cl, F, C<sub>1-3</sub>алкіл або C<sub>1-3</sub>алкокси (незалежно вибраним).

Група R<sup>1</sup>

Прийнятий R<sup>1</sup> є

(i) фенольним кільцем або 5- чи 6-членним гетероарильним кільцем;

(ii) конденсованим біциклічним кільцем,

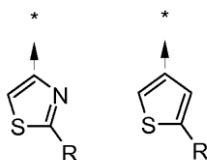
(iii) R<sup>1</sup> також може прийняти бути необов'язково заміщеним C<sub>1-6</sub>алкільною групою, де один або два атоми карбону можуть бути заміщені на O, S або N та, де згадана алкільна група може бути заміщеною кільцевими системами, описаними в (i) та (ii),

та прийнята C<sub>1-6</sub>алкільна група є метиленою, або етиленою, або пропіленою;

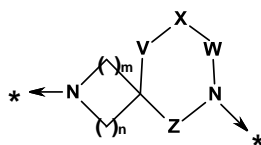
де кожне кільце в (i), (ii) та (iii) є необов'язково заміщеним до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену; ціано; OR<sup>10</sup>; C<sub>1-6</sub>алкілу або C<sub>3-8</sub>циклоалкілу (де кожен алкіл та циклоалкіл є необов'язково заміщеними до трьох атомами галогену); фенільного кільця, необов'язково заміщеного до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, ціано, OR<sup>10</sup>, C<sub>1-6</sub>алкілу або C<sub>3-6</sub>циклоалкілу (де алкіл та циклоалкіл можуть бути необов'язково заміщеними до трьох замісниками, незалежно вибраними з галогену, гідроксилу, C<sub>1-6</sub>алкокси, ціано або NH<sub>2</sub>).

Прийнятий R<sup>1</sup> є вибраним з тіофену, або тіазолу, або бензофурану, або піразолу[1,5-а]піридину, кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками. Один з необов'язкових замісників є переважно вибраним з H, Cl, F або C<sub>1-3</sub>алкілу. Інший необов'язковий замісник є вибраним з метилу, етилу, пропілу, н-бутилу, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілу, циклобутилу або циклопентилу;

Пераважно R<sup>1</sup> є вибраним з



де стрілка відмічає місце приєднання до групи Y та R є вибраним з метилу, етилу, пропілу, н-бутилу, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілу, циклобутилу або циклопентилу;





Група Y та дана група

Переважно Y є C(O);

Переважно

X є O або S.

5 m = 1 або 2;

n = 1 або 2;

W є CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup> або CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>;

V і Z незалежно є зв'язком або CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>

10 V і Z є такими, що всі гетероатоми в кільцях є розділеними щонайменш двома атомами карбону (наприклад, коли V є зв'язком, тоді Z є CR<sup>12</sup>R<sup>13</sup>).

Y є C(O), C(O)NR<sup>10</sup>, SO<sub>2</sub> або SO<sub>2</sub>NR<sup>10</sup>;

Прийнято

(i) m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

(ii) m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = CF<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

15 (iii) m та n = 1, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

(N) m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

Прийнятний спіроцикл є вибраним з (i), (ii) або (iii) зазначених вище.

Прийнятний спіроцикл є (i)

20 Кожна проілюстрована сполука винаходу або будь-яка прийнятна їх комбінація є конкретним та незалежним аспектом винаходу.

Зрозуміло, що певні сполуки представленого винаходу можуть існувати в сольватованих, наприклад гідрати, а також несольватованих формах. Зрозуміло, що представлений винахід охоплює всі такі сольватовані форми. Певні сполуки формули (I) здатні існувати в стереоізомерних формах. Зрозуміло, що винахід охоплює всі геометричні та оптичні ізомери сполук формули (I) та їх суміші, включаючи рацемати. Таутомери та їх суміші також формують

25 аспект представленого винаходу. Також зрозуміло, що представлений винахід охоплює заміщення будь-якого четвертинного карбону, а саме четвертинного карбону присутнього в спіроциклічній системі, атомом силіцію, наприклад, як розкрито в "Silicon switches of Marketed Drugs: Mini-reviews in Med. Chem.", 2006, 6, 1169-1177.

Визначення

Якщо не зазначено інше:

35 Термін «гетероарил» означає ароматичну кільцеву систему, що містить до 7 атомів, переважно 5 або 6 атомів, яка містить до трьох гетероатомів, вибраних з N, O або S. Приклади таких гетероарильних кілець включають тiazоліл, тієніл, ізоксазоліл, фурил, ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, оксадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, піразоліл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, тетразоліл, 1,3,4-тіадіазоліл, тiazоліл, тієніл, триазоліл, тощо. Гетероарильна група може бути приєднана будь-яким придатним атомом карбону або нітрогену.

40 Термін «конденсоване біциклічне кільце» означає кільцеву систему, що містить до 12 атомів, де 2 кільця сконденсовані разом. Система необов'язково може містити до 4 гетероатомів, вибраних з N, S або O. Кільця незалежно можуть бути ароматичними, частково насиченими або повністю насиченими. Приклади таких конденсованих біциклічних кільцевих систем включають бензо[b]тієніл, бензофураніл, бензо[d]імідазоліл, хіноксалініл, піразоло[1,5-a]піримідиніл, піразоло[1,5-a]піридиніл, дигідробензо[b][1,4]діоксиніл, 4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазоліл, 45 бензо[d][1,3]діоксоліл, бензоксазоліл, бензотіазоліл, бензофураніл, бензотієніл, нафтил, інданіл, 1,2,3,4-тетрагідронафтил, 1,2,3,4-тетрагідрохінолініл, 5,6,7,8-тетрагідрохінолініл, тощо. Кільцева система може бути приєднана до залишка молекули будь-яким придатним атомом нітрогену або карбону.

50 Термін «арил» означає ароматичне карбоциклічне кільце. Прикладами є феніл, нафтил, тощо.

Термін «аліциклічний» означає групу, що містить карбоциклічну кільцеву структуру, яка може бути насиченою або ненасиченою, але не може бути бензолоподібною або іншою ароматичною системою.

Термін «аліфатичний» означає неароматичну групу.

55 Термін «гетероаліфатичне кільце» означає гетероциклічне кільце, що є повністю або частково насиченим, але не ароматичним. Кільце містить до 10 атомів, з яких до 4 гетероатоми, вибрані з N, O або S. Прикладами є піперидин, морфолін, тетрагідрофуран, піролідин, тощо.

Групи «арил», «гетероарил», «конденсоване біциклічне кільце», «аліциклічне кільце» та «гетероаліфатичне кільце» можуть бути заміщеними одним або більше замісниками, вибраними

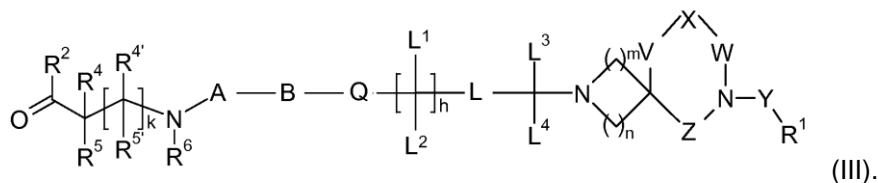
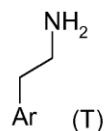
з C<sub>1-6</sub>алкілу, C<sub>3-6</sub>циклоалкілу, галогену, ціано, нітро, SH, S(O)<sub>0-2</sub>R<sup>10</sup>, NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, S(O)<sub>2</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>, C(O)OR<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>S(O)<sub>2</sub>R<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)R<sup>10</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)OR<sup>11</sup>, NR<sup>10</sup>C(O)NR<sup>8</sup>N<sup>9</sup>, OR<sup>10</sup>.

Якщо не зазначено інше, в контексті представленого опису алкільні групи та залишки можуть бути лінійними або розгалуженими ланцюгом та включають, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил або трет-бутил. Циклоалкільні групи є моноциклічними, наприклад цикlopентил або циклогексил. Галоген є, наприклад флуором, хлором або бромом.

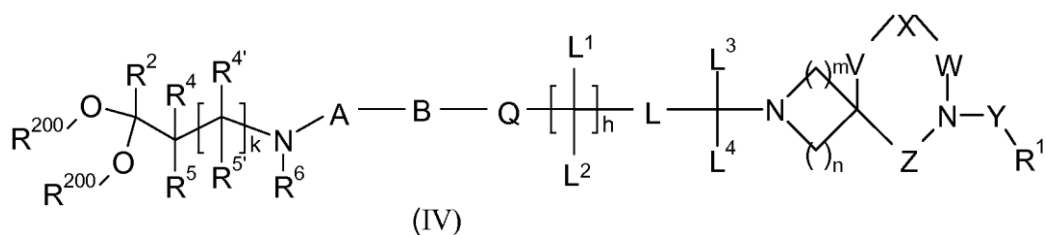
В контексті представленого опису, де встановлено, що група може бути необов'язково заміщеною до трьох замісниками, група може бути незаміщеною або заміщеною; коли група заміщена, то, як правило буде заміщеною однією, двома або трьома замісниками. Загалом, гідроксильний залишок не буде приєднаним до атому карбону, який є суміжним з атомом нітрогену, іншим атомом кисню або атомом сульфуру.

Винахід до того ж передбачає процес одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено вище, який включає:

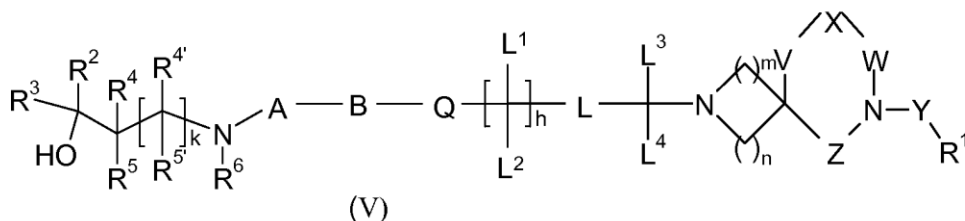
(i) коли R<sup>3</sup> є гідрогеном, реакцією сполуки формули (III) або її прийнятної солі, де R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, k, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y і Z є як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (T) або її прийнятною сіллю, де Ar є як визначено в формулі (I), в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідрид, натрію триацетоксидоборгідрид або гідроген в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного) в прийнятному розчиннику, такому як метанол або N-метилпіролідон (N-MП).



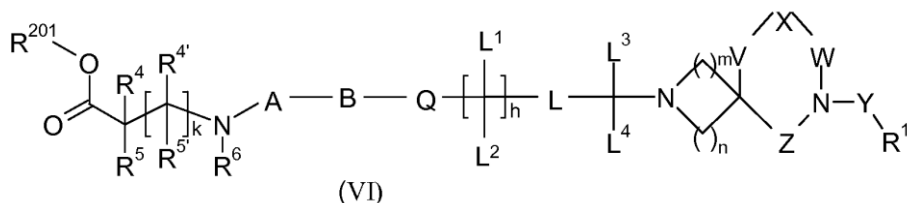
Коли R<sup>3</sup> є гідрогеном, сполуку формули (III) можуть одержувати зі сполуки формули (N), де R<sup>200</sup> є алкільною групою та R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, k, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими як визначено в формулі (I), за прийнятних умов реакції, таких як п-толуїлсульфонова кислота в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або дихлорметан.



також де R<sup>3</sup> є гідрогеном, сполуку формули (III) можуть одержувати зі сполуки формули (V), де R<sup>2</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, k, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими як визначено в формулі (I), використовуючи прийнятний окиснючий реагент (наприклад, періодат Деса-Мартіна (Dess-Martin), реагент Сверна (Swern) або піридину хлорхромат) в прийнятному розчиннику (наприклад, дихлорметані).



- Де обидва  $R^2$  і  $R^3$  є гідрогенами, сполуку формули (V) можуть одержувати зі сполуки формули (VI), де  $R^{201}$  є гідрогеном, алкільною групою або бензилом та  $R^4, R^5, R^4', R^5', R^6, A, B, k, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$  та  $Z$  є такими, як визначено в формулі (I), використовуючи прийнятний відновлюючий реагент (наприклад, боран або борановий диметилсульфідний комплекс) в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран при прийнятній температурі від, наприклад,  $-5^\circ\text{C}$  до  $70^\circ\text{C}$ .

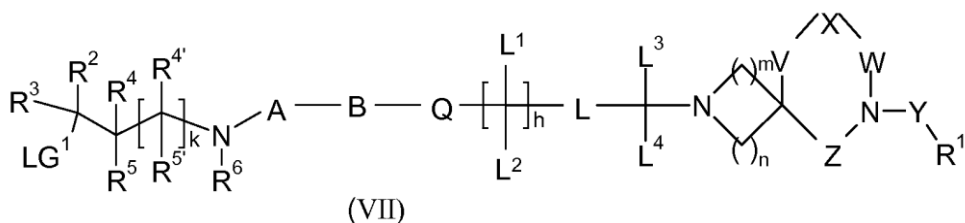


10

або

- (ii) реакцією сполуки формули (VII), де  $LG^1$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат,  $R^2$  є гідрогеном та  $R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6, A, B, k, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$  та  $Z$  є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (T) в прийнятному розчиннику, такому як MeCN або N-МП при температурі від кімнатної температури до  $90^\circ\text{C}$  в присутності прийнятої основи (наприклад, триетиламіну, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат).

15



20

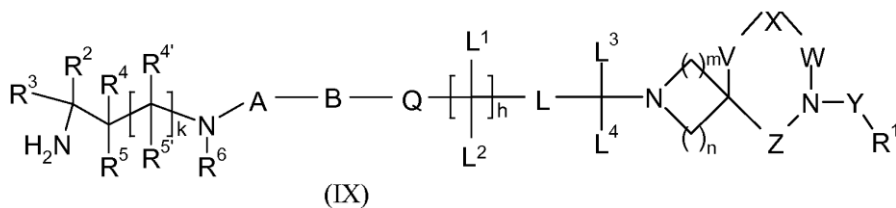
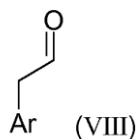
Сполуку формули (VII) можуть одержувати зі сполуки (V), використовуючи прийнятні умови реакції (наприклад, де  $LG^1$  є OTs або OMs: TsCl або MsCl, прийнятною основою є, наприклад, триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат), в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан або N-МП; де  $LG^1$  є бромом:  $CBr_4$  та  $PPh_3$  в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан).

25

або

- (iii) реакцією сполуки формули (IX), де  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6, A, B, k, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4, R^1, m, n, V, W, X, Y$  та  $Z$  є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (VIII), де  $Ag$  є таким, як визначено в формулі (I), в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідриду, натрію триацетоксидоборгідриду або гідроген в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного) в присутності розчинника, такого як метанол або N-МП.

30

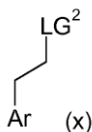


35

або

(iv) реакцією сполуки формули (X), де  $LG$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат, зі сполукою формули (IX), де  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6, A, B, k, h,$

Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), в присутності прийнятної основи (такої як триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат) в прийнятному розчиннику, такому як MeCN або N-МП при температурі від кімнатної температури до 90°C.

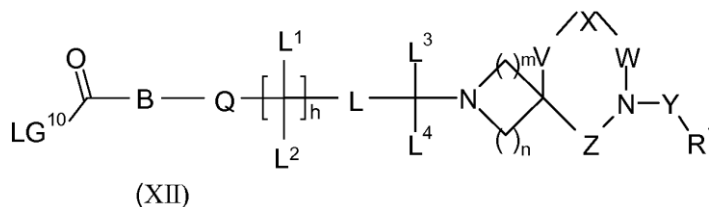
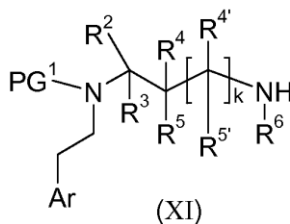


5

або

(v) де A є C(O), зі сполуки формули (XI) (де PG<sup>1</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену (наприклад, трет-бутилкарбамат або 3-нітрофенілсульфоніл) та Ar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та k є такими, як визначено в формулі (I) та сполуки формули (XII), де LG<sup>10</sup> є гідроксилем або групою, що відщеплюється (наприклад, хлором), та B, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I); з наступним видаленням захисної групи (наприклад, обробкою гідрогенхлоридною або трифлуороцтовою кислотою, тіофенолом, тіоцтовою кислотою). Коли LG<sup>10</sup> є гідроксилем, реакцію переважно проводять в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонієвої кислоти (ТЗР) або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (НАТУ), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C. Коли LG<sup>10</sup> є хлором, реакцію прийнято проводити в присутності основи, (наприклад, триетиламіну або діізопропілетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані) при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.

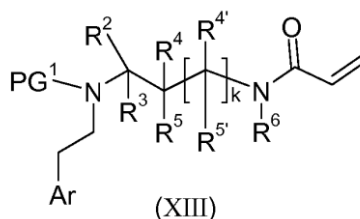
20

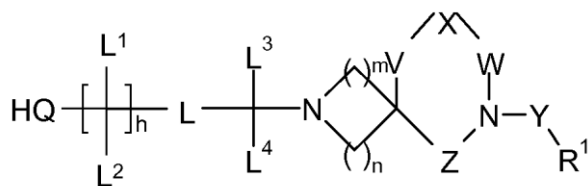


або

(vi) де A є C(O) та B є CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, зі сполуки формули (XIII) (де PG<sup>1</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену та Ar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup> та k є такими, як визначено в формулі (I)) та сполуки формули (XIV) (де Q, h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I)) за прийнятних умов реакції, таких як з бензилтриметиламонію гідроксидом в прийнятному розчиннику або суміші розчинників, таких як толуол або ацетонітрил; з наступним видаленням захисної групи.

30

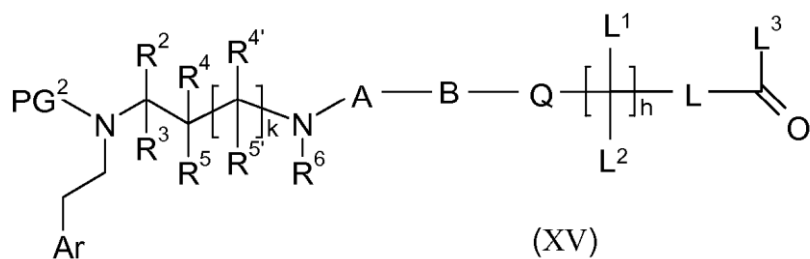




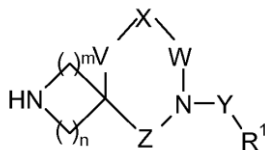
(XIV)

або

- 5 (vii) коли L є гідрогеном, реакцією сполуки формули (XV), де PG<sup>2</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену (наприклад, *трет*-бутилкарбамат або 3-нітрофенілсульфоніл) та Ar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, k, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (XVI), де R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідриду, натрію триацетоксиборгідриду або гідрогену в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного), з наступним видаленням захисної групи (наприклад, обробкою гідрогенхлоридною або трифлуороцтовою кислотою, тіофенолом, тіооцтовою кислотою).



(XV)

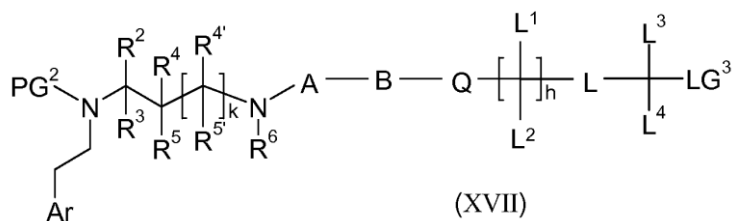


15

(XVI)

або

- 20 (viii) реакцією сполуки формули (XVII), де PG<sup>2</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену (наприклад, *трет*-бутилкарбамат або 3-нітрофенілсульфоніл) та Ar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, A, k, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> є такими, як визначено в формулі (I) та LG<sup>3</sup> є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат, зі сполукою формули (XVI), де R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I)) в присутності прийнятної основи (такої як триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат) в прийнятному розчиннику, (такому як MeCN або N-МП) при температурі від кімнатної температури до 80°C, з наступним видаленням захисної групи (наприклад, обробкою гідрогенхлоридною або трифлуороцтовою кислотою, тіофенолом, тіооцтовою кислотою).



(XVII)

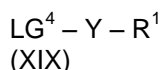
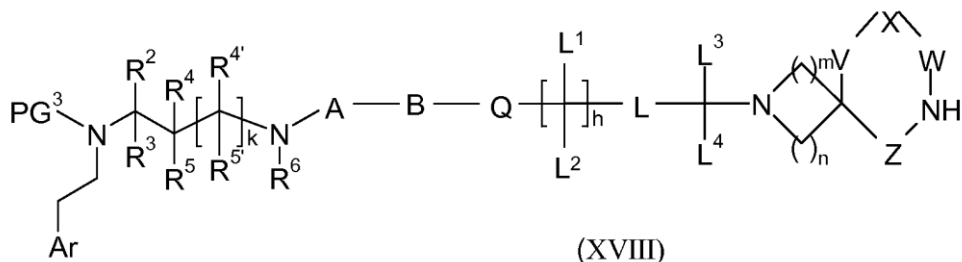
30

або

- 35 (ix) реакцією сполуки формули (XVIII), де PG<sup>3</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену (наприклад, *трет*-бутилкарбамат або 3-нітрофенілсульфоніл) та Ar, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup>, A, B, k, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (XIX), де R<sup>1</sup> та Y є такими, як визначено в формулі (I), та LG<sup>4</sup> є гідроксилем або групою, що відщеплюється (наприклад, галоген, такий як хлор), або її прийнятною сіллю, з наступним видаленням захисної групи (наприклад, використовуючи гідрогенхлоридну або трифлуороцтову кислоту).

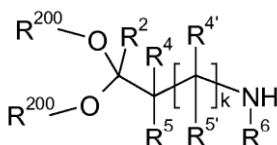
Коли  $LG^4$  є гідроксилем, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонієвої кислоти (ТЗР) або О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (HATU), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C.

Коли  $LG^4$  є галогеном (наприклад, хлором), реакцію прийнято проводити в присутності основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну або піридину в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.



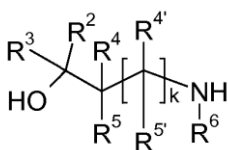
Сполука формули (IV), де А є C(O) можуть одержувати зі сполуки формули (XX), де  $R^{200}$  є алкільною групою та  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6$  та k є такими, як визначено в формулі (I), та сполуки формули (XII), де  $LG^{10}$  є гідроксилем або групою, що відщеплюється (наприклад, хлором);

Коли  $LG^{10}$  є гідроксилем, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонові кислоти (ТЗР) або О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (HATU), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C, коли  $LG^{10}$  є хлором, реакцію прийнято проводити в присутності основи (наприклад, триетиламіну або діізопропілетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані) при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.



Сполука формули (V), де А є C(O) можуть одержувати зі сполуки формули (XXI), де  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4', R^5', R^6$  та k є такими, як визначено в формулі (I), та сполуки формули (XII), де  $LG^{10}$  є гідроксилем або групою, що відщеплюється (наприклад, хлором);

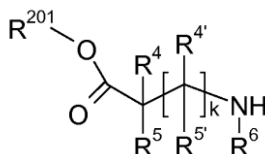
Коли  $LG^{10}$  є гідроксилем, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонові кислоти (ТЗР) або О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (HATU), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіні), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C, коли  $LG^{10}$  є хлором, реакцію прийнято проводити в присутності основи (наприклад, триетиламіну або діізопропілетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані) при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.



Сполуку формули (VI), де А є C(O), можуть одержувати зі сполуки формули (XXII), де R<sup>201</sup> є алкільною групою та R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup> та k є такими, як визначено в формулі (I), та сполуки формули (XII), де LG<sup>10</sup> є гідроксилом або групою, що відщеплюється (наприклад, хлором).

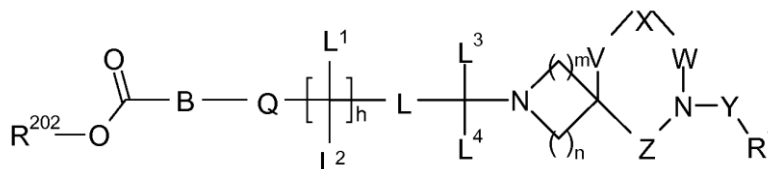
Коли LG<sup>10</sup> є гідроксилом реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонові кислоти (ТЗР) або О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (НАТУ), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад, в межах від 0 до 60°C.

Коли LG<sup>10</sup> є хлором, реакцію прийнято проводити в присутності основи (наприклад, триетиламіну або діізопропілетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані) при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.



(XXII)

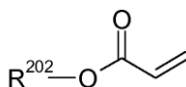
Сполуку формули (XII) або її прийнятну сіль, де LG<sup>10</sup> є гідроксилом та де А є C(O) та В, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), можуть одержувати зі сполуки формули (XXIII), де R<sup>202</sup> є алкільною групою, такою як *трет*-бутил за прийнятних умов реакції, таких як кислотні умови (наприклад, трифлуороцтова кислота в дихлорметані).



(XXIII)

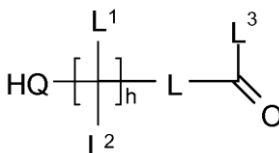
Сполуку формули (XII), або її прийнятну сіль, де LG<sup>10</sup> є хлором, та, де А є C(O) та h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), можуть одержувати зі сполуки формули (XII), де LG<sup>10</sup> є гідроксилом, за прийнятних умов реакції (наприклад, оксалілу хлорид або тіонілу хлорид) в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметані.

Сполуку формули (XXIII), або її прийнятну сіль, де А є C(O) та В є CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> та Q, h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), можуть одержувати зі сполуки формули (XN) та сполуки формули (XXN) (де R<sup>202</sup> є алкілом, наприклад, *трет*-бутилом) за прийнятних умов реакції, таких як з бензилтриметиламонію гідроксидом в прийнятному розчиннику або суміші розчинників, таких як толуол або ацетонітрил.



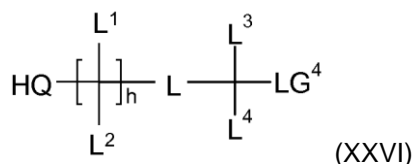
(XXIV)

Коли L<sup>4</sup> є гідрогеном, сполуку формули (XIV) можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXV), де Q є киснем або сульфуром та h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (XVI) або її прийнятною сіллю, де R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідриду, натрію триацетоксиборгідриду або гідрогену в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного) в прийнятному розчиннику, такому як метанол або N-МП.



(XXV)

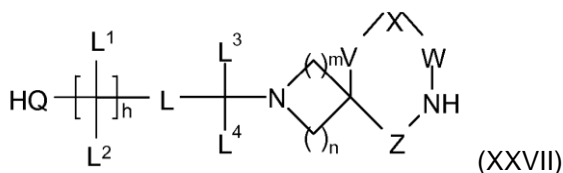
Сполуку формули (XIV), де Q є киснем, L<sup>4</sup> є гідрогеном та L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> є такими, як визначено в формулі (I), можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXVI), де Q є киснем, L<sup>4</sup> є гідрогеном та h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> є такими, як визначено в формулі (I), та LG<sup>4</sup> є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат, зі сполукою формули (XVI), де R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I), в присутності прийнятої основи (такої як триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат) в прийнятному розчиннику (такому як MeCN або N-МП) при температурі від кімнатної температури до 80°C.



Сполуку формули (XIV) можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXVII), де Q є киснем, h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, m, n, V, W, X та Z є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (XIX), де R<sup>1</sup> і Y є такими, як визначено в формулі (I) та LG<sup>4</sup> є гідроксилом або групою, що відщеплюється (наприклад, галогеном, таким як хлором), або її прийнятною сіллю.

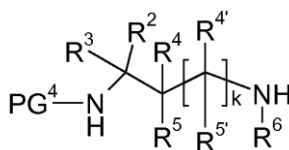
Коли LG<sup>4</sup> є гідроксилом, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонові кислоти (ТЗР) або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (HATU), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C.

Коли LG<sup>4</sup> є галогеном (наприклад, хлором), реакцію прийнято проводити в присутності основи, наприклад триетиламіну, діізопропілетиламіну або піридину, в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.



Сполуку формули (IX), де A є C(O), можуть одержувати зі сполуки формули (XXVIII) (де PG<sup>4</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену (наприклад, *трет*-бутилкарбамат або 3-нітрофенілсульфоніл) та R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>4'</sup>, R<sup>5'</sup>, R<sup>6</sup> та k є такими, як визначено в формулі (I), та сполуки формули (XII), де LG<sup>10</sup> є гідроксилом або групою, що відщеплюється (наприклад, хлором), та h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, R<sup>1</sup>, m, n, V, W, X, Y та Z є такими, як визначено в формулі (I); з наступним видаленням захисної групи (наприклад, обробкою гідрогенхлоридною або трифлуороцтовою кислотою, тіофенолом, тіоцтовою кислотою).

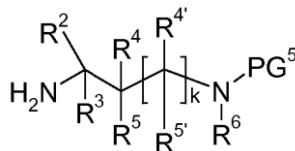
Коли LG<sup>10</sup> є гідроксилом, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонові кислоти (ТЗР) або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (HATU), в органічному розчиннику, наприклад N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C, коли LG<sup>10</sup> є хлором, реакцію прийнято проводити в присутності основи (наприклад, триетиламіну або діізопропілетиламіну) в органічному розчиннику (наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані) при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.



(XXVIII)



- Сполуку формули (XI) можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXIX), де  $PG^5$  є прийнятною захисною групою та  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6$  та  $k$  є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (VIII) в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідриду, натрію триацетоксидоборгідриду або гідрогену в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного) в прийнятному розчиннику, такому як метанол або N-МП; з наступним додатковим введенням  $PG^1$  та видаленням  $PG^5$ .

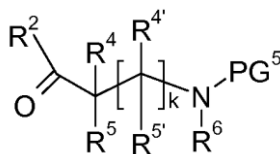


- (XXIX)  
або

- сполуку формули (XI), де  $PG^1$  є прийнятною захисною групою, можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXIX), де  $PG^5$  є прийнятною захисною групою,  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6$  та  $k$  є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (X), де  $LG^2$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат, в присутності прийнятної основи (такої як триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат) в прийнятному розчиннику, такому як MeCN або N-МП при температурі від кімнатної температури до  $80^\circ C$ .

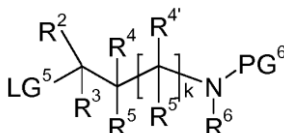
або

- Сполуку формули (XI), де  $PG^1$  є прийнятною захисною групою, можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXX), де  $PG^5$  є прийнятною захисною групою нітрогену,  $R^3$  є гідрогеном та  $R^2, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6$  та  $k$  є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (T) в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідриду, натрію триацетоксидоборгідриду або гідрогену в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного) в прийнятному розчиннику, такому як метанол або N-МП; з наступним додатковим введенням  $PG^1$  та видаленням  $PG^5$ .



- (XXX)  
або

- Сполуку формули (XI), де  $PG^1$  є прийнятною захисною групою та  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6$  та  $k$  є такими, як визначено в формулі (I), можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXXI), де  $PG^6$  є прийнятною захисною групою нітрогену,  $R^2, R^3, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6$  та  $k$  є такими, як визначено в формулі (I), та  $LG^5$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат, зі сполукою формули (T) в присутності прийнятної основи (такої як триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат) в прийнятному розчиннику, такому як MeCN або N-МП, при температурі від кімнатної температури до  $80^\circ C$ ; з наступним додатковим введенням  $PG^1$  та видаленням  $PG^6$ .



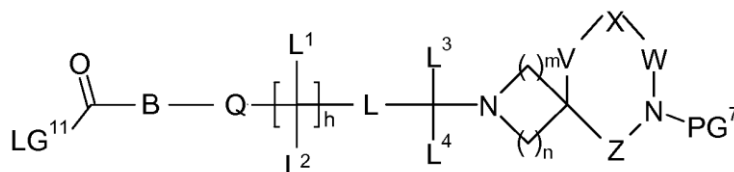
- (XXXI)  
або

- Сполуку формули (XVIII), де  $A \in C(O)$ ,  $PG^3$  є прийнятною захисною групою та  $Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6, B, k, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4$  є такими, як визначено в формулі (I), можуть одержувати реакцією сполуки формули (XI), де  $PG^1 = PG^3$  та  $Ar, R^2, R^3, R^4, R^5, R^4, R^5, R^6, k$  є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (XXXII), де  $PG^7$  є прийнятною захисною групою нітрогену та  $LG^{11}$  є гідроксилом або групою, що відщеплюється (наприклад, галогеном, хлором), або її прийнятною сіллю,  $B, h, Q, L, L^1, L^2, L^3, L^4, m, n, V, W, X$  та  $Z$  є такими, як визначено в формулі (I).

Коли  $LG^{11}$  є гідроксилем, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад, карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфоновної кислоти (ТЗР) або О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (НАТУ), в органічному розчиннику, наприклад N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності

основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C.

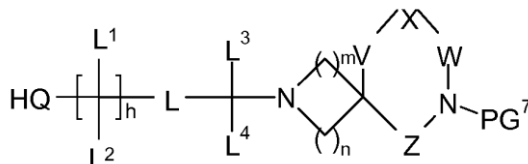
Коли  $LG^{11}$  є галогеном (наприклад, хлором), реакцію прийнято проводити в присутності основи, наприклад, триетиламіну, діізопропілетиламіну або піридину, в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C;



(XXXII)

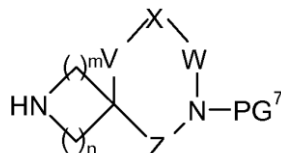
Сполуку формули (XXXII) або її прийнятну сіль (де  $LG^{11}$  є гідроксилем, А є C(O), В є CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, h, Q, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, m, n, V, W, X та Z є такими, як визначено в формулі (I), PG<sup>7</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену) можуть одержувати зі сполуки формули (XXXIII) (де PG<sup>7</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену та Q, h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup>, m, n, V, W, X та Z є такими, як визначено в формулі (I)) and сполуки формули (XXN) (де R<sup>202</sup> є алкілом наприклад, трет-бутилом) за прийнятних умов реакції, таких як з бензилтриметиламонію гідроксиду в прийнятному розчиннику або суміші розчинників, таких як толуол або ацетонітрил; з наступним перетворенням до карбонової кислоти ( $LG^{11}$  є гідроксилем) за прийнятних умов (наприклад, коли R<sup>202</sup> є трет-бутилом: обробка ТФО в дихлорметані).

Сполуку формули (XXXII) або її прийнятну сіль, де  $LG^{11}$  є хлором, можуть одержувати зі сполуки формули (XXXII), де  $LG^{11}$  є гідроксилем, за прийнятних умов реакції (наприклад, оксаліл хлориду або тіоніл хлориду) в прийнятному розчиннику, такому як дихлорметан.



(XXXIII)

Коли L<sup>4</sup> є гідрогеном, сполуку формули (XXXIII) можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXV), де Q є киснем або сульфуром та h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> є такими, як визначено в формулі (I), зі сполукою формули (XXXN) або її прийнятною сіллю (де PG<sup>7</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену та m, n, V, W, X та Z є такими, як визначено в формулі (I)) в присутності прийнятного відновлюючого агента (наприклад, натрію ціаноборгідриду, натрію триацетоксидоборгідриду або гідрогену в присутності прийнятного каталізатору паладію на вугіллі або платино-оксидного) в прийнятному розчиннику, такому як метанол або N-МП.

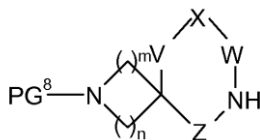


(XXXIV)

або

Сполуку формули (XXXIII), де L<sup>4</sup> є гідрогеном, можуть одержувати реакцією сполуки формули (XXVI), де Q є киснем, L<sup>4</sup> є гідрогеном та h, L, L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup> є такими, як визначено в формулі (I), та LG<sup>4</sup> є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, тозилат або мезилат, зі сполукою формули (XXXN) (де PG<sup>7</sup> є прийнятною захисною групою нітрогену та m, n, V, W, X та Z є такими, як визначено в формулі (I)) в присутності прийнятної основи (такої як

триетиламін, основа Хуніга, цезію карбонат або калію карбонат) в прийнятному розчиннику (такому як MeCN або N-МП) при температурі від кімнатної температури до 80°C.

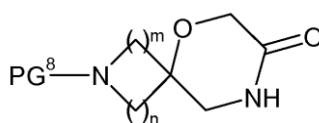


5

(XXXV)

Сполуку формули (XXXV), де V є зв'язком, X є O, W є CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Z є CH<sub>2</sub>, m та n є такими, як визначено в формулі (I) та PG<sup>8</sup> є відповідною захисною групою нітрогену, такою як *трет*-бутоксикарбоніл, можуть одержувати зі сполуки формули (XXXVI), де m та n є такими, як визначено в сполуці формули (XXXV), обробкою прийнятним відновлюючим агентом, таким як комплекс боран-ТГФ, в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при 30-70°C, в результаті чого відбувається розклад боронового комплексу, з прийнятним аміном, таким як N1,N2-диметилетан-1,2-діаміном в метанолі при 60-90°C

10

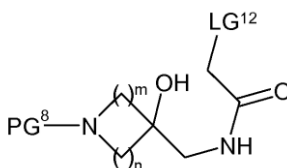


15

(XXXVI)

Сполуку формули (XXXVI) можуть одержувати зі сполуки формули (XXXVII), де LG<sup>12</sup> є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген або тозилат, та PG<sup>8</sup>, m та n є такими, як визначено для сполуки формули (XXXV), обробкою прийнятною основою, такою як калію *трет*-бутоксид, в прийнятному розчиннику, такому як тетрагідрофуран при 50-90°C.

20



25

(XXXVII)

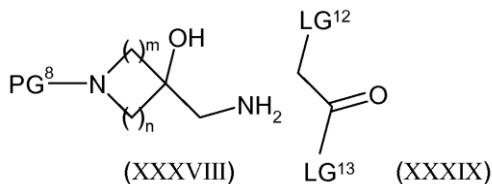
Сполуку формули (XXXVII) можуть одержувати обробкою сполуки формули (XXXVIII) сполукою формули (XXXIX), де LG<sup>13</sup> є гідроксилом або галогеном, таким як хлор, та PG<sup>8</sup>, m, n та LG<sup>12</sup> є такими, як визначено для сполуки формули (XXXVII);

Для випадку, коли LG<sup>13</sup> є гідроксилом, реакцію прийнято проводити в присутності активуючого реагенту, наприклад карбонілдіімідазолу, циклічного ангідриду 1-пропанфосфонові кислоти (ТЗР) або O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфату (HATU), в органічному розчиннику, наприклад, N,N-диметилформаміді або дихлорметані, необов'язково в присутності прийнятної основи (наприклад, триетиламіну), при температурі, наприклад в межах від 0 до 60°C.

30

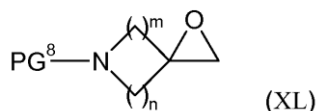
Для випадку, коли LG<sup>13</sup> є хлором, реакцію прийнято проводити в присутності основи, наприклад, триетиламіну або діізопропілетиламіну, в органічному розчиннику, наприклад, дихлорметані або тетрагідрофурані, при температурі, наприклад, в межах від 0 до 25°C.

35

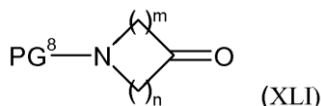


40

Сполуку формули (XXXVIII) можуть одержувати реакцією сполуки формули (XL), де PG<sup>8</sup>, m та n є такими, як визначено для сполуки формули (XXXV), з аміаком в прийнятному розчиннику, такому як метанол при температурі в межах 20-60°C.

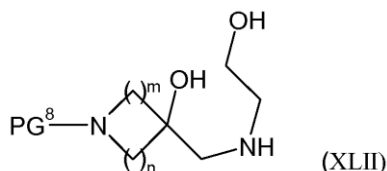


- 5 Сполуку формули (XL) можуть одержувати реакцією сполуки формули (XLI), де  $PG^8$ ,  $m$  та  $n$  є такими, як визначено для сполуки формули (XXXV), з триметилсульфонію йодидом в присутності прийнятної основи, такої як натрію гідрид або калію *трет*-бутоксид, в прийнятному розчиннику, такому як диметилсульфоксид при температурі в межах 0-20°C.



10

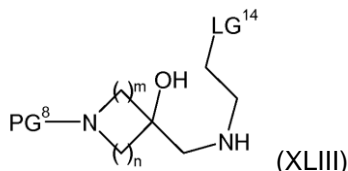
Сполуку загальної формули (XXXV), де  $m$  та  $n$  є такими, як визначено в формулі (I),  $V$  є зв'язком,  $X \in O$ ,  $W \in CH_2CH_2$ ,  $Z \in CH_2$  та  $PG^8$  є відповідною захисною групою нітрогену, можуть одержувати зі сполуки формули (XLII) за прийнятних умов реакції, таких як в сильній кислоті



15

Сполуку загальної формули (XLII), де  $PG^8$  є прийнятною захисною групою, можуть одержувати взаємодією сполуки формули (XL) з етаноламіном.

- 20 Сполуку загальної формули (XXXV), де  $m$  та  $n$  є такими, як визначено в формулі (I),  $V$  є зв'язком,  $X \in O$ ,  $W \in CH_2CH_2$ ,  $Z \in CH_2$ , та  $PG^8$  є відповідною захисною групою нітрогену, можуть одержувати зі сполуки формули (XLIII), де  $LG^{14}$  є прийнятною групою, що відщеплюється, такою як галоген, OMs або Ots, за прийнятних умов реакції.



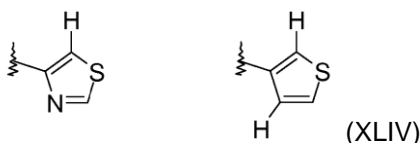
25

Сполука загальної формули (XLIII), де  $PG^8$ ,  $m$  та  $n$  є такими, як визначено в формулі (XXXV), може утворюватися зі сполуки формули (XLII) за відповідних умов.

- 30 Прийнятні сполуки формули (III) включають ті, в яких  $R^2$ ,  $R^4$  та  $R^5$  є гідрогеном,  $k \in 0$ ,  $A \in C(O)$ ,  $B \in CH_2CH_2$ ,  $h \in 1$ ,  $Q$  є киснем, кожен  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  є гідрогеном,  $m$  та  $n = 2$ ,  $V$  = зв'язок,  $Z = CH_2$ ,  $X = O$  та  $W = CH_2CH_2$ ,  $Y = CO$ ,  $R^1$  є 4-тіазолом, необов'язково заміщеним в положенні 2 тіазолу метилом, етилом, пропілом, бутилом,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_2CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , циклопропілом, циклобутилом та циклопентилом; або  $R^1$  є 3-тіофеном, необов'язково заміщеним в положенні 5 тіофену метилом, етилом, пропілом, бутилом,  $CF_3$ ,  $CH_2CF_3$ ,  $CH(CH_3)_2$ ,  $CH(CH_2CH_3)_2$ ,  $CH(CH_3)CH_2CH_3$ ,  $CH_2CH(CH_3)_2$ ,  $C(CH_3)_3$ , циклопропілом, циклобутилом або циклопентилом.

35

4-тіазол та 3-тіофен є такими як представлено в формулі (XLIV)



40

Прийнятні сполуки формули (IV) включають ті, в яких  $R^2$ ,  $R^4$  та  $R^5$  є гідрогеном,  $k \in 0$ ,  $A \in C(O)$ ,  $B \in CH_2CH_2$ ,  $h \in 1$ ,  $Q$  є киснем, кожен  $L^1$ ,  $L^2$ ,  $L^3$ ,  $L^4$  є гідрогеном,  $m$  та  $n = 2$ ,  $V$  = зв'язок,  $Z$

= CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Y = CO, R<sup>1</sup> є 4-тіазолом, необов'язково заміщеним в положенні 2 тіазолу метилом, етилом, пропілом, бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом; або R<sup>1</sup> є 3-тіофеном, необов'язково заміщеним в положенні 5 тіофену метилом, етилом, пропілом, 5  
бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом.

R<sup>1</sup> = 4-тіазол та 3-тіофен є такими як представлено в формулі (XLIV).

Прийнятні сполуки формули (XII) включають ті, в яких h є 1, Q є оксигеном, кожен L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> є гідрогеном, m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Y = CO, R<sup>1</sup> є 4-тіазолом, 10  
необов'язково заміщеним в положенні 2 тіазолу метилом, етилом, пропілом, бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом; або R<sup>1</sup> є 3-тіофеном, необов'язково заміщеним в положенні 5 тіофену метилом, етилом, пропілом, 15  
бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом;

R<sup>1</sup> = 4-тіазол та 3-тіофен є такими як представлено в формулі (XLIV)

Прийнятні сполуки формули (XIV) включають ті, в яких Q є оксигеном, кожен L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> є гідрогеном, m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Y = CO, R<sup>1</sup> є 4-тіазолом, 20  
необов'язково заміщеним в положенні 2 тіазолу метилом, етилом, пропілом, бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом; або R<sup>1</sup> є 3-тіофеном, необов'язково заміщеним в положенні 5 тіофену метилом, етилом, пропілом, 25  
бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом;

R<sup>1</sup> = 4-тіазол та 3-тіофен є такими як представлено в формулі (XLIV).

Прийнятні сполуки формули (XVI) включають ті, в яких m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Y = CO, R<sup>1</sup> є 4-тіазолом, необов'язково заміщеним в положенні 2 тіазолу метилом, етилом, пропілом, 25  
бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом; або R<sup>1</sup> є 3-тіофеном, необов'язково заміщеним в положенні 5 тіофену метилом, етилом, пропілом, 30  
бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом;

R<sup>1</sup> = 4-тіазол та 3-тіофен є такими як представлено в формулі (XLIV)

Прийнятні сполуки формули (XXIII) включають ті, в яких R<sup>202</sup> є *тrem*-бутилом, B є CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, h є 1, кожен L<sup>1</sup>, L<sup>2</sup>, L<sup>3</sup>, L<sup>4</sup> є гідрогеном, Q є оксигеном, m та n = 2, V = зв'язок, Z = CH<sub>2</sub>, X = O та W = 35  
CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>, Y = CO, R<sup>1</sup> є 4-тіазолом, необов'язково заміщеним в положенні 2 тіазолу метилом, етилом, пропілом, бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом; або R<sup>1</sup> є 3-тіофеном, необов'язково заміщеним в положенні 5 тіофену метилом, етилом, пропілом, 40  
бутилом, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, CH(CH<sub>3</sub>)CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, циклопропілом, циклобутилом або цикlopентилом;

R<sup>1</sup> = 4-тіазол та 3-тіофен є такими як представлено в формулі (XLIV).

Сполуки формули (T), (VIII), (X), (XXIV), (XIX), (XXXIX), (XLI) є або комерційно доступними, відомими в літературі, або можуть бути легко одержаними кваліфікованим спеціалістом в даній 45  
галузі з рівня техніки, використовуючи один зі способів, описаних вище, або використовуючи відомі методики.

Для кваліфікованого спеціаліста в даній галузі з рівня техніки зрозуміло, що в способах за представленим винаходом певні функціональні групи, такі як гідроксил або аміногрупи в реагентах необхідно захищати захисними групами. Таким чином, одержання сполук формули (I) 50  
може включати відповідну стадію введення або видалення однієї або більше захисних груп.

Введення та видалення захисту функціональних груп описано в «Protective Groups in Organic Chemistry», під редакцією J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) та «Protective Groups in Organic Synthesis», 3rd edition, T. W. Greene, P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки формули (I) далі можуть бути перетворені в сполуки формули (I), використовуючи стандартні методики.

Сполуки формули (I) мають активність, як фармацевтичні агенти, а саме як подвійні агоністи адренергічного β рецептору та антихолінергічні агенти, що включають антагоністи мускаринового рецептору (M1, M2, та M3), а саме антагоністи M3. Захворювання та стани, які 55  
можуть лікуватися сполуками формули (I) та їх фармацевтично прийнятними солями, включають:

1. дихальних шляхів: обструктивні захворювання дихальних шляхів, що включають: астму, 60  
включаючи бронхіальну, алергічну, ендогенну, екзогенну, викликану фізичним навантаженням,

викликану вживанням лікарських засобів (включаючи викликану аспірином та не стероїдними протизапальними засобами) та астму викликану пилом, як рецидивуючу так і персистуючу та всіх ступенів важкості, та інших випадків гіпер-реактивності дихальних шляхів; хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ); бронхіти, включаючи інфекційний та еозинофілний  
 5 бронхіти; емфізему; бронхоектазію; фіброзно-кистозну дегенерацію; саркоїдоз; легені фермера та супутніх захворювань; гіперчутливий пневмоніт; фіброз легень, включаючи кріптогенний фіброзуючий альвеоліт, ідіопатична інтерстиціальна пневмонія, фіброз ускладнюючий протипухлинну терапію та хронічну інфекцію, включаючи туберкульоз та аспергільоз та інші грибкові інфекції; ускладнення при трансплантації легень; васкулітні та тромботичні порушення  
 10 судинної сітки легень, та легенева гіпертензія; протикашлеву активність, включаючи лікування хронічного кашлю, пов'язаного із запаленням та секреторними станами дихальних шляхів, та ятрогенний кашель; гострий та хронічний реніти, включаючи медикаментозні реніти та вазомоторні реніти; багаторічний та сезонний алергічний реніти, включаючи нейрореніти (сінну лихоманку); nasal polyposis; гостру вірусну інфекцію, включаючи застуду та інфекцію зумовлену  
 15 респіраторно-синцитіальним вірусом, грип, коронавірус (включаючи синдром атипової пневмонії) або аденовірус; або еозинофільний езофагіт;

2. кісток та суглобів: артрити, пов'язані з або включаючи остеоартрити/остеоартрози, як первинні так і вторинні, наприклад, вроджена дисплазія стегна; шийний і поперековий спондиліт, та болі внижній частині спини та вшиї; остеопороз; ревматоїдний артрит та хвороба  
 20 Стілла; серонегативна спондилоартропатія, включаючи анкілозуючий спондилоартрит, псоріатичний артрит, реактивний артрит та недиференційована спондилоартропатія; септичний артрит та інші інфекції, пов'язані з артропатією та кістковою патологією, такою як туберкульоз, включаючи хворобу Пота та синдром Понсе; гострий та хронічний синовіт, викликаний кристалами, включаючи уратну подагру, хворобу відкладення пірофосфату кальцію та кальцію апатиту пов'язану з сухожиллям, бурсит та синовіальне запалення; хвороба Бехчета; первинний та вторинний синдром Шегрена; системний склероз та обмежена склеродермія; системний червоний вовчак, змішані захворювання сполучної тканини та недиференційоване  
 25 захворювання сполучної тканини; запальна міопатія, включаючи дерматоміозит та поліміозит; ревматичну поліміалгію; ювенільний артрит, включаючи ідіопатичні запальні артрити будь-якого розподілення суглобів та пов'язаних з цим синдромів та ревматичний поліартрит та його системні ускладнення; васкуліт, включаючи гігантоклітинний артеріїт, артеріїт Такаюсу, синдром Черджа-Стросса, вузелковий поліартеріїт, мікроскопічний поліартеріїт та васкуліт пов'язаний з вірусною інфекцією, реакцією гіперчутливості, кріоглобулінами та парепротейнами; болі в попереку; сімейна середньоземноморська лихоманка, синдром Макла-Уелса та сімейна  
 30 арійська лихоманка Hibernian Fever, хвороба Кікучі; викликані лікарськими засобами арталгії, тендиніти та міопатії;

3. біль та корекцію сполучної тканини при розладах опорно-рухового апарату зумовлену травмою [наприклад спортивною травмою] або захворюваннями: артрити (наприклад ревматоїдні артрити, остеоартрити, подагра або кристалічні артропатії), інші захворювання суглобів (такі як  
 40 між хребцевої дегенерація диску або скронево-нижньощелепна дегенерація суглобу), захворювання корекції кісток (такі як остеопороз, хвороба Педжета або остеонекроз), поліхондрія, склеродермія, змішані розлади сполучної тканини, спондилоартропатії або періодонтальне захворювання (такі як періодонтит);

4. шкіру: псоріаз, атопічний дерматит, контактний дерматит або інші екзематозні дерматози  
 45 та уповільненого типу реакцій гіперчутливості; фіто- та фотодерматит; себорейний дерматит, герпетиформний дерматит, червоний плоский лишай, склеротичний атрофічний лишай, гангренозна пріодермія, саркод шкіри, дискоїдна червона вовчанка, пемфігус, пемфігоїд, буллезний епідермоліз, кропив'янка, набряк Квінке, васкуліти, токсичні еритреми, шкірні еозинофілії, вогнищева алопеція, облісіння за чоловічим типом, синдром Світа, синдром Вебера-Крісчена, мультиформна еритема; целюліт, як інфекційний так і неінфекційний; панікуліт; шкірні лімфоми, немеланомний рак шкіри та інші диспластичні ураження; викликані хімічними речовинами розлади, включаючи фіксовані висипання на хімічні речовини;

5. очі: блефарит; кон'юнктивіт, включаючи цілорічний та весняний алергічний кон'юнктивіт; ірит; передній і задній увеїт; хоріоїдит; аутоімунні; дегенеративні або запальні розлади, що  
 55 впливають на сітківку; офтальміт, включаючи симпатичний офтальміт; саркоїдоз; інфекції, включаючи вірусні, грибкові та бактеріальні;

6. шлунково-кишкового тракту: глосит, гінгівіт, пародонтит; езофагіт, включаючи рефлюкс; еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, коліт, включаючи неспецифічний виразковий коліт, проктит, свербіж Ані; целиакія, синдром подразненого кишечника, а також

пов'язана з харчовими продуктами алергії, які можуть мати віддалені наслідки пов'язані з кишечником (наприклад мігрень, риніт або екзема);

7. черевні: гепатит, включаючи аутоімунний, алкогольний та вірусний; фіброз та цироз печінки; холецистит; панкреатит, як гострий так і хронічний;

5 8. сечостатевої: нефрит, включаючи інтерстиціальний та гломерулонефрит; нефротичний синдром; цистит, включаючи гострий та хронічний (інтерстиціальний) цистит та виразку Ханнера; гострий та хронічний уретрит, простатит, епідидиміт, оофорит та сальпінгіт; вульвовагініт; хвороба Пейроні; еректильна дисфункція (як у чоловіків так і жінок);

10 9. відторгнення алотрансплантату: гострі та хронічні наслідки, наприклад, після трансплантації нирки, серця, печінки, легені, кісткового мозку, шкіри або рогівки або після переливання крові; або хронічна реакція «трансплантат проти господаря»;

15 10. ЦНС: хвороба Альцгеймера та інші деменції ні розлади, включаючи хворобу Кройцфельдта-Якоба та новий варіант хвороби Кройцфельдта-Якоба; амілоїдоз; розсіяний склероз та інші демієлінізуючі синдроми; церебральний атеросклероз та васкуліт; скроневий артеріїт; важка міастенія; гострий та хронічний біль (гострий, періодичний або постійний, незалежно від походження центрального або периферичного), включаючи вісцеральний біль, головний біль, мігрень, невралгію трійчастого нерва, атипичний лицевий біль, біль в суглобах та кістках, біль, що виникає від раку та пухлинної інвазії, невропатичні больові синдроми, включаючи діабетну, пост-герпетичну та ВІЛ-асоційовану невропатію; нейросаркоїдоз;

20 ускладнення центральної та периферичної нервової системи при злоякісних, інфекційних або аутоімунних процесах;

11. інші аутоімунні та алергічні розлади, включаючи тиреоїдит Хашимото, хвороба Грейвса, хвороба Аддісона, цукровий діабет, ідіопатична тромбоцитопенічна пурпура, еозинофільний фасцит, гіпер-IgE синдром, антифосфоліпідний синдром;

25 12. інші розлади зі запальною або імунологічною компонентою; включаючи синдром набутого імунodefіциту (СНІД), проказу, синдром Сезарі та паранеопластичні синдроми;

13. серцево-судинні: атеросклероз, що впливає на коронарний та периферичний кровообіг; перикардит; міокардит, запальні та аутоімунні кардіоміопатії, включаючи міокардіальний саркоїд; ішемічне реперфузійне ушкодження; ендокардит, вальвуліт та аортит, включаючи інфекційний (наприклад сифілітичний); васкуліти; розлади проксимальних та периферичних вен, включаючи флебіт і тромбоз, в тому числі тромбоз глибоких вен та ускладнення при варикозному розширенні вен;

14. онкологію: лікування поширених видів раку, включаючи пухлини простати, молочної залози, легені, яєчників, підшлункової залози, кишечника і товстої кишки, шлунка, шкіри та головного мозку та злоякісні пухлини, що впливають на кістковий мозок (включаючи лейкемію) та лімфопроліферативні системи, такі як лімфома Ходжкіна та не-ходжкінська лімфома; включаючи попередження та лікування метастазуючи пухлин та рецидивів пухлин, та паранеопластичні синдроми; та,

15. шлунково-кишковий тракт: глютеніт ентеропатія, проктит, еозинофільний гастроентерит, мастоцитоз, хвороба Крона, неспецифічний виразковий коліт, мікроскопічні коліти, невизначені коліти, розлад подразненого кишечника, синдром подразненого кишечника, незапальна діарея, алергії, пов'язані з харчовими продуктами, які мають віддалені наслідки пов'язані з кишечником, наприклад мігрень, риніт та екзема.

Таким чином, представлений винахід стосується сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як описано тут раніше, для застосування в терапії.

В наступному аспекті, представлений винахід стосується застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено тут раніше, у виробництві лікарського засобу для застосування в терапії.

В контексті представленого опису, термін "терапія" також включає "профілактику" якщо незазначено протилежне. Терміни "терапевтичний" та "терапевтично" повинні тлумачитися відповідно.

Передбачається, що профілактика, зокрема, стосується лікування осіб, які страждали від попередніх спалахів захворювання, або в іншому випадку, що розглядається, осіб з підвищеним ризиком хвороби чи стану, про які йде мова. Особи з ризиком розвитку конкретного захворювання або стану, як правило, включають тих, хто має сімейну історію захворювання або стану, або тих, хто був визначений методом генетичної діагностики або скрінінгу, що є особливо чутливими до розвитку захворювання або стану.

Винахід, до того ж, стосується способу лікування або зниження ризику запального захворювання або стану (включаючи оборотне обструктивне захворювання чи стан дихальних

шляхів), яке включає введення пацієнту необхідної терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено тут раніше.

Зокрема, сполуки за даним винаходом можуть застосовувати в лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у дорослих (РДСД), емфіземи легенів, бронхіту, бронхоектазу, хронічного обструктивного захворювання легенів (ХОЗЛ), астми та риніту.

Для вищезгаданого терапевтичного застосування дози, які вводять, будуть, звичайно, варіювати в залежності від сполуки, що застосовують, способу введення, бажаного лікування та визначеного розладу. Наприклад, денна доза сполуки за винаходом, при вдиханні, може бути в межах від 0,05 мікрограм на кілограм ваги тіла (мкг/кг) до 100 мікрограм на кілограм ваги тіла (мкг/кг). Альтернативно, якщо сполуку вводять перорально, тоді денна доза сполуки за винаходом може бути в межах від 0,01 мікрограма на кілограм ваги тіла (мкг/кг) до 100 міліграм на кілограм ваги тіла (мг/кг).

Сполуку формули (I) та її фармацевтично прийнятні солі можуть застосовувати самі по собі, але як правило, вводять в формі фармацевтичної композиції, в якій сполука/сіль формули (I) є поєднані з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм. Звичайні методи для вибору та виготовлення прийнятних фармацевтичних складів описані в, наприклад, "Pharmaceuticals - The Science of Dosage Form Designs", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

В залежності від способу введення фармацевтична композиція переважно міститиме від 0,05 до 99 %мас. (відсоток за масою), більш переважно від 0,05 до 80 %мас., ще більш переважно від 0,10 до 70 %мас., та навіть ще більш переважно від 0,10 до 50 %мас., активного інгредієнту, всі відсотки за масою ґрунтуються на загальній композиції.

Представлений винахід також стосується фармацевтичної композиції, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як визначено тут раніше, в поєднанні з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм.

Винахід, до того ж, стосується способу виготовлення фармацевтичної композиції за винаходом, яка містить суміш сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як визначено тут раніше, з фармацевтично прийнятною допоміжною речовиною, розріджувачем або носієм.

Фармацевтичні композиції можуть вводити місцево (наприклад, на шкіру або до легень та/або дихальні шляхи) у формі, наприклад, кремів, розчинів, суспензій, гідрофлуоралканових (ГФА) аерозолів та сухих порошкових складів, наприклад, складів для інгаляційного пристрою, відомого як Турбухалер®; або системно, наприклад, пероральним введенням у формі таблеток, капсул, сиропів, порошоків або гранул; або парентеральним введенням у формі розчинів або суспензій; або підшкірним введенням; або ректальним введенням у формі супозиторій; або трансдермалью.

Склади сухого порошку та ГФА аерозолів під тиском зі сполуками за винаходом можуть вводити шляхом пероральної та назальної інгаляції. Для інгаляції сполука бажано має бути дрібнодисперсною. Переважно дрібнодисперсна сполука має масовий середній діаметр менший за 10 мкм, та може бути суспендована в пропелентній суміші за допомогою диспергатора, такого як  $\alpha$ -С<sub>8</sub>-С<sub>20</sub> жирна кислота або її сіль, (наприклад, олеїнова кислота), жовчна сіль, фосфоліпід, алкіл сахарид, перфлуоринований або поліетоксильований сурфактант, або інший фармацевтично прийнятний диспергатор.

Сполуки за винаходом також можуть вводити за допомогою сухого порошкового інгалятора. Інгалятор може бути одноразовим або багатодозовим інгалятором, та може бути сухим порошковим інгалятором, що активується вдихом.

Однією можливістю є змішування дрібнодисперсної сполуки за винаходом з речовиною носієм, наприклад, моно-, ди- або полісахаридом, цукровим спиртом або іншим поліолом. Прийнятними носіями є цукри, наприклад, лактоза, глюкоза, рафіноза, меліцитоза, лактітол, малтїт, трегалоза, цукроза, манїт; та крохмаль. Альтернативно дрібнодисперсну сполуку можуть вкривати іншою речовиною. Порошкову суміш також розподіляють в тверді желатинові капсули, кожна з яких містить бажану дозу активної сполуки.

Іншою можливістю є спосіб введення дрібнодисперсного порошку в сфери, які розпадаються під час процедури інгаляції. Цим сферонізованим порошком можуть наповнювати ємність для лікарського засобу багатодозового інгалятора, наприклад, що є відомим як Турбухалер®, в якому дозуючими одиницями відміряють бажану дозу, яку потім інгаляційно вводять пацієнту. За цією системою активний інгредієнт, з або без речовини носія, вводять пацієнту.

Для перорального введення сполуку за винаходом можуть змішувати з допоміжною речовиною або носієм, наприклад, лактозою, сахарозою, сорбітом, манітом; крохмалем, наприклад, картопляним крохмалем, кукурудзяним крохмалем або амілопектином; похідною



целюлози; в'яжучою речовиною, наприклад, желатином або полівінілпіролідом; та/або а лубрикантом, наприклад, стеаратом магнію, стеаратом кальцію, поліетиленгліколем, воском, парафіном, тощо, та потім пресують в таблетки. Якщо необхідно одержати вкриті оболонкою таблетки, то ядра одержують як описано вище, та можуть покривати концентрованим цукровим розчином, який може містити, наприклад, гуміарабік, желатин, тальк та титану діоксид. Альтернативно, таблетку можуть покривати прийнятним полімером розчиненим в легко летючому органічному розчиннику.

Для виготовлення м'яких желатинових капсул сполуку за винаходом можуть змішувати з, наприклад, рослинною олією або поліетиленгліколем. Тверді желатинові капсули можуть містити гранули сполуки, використовуючи будь-яку вищезгадану допоміжну речовину для таблеток. Також рідкими або м'якими складами сполуки за винаходом можуть заповнювати тверді желатинові капсули.

Рідкі лікарські засоби для перорального застосування можуть бути в формі сиропів або суспензій, наприклад, в розчинах, що містять сполуку за винаходом, рештою є цукор та суміш етанолу, води, гліцерину та пропілен гліколю. Необов'язково такі рідкі лікарські засоби можуть містити барвники, ароматизатори, сахарин та/або карбоксиметилцелюлозу, як загущуючий агент або інші допоміжні речовини відомі кваліфікованому спеціалісту в даній галузі з рівня техніки.

Зокрема, сполуки за представленим винаходом та їх солі можуть застосовувати в лікуванні запальних захворювань, таких як (але не обмежуються цим) ревматоїдний артрит, остеоартрит, астма, алергічний риніт, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), псоріаз та запальне захворювання кишечника, сполуки за винаходом можуть поєднувати з наступними агентами: не стероїдними протизапальними агентами (тут і далі НСПЗА), включаючи неселективні інгібітори циклооксигенази ЦОГ-1 / ЦОГ-2, які застосовують місцево або системно (такі як піроксикам, диклофенак, пропіонові кислоти такі як напроксен, флупіпрофен, фенпрофен, кетопрофен та ібупрофен, фенамати такі як мефенамова кислота, індометацин, суліндак, азапропазон, піразолони, такі як фенілбутазон, саліцилати, такі як аспірин); селективні інгібітори ЦОГ-2 (такі як мелоксикам, целекоксиб, рофекоксиб, вальдекоксиб, люмарококсиб, парекоксиб та еторикоксиб); циклооксигеназа, що інгібує донори оксиду нітрогену (ЦІНОД); глюкокортикостероїди (які вводять місцево, перорально, внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньосуглобово); метотрексат; лефлуномід; гідроксихлорохін; d-пеніциламін; ауранофін або інші парентеральні або пероральні препарати золота; анальгетичні засоби; діасцереїн; засоби для внутрішньо суглобної терапії, такі як похідні гіалуронової кислоти; та біологічно активні добавки, такі як глюкозамін.

Сполуки за винаходом також можуть вводити в поєднанні з іншими сполуками, що застосовують для лікування станів, зазначених вище.

В зв'язку з цим, винахід до того ж стосується комбінованих терапій, в яких сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль, або фармацевтичну композицію, або склад, що містить сполуку за винаходом, вводять одночасно або послідовно або як комбінований лікарський засіб з іншим терапевтичним агентом або агентами, для лікування одного або більше станів, наведених вище.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі разом з цитокином, або агоністом, або антагоністом цитокинової функції (включаючи агенти, які діють на цитокін сигнальних шляхів, такі як модулятори системи супресорів цитокинових сигналів (SOCS)), включаючи альфа-, бета-, та гама-інтерферони; інсулін подібний фактор росту типу I (IGF-I); інтерлейкіни (IL), включаючи IL1 до 17, та антагоністи або інгібітори інтерлейкіну, такі як анакінра; інгібітори фактору некрозу пухлини альфа (ФНП- $\alpha$ ), такі як анти-ФНП моноклональні антитіла (наприклад інфліксимаб; адаліумаб і CDP-870) та антагоністи ФНП рецептору, включаючи молекули імуноглобуліну (такі як етанерцепт) та низькомолекулярні за масою агенти, такі як пентоксифілін.

До того ж винахід стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі з моноклональним антитілом, націленим на В-лімфоцити (таким як CD20 (ритуксимаб), MRA-aIL16R) або Т-лімфоцити (CTLA4-Ig, HuMax 11-15).

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі з модулятором функції хемокинового рецептору, таким як антагоніст CCR1, CCR2, CCR2A, CCR2B, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10 та CCR11 (для C-C сімейства); CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4 та CXCR5 (для C-X-C сімейства) та CX<sub>3</sub>CR1 для C-X<sub>3</sub>-C сімейства.

Представлений винахід до того ж стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі з інгібітором матриксної металопротеїнази (MMP), тобто,

стромелізини, колагенази та желатинази, а також агрекеназа; а саме колагеназа-1 (MMP-1), колагеназа-2 (MMP-8), колагеназа-3 (MMP- 13), стромелізін-1 (MMP-3), стромелізін-2 (MMP-10), та стромелізін-3 (MMP-11) та MMP-9 та MMP- 12, включаючи агенти такі як доксициклін.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та інгібітору біосинтезу лейкотрієнів, інгібітору 5 -ліпоксигенази (5-LO) або антагоністу 5 –ліпоксигенази активуючого протеїну (FLAP), такого як; зилеутон; ABT-761; фенлеутон; тепоксалін; Abbott-79175; Abbott-85761; N-(5-заміщений)-тіофен-2-алкілсульфонамід; 2,6-ди-*трет*-бутилфенолгідрозони; метокситетрагідропірани, такі як Zeneca ZD-2138; сполука SB-210661; піридиніл-заміщена 2-ціанонафталінова сполука, така як L-739,010; а 2-ціанохінолінова сполука, така як L-746,530; або індольна, або хінолінова сполука, така як MK-591, MK-886 та BAY x 1005.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та антагоністу рецептору лейкотрієнів (LT) B4, LTC4, LTD4, та LTE4, вибраного з групи, що складається з фенотіазину-3-1s, такого як L-651,392; амідіносполук, таких як CGS-25019c; бензоксаламінів, таких як онтазоласт; бензолкарбоксимідамідів, таких як BIL 284/260; та сполук, таких як зафірлукаст, аблукаст, монтелукаст, пранлукаст, верлукаст (MK-679), RG-12525, Ro-245913, іралукаст (CGP 45715A) та BAY x 7195.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та інгібітора фосфодіестерази (ФДЕ), такого як а метилксантин, включаючи теофілін та амінофілін; інгібітора селективного ФДЕ ізоферменту, включаючи ФДЕ4 інгібітор, інгібітор ізоформи ФДЕ4D, або інгібітор ФДЕ5.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та антагоністу рецептора гістаміну типу 1, такого як цетиризин, лоратадин, дезлоратадин, фексофенадин, акрівастин, терфенадин, астемізол, азеластин, левокабастин, хлорфенірамін, прометазин, циклізин або мізоластин; які застосовують перорально, місцево або парентерально.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та інгібітору протонного насосу (такого як омепразол) або антагоністу рецептору гістаміну типу 2 з гастро захисною дією.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та антагоністу рецептора гістаміну типу 4.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та агоністу альфа-1/альфа-2 адренорецептору судинозвужуючого симпатоміметичного агенту, такого як пропілгекседрин, фенілефрін, фенілпропаноламін, ефедрін, псевдоефедрін, нафазоліну гідрохлорид, оксиметазоліну гідрохлорид, тетрагідрозоліну гідрохлорид, ксилометазоліну гідрохлорид, трамазоліну гідрохлорид або етилнорепінефрину гідрохлорид.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та хромену, такого як натрію хромоглікату або недокромілу натрію.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі з глюкокортикоїдом, таким як флунізолід, триамцинолону ацетонід, беклометазону дипропіонат, будесонід, флутиказону пропіонат, циклесоніду або мометазону фуруат.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі з агентом, що модулює ядерний рецептор гормону, такого як PPAR.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі разом з імуноглобуліном (Ig) або препаратом Ig, або антагоністом, або антитілом, що модулює функцію Ig, таким як анти-IgE (наприклад, омалізумаб).

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та іншого протизапального агенту місцевого або системного застосування, такого як талідомід або його похідні, ретіноїд, дитранол або кальціпотріол.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та комбінацій аміносаліцилатів та сульфapіридину, таких як сульфасалазин, мезалазин, балсалазид та олсалазин; та імуномодуляторних агентів, таких як тіопурини та кортикостероїди таких як будесонід.

Представлений винахід до того ж стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі разом з антибактеріальним агентом, таким як похідні пеніциліну, тетрациклін, макролід, бета-лактам, флуорхінолон, метронідазол, інгаляційний аміноглікозид; противірусним агентом, включаючи ацикловір, фамцикловір, валацикловір, ганцикловір, цидофовір, амантадин, римантадин, рибавірин, занамавір та оселтамавір; інгібітором протеази, таким як індинавір, нелфінавір, рітонавір та саквінавір; нуклеозидним інгібітором оборотної транскриптази, таким як диданозин, ламівудин, ставудин, залцитабін або зідовудин; або нуклеозидним інгібітором оборотної транскриптази, таким як невірапін або ефавіренс.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та серцевосудинного агенту, такого як блокатор кальцієвого каналу, блокатор бета-адренорецептору, інгібітор ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), антагоніст ангіотензин-2 рецептору; знижуючого рівень ліпідів агенту, такого як статин або фібрат; модулятору морфології клітин крові, такого як пентоксифілін; тромболітику або антикоагулянту, такого як інгібітор агрегації тромбоцитів.

Представлений винахід до того ж стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та агенту ЦНС, такого як антидепресант (такий як сертралін), проти-паркинсоніальний лікарський засіб (такий як депренил, L-допа, ропрінірол, праміпексол, інгібітор МАОВ, такий як селегін та разагілін, інгібітор КОМТ, такий як тасмар, інгібітор А-2, інгібітор зворотнього захвату допаміну, NMDA антагоніст, агоніст нікотину, агоніст опаміну або інгібітор or інгібітор нейрональної синтази оксиду нітрогену) або лікарського засобу проти хвороби Альцгеймера, такого як донепезил, ривастігмін, такрін, інгібітор ЦОГ-2, пропентофілін або метріфонат.

Представлений винахід до того ж ще стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та агенту для лікування гострого або хронічного болю, такого як анальгетику центральної або периферичної дії (наприклад, опіюїд або його похідні), карбамазепін, фенитоїн, натрію вальпроат, амітриптілін або анші агенти антидепресанти, парацетамол або нестероїдний протизапальний агент.

Представлений винахід до того ж стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі разом з місцевим анестезуючим агентом парентерального або місцевого застосування (включаючи інгаляційне), таким як лігнокаїн або його похідні.

Сполука за представленим винаходом або її фармацевтично прийнятна сіль можуть також застосовувати в комбінації з анти-остеопорозним агентом, включаючи гормональний агент, такий як ралоксифен або біфосфонат, такий як алендронат.

Представлений винахід до того ж стосується комбінації сполуки за винаходом або її фармацевтично прийнятної солі разом з: (i) інгібітором триптази; (ii) антагоністом фактору активації тромбоцитів (ФАТ); (iii) інгібітором інтерлейкін перетворюючого ферменту (ІПФ); (iv) інгібітором ІМФДГ (інозин монофосфат дегідрогенизи); (v) інгібіторами адгезивних молекул, включаючи VLA-4 антагоніст; (vi) катепсином; (vii) інгібітором кінази, таким як інгібітор тирозин кінази (такий як Btk, Itk, Jak3 або MAP, наприклад гефітініб або іматиніб мезилат), серин/треонін кінази (такий як інгібітор МАП кінази, такий як p38, JNK, протеїн кінази A, B або C, або IKK), або кіназа, що бере участь в регуляції клітинного циклу (така як a циклін залежна кіназа); (viii) інгібітором глюкоза-6-фосфат дегідрогенази; (ix) антагоністом кінінового B1 або B2 рецептору; (x) агентом проти подагри, наприклад колхіцин; (xi) інгібітором ксантиноксидази, наприклад алопуринол; (xii) урикозуричним агентом, наприклад пробенецид, сульфінпіразон або бензбромарон; (xiii) стимулятором секреції гормону росту; (xiv) трансформуючим фактором росту (ТФРβ); (xv) фактором росту тромбоцитів (ФРТ); (xvi) фактором росту фібробластів, наприклад основний фактор росту фібробластів (оФРФ); (xvii) гранулоцитарно-моноцитарним колонієстимулюючим фактором (ГМ-КСФ); (xviii) кремом капсаїцину; (xix) антагоністом рецептору тахікініну, антагоністом рецептору NK1 або NK3, таким як NKP-608C, SB-233412 (талнетант) або D-4418; (xx) інгібітором еластази, таким як UT-77 або ZD-0892; (xxi) інгібітором ФНП-альфа перетворення ферменту (ФАПФ); (xxii) інгібітором індукованої синтази оксиду нітрогену (iNOS); (xxiii) рецептором-гомологом хемоатрактанту молекули експресованій на TH2 клітинах, (таким як антагоніст CRTH2); (xxiv) інгібітором P38; (xxv) агентом, що модулює функцію Toll-подібних рецепторів (TLR), (xxvi) агентом, що модулює активність пуринергічних рецепторів, таких як P2X7; (xxvii) інгібітором активації фактору транскрипції, таким як NFκB, API або STATS; або (xxviii) агоністом глюкокортикоїдного рецептору (GR-рецептор).

В наступному аспекті представлений винахід стосується комбінації (наприклад, для лікування ХОЗЛ, астми або алергічного риніту) сполуки формули (I) та одного або більше агентів, вибраних зі списку, що включає:

- нестероїдний агоніст глюкокортикоїдного рецептору (GR-рецептор);
- ФДЕ4 інгібітор, включаючи інгібітор ізоформи ФДЕ4D;
- модулятор функції хемокінового рецептору (такий як антагоніст CCR1 рецептору);
- стероїд (такий як будесонід); та
- інгібітор функції p38 кінази.

Сполуку за винаходом або її фармацевтично прийнятну сіль також можуть застосовувати в комбінації з існуючим терапевтичним агентом для лікування раку, наприклад прийнятні агенти включають:

- (i) антипроліферативний/antineoplastичний лікарський засіб або їх комбінація, як застосовують в медичній онкології, такий як алкілюючий агент (наприклад, цисплатин, карбоплатин, циклофосфамід, нітроген мустард, мелфалан, хлорамбуцил, бусульфан або нітрозосечовина); антиметаболіти (наприклад, антифолат, такий як флуорпіримідин аналогічний 5-флуорурацилу, або тегафур, ралтітрексед, метотрексат, цитозину арабінозид, гідроксисечовина, гемцитабін або паклітаксел); протипухлинний антибіотик (наприклад, антрациклін, такий як адріаміцин, блеоміцин, доксорубіцин, дауноміцин, епірубіцин, ідарубіцин, мітоміцин-С, дактіноміцин або мітраміцин); антимітотичний агент (наприклад, алкалоїд барвінку, такий як вінкристин, вінбластин, віндезин або вінорелбін, або таксоїд, такий як таксол або такотер); або інгібітор топоізомерази (наприклад, епіподофілотоксин, такий як етопозид, теніпозид, амсакрін, топотекан або камптотецин);
- (ii) цитостатичний агент, такий як антиестроген (наприклад, тамоксифен, тореміфен, ралоксифен, дролоксифен або йодоксифен), регулятор росту рецептору оестрогену (наприклад, фулвестрант), антиандроген (наприклад, бікалутамід, флутамід, нілутамід або ципротерону ацетат), антагоніст ЛГ-РГ (рилізінг-фактору лютеїнізуючого гормону) або агоніст ЛГ-РГ (наприклад, гoserелін, леупрорелін або бусерелін), прогестоген (наприклад, мегестролу ацетат), інгібітор ароматази (наприклад, як анастрозол, летрозол, воразол або ексеместан) або інгібітор 5 $\alpha$ -редуктази, такий як фінастерид;
- (iii) агент, який інгібує інвазію ракових клітин (наприклад, інгібітор металопротеїнази, аналогічний марімастату, або інгібітор функції плазмінногенного активатору рецептора урокінази);
- (iv) інгібітор функції фактору росту, наприклад: антитіло фактору росту (наприклад, анти-erbB2 антитіло, трастузумаб, або анти-erbB1 антитіло, цетуксимаб [C225]), інгібітор фарнезилтрансферази, інгібітор тирозин-кінази або інгібітор серин/треонін-кінази, інгібітор сімейства епідермального фактору росту (наприклад, інгібітор EGFR сімейства тирозин кінази, такий як N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-метокси-6-(3-морфолінпропокси)хіназолін-4-амін (гефітиніб, AZD 1839), N-(3-етинілфеніл)-6,7-біс(2-метоксиетокси)хіназолін-4-амін (ерлотиніб, OSI-774) або 6-акриламід-N-(3-хлор-4-флуорфеніл)-7-(3-морфолінпропокси)хіназолін-4-амін (CI 1033)), інгібітор сімейства фактору росту тромбоцитів або інгібітор сімейства фактору росту гепатоцитів;
- (v) антиангіогенний агент, такий як один з яких є інгібіторами дії на судинний ендотеліальний фактор росту (наприклад, антитіло проти фактору росту судинного ендотеліальних клітин, бевацизумаб, сполука, розкрита в WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 або WO 98/13354), або сполука, що працює за іншим механізмом (наприклад ліномід, інгібітор функції інтегрину  $\alpha v \beta 3$  або ангіостатин);
- (vi) судинно пошкоджуючий агент, такий як комбретастатин A4, або сполука, розкрита в WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 або WO 02/08213;
- (vii) агент, що застосовують в антисенсовій терапії, наприклад такої, що спрямована на одну з мішеней, наведених вище, такої як ISIS 2503, антисенсовий анти-рас;
- (viii) агент, що застосовують в стратегії генної терапії, наприклад стратегії заміни аберрантних генів, таких як аберрантного p53, або аберрантного BRCA1, або BRCA2, GDEPT (ген-неправлена ферментна пролікова терапія) стратегії, такі як ті, що застосовують цитозиндеаміназу, тимідинкіназу або бактеріальний фермент нітроредуктази та стратегії, що підвищують толерантність пацієнта до хіміотерапії або радіотерапії, такі як генна терапія при полі резистентності до лікарських засобів; або
- (ix) агент, що застосовують в імунотерапевтичній стратегії, наприклад *ex-vivo* та *in-vivo* стратегії, що підвищують імуногенність ракових клітин пацієнта, такі як трансфекція цитокінами, такими як інтерлейкін 2, інтерлейкін 4 або гранулоцит-макрофаг-колоній стимулюючий фактор, стратегії, що знижують толерантність Т-клітин, стратегії, що застосовують трансфектовані імунні клітини, такі як цитокін-трансфектовані дендритні клітини, стратегії, що застосовують цитокін-трансфектовані лінії пухлинних клітин та стратегії, що застосовують анти-ідіопатичні антитіла.

Сполуки формули (I), зазначені вище, можуть бути перетворені у їх фармацевтично прийнятну сіль, наприклад кислотну адитивну сіль, таку як гідрогенхлоридну (наприклад, дигідрогенхлорид), гідрогенбромідну (наприклад, дигідрогенбромід), трифлуорацетатну (наприклад дт-трифлуорацетат), сульфатну, фосфатну, ацетатну, фумаратну, малеатну, тартратну, лактатну, цитратну, піруватну, сукцинатну, аксалатну, метансульфонатну або п-толуїлсульфонатну.

Винахід зараз буде проілюстровано, але не обмежено, посиланням на наступні приклади, в яких застосовували наступні загальні способи:

#### Загальні способи

Якщо не вказано вище, вихідні речовини були комерційно доступними. Всі розчинники та комерційні реагенти були лабораторного ступеню очистки та їх застосовували такими як отримали. Всі операції виконували при температурі навколишнього середовища, тобто в межах від 17 до 28°C та, та відповідно, в атмосфері інертного газу, такого як нітроген. «Мікрохвильове нагрівання стосується нагрівання при постійній температурі, застосовуючи мікрохвильове випромінювання змінної потужності в мікрохвильовому реакторі CEM Discover®. Реакції гідрогенізації проводили, використовуючи систему Büchi Peteric® або систему ThalesNano H-Cube®, як детально зазначено. Концентрування всіх розчинів виконували випарюванням при зниженому тиску (в вакуумі), наприклад, використовуючи роторний випаровувач Büchi Rotavapor®.

Тонко шарову хроматографію (ТШХ) виконували, використовуючи алюмінієві або скляні пластини, вкриті силікагелем (розмір частинки <63 мкм; пористість 60 Å; питома площа поверхні -500 м<sup>2</sup>/г), з флуоресцентним (УФ<sub>254</sub>) лічильником. Наступне елюювання, планшети візуалізували або під дією УФ<sub>254</sub> випромінювання, або обробкою прийнятним індикатором, таким як йод (попередньо адсорбований на силікагелі), водний розчин калію перманганату або водний розчин церію (IV) амоній нітрату. Приклади одержання індикатору можуть бути знайдені в «Experimental Organic Chemistry: Preparative and Microscale» 2nd Ed. (Harwood, L., Moody, C. and Percy, J.), WileyBlackwell, 1998.

Аналітичну ВЕРХ виконували, використовуючи або Waters XBridge™ C8 3,5 мкм колонку, елюючи з градієнтом ацетонітрилу в або 0,1% водному розчині трифлуороцтової кислоти, 0,1% водному розчині мурашиної кислоти, 0,1% водному розчині амонію ацетату або 0,1% водному розчині амонію; або Waters XBridge™ C18 3,5 мкм колонку з градієнтом ацетонітрилу в 0,1% водному розчині амонію; або Waters Symmetry™ C18 3,5 мкм колонку з градієнтом ацетонітрилу в 0,1% водному розчині трифлуороцтової кислоти; або Waters Sunfire™ C8 3,5 мкм колонку з градієнтом ацетонітрилу в 0,1% водному розчині трифлуороцтової кислоти; або Phenomenex Gemini™ C18 3 мкм колонку з градієнтом ацетонітрилу в 0,1% водному розчині трифлуороцтової кислоти. УФ спектри елююваних піків вимірювали, використовуючи діодну матричну систему Agilent 1100® або еквівалентну.

Рідинну хроматографію середнього тиску (РХСТ) на силікагелі (розмір частки <63 мкм; пористість 60 Å; питома площа поверхні -500 м<sup>2</sup>/г) виконували, використовуючи попередньо упаковані Biotage FLASH™ колонки або еквівалентні, наприклад, Thomson SINGLE Стадія™, Biotage Isololute™, Teledyne Isco RediSep™, або Silicycle UltraPure силікагелеві колонки з рекомендованою швидкістю потоку розчинника та наповнювачів зразка. Чистоту фракції визначали або методом ТШХ або аналітичної ВЕРХ.

Препаративну ВЕРХ виконували, використовуючи градієнт ацетонітрилу або метанолу в 0,1% або 0,2% водному розчині ТФО, водному розчині мурашиної кислоти або водному розчині аміаку, використовуючи Phenomenex Gemini™ NX C18 (30 x 100 мм, 5 мкм) колонку, Waters Sunfire™ Prep C8 (30 x 100 мм, 10 мкм) колонку, Waters Sunfire™ Prep C18 (30 x 100 мм, 5 мкм) колонку або Waters XBridge™ C8 (30 x 100 мм, 5 мкм) колонку, як стаціонарну фазу при швидкості потоку 30 - 35 мл/хв, як це детально описується. Фракції збирали, з наступною детекцією шляхом УФ спектроскопії на довжині хвилі, такий як 220 або 254 нм. Чистоту фракції визначали або методом ТШХ або аналітичної ВЕРХ.

<sup>1</sup>H ЯМР спектри записували на спектрометрі Bruker Avance 600 (600 МГц), Bruker DRX 500 (500 МГц) або Varian UnityInova 500 МГц, 400 МГц або 300 МГц. Будь-які центральні піки хлороформу-*d* (CDCl<sub>3</sub>; δ<sub>H</sub> 7,27 м.д.), диметилсульфоксиду-*d*<sub>6</sub> (d6-ДМСО; δ<sub>H</sub> 2,50 м.д.) або метанолу-*d*<sub>4</sub> (CD<sub>3</sub>OD; δ<sub>H</sub> 3,31 м.д.) або внутрішнього стандарту тетраметилсилану (TMC; δ<sub>H</sub> 0,00 м.д.) використовували як еталони. Мас-спектри записували на Agilent MSD (+ve та -ve XIAT та/або електроспрей (наприклад, в багатомодовому)) з наступним виконанням аналітичної ВЕРХ.

Всі інші процеси виконували, використовуючи стандартні лабораторні методики, наприклад, як детально описано в «Experimental Organic Chemistry: Preparative and Microscale» 2nd Ed. (Harwood, L., Moody, C. and Percy, J.), WileyBlackwell, 1998.

Абревіатури та терміни, що використовували в прикладах, мають наступні значення:

5

г	грами
год	година(и)
хв	хвилина(и)
мл	мілілітри
АІБН	азобісізобутиронітрил
КДІ	1,1'-карбонілдіімідазол
ДХМ	дихлорметан
ДМФ	N,N- диметилформамід
ДМСО	диметилсульфоксид
НАТУ	O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронійгексафлуорфосфат
НСІ	гідрогенхлоридна/гідрохлоридна кислота
ВЕРХ	високо ефективна рідинна хроматографія
основа Хуніга	N,N-діізопропілетиламін
ІПС	ізопропиловий спирт
MeOH	метанол
МТБЕ	метил трет-бутиловий етер
N-БС	N-бромсукцинімід
N-ХС	N-хлорсукцинімід
N-МП	1-метилпіролідин-2-он
к.т.	кімнатна температура
ТЗР	ангідрид 2-пропанфосфонової кислоти
ТБАФ	тетрабутиламонію флуорид
ТФО	трифлуороцтова кислота
ТГФ	тетрагідрофуран
П-толуїлсульфонова-65	макропористий полімер, що зв'язує іонно обмінну смолу, поставлений компанією Biotage AB
Triton-B	Бензилтриметиламонію гідроксид

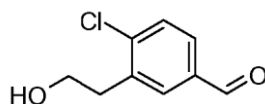
Одержання синтетичних проміжних сполук

А) Одержання ароматичних лінкерних частин:

Ароматична проміжна сполука 1

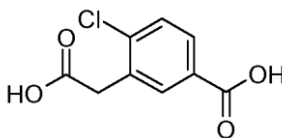
10

4-Хлор-3-(2-гідроксиетил)бензальдегід



а) 3-(Карбоксиметил)-4-хлорбензойна кислота

15



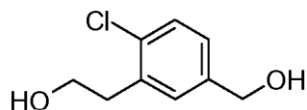
Калію гідроксид (1,55 г) у воді (15 мл) додавали до суспензії 4-хлор-3-(ціанометил)бензойної кислоти [WO 2006040568 ] (2,07 г) в етанолі (15 мл) та одержаний в результаті розчин нагрівали до температури кипіння і кип'ятили зі зворотнім холодильником протягом 4 годин, долі реакційній суміші давали охолонути. Суміш концентрували при зниженому тиску, щоб видалити етанол та дплі розбавляли водою та двічі промивали етилацетатом. Органічні фази відкидали, тоді як водну фазу підкислювали до рН 1 концентрованою гідрогенхлоридною кислотою та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому туску, щоб одержати названу сполуку у вигляді світло-коричневої твердої речовини. Вихід 2,06 г.

20

25

m/z 214 (M+) (EI).

b) 2-(2-Хлор-5-(гідроксиметил)феніл)етанол



5

Розчин диметилсульфідного комплексу борану (2М в ТГФ, 12,0 мл) порціями додавали протягом 3 хвилин до суспензії 3-(карбоксиметил)-4-хлорбензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 1, стадія а] (2,06 г) в сухому ТГФ (30 мл) при кімнатній температурі. Одержану в результаті густу суспензію струшували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 1 години. Охолоджену суміш гасили порційним додаванням метанолу (10 мл) протягом 2 хвилин. Розчин струшували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин та потім концентрували на силікагелі та очищували за методом флеш-хроматографії на силікагелі, елюювали 5% метанолом в дихлорметані, щоб одержати названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,983 г.

10

15

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,35 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,28 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,18 (дд, J = 8,2, 2,1 Гц, 1H), 4,65 (с, 2H), 3,89 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,5 Гц, 2H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

с) 4-Хлор-3-(2-гідроксиетил)бензальдегід

20

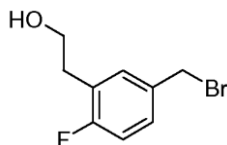
Марганцю (IV) діоксид (1,00 г) додавали до розчину 2-(2-хлор-5-(гідроксиметил)феніл)етанолу [ароматична проміжна сполука 1, стадія б] (0,205 г) в ДХМ (10 мл), та одержану в результаті суспензію струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Далі, суміш фільтрували через Celite, промиваючи ДХМ фільтруючу прокладку лунки. Фільтрат та промивні розчини концентрували при зниженому тиску, щоб одержати названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 0,159 г.

25

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,97 (с, 1H), 7,81 (д, J = 2,0, 1H), 7,70 (дд, J = 2,0, 8,2, 1H), 7,53 (т, J = 6,7, 1H), 3,94 (дд, J = 6,4, 11,6, 2H), 3,10 (т, J = 6,6, 2H), 1,46 (т, J = 5,2, 1H).

Ароматична проміжна сполука 2

2-(5-(Бромметил)-2-флуорфеніл)етанол



30

Дибензоїл пероксид (1 г) додавали до розчину N-БС (10,6 г) та 2-(2-флуор-5-метилфеніл)оцтової кислоти (10 г) в ДХМ (250 мл) та одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 12 год. Розчинник випаровували та білу тверду речовину розподіляли між етилацетатом (250 мл) та 10% розчином натрію хлориду (500 мл). Шари відділяли та органічну фазу промивали 10% розчином натрію хлориду (500 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували. Одержану білу тверду речовину повторно розчиняли в тетрагідрофурані (150 мл) та охолоджували на крижаній бані. Розчин диметилсульфідного комплексу борану (2М в ТГФ, 89 мл) обережно додавали та потім суміші давали нагрітися до кімнатної температури та струшували протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані та обережно гасили метанолом. Як тільки перестали виділятися пухирці газу, розчинник випаровували та залишок розтирали зі сумішшю ізогексан : етер 4:1.

35

40

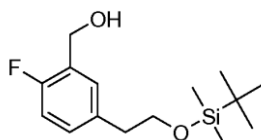
Очищували хроматографічним методом на силікагелі, елюючи градієнтом від 9:1 до 4:1 етилацетат : ізогексан, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 6,5 г.

45

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,32 – 7,21 (м, 2H), 7,04 – 6,97 (м, 1H), 4,46 (с, 2H), 3,87 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,93 – 2,87 (м, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

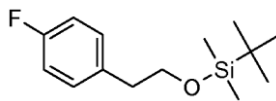
Ароматична проміжна сполука 3

(5-(2-(Трем-бутилдиметилсілокси)етил)-2-флуорфеніл)метанол



50

а) *Трет*-бутил(4-флуорфенетокси)диметилсилан

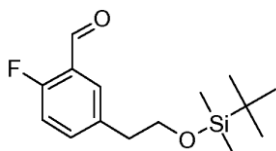


5

*Трет*-бутилдиметилсиліл хлорид (9,03 г) порціями додають до розчину 2-(4-флуорфеніл)етанолу (7 г) та імідазолу (4,08 г) в ДМФ (100 мл), що струшують, при 20°C. Реакційну суміш струшують протягом 3 годин при кімнатній температурі та потім розділяють між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар промивають двічі сольовим розчином, сушать, фільтрують, та розчинник випаровують при зниженому тиску. Сирий продукт очищували шляхом флеш-хроматографії на силікагелі, елюючи 2% етилацетатом в ізогексані. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 11,60 г. <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,18-7,13 (м, 2H), 6,98-6,93 (м, 2H), 3,77 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H), -0,03 (с, 6H).

10

б) 5-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорбензальдегід



15

До розчину 2,2,6, 6-тетраметилпіперидину (10,77 г) в ТГФ (200 мл) при 0°C додавали бутиллітій (1,6М в гексані, 48 мл) протягом 25 хвилин. Суміш охолоджували до -78°C та розчин *трет*-бутил(4-флуорфенетокси)диметилсилану [ароматична проміжна сполука 3, стадія а] (9,7 г) в ТГФ (50 мл) по краплям додавали протягом 25 хвилин. Реакційну суміш струшували при -78°C протягом 90 хвилин. Далі по краплям додавали ДМФ (9,3 мл) протягом 10 хвилин. Реакційну суміш струшували при 0°C протягом 1 години та потім виливали в охолоджений кригою розчин HCl (0,5М, 500 мл). Суміш екстрагували етилацетатом та органічний шар двічі промивали водою, сушили, фільтрували та розчинник випарювали при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 10,00 г.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,36 (с, 1H), 7,72-7,69 (м, 1H), 7,48-7,43 (м, 1H), 7,11-7,06 (м, 1H), 3,80 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

25

с) 5-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорфеніл)метанол

Натрію боргідрид (1,33 г) порціями додають до розчину 5-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорбензальдегіду [ароматична проміжна сполука 3, стадія б] (9,9 г) в етанолі (120 мл) протягом 30 хвилин при 0°C. Далі реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, після чого її концентрують при зниженому тиску до зменшення об'єму вдвічі від початкового. Залишок розподіляють між етилацетатом та сольовим розчином, органічний шар промивали сольовим розчином, сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 12% етилацетату в ізогексані як розчиннику. Фракції, що містили продукт випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 7,30 г.

30

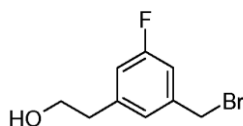
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,26-7,23 (м, 1H), 7,13-7,08 (м, 1H), 6,98-6,93 (м, 1H), 4,73 (d, J = 6,2 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,79 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,71 (т, J = 6,5 Гц, 1H), 0,87 (с, 9H), -0,02 (с, 6H).

40

Ароматична проміжна сполука 4

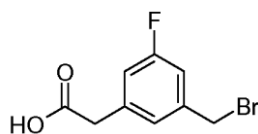
2-(3-(Бромметил)-5-флуорфеніл)етанол

45



а) 2-(3-(Бромметил)-5-флуорфеніл)оцтова кислота





Дибензоїл пероксид (0,5 г) додавали до суміші 2-(3-флуор-5-метилфеніл)оцтової кислоти (5,95 г) та N-БС (6,93 г) в дихлорметані (120 мл), що струшували. Одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 5 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та потім двічі промивали водою. Органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 1% розчин оцтової кислоти та 17% етилацетат в ізогексані як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 6,50 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО)  $\delta$  7,22 – 7,17 (м, 2H), 7,09 – 7,05 (м, 1H), 4,68 (с, 2H), 3,61 (с, 2H). Один протон, що в бміні, не спостерігається.

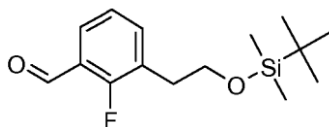
b) 2-(3-(Бромметил)-5-флуорфеніл)етанол

Диметилсульфідний комплекс борану (2М в ТГФ, 26,3 мл) по краплям додавали протягом 10 хвилин до розчину 2-(3-(бромметил)-5-флуорфеніл)оцтової кислоти [ароматична проміжна сполука 4, стадія а] (6,5 г) в ТГФ (120 мл) при 0°C. Суміш струшували при 0°C протягом 10 хвилин та потім при 20°C протягом 1 години. Реакційну суміш гасили, додаючи по краплям метанол та розчинники видаляють при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 30% етилацетат в ізогексані. Фракції, що містили продукт концентрували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 4,70 г.

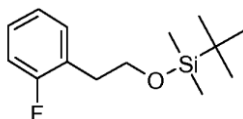
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,04 (с, 1H), 6,98 (д, J= 9,3 Гц, 1H), 6,89 (д, J= 9,2 Гц, 1H), 4,43 (с, 2H), 3,88 (т, J= 6,4 Гц, 2H), 2,86 (т, J= 6,5 Гц, 2H), 1,43 (с, 1H).

Ароматична проміжна сполука 5

3-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорбензальдегід



a) Трет-бутил(2-флуорфенетокси)диметилсилан



Розчин 2-(2-флуорфеніл)етанолу (5,5 г) та імідазолу (8,0 г) в ДМФ (50 мл) охолоджували в системі крига-вода, обробляли трет-бутилдиметилхлорсиланом (6,52 г), потім виймали з охолоджуючої бані та струшували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Розчин виливали в воду та тричі екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні екстракти тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 9,9 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7,25 – 7,14 (м, 2H), 7,07 – 6,97 (м, 2H), 3,81 (т, J= 7,0 Гц, 2H), 2,87 (т, J= 6,9 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H), -0,03 (с, 6H).

b) 3-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорбензальдегід

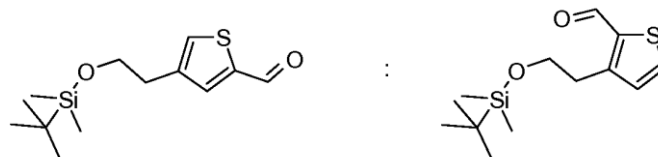
Розчин 2,2,6, 6-тетраметилпіперидину (11,0 г) в безводному ТГФ (200 мл) охолоджували -78°C та обробляли бутиллітієм (37,5 мл), безперервно додавали протягом щонайменше 5 хвилин, використовуючи шприць. Розчин струшували при -78°C протягом 15 хвилин та потім обробляли розчином трет-бутил(2-флуорфенетокси)диметилсилану [Ароматична проміжна сполука 5, стадія а] (9,9 г) в ТГФ (25 мл), додаючи по краплям протягом 15 хвилин. Розчин, що струшували при -78°C протягом 2 годин, потім обробляли розчином ДМФ (9,0 мл) в ТГФ (25 мл), додаючи по краплям протягом 10 хвилин. Розчин струшували при -78°C протягом 1 години, потім виймали з охолоджуючої бані та давали розчину нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Реакційну суміш виливали в водний розчин HCl (0,5M) та тричі екстрагували

етилацетатом. Об'єднані органічні фази тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 10,1 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,41 (с, 1H), 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,55 (тд, J = 7,4, 1,6 Гц, 1H), 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,88 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Ароматична проміжна сполука 6

Суміш 4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегіду з 3-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегідом



10

Бутиллітій (36,1 мл) по краплям додавали до розчину трет-бутилдиметил(2-(тіофен-3-іл)етокси)силану [J. Med. Chem. 2000, 43(8). 1508] (10,0 г) в ТГФ (200 мл), що струшували, охолодженого до -78°C. Після додавання реакційну суміш струшували на крижаній бані протягом 1 години та далі охолоджували до -78°C. ДМФ (31,9 мл) додавали по краплям протягом 5 хв, та через 10 хв охолоджуючу баню видаляли. Через 1 годину, реакційну суміш розподіляли між водою та етилацетатом та етилацетатний розчин двічі промивали водою та сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску. Очищення хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю етилацетат : ізогексан 1:20, призводило до одержання суміші 5:1 4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегіду та 3-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегіду за даними <sup>1</sup>H ЯМР у вигляді олії. Вихід 8,1 г. 4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегіду:

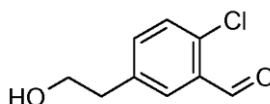
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,93 (д, J = 1,2 Гц, 1H), 7,71 (д, J = 1,5 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 3,92 – 3,84 (м, 2H), 2,91 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 0,92 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

3-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегід:

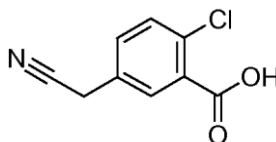
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,08 (с, 1H), 7,69 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 7,09 (д, J = 5,0 Гц, 1H), 3,92 – 3,84 (м, 2H), 3,22 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 0,89 (с, 9H), -0,01 (с, 6H).

Ароматична проміжна сполука 7

2-Хлор-5-(2-гідроксіетил)бензальдегід



а) 2-Хлор-5-(ціанометил)бензойна кислота

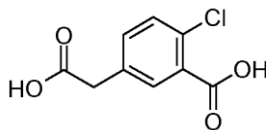


35

Розчин 5-(бромметил)-2-хлорбензойної кислоти [WO 2001044170] (1,75 г) в ДМФ (20 мл) обробляли розчином калію ціаніду (0,91 г) у воді (7 мл), та одержаний в результаті розчин при кімнатній температурі протягом 3 днів. Суміш розбавляли водою та двічі екстрагували етилацетатом. Органічні фази відкидали, в той час як водну фазу обережно підкислювали концентрованою гідрогенхлоридною кислотою (5 мл), видаляючи будь-який HCN, що виділяється, через розчин натрію гіпохлориту за допомогою потоку азоту. Після струшування протягом 20 хвилин, водну фазу екстрагували ще два рази етилацетатом. Об'єднані органічні фази тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку, як сирий продукт, у вигляді коричневої твердої речовини. Вихід 1,25 г.

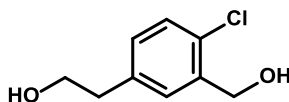
m/z 195 M<sup>+</sup>(EI).

## b) 5-(Карбоксиметил)-2-хлорбензойна кислота



Калію гідроксид (0,969 г) у воді (10 мл) додавали до розчину 2-хлор-5-(ціанометил)бензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 7, стадія а] (1,25 г) в етанолі (10 мл) та одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 2,25 годин, потім суміші давали охолонути. Суміш концентрували в вакуумі, щоб видалити етанол та далі розбавляли водою, та двічі промивали етилацетатом. Органічні фази відкидали, в той час як водну фазу підкислювали до pH 1 концентрованою гідрогенхлоридною кислотою та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді коричневої смоли. Вихід 1,38 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  12,93 (ш с, 2H), 7,69 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 7,42 (дд, J = 8,3, 2,2 Гц, 1H), 3,66 (с, 2H).

## c) 2-(4-Хлор-3-(гідроксиметил)феніл)етанол



Розчин диметилсульфідного комплексу борану (2М в ТГФ, 6,50 мл) порціями додавали протягом 5 хвилин до розчину 5-(карбоксиметил)-2-хлорбензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 7, стадія b] (1,37 г) в сухому ТГФ (20 мл) при кімнатній температурі. Одержаний в результаті розчин з бурхливим виділенням газу струшували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, потім нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 1 години. Охолоджену суміш гасили, додаючи порціями метанол (5 мл) протягом 5 хвилин. Розчин струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин та потім очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали 5% метанолом в дихлорметані, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 0,933 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,36 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 8,1, 2,2 Гц, 1H), 4,77 (с, 2H), 3,87 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 6,5 Гц, 2H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

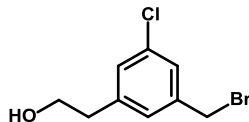
## d) 2-Хлор-5-(2-гідроксіетил)бензальдегід

Марганцю (IV) діоксид (1,00 г) додавали до розчину 2-(4-хлор-3-(гідроксиметил)феніл)етанолу [ароматична проміжна сполука 7, стадія c] (0,200 г) в ДХМ (5 мл), та одержану в результаті суспензію струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш фільтрували через Celite, промиваючи залишок в лунці ДХМ. Фільтрат та промивні концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 0,197 г.

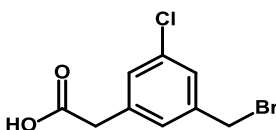
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,47 (с, 1H), 7,80 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,42 (д, J = 2,1 Гц, 1H), 7,41 (с, 1H), 3,89 (ш т, J = 5,9 Гц, 2H), 2,90 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,42 (ш с, 1H).

Ароматична проміжна сполука 8

## 2-(3-(Бромметил)-5-хлорфеніл)етанол



## a) 2-(3-(Бромметил)-5-хлорфеніл)оцтова кислота



Бензоїл пероксид (0,112 г) додавали до суспензії 2-(3-хлор-5-метилфеніл)оцтової кислоти [WO 9746577] (0,752 г) та N-бромсукциніміду (0,801 г) в ДХМ (15 мл), та одержану в результаті суміш нагрівали при 50°C в атмосфері азоту протягом ночі. Суміш концентрували в вакуумі, щоб видалити дихлорметан, та залишок розчиняли в етилацетаті (10 мл). Розчин нагрівали при 85°C в атмосфері азоту протягом 4 годин, потім охолоджували. Розчин тричі промивали водою та один раз сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом магнію та очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали сумішшю 1:20:79 оцтова кислота:етилацетат:ізогексан, одержуючи названу сполуку, як сирий продукт, у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід 0,735 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,33 – 7,31 (м, 1H), 7,24 – 7,22 (м, 1H), 7,21 – 7,18 (м, 1H), 4,41 (с, 2H), 3,64 (с, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

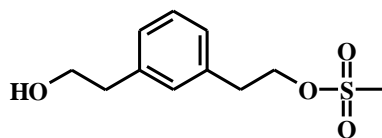
b) 2-(3-(Бромметил)-5-хлорфеніл)етанол

Розчин диметилсульфідного комплексу борану (2M в ТГФ, 2,8 мл) порціями додавали протягом 5 хвилин до розчину 2-(3-(бромметил)-5-хлорфеніл)оцтової кислота [ароматична проміжна сполука 8, стадія а] (0,73 г) в сухому ТГФ (10 мл) при кімнатній температурі. Одержаний в результаті розчин з бурхливим виділенням газу струшували протягом 1 години, потім охолоджували у воді з кригою та гасили, додаючи порціями метанол (3 мл) протягом 5 хвилин. Розчин струшували при кімнатній температурі протягом ще 20 хвилин та потім концентрували в вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали 25% етилацетатом в ізогексані, одержуючи названу сполуку, як сирий продукт, у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,46 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,29 – 7,24 (м, 1H), 7,19 – 7,13 (м, 2H), 4,41 (с, 2H), 3,87 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,84 (т, J = 6,4 Гц, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Ароматична проміжна сполука 9

3-(2-Гідроксіетил)фенетилметансульфонат

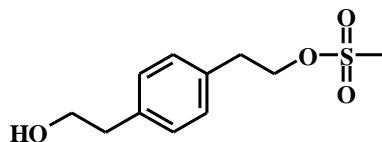


Метансульфоніл хлорид (0,67 мл) в ДХМ (2 мл) по краплям додавали до розчину 2,2'-(1,3-фенілен)діетанолу (1,30 г) та триетиламіну (1,36 мл) в ДХМ (30 мл), що струшували, при 0°C. Реакційну суміш струшували протягом 1 години при 0°C та потім промивали водою. Водний шар ще раз екстрагували ДХМ та об'єднані органічні фази сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 3% метанол в дихлорметані як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,52 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO) δ 7,22 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 – 7,07 (м, 3H), 4,61 (т, J = 5,2 Гц, 1H), 4,40 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,62 – 3,56 (м, 2H), 3,09 (с, 3H), 2,96 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,70 (т, J = 7,2 Гц, 2H).

Ароматична проміжна сполука 10

4-(2-Гідроксіетил)фенетилметансульфонат

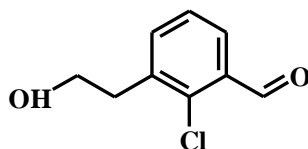


Одержували за способом одержання ароматичної проміжної сполуки 9, використовуючи 2,2'-(1,4-фенілен)діетанол (1,30 г) замість 2,2'-(1,3-фенілен)діетанол. Вихід 0,56 г.

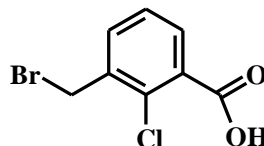
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO) δ 7,21 – 7,14 (м, 4H), 4,60 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 4,38 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 3,60 – 3,55 (м, 2H), 3,10 (с, 3H), 2,95 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 7,2 Гц, 2H).

Ароматична проміжна сполука 11

2-Хлор-3-(2-гідроксіетил)бензальдегід



а) 3-(Бромметил)-2-хлорбензойна кислота

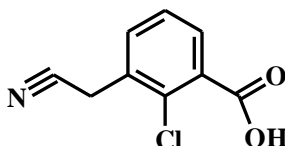


5

Бензоїл пероксид (1,33 г) додавали до суспензії 2-хлор-3-метилбензойної кислоти (25 г) та N-бромсукцинімід (28,7 г) в хлорбензолі (250 мл) та одержану в результаті суміш нагрівали при 85°C протягом 4 годин. Суміш розбавляли етилацетатом (100 мл) та промивали 10% водним сольовим розчином (3 x 100 мл). Органічний шар сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували. Світло-коричневу тверду речовину перекристалізовували з суміші етилацетат (~75 мл)/ізогексан (~250 мл), одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 25,3 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,93 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,36 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

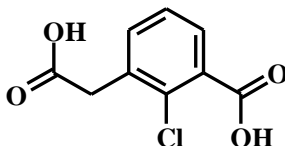
б) 2-Хлор-3-(ціанометил)бензойна кислота



Розчин 3-(бромметил)-2-хлорбензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 11, стадія а] (13,2 г) в ДМФ (150 мл) обробляли розчином ціаніду калію (7,23 г) у воді (50 мл), та одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли водою (200 мл) та обережно підкислювали концентрованою гідрогенхлоридною кислотою (25 мл), видаляючи будь-який HCN, що виділяється, через розчин натрію гіпохлориту за допомогою потоку азоту. Після стушування протягом 2 годин, водну фазу екстрагували етилацетатом (3 x 250 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3 x 250 мл) та сольовим розчином (250 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 10,3 г.

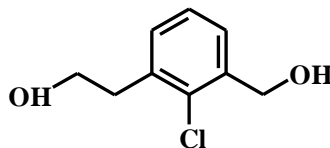
<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 13,54 (с, 1H), 7,75 – 7,67 (м, 2H), 7,48 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,16 (с, 2H).

с) 3-(Карбоксиметил)-2-хлорбензойна кислота



Концентровану сульфатну кислоту (60 мл) по краплям додавали до крижаної води (75 мл), та одержаний в результаті розчин додавали до 2-хлор-3-(ціанометил)бензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 11, стадія б] (14 г). Одержану в результаті суспензію нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником (165°C) протягом 30 хв, під час чого вихідна речовина розчинялась та спостерігали утворення нового осаду. Реакційній суміші давали охолонути та розбавляли водою (250 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 500 мл). Об'єднані органічні фази ще раз промивали водою (250 мл) та сольовим розчином (250 мл), потім сушили над сульфатом магнію та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді твердої білої речовини. Вихід 13,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  7,62 (дд,  $J = 7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,54 (дд,  $J = 7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,37 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 3,78 (с, 2H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.  
d) 2-(2-Хлор-3-(гідроксиметил)феніл)етанол



5

Розчин диметилсульфідного комплексу борану (2М в ТГФ, 220 мл) додавали порціями протягом 5 хвилин до суспензії 3-(карбоксиметил)-2-хлорбензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 11, стадія с] (18,9 г) в сухому ТГФ (800 мл) при кімнатній температурі. Одержану в результаті суспензію з бурхливим виділенням газу струшували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, потім нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 60 хвилин, та давали охолонути до кімнатної температури протягом ночі. Суміш гасили, додаючи порціями метанол (100 мл) протягом 15 хвилин та струшували до припинення виділення бульбашок газу. Концентрований водний розчин  $\text{HCl}$  (25 мл) додавали, суміш струшували протягом 30 хв та концентрували при зниженому тиску. Смолистий залишок розподіляли між етилацетатом (500 мл) та водним розчином  $\text{HCl}$  (2М, 200 мл). Фази відокремлювали та водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 300 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (300 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 17,8 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  7,40 (дд,  $J = 7,0, 2,2$  Гц, 1H), 7,29 – 7,21 (м, 2H), 5,34 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,71 (т,  $J = 4,9$  Гц, 1H), 4,55 (д,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,63 – 3,56 (м, 2H), 2,87 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H).

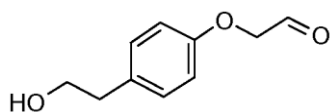
е) 2-Хлор-3-(2-гідроксіетил)бензальдегід

Марганцю (IV) діоксид (43,1 г) додавали до легкої суспензії 2-(2-хлор-3-(гідроксиметил)феніл)етанолу [ароматична проміжна сполука 11, стадія d] (18,5 г) в хлороформі (500 мл), та одержану в результаті суспензію нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували, фільтрували через Celite та пластину фільтру промивали ДХМ (3 x 300 мл). Об'єднані промивні та фільтрат випаровували та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 3:1 до 1:1 ізогексан:етилацетат. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 12,00 г.

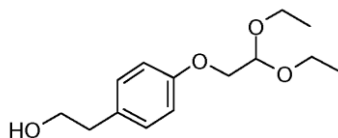
$^1\text{H}$  ЯМР 400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,55 (с, 1H), 10,54 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 7,83 (дд,  $J = 7,7, 1,8$  Гц, 1H), 7,55 (дд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,35 (т,  $J = 7,6$  Гц, 1H), 3,94 (кв,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,11 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H).

Ароматична проміжна сполука 12

2-(4-(2-Гідроксіетил)фенокси)ацетальдегід



а) 2-(4-(2,2-Діетоксіетокси)феніл)етанол



40

Цезію карбонат (28,3 г) додавали до розчину 4-(2-гідроксіетил)фенолу (10 г) та 2-бром-1,1-діетоксіетану (11,8 мл) в ДМФ (150 мл). Одержану в результаті суспензію нагрівали при 90°C протягом 16 годин. Реакційну суміш виливали у воду (500 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3 x 200 мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (200 мл) та сольовим розчином (200 мл), потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували в вакуумі. Очищували хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном до градієнта 1:1 етилацетат:ізогексан, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 10 г.

45

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,14 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 6,88 (д,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 4,83 (т,  $J = 5,0$  Гц, 1H), 4,00 (д,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,87-3,70 (м, 4H), 3,70-3,56 (м, 2H), 2,81 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 1,25 (т,  $J = 6,9$  Гц, 6H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

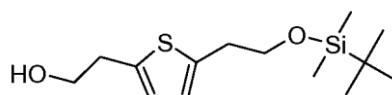
б) 2-(4-(2-Гідроксіетил)феноксі)ацетальдегід

Концентровану гідрогенхлоридну кислоту (5 мл) додавали до розчину 2-(4-(2,2-діетоксіетокси)феніл)етанолу [ароматична проміжна сполука 12, стадія а] (0,76 г) в 1,4-діоксані (10 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли водою (50 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 50 мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували в вакуумі, одержуючи названу сполуку, яку використовували одразу.

Вихід 0,35 г.

Ароматична проміжна сполука 13

2-(5-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)етанол

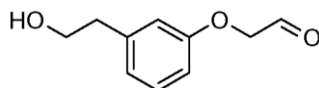


Трет-бутилдиметилсиліл хлорид (6,63 г) додавали порціями до розчину імідазолу (2,99 г) та 2-(5-(2-гідроксіетил)тіофен-2-іл)оцтової кислоти [WO 2008096129] (3,9 г) в ДМФ (50 мл) протягом 20 хвилин. Одержаний в результаті розчин струшували протягом 1 години. Далі додавали ТГФ (50 мл) та реакційну суміш охолоджували на крижаній бані. Далі додавали розчин карбонату калію (4,05 г) у воді (50 мл) та суміш струшували протягом 20 хв. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали та двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник випаровували в вакуумі. Залишок розчиняли в ТГФ (80 мл) та по краплям додавали тетрагідрофурановий комплекс борану (1M розчин в ТГФ, 62,8 мл). Одержаний в результаті розчин струшували протягом 2 годин та гасили, додаючи по краплям метанол (30 мл). Потім розчинники випаровували в вакуумі. Очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю ізогексан:етилацетат 83:17, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої рідини. Вихід 4,6 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,69-6,63 (м, 2H), 3,87-3,75 (м, 4H), 3,05-2,91 (м, 4H), 0,89 (с, 9H), 0,03 (с, 6H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Ароматична проміжна сполука 14

2-(3-(2-Гідроксіетил)феноксі)ацетальдегід

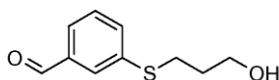


Одержували способом, за яким одержували ароматичну проміжну сполуку 12, використовуючи 3-(2-гідроксіетил)фенол замість 4-(2-гідроксіетил)фенолу.

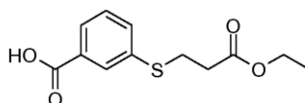
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  9,86 (с, 1H), 7,28 – 7,13 (м, 1H), 6,92 – 6,66 (м, 3H), 4,57 (с, 2H), 3,87 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 2,86 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Ароматична проміжна сполука 15

3-(3-Гідроксипропілтіо)бензальдегід



а) 3-(3-Етоксі-3-оксопропілтіо)бензойна кислота

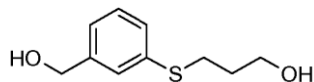


Розчин 3-меркаптобензойної кислоти (3,4 г) в ДМФ (50 мл) обробляли карбонатом калію (3,18 г) та струшували протягом 5 хвилин. Розчин етил 3-бромпропіонату (2,8 мл) в ДМФ (10 мл)

по краплям додавали протягом 30 хвилин та одержану в результаті суміш струшували протягом ще 30 хвилин. Суміш розподіляли між етилацетатом та водою, та фази відокремлювали. Водну фазу підкислювали водним розчином HCl та далі екстрагували етилацетатом. Органічні фази промивали водою, сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 5,3 г.

<sup>1</sup>H ЯМР 400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 13,11 (с, 1H), 7,84 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,77 (дт, J = 7,8, 1,4 Гц, 1H), 7,60 (ддд, J = 7,7, 2,1, 1,8 Гц, 1H), 7,47 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,06 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,22 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 1,17 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

б) 3-(3-(Гідроксиметил)фенілтіо)пропан-1-ол



Розчин літійалюмогідриду (2М в ТГФ, 2,2 мл) додавали порціями протягом 5 хвилин до попередньо охолодженого крижаною водою розчину 3-(3-етоксі-3-оксопропілтіо)бензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 15, стадія а] (1,0 г) в ТГФ (20 мл). Після додавання 1/2 суміші утворився щільний осад та його розбавляли ще ТГФ (15 мл), щоб підтримувати перемішування. Суміш виймали з охолоджуючої бані та струшували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин. Суміш знову поміщали в водно-крижану баню для охолодження та ще обробляли літійалюмогідридом (2М в ТГФ, 2,2 мл). Суміш виймали з охолоджуючої бані та струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Мутний розчин охолоджували на водно-крижаній бані та потім гасили, обережно додаючи метанол (5 мл), додавали порціями протягом 30 хвилин. Після -1/2 додавання, суміш виймали з охолоджуючої бані та давали нагрітися до кімнатної температури протягом 45 хвилин. Суміш виливали у водний розчин HCl (2М) та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію, фільтрували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії. Вихід 0,55 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,38 – 7,35 (с, 1H), 7,31 – 7,24 (м, 2H), 7,20 – 7,12 (м, 1H), 4,67 (с, 2H), 3,77 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,06 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 1,90 (ддд, J = 13,1, 7,1, 6,1 Гц, 2H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

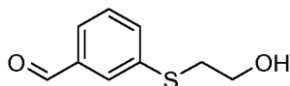
с) 3-(3-Гідроксипропілтіо)бензальдегід

Марганцю діоксид (1,76 г) додавали до розчину 3-(3-(гідроксиметил)-фенілтіо)пропан-1-ол [ароматична проміжна сполука 15, стадія б] (0,40 г) в ДХМ (10 мл). Одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом трьох днів. Потім суспензію фільтрували через Celite, промиваючи залишок лунки ДХМ. Об'єднані фільтрати та промивні концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої смоли. Вихід 0,33 г.

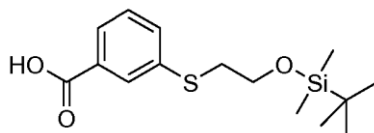
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,98 (с, 1H), 7,82 (т, J = 1,8 Гц, 1H), 7,66 (дт, J = 7,5, 1,3 Гц, 1H), 7,58 (ддт, J = 0,1, 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,45 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,80 (кв, J = 5,7 Гц, 2H), 3,12 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,97 – 1,89 (м, 2H), 1,48 (т, J = 5,3 Гц, 1H).

Ароматична проміжна сполука 16

3-(2-Гідроксіетилтіо)бензальдегід



а) 3-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етилтіо)бензойна кислота



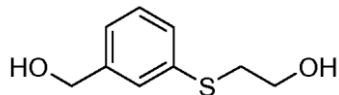
(2-Брометокси)(трет-бутил)диметилсилан (1,48 мл) по краплям додавали до суспензії 3-меркаптобензойної кислоти (1,07 г) та карбонату калію (1,91 г) в ДМФ (15 мл). Одержану в результаті суспензію струшували протягом 2 годин. Реакційну суміш обережно підкислювали, додаючи по краплям водний розчин HCl (2М, 10 мл) та виливали у воду (100 мл). Одержаний в результаті водний розчин екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фази



промивали сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 2,8 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 13,11 (с, 1H), 7,89 (т, J = 1,7 Гц, 1H), 7,79 – 7,74 (м, 1H), 7,66 – 7,61 (м, 1H), 7,47 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,82 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,19 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 0,87 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

b) 2-(3-(Гідроксиметил)фенілтіо)етанол



Диметилсульфідний комплекс борану (2М в ТГФ, 17,3 мл) по краплям додавали охолодженого кригою розчину 3-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етилтіо)бензойної кислоти [ароматична проміжна сполука 16, стадія а] (2,16 г) в ТГФ (50 мл). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури, далі нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували на крижаній бані та по краплям додавали водний розчин HCl (2М, 50 мл). Одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш випаровували на половину від початкового об'єму та одержану в результаті водну суміш екстрагували ДХМ (3 x 100 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю з градієнтом від 4:1 ізогексан:етилацетат до 100% етилацетату. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 0,77 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 7,29 – 7,23 (м, 2H), 7,21 – 7,17 (м, 1H), 7,13 – 7,09 (м, 1H), 5,20 (т, J = 5,8 Гц, 1H), 4,92 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 5,9 Гц, 2H), 3,59 – 3,53 (м, 2H), 3,02 (т, J = 6,9 Гц, 2H).

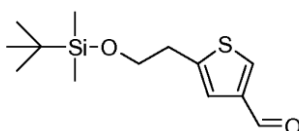
c) 3-(2-Гідроксіетилтіо)бензальдегід

Марганцю діоксид (1,36 г) додавали до розчину 2-(3-(гідроксиметил)фенілтіо)етанолу [ароматична проміжна сполука 16, стадія b] (0,29 г) в ДХМ (10 мл). Одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 4 годин, охолоджували та фільтрували через Celite. Фільтрувальну пластину промивали ДХМ (3 x 20 мл). Фільтрат та промивні об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої смоли. Вихід 0,2 г.

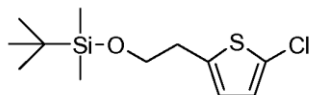
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 9,99 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,71 – 7,64 (м, 2H), 7,54 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 4,99 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,64 – 3,57 (м, 2H), 3,13 (т, J = 6,7 Гц, 2H).

Ароматична проміжна сполука 17

5-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-3-карбальдегід



a) *Трет*-бутил(2-(5-хлортіофен-2-іл)етокси)диметилсилан

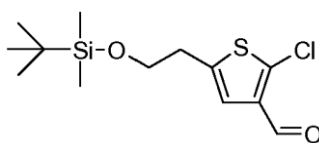


N-ХС (0,826 г) додавали порціями до розчину *трет*-бутилдиметил(2-(тіофен-2-іл)етокси)силану [WO 2008096129] (1,5 г) в хлороформі (50 мл), та одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 3 днів. Суміш розбавляли ДХМ (100 мл) та промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (2 x 100 мл) та сольовим розчином (100 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном, та одержували названу сполуку у вигляді прозорої олії.

Вихід 1,00 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,69 (д, J = 3,5 Гц, 1H), 6,57 – 6,54 (м, 1H), 3,75 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 0,87 (2, J = 3,1 Гц, 9H), 0,01 (с, 6H).

## b) 5-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-хлортіофен-3-карбальдегід



5 Трет-бутил(2-(5-хлортіофен-2-іл)етокси)диметилсилан [ароматична проміжна сполука 17, стадія а] (0,8 г) додавали по краплям протягом 5 до розчину бутиллітію (2,5 М в гексані, 1,73 мл) та 2,2,6,6-тетраметилпєридину (0,73 мл) в ТГФ (25 мл), що струшували, при -78°C. Одержану в результаті суміш струшували протягом 2 годин, потім додавали ДМФ (0,67 мл). Суміш струшували протягом ще 1 години та давали нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш обережно виливали у водний розчин HCl (0,5М, 200 мл) та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (2 x 100 мл) та сольовим розчином (100 мл), потім сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Одержану в результаті олію очищували хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном до градієнту 5% етеру в ізогексані. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 0,80 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,96 (с, 1H), 7,05 (с, 1H), 3,79 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

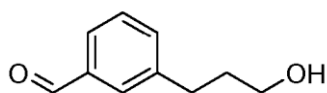
## с) 5-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-3-карбальдегід

20 Суспензію паладію на вугіллі (10%, 0,28 г) у воді (0,5 мл) обережно додавали до розчину 5 - (2-(трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-хлортіофен-3-карбальдегіду [ароматична проміжна сполука 17, стадія b] (0,80 г) та триетиламіну (0,91 мл) в етанолі (50 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі під тиском водню 4 бари. Суміш фільтрували через Celite та промивали етанолом (10 мл) фільтрувальну пластину. Об'єднані фільтрати та промивні випаровували та відганяли азеотропну суміш з толуолом (20 мл), одержуючи жовту олію. Залишок розчиняли в ДХМ (100 мл), додавали марганцю діоксид (2,28 г), та одержану в результаті суспензію нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом ночі. Суміш фільтрували через Celite та фільтрувальну пластину промивали ДХМ (50 мл). Об'єднані фільтрати та промивні випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 0,60 г.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,80 (с, 1H), 7,93 – 7,90 (м, 1H), 3,80 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,99 (т, J = 5,9 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,01 (с, 6H). Один протон захований за сигналом CDCl<sub>3</sub>.

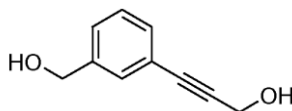
## Ароматична проміжна сполука 18

## 3-(3-Гідроксипропіл)бензальдегід



35

## а) 3-(3-(Гідроксиметил)феніл)проп-2-ін-1-ол



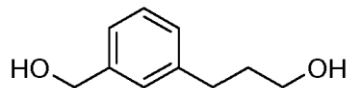
40

45 Купруму (I) йодид (0,037 г) та тетра(трифенілфосфін)паладію (0) (0,075 г) додавали до розчину (3-йодфеніл)метанолу (2,27 г), трет-бутилдиметил(проп-2-інілокси)силану (1,1 г) та триетиламіну (2,7 мл) в N-МП (20 мл), та суміш струшували при температурі навколишнього середовища в атмосфері азоту протягом 18 годин. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (x 3). Об'єднані екстракти промивали по черзі один за одним 10% сольовим розчином, 30% сольовим розчином та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник видаляли. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом 10, 15 та 20% етилацетату в ізогексані. Відповідні фракції випаровували насухо, одержуючи суміш продукту та вихідної речовини. Суміш очищували

препаративною ВЕРХ (XBridge™, градієнт: 65-99% ацетонітрил в 0,2% водному розчині ТФО), одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії. Вихід 0,44 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,46 – 7,28 (м, 4H), 4,68 (с, 2H), 4,49 (с, 2H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

- 5      Зауваження: Захисна силільна група розщеплювалась в процесі очищення ВЕРХ.  
       b) 3-(3-(Гідроксиметил)феніл)пропан-1-ол



- 10      Розчин 3-(3-(гідроксиметил)феніл)проп-2-ін-1-олу [ароматична проміжна сполука 18, стадія a] (0,44 г) в етанолі (20 мл) гідрогенізували, застосовуючи H-Cube™ реактор для гідрогенізації (ThalesNano Nanotechnology Inc), 10% Pd/C каталізатор при 50°C та 40 бар. Розчин тричі пропускали через H-cube, та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії. Вихід (0,40 г).

- 15      <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,31 – 7,12 (м, 4H), 4,68 (с, 2H), 3,68 (кв, J= 6,6 Гц, 2H), 2,72 (т, J= 7,7 Гц, 2H), 1,94 – 1,86 (м, 2H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

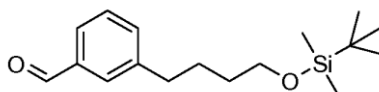
      c) 3-(3-Гідроксипропіл)бензальдегід

- 20      Марганцю діоксид (2,07 г) додавали до розчину 3-(3-(гідроксиметил)феніл)пропан-1-олу [ароматична проміжна сполука 18, стадія b] (0,40 г) в дихлорметані (20 мл), та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Суміш фільтрували через Celite та концентрували в вакуумі. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом 40%, 50% та 60% етилацетату в ізогексані. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 0,21 г.

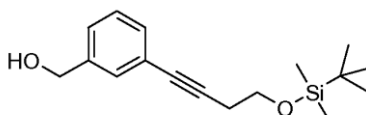
- 25      <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,00 (с, 1H), 7,74 – 7,69 (м, 2H), 7,51 – 7,43 (м, 2H), 3,73 – 3,66 (м, 2H), 2,81 (т, J= 7,8 Гц, 2H), 1,97 – 1,88 (м, 2H), 1,34 (т, J= 5,0 Гц, 1H).

      Ароматична проміжна сполука 19

      3-(4-(Трет-бутилдиметилсилілокси)бутил)бензальдегід



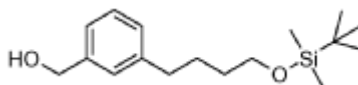
- 30      а) 3-(4-(Трет-бутилдиметилсилілокси)бут-1-ініл)феніл)метанол



- 35      Одержаний за способом, за яким одержували ароматичну проміжну сполуку 18, стадія а, використовуючи трет-бутилдиметил(бут-3-інілокси)силан (0,92 г) замість трет-бутилдиметил(проп-2-інілокси)силану. Умови препаративної ВЕРХ змінювали: XBridge™, градієнт: 75-99% метанол в 0,2% водному розчині аміаку, щоб уникнути розщеплення силільної захисної групи. Вихід 0,79 г.

- 40      <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,40 (с, 1H), 7,34 – 7,26 (м, 3H), 4,66 (д, J= 5,9 Гц, 2H), 3,82 (т, J= 7,2 Гц, 2H), 2,62 (т, J= 7,0 Гц, 2H), 1,63 (т, J= 6,0 Гц, 1H), 0,92 (с, 9H), 0,10 (с, 6H).

      b) 3-(4-(Трет-бутилдиметилсилілокси)бутил)феніл)метанол



- 45      Одержаний за способом, за яким одержували ароматичну проміжну сполуку 18, стадія b, використовуючи 3-(4-(трет-бутилдиметилсилілокси)бут-1-ініл)феніл)метанол [ароматична проміжна сполука 19, стадія a] (0,79 г) замість 3-(3-(гідроксиметил)феніл)проп-2-ін-1-олу. Вихід 0,72 г.
- 50

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,30 – 7,10 (м, 4H), 4,66 (т, J = 5,8 Гц, 2H), 3,63 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,63 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,72 – 1,51 (м, 4H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

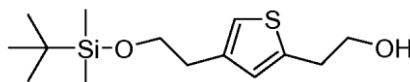
с) 3-(4-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)бутил)бензальдегід

Одержаний за способом, за яким одержували ароматичну проміжну сполуку 18, стадія с, використовуючи (3-(4-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)бутил)феніл)метанол [ароматична проміжна сполука 19, стадія b] (0,72 г) замість 3-(3-(гідроксиметил)феніл)пропан-1-олу. Вихід 0,64 г.

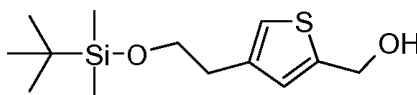
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,00 (с, 1H), 7,72 – 7,68 (м, 2H), 7,46 – 7,43 (м, 2H), 3,63 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,72 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 1,76 – 1,67 (м, 2H), 1,60 – 1,52 (м, 2H), 0,89 (с, 9H), 0,04 (с, 6H).

Ароматична проміжна сполука 20

2-(4-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)етанол



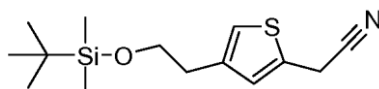
а) 4-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)метанол



Натрію боргідрид (1,40 г) додавали порціями до розчину 4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-карбальдегіду [ароматична проміжна сполука 6] (10 г) в етанолі (70 мл), що струшували, при 0°C. Реакційну суміш струшували протягом 1 години при 0°C, та потім розподіляли між етилацетатом та водним сольовим розчином, та відокремлювали. Органічний шар сушили, фільтрували, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 12% етилацетат в ізогексані як розчинник. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 6,00 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO) δ 7,04 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 5,35 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 4,55 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 3,73 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

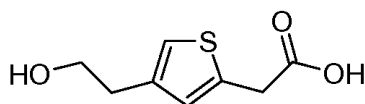
б) 2-(4-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)ацетонітрил



Трифенілфосфін (7,16 г) після якого тетрабромід карбону (8,62 г) додавали однією порцією до 4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)метанолу [ароматична проміжна сполука 20, стадія а] (6,00 г) в ДХМ (50 мл) при 0°C в атмосфері азоту. Одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш охолоджували до 0°C та обробляли тетраетиламоній ціанідом (4,92 г), додавали однією порцією. Суміш розбавляли далі дихлорметаном (20 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. Реакційну суміш розподіляли між дихлорметаном та водним сольовим розчином, органічний шар відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, та розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 2 до 6% етилацетату в ізогексані. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 4,20 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,93 (с, 1H), 6,92 (с, 1H), 3,86 (с, 2H), 3,78 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,78 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

с) 2-(4-(2-Гідроксіетил)тіофен-2-іл)оцтова кислота



Розчин 2-(4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)ацетонітрилу [ароматична проміжна сполука 20, стадія b] (4,20 г) в етанолі (30 мл) додавали до розчину калію гідроксиду (1,67 г) у воді (30 мл), що струшували. Одержану в результаті суміш струшували при 100°C протягом 3 годин. Суміш розподіляли між водним сольовим розчином та етилацетатом, та фази розділяли. Водний шар охолоджували кригою та підкислювали, додаючи по краплям концентровану гідрогенхлоридну кислоту. Далі водний шар екстрагували етилацетатом (x 2), об'єднані органічні фази промивали водним сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи жовту тверду речовину, яку розтирали з етером (20 мл), одержуючи названу сполуку. Вихід 2,33 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,46 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,81 (с, 1H), 4,61 (т, J = 4,9 Гц, 1H), 3,73 (с, 2H), 3,60 – 3,54 (м, 2H), 2,66 (т, J = 7,0 Гц, 2H).

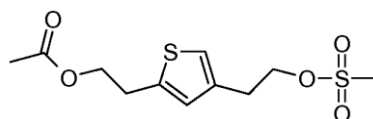
d) 2-(4-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)етанол

*Трет*-бутилдиметилсиліл хлорид (2,21 г) додавали порціями до суміші імідазолу (1,00 г) та 2-(4-(2-гідроксіетил)тіофен-2-іл)оцтової кислоти [ароматична проміжна сполука 20, стадія c] (1,3 г) в ДМФ (15 мл) при 20°C протягом щонайменш 20 хвилин. Одержаний в результаті розчин струшували при 20°C протягом 1 години. Реакційну суміш розбавляли ТГФ (15 мл), охолоджували на воді з кригою, та обробляли розчином карбонату калію (1,35 г) у воді (15 мл). Дану суміш струшували при 0°C протягом 20 хвилин. Суміш розподіляли між етилацетатом та водним сольовим розчином, та фази відділяли. Органічний шар двічі промивали водним сольовим розчином, сушили, фільтрували, та розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ТГФ (40 мл), охолоджували на крижаній бані, та обробляли тетрагідрофурановим комплексом борану (1М в ТГФ, 21 мл), додаючи по краплям. Одержаний в результаті розчин струшували при 20°C протягом 2 годин. Реакційну суміш гасили, додаючи по краплям метанол (10 мл), та розчинник виділяли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 17% етилацетат в ізогексані як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 1,25 г.

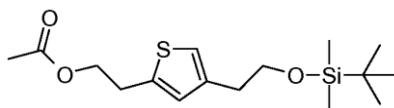
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 6,94 (с, 1H), 6,75 (с, 1H), 4,75 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,74 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,62 – 3,56 (м, 2H), 2,86 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,69 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 0,85 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Ароматична проміжна сполука 21

2-(4-(2-(Метилсульфонілокси)етил)тіофен-2-іл)етилацетат



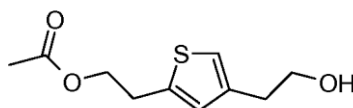
a) 2-(4-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)етилацетат



Розчин ацетилхлориду (0,36 мл) в сухому ТГФ (3 мл) по краплям додавали протягом 10 хвилин до розчину 2-(4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)етанолу [ароматична проміжна сполука 20] (1,10 г) та триетиламіну (1,18 мл) в сухому ТГФ (30 мл), що струшували при 20°C. Суміш струшували при 20°C протягом 20 хвилин та потім розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар сушили, фільтрували, та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 1,20 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,81 (с, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,27 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,78 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,09 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,77 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,06 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

b) 2-(4-(2-Гідроксіетил)тіофен-2-іл)етилацетат



ТБАФ (1М в ТГФ, 3,65 мл) по краплям додавали до розчину 2-(4-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)тіофен-2-іл)етилацетату [ароматична проміжна сполука 21, стадія а] (1,2 г) в сухому ТГФ (30 мл). Даному розчину давали стояти при 20°C протягом 1 години, далі розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 40% етилацетат в ізогексані як розчинники. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,63 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 6,97 (с, 1H), 6,80 (с, 1H), 4,60 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 4,17 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,60 – 3,54 (м, 2H), 3,04 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,65 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,01 (с, 3H).

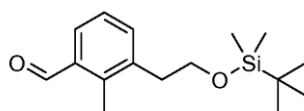
с) 2-(4-(2-(Метилсульфонілокси)етил)тіофен-2-іл)етилацетат

Розчин 2-(4-(2-гідроксіетил)тіофен-2-іл)етилацетату [ароматична проміжна сполука 21, стадія б] (0,6 г) та триетиламіну (0,47 мл) в ДХМ (30 мл) при 0°C обробляли по краплям протягом 20 хвилин розчином метансульфонілхлоридом (0,24 мл) в ДХМ (3 мл). Суміш струшували при 20°C протягом 1 години та далі промивали водою. Органічний шар сушили, фільтрували, та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,80 г.

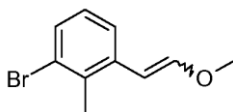
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 6,91 (с, 1H), 6,74 (с, 1H), 4,40 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 4,27 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 3,11 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,02 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,91 (с, 3H), 2,07 (с, 3H).

Ароматична проміжна сполука 22

3-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-метилбензальдегід



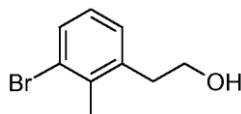
а) 1-Бром-3-(2-метоксивініл)-2-метилбензол (E/Z суміш).



Калію *трет*-бутоксид (2,64 г) додавали порціями протягом 20 хвилин до суспензії (метоксиметил)трифенілфосфонію хлориду (8,66 г) в ТГФ (20 мл), що струшували, попередньо охолодженої у воді з кригою. Червоний колір поглиблювався. Охолоджуючу баню видаляли та суміші давали струшуватися при кімнатній температурі протягом 1,75 години. Суміш знову охолоджували на водно-крижаній бані та обробляли розчином 3-бром-2-метилбензальдегіду [J. Am. Chem. Soc. 2009, 131(4). 1410] (3,87 г) в ТГФ (20 мл), додаючи по краплям протягом 45 хвилин. Реакційну суміш струшували протягом 2,5 годин, потім виливали у водний розчин HCl (1М) та двічі екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні екстракти тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи коричневу тверду речовину. Тверду речовину очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали 5% MeOH/ДХМ, щоб видалити більшу частину трифенілфосфіноксиду, потім знову на силікагелі елюювали 10% ДХМ/ізогексаном, далі 25% ДХМ/ізогексан. Фракції, що містили суміш E/Z продукту об'єднували та концентрували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 1,76 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,72 (д, J = 7,7 Гц, 0,5H), 7,38 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 7,18 (д, J = 7,7 Гц, 0,5H), 6,97 (дт, J = 13,6, 7,8 Гц, 1H), 6,80 (д, J = 12,6 Гц, 0,5H), 6,19 (д, J = 7,2 Гц, 0,5H), 5,93 (д, J = 12,8 Гц, 0,5H), 5,34 (д, J = 7,2 Гц, 0,5H), 3,74 (с, 1,5H), 3,70 (с, 1,5H), 2,40 (с, 1,5H), 2,39 (с, 1,5H).

б) 2-(3-Бром-2-метилфеніл)етанол

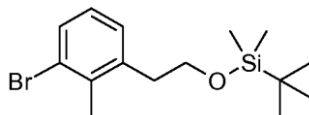


До охолодженого кригою розчину 1-бром-3-(2-метоксивініл)-2-метилбензолу [ароматична проміжна сполука 22, стадія а] (1,75 г) в ТГФ (25 мл) додавали розчин гідраргіуму (II) ацетату (2,95 г) у воді (30 мл) та одержаний в результаті розчин струшували у воді з кригою протягом

2,75 годин. Тим часом, карбонат калію (35 г) розчиняли у воді (30 мл), та розчин фільтрували. Натрію боргідрид (1,17 г) частково розчиняли/частково суспендували в 35 мл одержаного в результаті розчину карбонату калію, та додавали до реакційної суміші, зазначеної вище. Утворювалась сіра, мутна, двофазна суміш, яку струшували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, потім виливали у воду та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 1,67 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,45 (дд, J = 7,9, 1,0 Гц, 1H), 7,12 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,99 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,83 (дд, J = 12,3, 6,7 Гц, 2H), 2,96 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,42 (с, 3H), 1,37 (т, J = 5,8 Гц, 1H).

с) (3-Бром-2-метилфенетокси)(*трет*-бутил)диметилсилан



Розчин 2-(3-бром-2-метилфеніл)етанолу [ароматична проміжна сполука 22, стадія b] (1,67 г) та імідазолу (1,60 г) в ДМФ (20 мл) охолоджували в воді з кригою, обробляли *трет*-бутилдиметилхлорсиланом (1,31 г), потім виймали з охолоджуючої бані та струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчин виливали у воду та двічі екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні екстракти двічі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили над безводним сульфатом магнію та очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали 10% дихлорметаном в ізогексані, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 2,06 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,43 (дд, J = 7,9, 1,3 Гц, 1H), 7,11 (дд, J = 0,4, 7,3 Гц, 1H), 6,98 (т, J = 7,8 Гц, 1H), 3,78 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,91 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,43 (с, 3H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

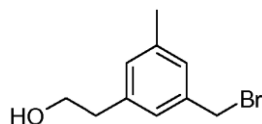
д) 3-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокі)етил)-2-метилбензальдегід

Безбарвний розчин (3-бром-2-метилфенетокси)(*трет*-бутил)диметилсилану [ароматична проміжна сполука 22, стадія с] (2,06 г) в ТГФ (40 мл) охолоджували до -78°C в атмосфері азоту та обробляли бутиллітієм (2,1М в гексані, 3,3 мл), додавали по краплям протягом 3 хвилин. Одержаний в результаті світло-жовтий розчин струшували при -78°C протягом 30 хвилин, обробляли N,N-диметилформамідом (0,73 мл), додаючи по краплям протягом 2 хвилин, одержуючи безбарвний розчин, струшували при -78°C протягом ще 30 хвилин, потім виймали з охолоджуючої бані та давали нагрітися до кімнатної температури протягом 45 хвилин. Розчин гасили, додаючи 10% водний розчин амонію хлориду (100 мл), та одержану в результаті суміш двічі екстрагували діетиловим етером. Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над безводним сульфатом магнію та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої олії. Вихід 1,74 г.

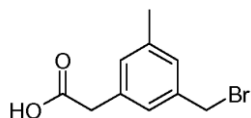
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,35 (с, 1H), 7,71 (дд, J = 7,7, 1,3 Гц, 1H), 7,44 (дд, J = 7,6, 1,4 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,82 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,97 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 0,89 (т, J = 2,8 Гц, 9H), 0,00 (т, J = 3,1 Гц, 6H).

Ароматична проміжна сполука 23

2-(3-(Бромметил)-5-метилфеніл)етанол



а) 2-(3-(Бромметил)-5-метилфеніл)оцтова кислота



N-БС (3,12 г) додавали порціями протягом 1 години до розчину 2-(3,5-диметилфеніл)оцтової кислоти (3,6 г) та АІБН (0,015 г) в етилацетаті (100 мл) при 50°C в атмосфері азоту. Знову

додавали АІБН (0,015 г) та суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 3 годин. Реакційну суміш промивали 10% водним розчином натрію хлориду (2 x 200 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували. Сиру речовину очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 20% етилацетат в ізогексані, що містить

1% оцтової кислоти, як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи тверду речовину, яку розтирали з циклогексаном (10 мл), одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 2,10 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 7,15 – 7,11 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 4,64 (с, 2H), 3,52 (с, 2H), 2,28 (с, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

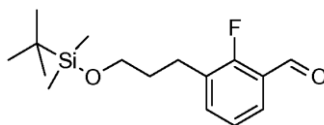
b) 2-(3-(Бромметил)-5-метилфеніл)етанол

Диметилсульфідний комплекс борану (2М в ТГФ, 8,6 мл) по краплям додавали до розчину 2-(3-(бромметил)-5-метилфеніл)оцтової кислоти [ароматична проміжна сполука 23, стадія а] (2,1 г) в ТГФ (50 мл) при 0°C та суміш струшували протягом 10 хвилин при цій температурі та потім при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш гасили, додаючи по краплям метанол, розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 30% етилацетат в ізогексані як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 1,40 г.

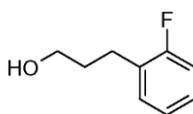
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 7,07 (с, 2H), 6,97 (с, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,58 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,67 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,27 (с, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Ароматична проміжна сполука 24

3-(3-(Трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)-2-флуорбензальдегід



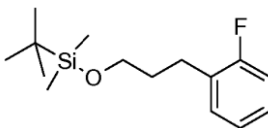
a) 3-(2-Флуорфеніл)пропан-1-ол



Диметилсульфідний комплекс борану (2М в ТГФ, 27,6 мл) по краплям додавали до розчину 3-(2-флуорфеніл)пропанової кислоти (3,09 г) в тетрагідрофурані (25 мл), та одержаний в результаті суміші давали нагрітися до кімнатної температури та струшували протягом ночі. Реакційну суміш обережно гасили метанолом та, коли припинялося виділення бульбашок, випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 4:1 до 1:1 ізогексан:етилацетат, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 2,72 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,24 – 7,13 (м, 2H), 7,09 – 6,97 (м, 2H), 3,67 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 1,95 – 1,83 (м, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

b) Трет-бутил(3-(2-флуорфеніл)пропокси)диметилсилан



Одержаний за способом, за яким одержували ароматичну проміжну сполуку 5, стадія а, використовуючи 3-(2-флуорфеніл)пропан-1-ол [ароматична проміжна сполука 24, стадія а] (2,72 г) замість 2-(2-флуорфеніл)етанолу. Вихід 4,4 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23 – 7,09 (м, 2H), 7,09 – 6,94 (м, 2H), 3,64 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,75 – 2,66 (м, 2H), 1,89 – 1,76 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,05 (с, 6H).

c) 3-(3-(Трет-бутилдиметилсилілокси)пропіл)-2-флуорбензальдегід

Трет-бутил(3-(2-флуорфеніл)пропокси)диметилсилан [ароматична проміжна сполука 24, стадія б] (4,4 г) по краплям додавали протягом 5 хв до розчину втор-бутиллітію (1,4М в циклогексані, 11,7 мл) та 1,1,4,7,7-пентаметилдіетилентриаміну (3,4 мл) в ТГФ (25 мл) при -78°C. Одержану в результаті суміш струшували протягом 2 годин, потім обережно додавали

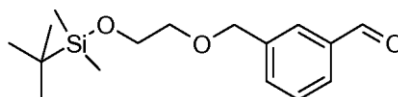


ДМФ (6,4 мл) та одержаний в результаті суміші давали нагрітися до кімнатної температури та струшували протягом ночі. Реакційну суміш гасили водою (100 мл) та далі додавали етилацетат (250 мл). Фази відокремлювали та органічні фази промивали водою (2 x 100 мл), водним розчином HCl (2М, 2 x 50 мл) та сольовим розчином (100 мл), потім сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували. Очищували хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном до 10% градієнту етеру в ізогексані. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 1,0 г.

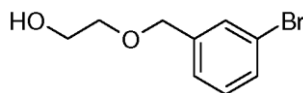
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  10,38 (с, 1H), 7,73 – 7,67 (м, 1H), 7,48 (тд,  $J = 7,4, 1,8$  Гц, 1H), 7,18 (т,  $J = 7,7$  Гц, 1H), 3,66 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 2,82 – 2,75 (м, 2H), 1,90 – 1,80 (м, 2H), 0,91 (с, 9H), 0,06 (с, 6H).

Ароматична проміжна сполука 25

3-((2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)метил)бензальдегід



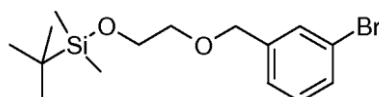
а) 2-(3-Бромбензилокси)етанол



Натрію гідрид (60% суспензія в мінеральній олії, 1,23 г) порціями додавали до розчину етан-1,2-діолу (4,7 мл) в ТГФ (70 мл) та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали 1-бром-3-(бромметил)бензол (7 г), після чого додавали тетрабутиламонію йодид (1,03 г) та реакційну суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 90 хв. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (x 2). Об'єднані органічні фази сушили над  $\text{MgSO}_4$ , фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі, використовуючи 30 % етилацетат в ізогексані як розчинник, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 4,90 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  7,56 – 7,53 (м, 1H), 7,47 (дт,  $J = 7,3, 1,9$  Гц, 1H), 7,36 – 7,28 (м, 2H), 4,66 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 4,50 (с, 2H), 3,58 – 3,52 (м, 2H), 3,49 – 3,44 (м, 2H).

б) 2-(3-Бромбензилокси)етокси)(трет-бутил)диметилсилан



Розчин 2-(3-бромбензилокси)етанолу [ароматична проміжна сполука 25, стадія а] (3 г), імідазолу (2,2 г) та трет-бутилдиметилхлорсилану (2,2 г) в ДХМ (50 мл) струшували при кімнатній температурі протягом 17 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та водою. Водний шар екстрагували етилацетатом (x 2). Об'єднані органічні фази сушили та випаровували в вакуумі. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 10 до 40% етилацетату в ізогексані. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 3,8 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  7,54 – 7,52 (м, 1H), 7,49 – 7,45 (м, 1H), 7,34 – 7,28 (м, 2H), 4,51 (с, 2H), 3,74 (т,  $J = 5,0$  Гц, 2H), 3,50 (т,  $J = 4,9$  Гц, 2H), 0,89 – 0,85 (м, 9H), 0,07 – 0,02 (м, 6H).

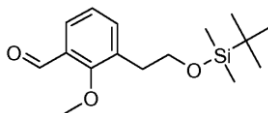
с) 3-((2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етокси)метил)бензальдегід

(2-(3-Бромбензилокси)етокси)(трет-бутил)диметилсилан [ароматична проміжна сполука 25, стадія б] (2,3 г) розчиняли в ТГФ (15 мл), та розчин охолоджували до  $-10^\circ\text{C}$ . Додавали ізопропілмагнію хлорид (2М в ТГФ, 1,2 мл), після чого додавали бутиллітій (2,1М в гексані, 2,4 мл). Суміш струшували протягом 10 хв перед тим як додавали до розчину морфолін-4-карбальдегіду (1,4 мл) в ТГФ (15 мл). Суміш струшували протягом 1 години, потім виливали у розчин амонію хлориду (30 мл) та екстрагували етером (2 x 30 мл). Об'єднані етерні екстракти промивали водою та сушили над сульфатом натрію. Розчинник випаровували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 1,8 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 10,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,83 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,66 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 7,59 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 3,76 (т, J = 4,9 Гц, 2H), 3,53 (т, J = 5,0 Гц, 2H), 0,86 (с, 9H), 0,29 (с, 6H).

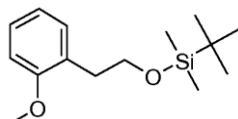
Ароматична проміжна сполука 26

5 3-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-метоксибензальдегід



а) *Трет*-бутил(2-метоксифенетокси)диметилсилан

10



Одержаний за способом, за яким одержували ароматичну проміжну сполуку 5, стадія а, використовуючи 2-(2-метоксифеніл)етанол (3 г) замість 2-(2-флуорфеніл)етанолу. Вихід 5,1 г.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,22 – 7,14 (м, 2H), 6,90 – 6,82 (м, 2H), 3,82 (с, 3H), 3,79 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,86 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 0,88 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

б) 3-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-метоксибензальдегід

*Трет*-бутил(2-метоксифенетокси)диметилсилан [ароматична проміжна сполука 26, стадія а] (2,0 г), у вигляді розчину в ТГФ (1 мл), по краплям додавали протягом 5 хв до розчину бутиллітію (2,5М в гексані, 4,5 мл) та ТМЕДА (1,7 мл) в тетрагідрофурані (20 мл), що струшували, при 0°C. Одержану в результаті суміш струшували протягом 4 годин, та потім додавали ДМФ (2,9 мл). Суміш струшували протягом ще 30 хв та давали їй нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш виливали у водний розчин HCl (0,5М, 20 мл) та екстрагували етером (2 x 50 мл). Об'єднані органічні розчини промивали водою (50 мл) та сольовим розчином (50 мл), сушили над сульфатом магнію, фільтрували та випаровували. Одержану в результаті смолу очищували хроматографією на силікагелі, елюючи ізогексаном до градієнту 4:1 ізогексан:етилацетат, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 0,40 г.

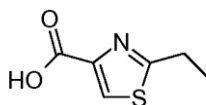
30 <sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 10,37 (с, 1H), 7,73 (дд, J = 7,7, 1,7 Гц, 1H), 7,53 (дд, J = 7,5, 1,5 Гц, 1H), 7,18 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,92 (с, 3H), 3,86 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,92 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 0,87 (с, 9H), -0,01 (с, 6H).

В) Одержання карбонових кислот:

Карбонова кислота 1

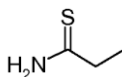
2-Етилтіазол-4-карбонова кислота

35



а) Пропантиоамід

40

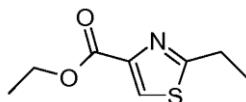


Фосфору пентасульфід (15,2 г) додавали до сиспензії пропіонаміду (20 г) в метил-*трет*-бутиловому етері (900 мл) та суміш струшували протягом 18 годин. Суміш фільтрували через Celite та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 15,8 г.

45

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,59 (с, 1H), 6,88 (с, 1H), 2,70 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 1,32 (т, J = 7,5 Гц, 3H).

б) Етил 2-етилтіазол-4-карбоксилат



Етил 3-бром-2-оксипропаноат (24,7 мл) по краплям додавали протягом 10 хв до розчину пропантиоаміду [карбонова кислота 1, стадія а] (15,8 г) в етанолі (150 мл) при 0-10°C в атмосфері азоту. Коли додавання закінчили суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Суміш концентрували в вакуумі, залишок розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (х 3). Об'єднані екстракти промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник видаляли. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом 10, 15 та 20% етилацетату в ізогексані. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-зеленої твердої речовини. Вихід 16,0 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,06 (с, 1H), 4,42 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 3,10 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 1,44 – 1,38 (м, 6H).

с) 2-Етилтіазол-4-карбонова кислота

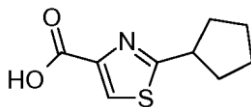
Концентровану  $\text{HCl}$  (75 мл) додавали до сиспензії етил 2-етилтіазол-4-карбоксилату [карбонова кислота 1, стадія b] (16 г) у воді (75 мл) та суміш струшували при 100°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували та концентрували в вакуумі. Залишок розтирали з ацетоном, тверду речовину збирали фільтрацією та сушили в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді сірої твердої речовини. Вихід 14,4 г.

M/Z 158 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>/156 ( $\text{M}-\text{H}$ )<sup>-</sup> (XIAT).

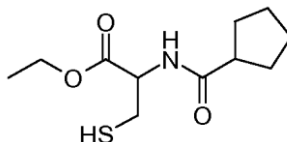
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  8,31 (с, 1H), 3,01 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 1,31 (т, J = 7,6 Гц, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Карбонова кислота 2

2-Циклопентилтіазол-4-карбонова кислота



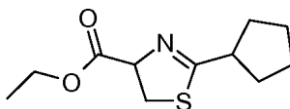
а) Етил 2-(циклопентанкарбоксамідо)-3-меркаптопропаноат



КДІ (8,5 г) додавали до розчину циклопентанкарбонової кислоти (5,2 мл) в ДМФ (40 мл). Одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години та охолоджували на крижаній бані. Додавали етил 2-аміно-3-меркаптопропаноат гідрогенхлорид (8,88 г), потім триетиламін (10 мл). Одержаний в результаті суміші давали нагрітися до кімнатної температури та струшували протягом ночі. Реакційну суміш гасили насиченим розчином натрію бікарбонату (50 мл) та шари відокремлювали. Водний екстрагували ДХМ (2 x 100 мл). Об'єднані органічні розчини промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Одержану в результаті тверду речовину очищували хроматографією на силікагелі, елюючи градієнтом від 4:1 до 1:1 ізогексан:етилацетат. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 7,7 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMCO}$ )  $\delta$  8,15 (д, J = 7,7 Гц, 1H), 4,41 – 4,34 (м, 1H), 4,14 – 4,05 (м, 2H), 2,89 – 2,61 (м, 3H), 1,81 – 1,45 (м, 9H), 1,18 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

б) Етил 2-циклопентил-4,5-дигідротіазол-4-карбоксилат

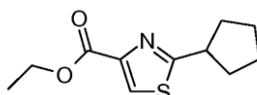


П-толуїлсульфонову кислоту моногідрат (0,78 г) додавали до розчину етил 2-(циклопентанкарбоксамідо)-3-меркаптопропаноату [карбонова кислота 2, стадія а] (5 г) в толуолі (40 мл). Одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником з насадкою Діна-Старка (Dean - Stark) протягом 6 годин. Реакційній суміші давали охолонути, потім толуольний розчин промивали насиченим розчином натрію бікарбонату (20 мл) та розчинник випаровували. Залишок піддавали азеотропній сушці з толуолом. Одержану в результаті білу тверду речовину очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 9:1 ізогексан:етилацетат. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії.

Вихід 3,2 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5,08 – 4,99 (м, 1H), 4,26 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,56 – 3,44 (м, 2H), 3,08 – 2,99 (м, 1H), 2,03 – 1,93 (м, 2H), 1,83 – 1,70 (м, 4H), 1,64 – 1,59 (м, 2H), 1,31 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

с) Етил 2-циклопентилтіазол-4-карбоксилат



Марганцю діоксид (24 г) додавали до розчину етил 2-циклопентил-4,5-дигідротіазол-4-карбоксилату [карбонова кислота 2, стадія б] (3,2 г) в ацетонітрилі (100 мл) та одержану в результаті суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом ночі. Реакційній суміші давали охолонути та фільтрували через пластину Celite. Фільтрувальну пластину промивали ацетонітрилом (2 x 100 мл) та об'єднані фільтрат та промивні випаровували. Залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 9:1 ізогексан:етилацетат. Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували та знову розчиняли в етанолі (20 мл). Додавали суспензію паладію на вугіллі (5%, 0,66 г) у воді (0,5 мл) та одержану в результаті суспензію струшували в атмосфері водню під тиском 5 бар протягом 2 годин. Суміш фільтрували через пластину Celite, яку промивали етанолом (3 x 50 мл). Об'єднані фільтрат та промивні випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 0,9 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,04 (с, 1H), 4,41 (кв, J = 7,2 Гц, 2H), 3,60 – 3,48 (м, 1H), 2,29 – 2,18 (м, 2H), 1,89 – 1,67 (м, 6H), 1,40 (т, J = 7,0 Гц, 3H).

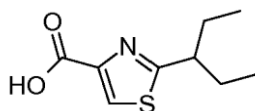
д) 2-Циклопентилтіазол-4-карбонова кислота

Літію гідроксид моногідрат (0,67 г) додавали до розчину етил 2-циклопентилтіазол-4-карбоксилату [карбонова кислота 2, стадія с] (0,9 г) в суміші ТГФ (40 мл) та води (10 мл). Одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш підкислювали водним розчином HCl (2M, 10 мл) та розчинник випаровували. Залишок розподіляли між сольовим розчином (50 мл) та етилацетатом (50 мл) та шари розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 50 мл). Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. Вихід 0,77 г.

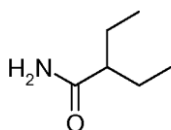
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6\text{-DMSO}$ )  $\delta$  12,89 (с, 1H), 8,30 (с, 1H), 3,51 – 3,41 (м, 1H), 2,17 – 2,07 (м, 2H), 1,82 – 1,59 (м, 6H).

Карбонова кислота 3

2-(Пентан-3-іл)тіазол-4-карбонова кислота



а) 2-Етилбутанамід

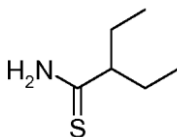


2-Етилбутаноїлхлорид (5 г) обережно по краплям додавали до охолодженого кригою 35% водного розчину аміаку (50 мл) та одержану в результаті суспензію струшували протягом 1 години. Реакційну суміш екстрагували ДХМ (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали

5 сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 3,4 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 7,23 (с, 1H), 6,71 (с, 1H), 1,98 – 1,88 (м, 1H), 1,50 -1,27 (м, 4H), 0,81 (т, J = 7,4 Гц, 6H).

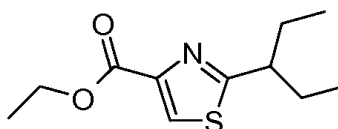
b) 2-Етилбутантіоамід



10

Одержували за способом, що й сполуку в розділі Карбонова кислота 1, стадія а, використовуючи 2-етилбутанамід [карбонова кислота 3, стадія а] (3,4 г) замість пропіонаміду. Вихід 3,8 г. Використовували одразу.

15 c) Етил 2-(пентан-3-іл)тіазол-4-карбоксилат



20 Одержували за способом, що й сполуку в розділі Карбонова кислота 1, стадія b, використовуючи 2-етилбутантіоамід [карбонова кислота 3, стадія b] (3,8 г) замість пропантіоаміду. Вихід 2,8 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,42 (с, 1H), 4,29 (кв, J = 7,1 Гц, 2H), 2,99 – 2,89 (м, 1H), 1,82 – 1,58 (м, 4H), 1,30 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 0,81 (т, J = 7,4 Гц, 6H).

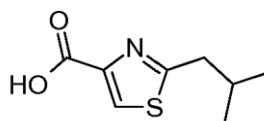
d) 2-(Пентан-3-іл)тіазол-4-карбонова кислота

25 Одержували за способом, що й сполуку в розділі Карбонова кислота 2, стадія d, використовуючи етил 2-(пентан-3-іл)тіазол-4-карбоксилат [карбонова кислота 3, стадія c] (2,8 г) замість етил 2-циклопентилтіазол-4-карбоксилату. Вихід 2,3 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,91 (с, 1H), 8,34 (с, 1H), 2,98 – 2,86 (м, 1H), 1,84 – 1,56 (м, 4H), 0,81 (т, J = 7,3 Гц, 6H).

30 Карбонова кислота 4

2-Ізобутилтіазол-4-карбонова кислота

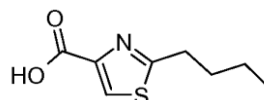


35 Одержували за способом, що й карбонову кислоту 3, використовуючи 3-метилбутаноїлхлориду (10 мл) замість 2-етилбутаноїлхлорид на стадії а. Вихід 3,8 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 12,90 (с, 1H), 8,32 (с, 1H), 2,87 (д, J = 7,1 Гц, 2H), 2,11 – 1,96 (м, 1H), 0,94 (д, J = 6,7 Гц, 6H).

Карбонова кислота 5

40 2-Бутилтіазол-4-карбонова кислота



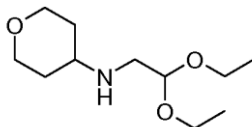
45 Одержували за способом, що й карбонову кислоту 3, зі стадії b, використовуючи пентанамід (10 г) замість 2-етилбутанаміду на стадія b. Вихід 4,6 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,18 (с, 1H), 3,11-3,03 (м, 2H), 1,88-1,78 (м, 2H), 1,52-1,38 (м, 2H), 0,97 (т, J=7,2Гц, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

С) Одержання амінів:

Амін 1

*N*-(2,2-діетоксіетил)тетрагідро-2H-піран-4-амін



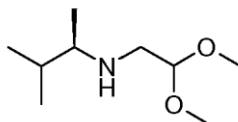
5

Натрію триацетоксиборгідрид (10,6 г) додавали до охолодженого (0°C) розчину аміноацетальдегіду діетил ацеталу (5,8 мл) та тетрагідро-4H-піран-4-ону (3,7 мл) в дихлорметані (100 мл). Реакційну суміш струшували протягом 18 годин, даючи температурі піднятися до умов навколишнього середовища. Додавали воду (100 мл), далі порціями додавали натрію бікарбонат (16,8 г), що спричинило бурхливе виділення бульбашок газу. Суміш енергійно струшували протягом 1 години, та потім давали розшаруватися. Далі фази відокремлювали та водну фазу додатково екстрагували дихлорметаном (50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили над сульфатом натрію, фільтрували концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 8,3 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,59 (т, J = 5,7 Гц, 1H), 3,97 (ддд, J = 11,8, 3,8, 2,5 Гц, 2H), 3,77 – 3,66 (м, 2H), 3,61 – 3,50 (м, 2H), 3,39 (тд, J = 11,7, 2,1 Гц, 2H), 2,76 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,67 (тт, J = 10,6, 4,0 Гц, 1H), 1,86 – 1,77 (м, 2H), 1,48 – 1,34 (м, 3H), 1,22 (т, J = 7,1 Гц, 6H).

Амін 2

(*R*)-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-метилбутан-2-амін

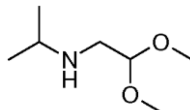


2,2-Диметоксіяцетальдегід (60% у воді, 8,7 мл) додавали до (*R*)-3-метилбутан-2-аміну (5,0 г) в метанолі (25 мл), та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали суспензію паладію на вугіллі (5%, 1,2 г) у воді (10 мл), та суміш гідрогенізували під тиском 5 бар, струшуючи протягом 3 годин. Суміш фільтрували через Celite, та фільтрувальну пластину промивали метанолом (3 x 100 мл). Об'єднані фільтрат і промивні концентрували до об'єму ~10 мл та потім додавали толуол (200 мл). Суміш концентрували, знову додавали толуол (200 мл), та суміш концентрували ще раз, одержуючи, названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 8,0 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,46 (т, J = 2,4 Гц, 1H), 3,38 (с, 6H), 2,78 (дд, J = 5,5, 11,9 Гц, 1H), 2,67 (дд, J = 5,5, 11,6 Гц, 1H), 2,49 – 2,39 (м, 1H), 1,76 – 1,62 (м, 1H), 0,96 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,90 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,85 (д, J = 6,7 Гц, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Амін 3

*N*-(2,2-диметоксіетил)пропан-2-амін

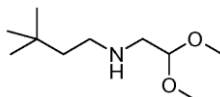


Одержували способом, що й амін 2, використовуючи пропан-2-амін (5,0 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 3,0 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 (т, J = 2,8 Гц, 1H), 3,39 (с, 6H), 2,84 – 2,78 (м, 1H), 2,73 (д, J = 5,5 Гц, 2H), 1,07 (д, J = 6,3 Гц, 6H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Амін 4

*N*-(2,2-диметоксіетил)-3,3-диметилбутан-1-амін

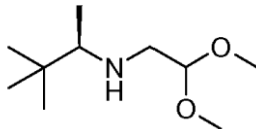


Одержували способом, що й амін 2, використовуючи 3,3-диметилбутан-1-амін (1,0 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 1,85 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,40 (с, 6H), 2,75 (д, J = 5,8 Гц, 2H), 2,65 – 2,57 (м, 2H), 1,45 – 1,35 (м, 3H), 0,90 (с, 9H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

5 Амін 5

(*R*)-N-(2,2-диметоксіетил)-3,3-диметилбутан-2-амін

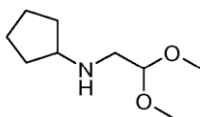


10 Одержували способом, що й амін 2, використовуючи (*R*)-3,3-диметилбутан-2-амін (5,1 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 8,7 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,38 (д, J = 4,1 Гц, 6H), 2,86 (дд, J = 12,2, 5,5 Гц, 1H), 2,58 (дд, J = 12,0, 5,6 Гц, 1H), 2,23 (кв, J = 6,4 Гц, 1H), 0,97 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,89 (с, 9H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

15 Амін 6

N-(2,2-диметоксіетил)циклопентан амін

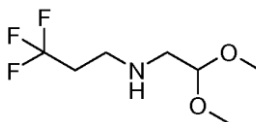


20 Одержували способом, що й амін 2, використовуючи циклопентанамін (5,0 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 9,4 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,47 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,39 (с, 6H), 3,05 (квінтет, J = 6,8 Гц, 1H), 2,72 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 1,89 – 1,80 (м, 2H), 1,73 – 1,62 (м, 2H), 1,58 – 1,48 (м, 2H), 1,36 – 1,27 (м, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

25 Амін 7

N-(2,2-диметоксіетил)-3,3,3-трифлуорпропан-1-амін

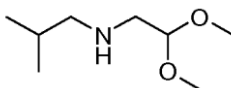


30 До розчину 3,3,3-трифлуорпропан-1-амін гідрогенхлориду (0,165 г) в метанолі (3 мл), що струшували, додавали 2,2-диметоксіяцетальдегід (60% у воді, 0,17 мл) потім натрію бікарбонат (0,093 г), та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом ночі. Додавали суспензію паладію на вугіллі 10% (50 мг) в метанолі (1 мл), та суміш гідрогенізували під тиском 5 бар протягом 4 годин. Суміш фільтрували та концентрували в вакуумі. Одержану в результаті смолисту тверду речовину суспендували в ДХМ (5 мл) та сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої смоли. Вихід 0,152 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,45 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,40 (с, 6H), 2,89 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,75 (д, J = 5,4 Гц, 2H), 2,36 – 2,23 (м, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

40 Амін 8

N-(2,2-диметоксіетил)-2-метилпропан-1-амін

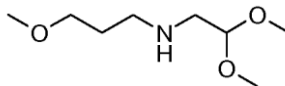


45 Одержували способом, що й амін 2, використовуючи 2-метилпропан-1-амін (10 мл) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Замість сушіння способом спільного випаровування з толуолом, сирий продукт розчиняли в ДХМ (500 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Вихід 14,2 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,45 (т,  $J = 5,6$  Гц, 1H), 3,36 (с, 6H), 2,69 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,40 (д,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 1,78 – 1,64 (м, 1H), 0,87 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Амін 9

5 *N*-(2,2-диметоксіетил)-3-метоксипропан-1-амін

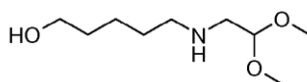


Одержували способом, що й амін 2, використовуючи 3-метоксипропан-1-амін (5 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 8,4 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,44 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 3,39 (с, 6H), 3,33 (д,  $J = 2,6$  Гц, 3H), 2,74 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H), 2,71 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,76 (квінтет,  $J = 6,7$  Гц, 2H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Амін 10

15 5-(2,2-диметоксіетиламіно)пентан-1-ол

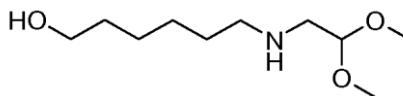


Одержували способом, що й амін 2, використовуючи 5-амінопентан-1-ол (5,2 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 9,9 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,65 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 3,39 (с, 6H), 2,73 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,63 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 1,63 – 1,36 (м, 6H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

Амін 11

25 6-(2,2-диметоксіетиламіно)гексан-1-ол

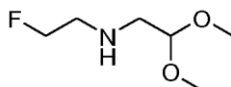


Одержували способом, що й амін 2, використовуючи 6-аміногексан-1-ол (4,8 г) замість (*R*)-3-метилбутан-2-аміну. Вихід 7,3 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,47 (т,  $J = 5,5$  Гц, 1H), 3,64 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 3,39 (с, 6H), 2,73 (д,  $J = 5,6$  Гц, 2H), 2,62 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 1,61 – 1,31 (м, 8H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

Амін 12

35 *N*-(2-Флуоретил)-2,2-диметоксіетанамін

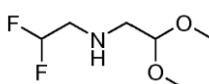


Одержували способом, що й амін 7, використовуючи 2-флуоретанамін гідрогенхлорид (1 г) замість 3,3,3-трифлуорпропан-1-аміну гідрогенхлориду. Вихід 0,8 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,66 (т,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 4,55 (кв,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 3,41 (с, 6H), 3,34 (с, 1H), 3,06 (т,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 2,99 (т,  $J = 4,7$  Гц, 1H), 2,86 (д,  $J = 5,4$  Гц, 2H).

Амін 13

45 *N*-(2,2-дифлуоретил)-2,2-диметоксіетанамін



Одержували способом, що й амін 8, використовуючи 2,2-дифлуоретанамін (1,1 г) замість 2-метилпропан-1-аміну. Вихід 1,8 г.

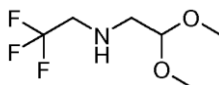


$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6,00 – 5,66 (м, 1H), 4,43 (т,  $J = 5,2$  Гц, 1H), 3,39 (с, 6H), 3,04 – 2,94 (м, 2H), 2,80 (д,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 1,36 (с, 1H).

Амін 14

*N*-(2,2-диметоксіетил)-2,2,2-трифлуоретанамін

5



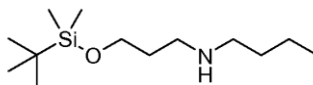
Одержували способом, що й амін 8, використовуючи 2,2,2-трифлуоретанамін (1 г) замість 2-метилпропан-1-аміну. Вихід 1,2 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4,42 (т,  $J = 5,3$  Гц, 1H), 3,39 (с, 6H), 3,21 (кв,  $J = 9,3$  Гц, 2H), 2,85 (д,  $J = 5,1$  Гц, 2H), 1,49 (с, 1H).

Амін 15

*N*-(3-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)пропіл)бутан-1-амін

15



Бутан-1-амін (8 мл) додавали до (3-бромпропокси)(*трет*-бутил)диметилсилану (0,8 г) та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Летючі компоненти видаляли концентруванням при зниженому тиску та залишок розподіляли між насиченим розчином натрію бікарбонату (20 мл) та етилацетатом (25 мл). Фази відокремлювали та водну фазу додатково екстрагували етилацетатом (2 x 25 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 0,75 г.

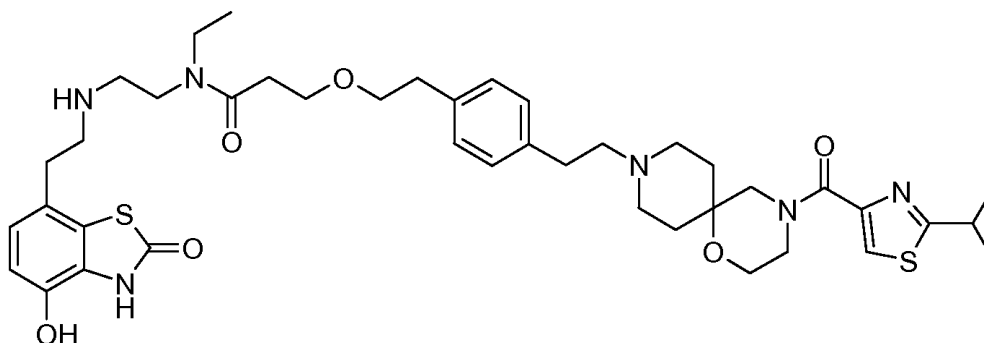
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3,64 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 2,64 (т,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 2,55 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 1,66 (квінтет,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 1,46 – 1,26 (м, 5H), 0,90 – 0,82 (м, 12H), 0,00 (с, 5H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

Одержання кінцевих сполук:

Якщо не зазначено інше, всі наступні кінцеві сполуки виділяли як дитрифлуорацетатні солі.

Приклад 1

*N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



35

*p*-Толуїлсульфонову кислоту моногідрат (0,54 г) додавали однією порцією до розчину *N*-(2,2-диметоксіетил)-*N*-етил-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду (0,26 г) в ДХМ (7 мл). Суміш струшували протягом 2 годин при 20°C. Насичений розчин натрію бікарбонату (10 мл) обережно додавали та одержану в результаті суміш енергійно струшували протягом 10 хвилин. Суміш екстрагували ДХМ та органічний шар промивали насиченим розчином натрію бікарбонату (x 2) та сольовим розчином, потім сушили, фільтрували та концентрували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в метанолі (10 мл) та обробляли оцтовою кислотою (0,023 мл), потім 7-(2-аміноетил)-4-гідроксибензо[d]тіазол-2(3H)-он гідрогенхлоридом [Org. Proc. Res. Dev. 2004, 8(4), 628] (0,15 г). Дану суміш струшували при 20°C протягом 10 хвилин та потім охолоджували на крижаній бані. Додавали натрію ціаноборгідрид (0,038 г) та реакційну суміш струшували при

45

20°C протягом 18 годин. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 8% метанол в дихлорметані з 1% '880' водним аміаком як розчинником. Залишок далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, градієнт: 40-70% метанол в 0,2% водній ТФО). Фракції, що містили бажаний продукт випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,105 г.

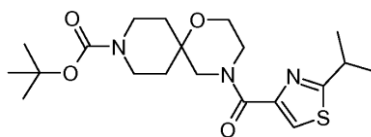
$m/z$  793  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,96 (с, 1H), 7,17 (с, 4H), 6,85 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,75 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 3,77 - 3,52 (м, 12H), 3,43 - 3,27 (м, 7H), 3,20 - 3,08 (м, 6H), 3,00 - 2,93 (м, 2H), 2,87 - 2,82 (м, 2H), 2,80 - 2,75 (м, 2H), 2,59 - 2,53 (м, 2H), 2,13 - 2,02 (м, 2H), 1,88 - 1,73 (м, 2H), 1,36 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 1,09 (т,  $J = 6,7$  Гц, 3H).

П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-(2,2-диметоксіетил)-*N*-етил-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

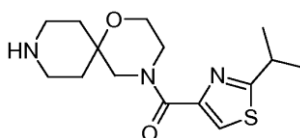
а) *Трет*-бутил 4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



Розчин 2-ізопропілтіазол-4-карбонової кислоти (1 г) та *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату гідрогенхлориду [WuXi PharmaTech] (1,71 г) в ДМФ (30 мл) охолоджували на крижаній бані та обробляли триетиламіном (2,44 мл), далі НАТУ (2,89 г). Виймали з крижаної бані та суміш струшували при 20°C протягом 1 години. Суміш розподіляли етилацетатом та сольовим розчином, органічний шар двічі промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 70% етилацетат в ізогексані як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 2,0 г.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,93 (с, 1H), 3,71 - 3,63 (м, 6H), 3,51 - 3,44 (м, 2H), 3,35 - 3,26 (м, 1H), 3,18 - 3,10 (м, 2H), 1,74 - 1,67 (м, 2H), 1,49 - 1,41 (м, 2H), 1,39 (с, 9H), 1,34 (д,  $J = 7,6$  Гц, 6H).

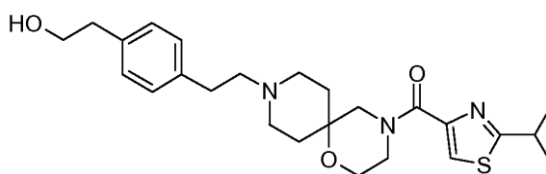
б) (2-Ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон трифлуорацетат



Розчину *трет*-бутил 4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату [Приклад 1, стадія а] (2,3 г) в суміші дихлорметану (40 мл) та трифлуороцтової кислоти (10 мл) давали постояти при 20°C протягом 30 хвилин. Додавали толуол (50 мл) та розчинники випаровували, потім цей процес повторювали з толуолом (50 мл) знову. Залишок розтирали з етером. Далі смолу розчиняли в ацетонітрилі та розчинник випаровували, одержуючи названу сполуку. Вихід 1,64 г.

$m/z$  310  $(M+H)^+$  (ХІАТ).

с) (9-(4-(2-Гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



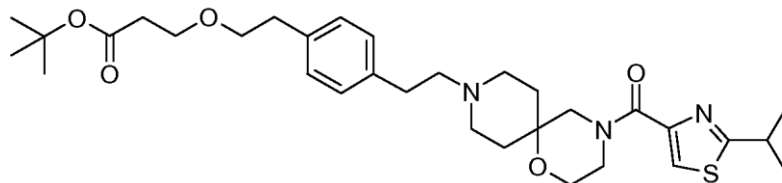
Карбонат калію (0,634 г) додавали до розчину (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетату [Приклад 1, стадія б] (0,971 г) та 4-(2-гідроксіетил)фенетилметансульфонату [ароматична проміжна сполука 10] (0,56 г) в ацетонітрилі

(20 мл) та воді (0,3 мл). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 1 дня. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок розподіляли між водою та етилацетатом. Водний шар ще раз екстрагували етилацетатом та об'єднані органічні фази сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували

5 флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 2% метанол в дихлорметані з 1% триетиламіном як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,68 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,91 (с, 1H), 7,08 (с, 4H), 4,20 (т, J = 4,7 Гц, 1H), 3,70 – 3,58 (м, 8H), 3,35 – 3,27 (м, 1H), 2,71 – 2,65 (м, 4H), 2,57 – 2,32 (м, 6H), 1,75 – 1,67 (м, 2H), 1,59 – 1,52 (м, 2H), 1,36 (d, J = 6,8 Гц, 6H).

10 d) *Трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат

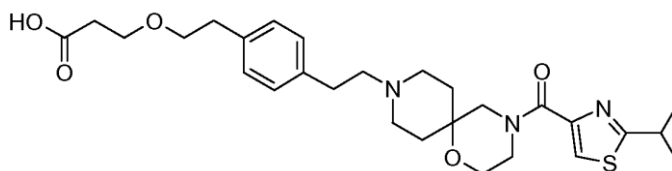


15 Бензилтриметиламонію гідроксид (40% в метанолі, 0,031 мл) додавали до розчину (9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону [Приклад 1, стадія с] (0,62 г) в толуолі (20 мл). Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок азеотропно сушили з толуолом. Одержану в результаті рідину, яка була достатньо

20 малов'язкою зі слідами толуолу, по краплям обробляли *трет*-бутилакрилатом (0,225 г). Реакційну суміш струшували при 20°C протягом 18 годин. Суміш очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 2% метанол в дихлорметані з 1% триетиламіном як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,550 г.

25 m/z 586 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

e) 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанова кислота

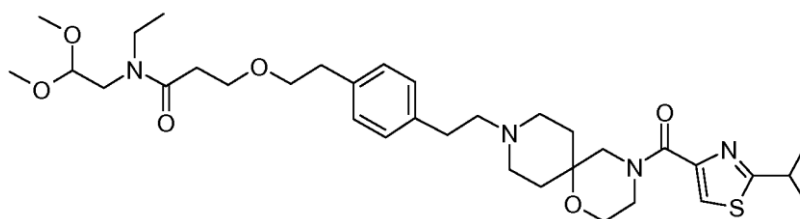


30 Трифлуороцтову кислоту (10 мл) додавали до розчину *трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноату [Приклад 1, стадія d] (0,55 г) в ДХМ (20 мл) та одержаному в результаті розчину давали стояти при 20°C протягом 1 години. Додавали толуол (30 мл) та розчинники випаровували при

35 зниженому тиску. Залишок азеотропно сушили з ацетонітрилом (x 2), одержуючи названу сполуку. Вихід 0,60 г.

m/z 530 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

f) *N*-(2,2-диметоксіетил)-*N*-етил-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропан амід



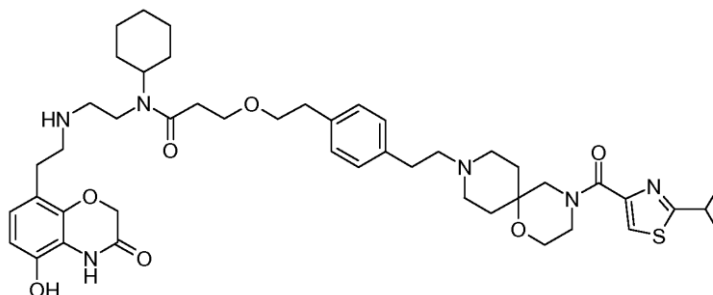
40 ТЗР (1,6М в ТГФ, 0,33 мл) по краплям додавали до розчину 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанової кислоти [Приклад 1,

стадія е] (0,3 г) та *N*-етил-2,2-диметоксіетанаміну [US 2707186] (0,062 г) та триетиламіну (0,46 мл) в ДМФ (7 мл), що струшували. Реакційну суміш струшували при 20°C протягом 3 годин. Суміш розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином, органічний шар промивали сольовим розчином (х 2), сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,26 г.

$m/z$  645 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ХІАТ).

Приклад 2

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



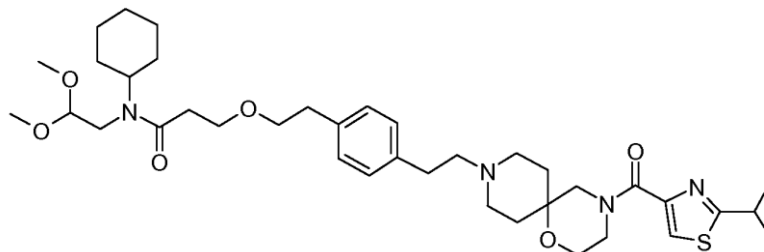
Одержували за способом з прикладу 1, використовуючи *N*-циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (0,32 г) замість *N*-(2,2-диметоксіетил)-*N*-етил-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду, та 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-он гідрогенхлорид [WO 2008075025] (0,17 г) замість 7-(2-аміноетил)-4-гідроксибензо[*d*]тіазол-2(3H)-ону гідрогенхлориду. Вихід 0,102 г.

$m/z$  845  $M^+$  (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,39 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,17 (с, 4H), 6,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,73 – 3,57 (м, 1 1H), 3,50 – 3,26 (м, 7H), 3,19 – 3,06 (м, 4H), 3,02 – 2,93 (м, 4H), 2,84 – 2,74 (м, 4H), 2,61 – 2,56 (м, 2H), 2,12 – 2,00 (м, 2H), 1,86 – 1,71 (м, 4H), 1,67 – 1,56 (м, 3H), 1,47 – 1,39 (м, 2H), 1,37 – 1,26 (м, 8H), 1,11 – 1,05 (м, 1H). Чотири протони, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

а) *N*-циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід

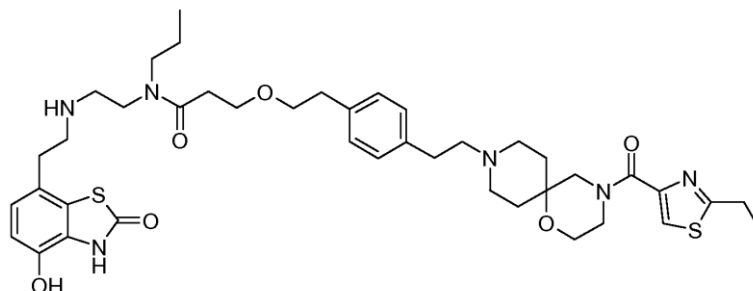


НАТУ (0,23 г) додавали однією порцією до охолодженого на кризі розчину 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанової кислоти [Приклад 1, стадія е] (0,3 г) та *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогексанаміну [WO 2008075025] (0,087 г) та триетиламіну (0,26 мл) в ДМФ (10 мл). Суміш струшували при 20°C протягом 1 години, після чого розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар промивали сольовим розчином (х 2), сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,32 г.

$m/z$  699 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ХІАТ).

Приклад 3

3-(4-(2-(4-(2-Етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-*N*-пропілпропанамід дитрифлуорацетат



5

Одержували за способом з прикладу 1, використовуючи *N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(4-(2-(4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)-*N*-пропілпропанамід (0,43 г) замість *N*-(2,2-диметоксіетил)-*N*-етил-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід. Вихід 0,11 г.

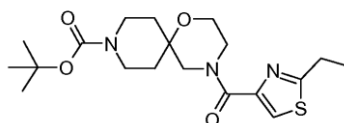
$m/z$  793  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,92 (с, 1H), 7,21 – 7,14 (м, 4H), 6,89 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6,73 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 3,91 – 2,96 (м, 28H), 2,89 (т,  $J$  = 8,0 Гц, 2H), 2,81 (т,  $J$  = 7,1 Гц, 2H), 2,62 (т,  $J$  = 6,6 Гц, 2H), 2,30 – 2,21 (м, 2H), 1,85 – 1,72 (м, 2H), 1,65 – 1,54 (м, 2H), 1,38 (т,  $J$  = 7,6 Гц, 3H), 0,91 (т,  $J$  = 7,3 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(4-(2-(4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)-*N*-пропілпропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

а) *Трет*-бутил 4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

20

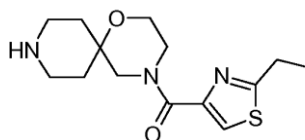


ТЗР (1,6М в ТГФ, 51,3 мл) по краплям додавали до сиспензії *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату гідрогенхлориду [WuXi PharmaTech] (18,1 г), 2-етилтіазол-4-карбонової кислоти [карбонова кислота 1] (12 г) та триетиламіну (52 мл) в ДМФ (120 мл), що струшували в атмосфері азоту, та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (х 3). Об'єднані екстракти промивали послідовно 10% сольовим розчином, 30% сольовим розчином та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник видаляли. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 24,0 г.

$m/z$  340 ( $M-tBu+H$ ) $^+$  (XIAТ).

б) (2-Етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон трифлуорацетат

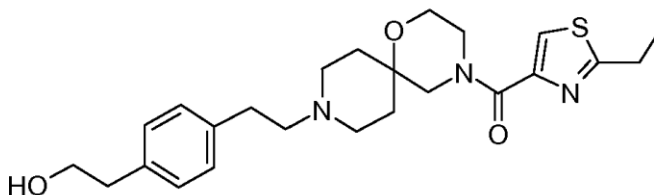
35



Одержували за способом з прикладу 1 стадія б, використовуючи *трет*-бутил 4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат [приклад 3, стадія а] (24,0 г) замість *трет*-бутил 4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату. Розтирання з етером призводила до одержання білої твердої речовини, яку збирали фільтрацією та сушили, одержуючи названу сполуку. Вихід 27,7 г.

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО)  $\delta$  8,55 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 – 8,00 (м, 1H), 3,81 – 3,51 (м, 6H), 3,18 – 2,91 (м, 6H), 2,00 – 1,90 (м, 2H), 1,72 – 1,56 (м, 2H), 1,32 (т,  $J$  = 7,2 Гц, 3H).

с) (2-Етилтіазол-4-іл)(9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон



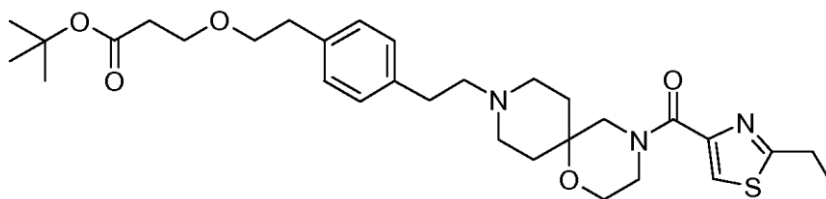
5

Розчин 2-(4-(2-брометил)феніл)етанолу [Organometallics 2002, 21(20). 4217] (1,71 г) в N-МП (5 мл) додавали до суспензії (2-етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетату [приклад 3, стадія b] (3,0 г) та цезію карбонату (5,60 г) в N-МП (10 мл) та суміш струшували при 75°C в атмосфері азоту протягом 4 годин. Додатково додавали 2-(4-(2-брометил)феніл)етанол (0,65 г) та суміш струшували при 75°C протягом 18 годин. Суміш охолоджували, розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (x 3). Об'єднані екстракти промивали 10% сольовим розчином, 30% сольовим розчином та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та видаляли розчинник. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, послідовно елюювали 50% етилацетатом в ізогексані з 5% триетиламіну, далі 100% етилацетатом з 5% триетиламіну, потім 10% метанолом в етилацетаті з 5% триетиламіну. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 1,90 г.

$m/z$  444 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

d) *Трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат

20

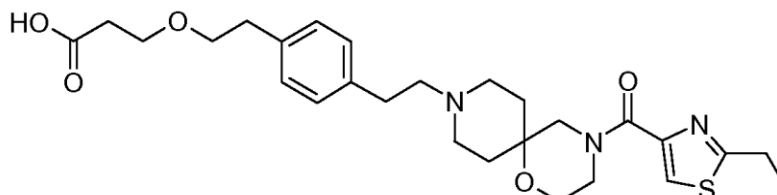


*N,N,N*-Триметил-1-фенілметанамонію гідроксид (40% у воді, 0,51 мл) додавали до розчину (2-етилтіазол-4-іл)(9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону [приклад 3, стадія c] (1,9 г) та *трет*-бутилакрилату (1,32 мл) в ацетонітрилі (1,5 мл), суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 4 годин. Суміш концентрували в вакуумі та сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 50 до 75% етилацетату в ізогексані з 5% триетиламіну. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді безбарвної олії. Вихід 2,19 г.

$m/z$  572 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

e) 3-(4-(2-(4-(2-Етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанова кислота

35

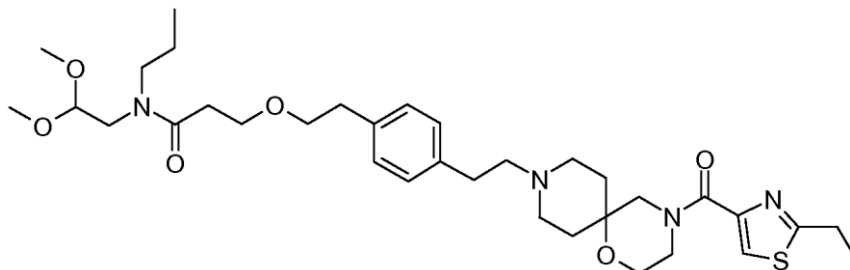


Одержували за способом з прикладу 1, стадія e, використовуючи *трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат [приклад 3, стадія d] (2,2 г) замість *трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат. Вихід 3,36 г.

40

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,90 (с, 1H), 7,13 (дд,  $J = 29,9, 8,1$  Гц, 4H), 3,97 – 3,92 (м, 1H), 3,82 – 3,77 (м, 3H), 3,74 – 3,67 (м, 4H), 3,64 – 3,56 (м, 1H), 3,35 – 3,27 (м, 1H), 3,10 – 3,00 (м, 6H), 2,85 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 2,61 – 2,55 (м, 2H), 2,21 – 2,13 (м, 2H), 2,03 – 1,92 (м, 6H), 1,45 – 1,34 (м, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігається.

- 5 f) *N*-(2,2-Диметоксietил)-3-(4-(2-(4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)-пропілпропанамід



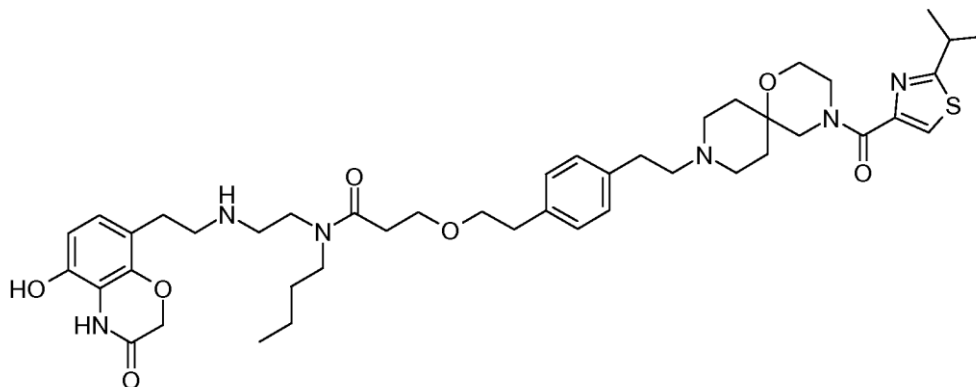
- 10 НАТУ (0,33 г) додавали до розчину 3-(4-(2-(4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанової кислоти [приклад 3, стадія е] (0,50 г), *N*-(2,2-диметоксietил)пропан-1-аміну [Liebigs Annalen der Chemie 1979, 11, 1818] (0,12 г) та триетиламіну (0,56 мл) в дихлорметані (5 мл) при 0°C в атмосфері азоту, та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 2 годин. Суміш промивали водою, органічну фазу відокремлювали, сушили, фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді оранжевої олії. Вихід 0,43 г.

$m/z$  645 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ХІАТ).

Наступні сполуки одержували з відповідних карбонових кислот та амінів, використовуючи способи аналогічні до тих, що описані в прикладах 1-3.

- 20 Приклад 4

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



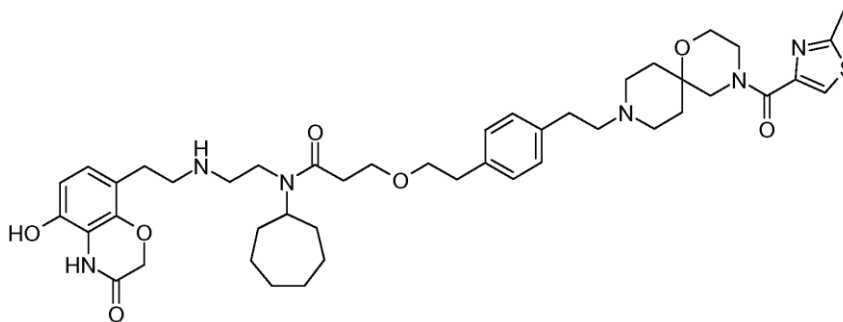
25

$m/z$  819  $M^+$  (MultiMode+).

- 30  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,92 (с, 1H), 7,22 – 7,15 (м, 4H), 6,70 (с, 1H), 6,47 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,59 – 4,52 (м, 2H), 3,95 – 3,09 (м, 25H), 3,03 – 2,96 (м, 2H), 2,88 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,81 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,60 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 2,30 – 2,22 (м, 2H), 1,84 – 1,72 (м, 2H), 1,59 – 1,50 (м, 2H), 1,41 – 1,27 (м, 8H), 0,95 (т,  $J = 7,4$  Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 5

- 35 *N*-Циклогептил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(4-(2-(4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

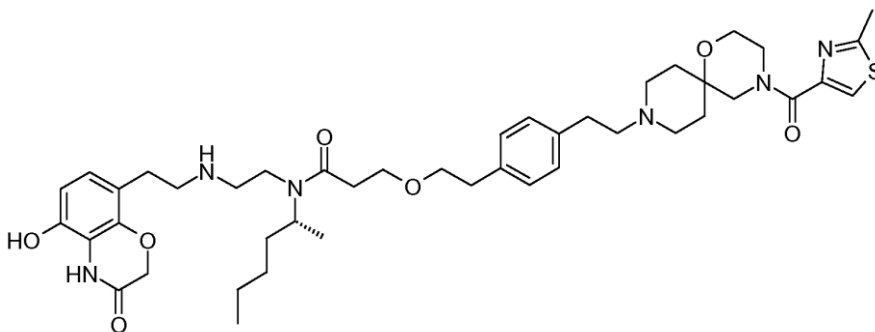


m/z 831 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (с, 1H), 7,21 – 7,16 (м, 4H), 6,71 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 3,90 – 2,96 (м, 23H), 2,89 (т, J = 7,3 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,65 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,29 – 2,21 (м, 2H), 1,84 -1,44 (м, 16H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 6

(R)-N-(Гексан-2-іл)-N-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)-3-(4-(2-(4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



m/z 819 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (с, 1H), 7,22 – 7,16 (м, 4H), 6,72 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,59 (с, 2H), 4,03 – 2,97 (м, 27H), 2,89 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,81 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,71 (с, 3H), 2,70 – 2,54 (м, 2H), 2,29 – 2,20 (м, 2H), 1,84 – 1,73 (м, 2H), 1,53 – 1,46 (м, 2H), 1,36 – 1,19 (м, 2H), 1,15 (т, J = 7,0 Гц, 3H), 0,90 (т, J = 7,2 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Сполуки прикладів 4 – 6 одержували, використовуючи наступні карбонові кислоти і аміни:

Номер прикладу	Карбонова кислота	Амін
4	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксіетил)бутан-1-амін [Примітка 1]
5	2-метил тіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксіетил)циклогептанамін [Примітка 2]
6	2-метил тіазол-4-карбонова кислота	(R)-N-(2,2-диметоксіетил)гексан-2-амін [Примітка 2]

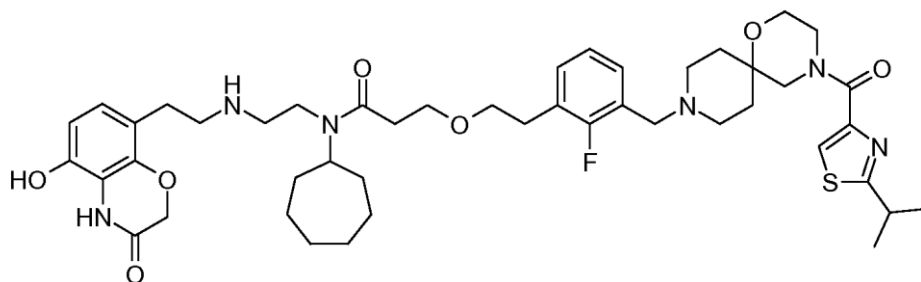
Примітка 1: J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6) , 2272.

Примітка 2: WO 2008075025.

Приклад 7

N-Циклогептил-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4] оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



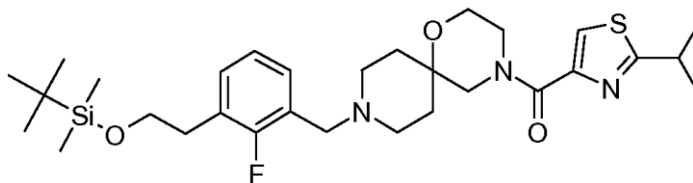


7-толуїлсульфонової кислоти моногідрат (0,219 г) додавали до розчину *N*-циклогептил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанаміду (0,165 г) в тетрагідрофурани (2 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Потім розчин додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону гідрогенхлориду [WO 2008075025] (0,056 г) та натрію бікарбонату (0,116 г) в суміш *N*-МП (2 мл) та води (0,2 мл). Одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 10 хв. Потім додавали оцтову кислоту (0,013 мл), далі натрію триацетоксиборгідрид (0,122 г) та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між 2-метилтетрагідрофураном (15 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (15 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали 10% водним сольовим розчином (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 97,25:2,5:0,25 до 92,3:7,0,7 дихлорметан:метанол:'880' водний аміак. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували. Одержану в результаті смолу далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 35-60% метанолу в 0,2% водному розчині ТФО). Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували та розтирали з етером, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,069 г.  $m/z$  863  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,39 - 9,29 (м, 1H), 8,81 - 8,40 (м, 2H), 7,99 - 7,87 (м, 1H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 7,24 - 7,12 (м, 1H), 6,73 - 6,61 (м, 1H), 6,56 - 6,44 (м, 1H), 4,58 - 4,48 (м, 2H), 4,38 - 4,29 (м, 2H), 3,86 - 3,59 (м, 11H), 3,49 - 3,00 (м, 11H), 2,91 - 2,78 (м, 4H), 2,64 - 2,55 (м, 2H), 2,10 - 1,98 (м, 2H), 1,85 - 1,30 (м, 19H), 1,13 - 1,04 (м, 1H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-циклогептил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

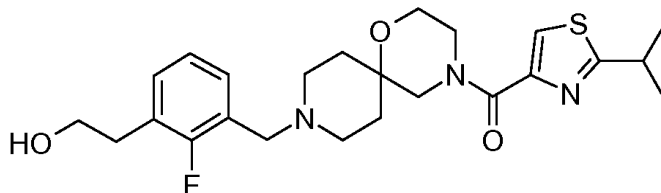
а) (9-(3-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокі)етил)-2-флуорбензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



3-(2-(*Трет*-бутилдиметилсилілокі)етил)-2-флуорбензальдегід [ароматична проміжна сполука 5] (4,07 г) додавали до (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетату [приклад 1, стадія б] (6,10 г) в суміші *N*-метил-2-піролідинону (50 мл) та оцтової кислоти (0,83 мл) та струшували протягом 30 хв. Потім додавали натрію триацетоксиборгідрид (4,58 г) та суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш виливали у воду (100 мл), рН регулювали до 8, використовуючи насичений розчин натрію бікарбонату, та суміш екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали водою (3 x 100 мл) та сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 77,5:17,5:5 ізогексан:етилацетат:триетиламін як розчинник, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 5,35 г.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО,  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7,96 (с, 1H), 7,29 – 7,18 (м, 2H), 7,09 (т,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 3,85 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 3,74 – 3,67 (м, 6H), 3,54 (с, 2H), 3,37 (септет,  $J = 6,9$  Гц, 1H), 2,88 – 2,82 (м, 2H), 2,50 – 2,34 (м, 4H), 1,79 – 1,71 (м, 2H), 1,63 – 1,54 (м, 2H), 1,42 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 0,87 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

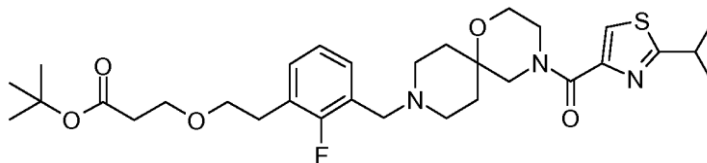
- 5      б)      (9-(2-Флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



- 10      ТБАФ (1М в ТГФ, 13,9 мл) додавали до розчину (9-(3-(2-*трет*-бутилдиметилсилілокі)етил)-2-флуорбензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону [приклад 7, стадія а] (5,35 г) в ТГФ (50 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Розчинник випаровували та залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) та водою (100 мл). Шари розділяли та водну фазу екстрагували етилацетатом (2 x 100 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 4:1 ізогексан:етилацетат до 100% етилацетату, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 3,90 г.

- 20       $^1\text{H}$  ЯМР (300 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО)  $\delta$  7,93 (с, 1H), 7,23 – 7,14 (м, 2H), 7,03 (т,  $J = 7,5$  Гц, 1H), 4,48 – 4,40 (м, 1H), 3,69 – 3,56 (м, 8H), 3,48 (с, 2H), 3,38 – 3,24 (м, 1H), 2,75 (т,  $J = 6,9$  Гц, 2H), 2,45 – 2,23 (м, 4H), 1,76 – 1,62 (м, 2H), 1,60 – 1,47 (м, 2H), 1,35 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).

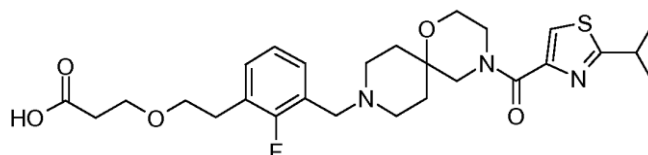
- 25      с)      *Трет*-бутил      3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноат



- Одержували за способом з прикладу 1, стадія d, використовуючи (9-(2-флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон [приклад 7, стадія б] (3,85 г) замість (9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом 1:1 етилацетат:ізогексан з 5% триетиламіну до 95:5 етилацетат:триетиламін. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 3,95 г.

- 35       $m/z$  590 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$  (ХІАТ).

- д)      3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанова кислота

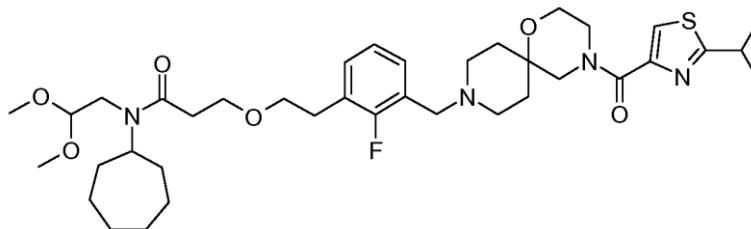


- 40      ТФО (10 мл) обережно додавали до розчину *трет*-бутил 3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноат [приклад 7, стадія с] (3,95 г) в ДХМ (40 мл). Одержану в результаті суміш струшували протягом 2 годин. Розчинник випаровували та залишок двічі азеотропно сушили з ацетонітрилом. Залишок розчиняли в свіжо перегнаному 2-метилтетрагідрофурані (100 мл) та тричі промивали сумішшю сольового розчину та насиченого розчину натрію бікарбонату (10:1, 100 мл). Органічну

фазу сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок тричі азеотропно сушили з ізогексаном, одержуючи названу сполуку у вигляді білої піни. Вихід 2,92 г.

$m/z$  534 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

е) *N*-Циклогептил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан амід

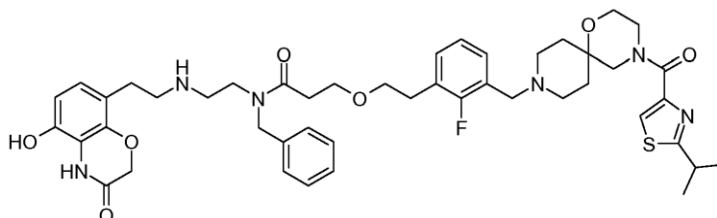


Розчин НАТУ (0,143 г) в ДМФ (0,5 мл) додавали до розчину 3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетоксипропанової кислоти [приклад 7, стадія d] (0,133 г), основи Хуніга (0,22 мл) та *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогептанаміну [WO 2008075025] (0,050 г) в ДМФ (0,5 мл). Одержаний в результаті темний розчин струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровували та залишок розподіляли між етилацетатом (25 мл) та 20% водним сольовим розчином (25 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали 20% водним сольовим розчином (2 x 25 мл). Органічний розчин випаровували, та залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 65:30:5 до 47,5:47,5:5 ізогексан:етилацетат:триетиламін. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді олії. Вихід 0,165 г.

$m/z$  717 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

Приклад 8

*N*-Бензил-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



Розчин *N*-бензил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанаміду (0,114 г) в суміші води (1 мл) та оцтової кислоти (1 мл) нагрівали при 50°C протягом 2 годин. Суміш обережно додавали до насиченого розчину натрію бікарбонату (30 мл) та одержану в результаті водну суміш екстрагували етилацетатом (3 x 25 мл). Об'єднані органічні фази промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок розчиняли в *N*-МП (1 мл) та додавали до розчину 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону гідрогенхлориду [WO 2008075025] (0,039 г) та натрію бікарбонату (0,013 г) в суміші *N*-МП (1 мл) та води (0,2 мл). Потім додавали оцтову кислоту (1 мл) та суміш струшували протягом 10 хв. Далі додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,085 г) та суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між 2-метилтетрагідрофураном (15 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (15 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали 10% водним сольовим розчином (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 97,25:2,5:0,25 до 92,3:7:0,7 дихлорметан:метанол:'880' водний аміак. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували. Одержану в результаті смолу далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 35-60% метанолу в 0,2% водному розчині ТФО). Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували та розтирали з етером, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,029 г.

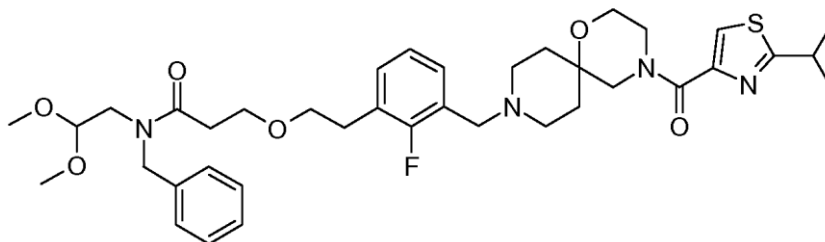
$m/z$  857 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90<sup>0</sup>С) δ 9,34 (с, 1H), 8,64 - 8,27 (м, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 - 7,14 (м, 8H), 6,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,49 (с, 2H), 4,27 - 4,20 (м, 2H), 3,73 - 2,98 (м, 21H), 2,88 - 2,78 (м, 4H), 2,66 - 2,59 (м, 2H), 2,04 - 1,95 (м, 2H), 1,81 - 1,70 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 6H). Три протона, що в обміні, не спростерігаються.

5 *N*-бензил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

а) *N*-Бензил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан амід

10



Одержували за способом з прикладу 7, стадія е, використовуючи *N*-бензил-2,2-диметоксіетанамін [J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1974, 19, 2185] (0,049 г) замість *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогептанаміну. Вихід 0,114 г.

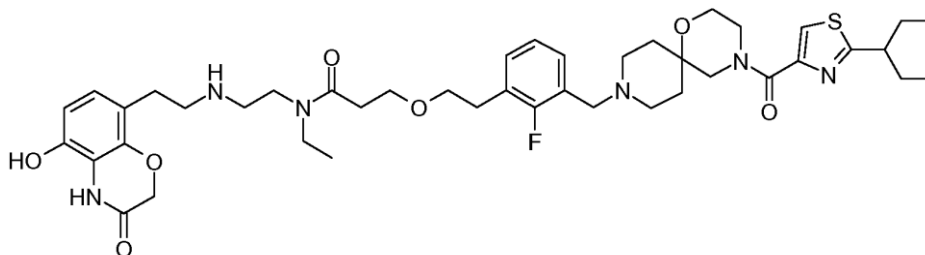
15

*m/z* 711 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

Приклад 9

*N*-Етил-3-(2-флуор-3-((4-(2-(пентан-3-іл)тіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

20



Одержували з (9-(2-флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-(пентан-3-іл)тіазол-4-іл)метанону (0,32 г), використовуючи способи аналогічні до тих, що писані в прикладах 1 – 3. Вихід 0,11 г.

25

*m/z* 823 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

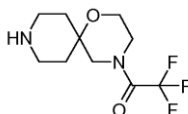
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90<sup>0</sup>С) δ 9,40 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,41 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 7,19 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,34 - 4,20 (м, 2H), 3,72 - 3,61 (м, 10H), 3,52 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,32 (q, J = 7,0 Гц, 2H), 3,14 - 3,03 (м, 8H), 2,97 - 2,90 (м, 1H), 2,87 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,82 (т, J = 7,8 Гц, 2H), 2,55 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,08 - 1,95 (м, 2H), 1,82 - 1,64 (м, 6H), 1,13 - 1,02 (м, 3H), 0,84 (т, J = 7,4 Гц, 6H). Чотирі протона, що в обміні, не спостерігалися.

30

(9-(2-Флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-(пентан-3-іл)тіазол-4-іл)метанон, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

35

а) 2,2,2-Трифлуор-1-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)етанон трифлуорацетат



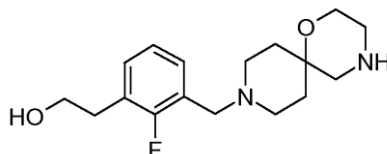
40

Розчин трифлуороцетового ангідриду (9,6 мл) в ДХМ (10 мл) по краплям додавали протягом 15 хвилин, до розчину триетиламіну (15,2 мл) та *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат гідрогенхлориду [WuXi PharmaTech] (9,95 г) в ДХМ (100 мл), що струшували при

0°C в атмосфері азоту. Одержаний в результаті розчин струшували при 0°C протягом 30 хвилин. Додатково ще додавали триетиламін (2,5 мл), потім додатково ще трифлуороцтовий ангідрид (1,6 мл) в ДХМ (10 мл), та струшували при 0°C протягом 1 години. Додавали воду (100 мл) та суміш енергійно струшували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, сушили, та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок розчиняли в ДХМ (100 мл) та розчин обробляли трифлуороцтовою кислотою (25 мл). Суміші давали стояти при 20°C протягом 10 хвилин та потім розбавляли толуолом (40 мл). Розчинники видаляли при зниженому тиску та залишок азеотропно ще сушили з толуолом (x 2), одержуючи названу сполуку. Вихід 14,0 г.

m/z 253 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

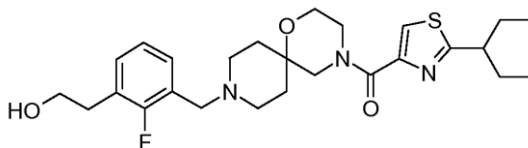
b) 2-(3-(1-Окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)-2-флуорфеніл)етанол



3-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокі)етил)-2-флуорбензальдегід [ароматична проміжна сполука 5] (5,0 г) додавали до розчину 2,2,2-трифлуор-1-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)етанону трифлуорацетату [приклад 9, стадія а] (9,3 г) та оцтової кислоти (1,0 мл) в N-метил-2-піролідіноні (50 мл). Одержану в результаті суміш струшували протягом 15 хв, потім охолоджували на крижаній бані. Далі додавали натрію триацетоксиборгідрид (5,64 г) та суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш гасили, додаючи насичений розчин натрію бікарбонату:сольовий розчин (1:5) та чотири рази екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи олію. Олію розчиняли в ТГФ (100 мл) та обробляли ТБАФ (1М в ТГФ, 18,0 мл). Одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин, потім додатково додавали ТБАФ (1М в ТГФ, 18,0 мл), та суміш струшували протягом наступних 100 хвилин. Далі розчин концентрували в вакуумі, одержуючи олію. Олію розчиняли в метанолі (100 мл), розчин обробляли '880' водним аміаком (20 мл), струшували при кімнатній температурі протягом 50 хвилин, потім концентрували в вакуумі, одержуючи олію. Олію розчиняли в метанолі та концентрували на флеш-силікагелі в вакуумі. Одержаний в результаті порошок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали сумішшю '880' водний аміак:метанол:дихлорметан (1:10:89), одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 5,8 г, 60% чистоти. Використовували сирий продукт.

m/z 309 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

c) (9-(2-Флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-(пентан-3-іл)тіазол-4-іл)метанон



НАТУ (0,35 г) додавали до безбарвного розчину 2-(3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)-2-флуорфеніл)етанолу [приклад 9, стадія b] (0,364 г), 2-(пентан-3-іл)тіазол-4-карбонової кислоти [карбонова кислота 3] (0,141 г) та триетиламін (0,30 мл) в ДМФ (10 мл), попередньо охолодженого в системі крига-вода. Одержану в результаті жовту суміш струшували в системі крига-вода протягом 1 години, потім при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчин виливали в суміш води та сольового розчину та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні екстракти тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на флеш-силікагелі в вакуумі. Одержаний в результаті порошок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали сумішшю триетиламін:метанол:дихлорметан (1:2:97), одержуючи названу сполуку. Вихід 0,324 г.

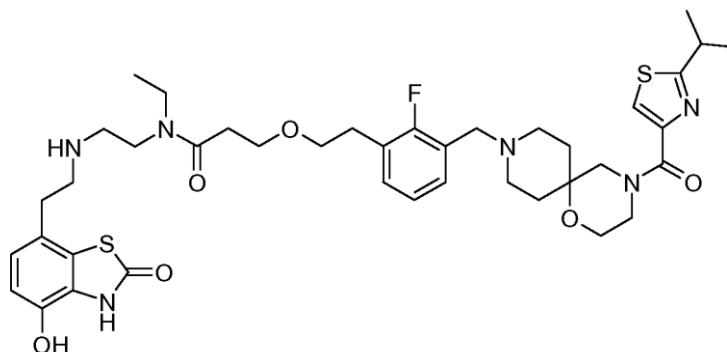
m/z 490 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

Наступні сполуки одержували з відповідних карбонових кислот та амінів, використовуючи способи аналогічні тим, що описані в наприкладках 13 - 15.

## Приклад 10

*N*-Етил-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

5



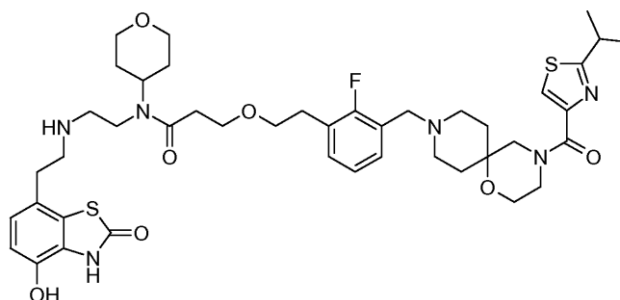
$m/z$  797  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,45 - 7,36 (м, 2H), 7,18 (т,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6,75 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 4,30 (с, 2H), 3,77 - 3,48 (м, 12H), 3,36 - 3,02 (м, 11H), 2,93 - 2,77 (м, 4H), 2,55 (т,  $J$  = 6,4 Гц, 2H), 2,10 - 1,96 (м, 2H), 1,87 - 1,73 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,7 Гц, 6H), 1,13 - 1,01 (м, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

## Приклад 11

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-*N*-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)пропанамід дитрифлуорацетат

15



$m/z$  853  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  8,70 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,48 - 7,38 (м, 2H), 7,22 - 7,15 (м, 1H), 6,86 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 6,76 (д,  $J$  = 8,0 Гц, 1H), 4,31 (с, 2H), 4,06 - 3,84 (м, 3H), 3,76 - 3,60 (м, 10H), 3,54 - 3,46 (м, 2H), 3,43 - 3,27 (м, 3H), 3,25 - 2,99 (м, 8H), 2,92 - 2,81 (м, 4H), 2,68 - 2,59 (м, 2H), 2,09 - 1,98 (м, 2H), 1,86 - 1,67 (м, 4H), 1,60 - 1,49 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,7 Гц, 6H).

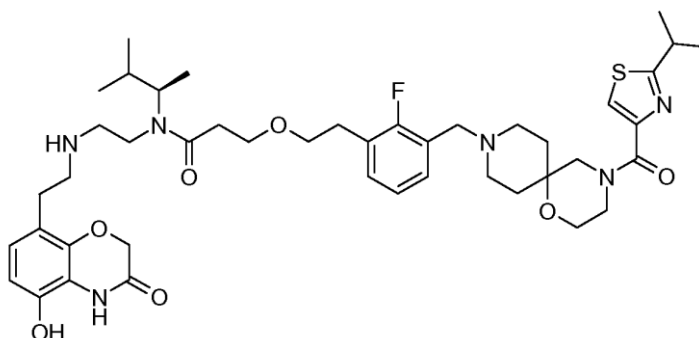
Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

25

## Приклад 12

(*R*)-3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-*N*-(3-метилбутан-2-іл)пропанамід дитрифлуорацетат

30

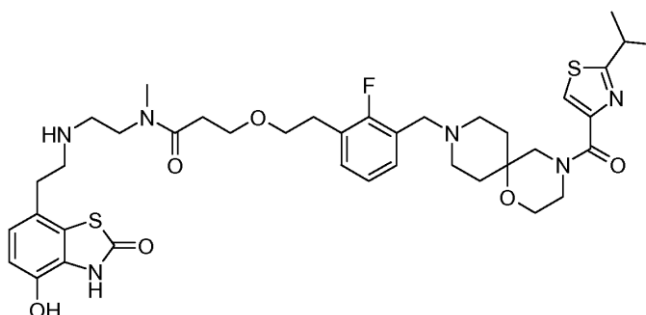


m/z 837 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,33 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,43 - 7,35 (м, 2H), 7,21 - 7,13 (м, 1H), 6,67 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,1 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,24 - 4,15 (м, 2H), 3,75 - 3,26 (м, 14H), 3,16 - 2,95 (м, 8H), 2,90 - 2,80 (м, 4H), 2,66 - 2,54 (м, 2H), 2,05 - 1,94 (м, 2H), 1,82 - 1,69 (м, 3H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 6H), 1,17 - 1,11 (м, 3H), 0,96 - 0,88 (м, 3H), 0,82 - 0,74 (м, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 13

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-N-метилпропанамід дитрифлуорацетат

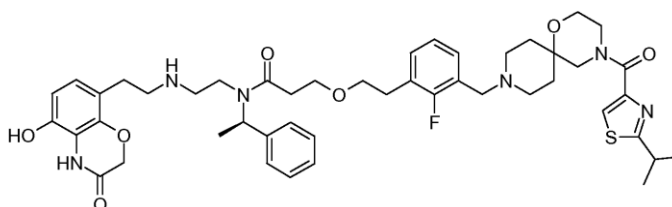


m/z 783 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,93 (с, 1H), 7,45 - 7,38 (м, 2H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 6,84 (д, J = 7,8 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,33 - 4,24 (м, 2H), 3,74 - 3,53 (м, 12H), 3,34 - 3,26 (м, 1H), 3,22 - 2,80 (м, 15H), 2,60 - 2,52 (м, 2H), 2,08 - 1,96 (м, 2H), 1,86 - 1,71 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 6H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 14

(R)-3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-N-(1-фенілетил)пропанамід дитрифлуорацетат

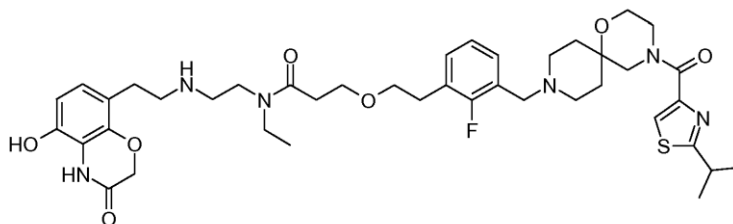


m/z 871 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,33 (с, 1H), 8,73 - 8,24 (м, 2H), 7,98 - 7,89 (м, 1H), 7,48 - 7,13 (м, 9H), 6,68 - 6,58 (м, 1H), 6,48 (с, 1H), 5,50 - 5,12 (м, 1H), 4,50 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,79 - 2,66 (м, 28H), 2,07 - 1,95 (м, 2H), 1,83 - 1,70 (м, 2H), 1,61 - 1,48 (м, 3H), 1,41 - 1,29 (м, 6H).

Приклад 15

*N*-Етил-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанахід дитрифлуорацетат



5

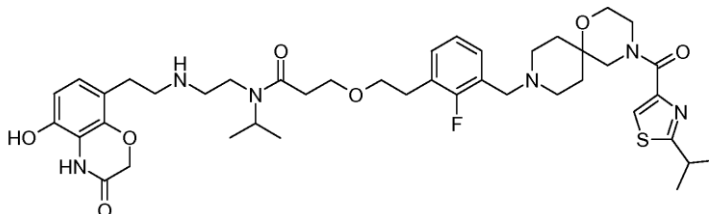
$m/z$  795  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,39 – 9,33 (м, 1H), 8,54 – 8,24 (м, 1H), 7,96 – 7,91 (м, 1H), 7,45 – 7,38 (м, 2H), 7,23 – 7,16 (м, 1H), 6,70 – 6,63 (м, 1H), 6,52 – 6,45 (м, 1H), 4,59 – 4,50 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,66 – 2,80 (м, 27H), 2,57 – 2,49 (м, 2H), 2,07 – 1,97 (м, 2H), 1,83 – 1,69 (м, 2H), 1,41 – 1,33 (м, 6H), 1,14 – 1,04 (м, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 16

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-*N*-ізопропілпропанахід дитрифлуорацетат

15



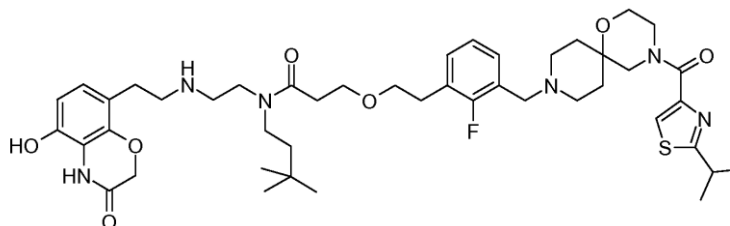
$m/z$  809  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,41 – 9,26 (м, 1H), 8,73 – 8,33 (м, 1H), 7,98 – 7,88 (м, 1H), 7,46 – 7,36 (м, 2H), 7,24 – 7,14 (м, 1H), 6,72 – 6,62 (м, 1H), 6,55 – 6,45 (м, 1H), 4,62 – 4,48 (м, 2H), 4,31 – 2,55 (м, 30H), 2,10 – 1,94 (м, 2H), 1,87 – 1,71 (м, 2H), 1,47 – 1,31 (м, 6H), 1,21 – 1,05 (м, 6H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 17

*N*-(3,3-Диметилбутил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанахід дитрифлуорацетат

25



30

$m/z$  851  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,37 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,40 – 7,31 (м, 2H), 7,19 – 7,11 (м, 1H), 6,69 – 6,60 (м, 1H), 6,54 – 6,45 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,25 – 3,95 (м, 1H), 3,76 – 2,77 (м, 30H), 2,01 – 1,86 (м, 2H), 1,78 – 1,63 (м, 2H), 1,46 – 1,31 (м, 8H), 0,91 (с, 9H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

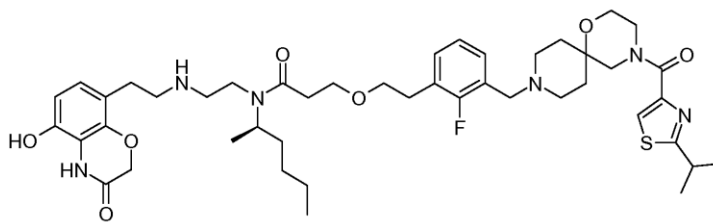
35

Приклад 18

(*R*)-3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(гексан-2-іл)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанахід дитрифлуорацетат

40



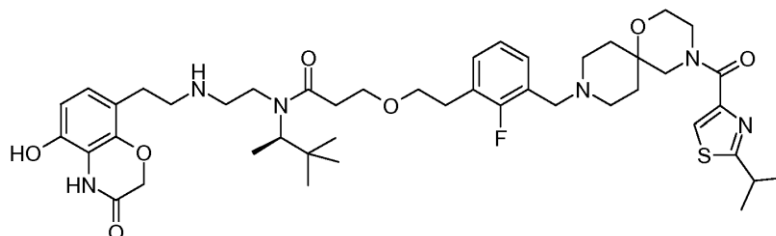


m/z 851 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,38 - 9,29 (м, 1H), 8,58 (с, 1H), 7,98 - 7,91 (м, 1H), 7,45 - 7,33 (м, 2H), 7,22 - 7,13 (м, 1H), 6,72 - 6,62 (м, 1H), 6,54 - 6,44 (м, 1H), 4,59 - 4,48 (м, 2H), 4,26 - 4,10 (м, 2H), 3,95 - 2,79 (м, 26H), 2,65 - 2,55 (м, 2H), 2,04 - 1,91 (м, 2H), 1,81 - 1,68 (м, 2H), 1,52 - 1,07 (м, 15H), 0,93 - 0,81 (м, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 19

(R)-N-(3,3-Диметилбутан-2-іл)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



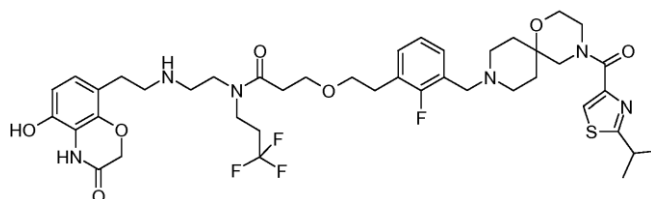
15 m/z 851 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,36 (с, 1H), 8,59 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,43 - 7,37 (м, 2H), 7,18 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,28 - 4,18 (м, 2H), 3,81 - 3,54 (м, 13H), 3,33 - 3,24 (м, 1H), 3,16 - 2,97 (м, 8H), 2,89 - 2,80 (м, 4H), 2,73 - 2,52 (м, 2H), 2,04 - 1,95 (м, 2H), 1,80 - 1,71 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,16 (д, J = 5,9 Гц, 3H), 0,90 (с, 9H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 20

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-N-(3,3,3-трифлуорпропіл)пропанамід дитрифлуорацетат

25



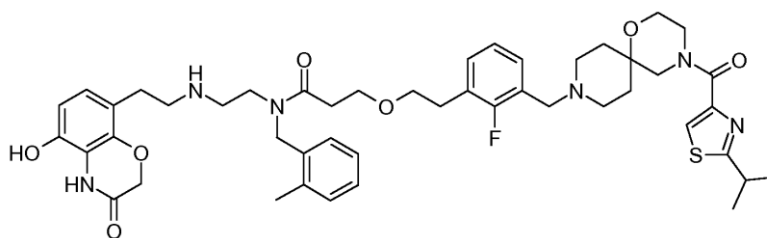
m/z 863 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц D<sub>6</sub>-ДМСО 90°C) δ 9,35 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,44 - 7,34 (м, 2H), 7,16 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,22 - 4,11 (м, 2H), 3,75 - 2,80 (м, 29H), 2,58 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,04 - 1,92 (м, 2H), 1,80 - 1,68 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 21

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-N-(2-метилбензил)пропанамід дитрифлуорацетат

35

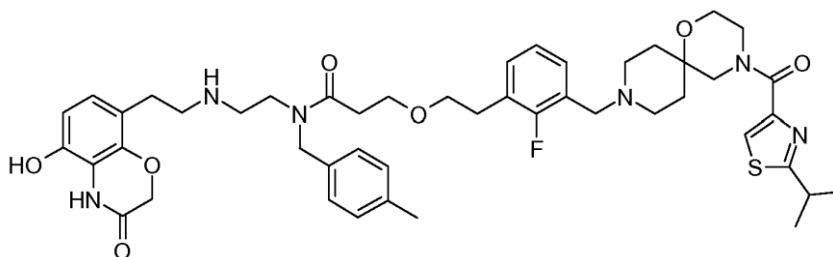


m/z 871 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,35 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 - 7,34 (м, 2H), 7,20 - 7,13 (м, 4H), 7,02 - 6,97 (м, 1H), 6,64 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,51 (с, 2H), 4,27 - 4,17 (м, 2H), 3,74 - 3,50 (м, 14H), 3,35 - 3,27 (м, 1H), 3,13 - 2,96 (м, 8H), 2,88 - 2,78 (м, 4H), 2,26 (с, 3H), 2,03 - 1,95 (м, 2H), 1,80 - 1,69 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 22

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-N-(4-метилбензил)пропанамід дитрифлуорацетат

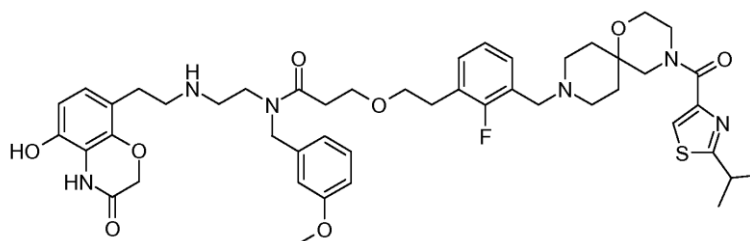


m/z 871 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,35 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,45 - 7,35 (м, 2H), 7,22 - 7,07 (м, 5H), 6,64 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,51 (с, 4H), 4,23 (с, 2H), 3,81 - 2,57 (м, 27H), 2,28 (с, 3H), 2,08 - 1,94 (м, 2H), 1,84 - 1,68 (м, 2H), 1,42 - 1,31 (м, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 23

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-N-(3-метоксибензил)пропанамід дитрифлуорацетат



m/z 887 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

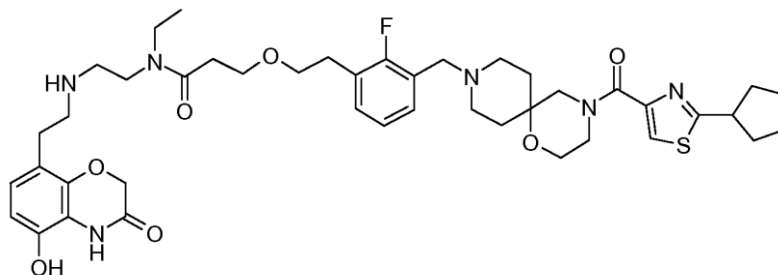
<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,34 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,42 - 7,35 (м, 2H), 7,28 - 7,22 (м, 1H), 7,16 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,88 - 6,83 (м, 1H), 6,80 - 6,75 (м, 2H), 6,64 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,57 - 4,48 (м, 4H), 4,27 - 4,17 (м, 2H), 3,80 - 2,58 (м, 30H), 2,05 - 1,95 (м, 2H), 1,80 - 1,65 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 24

N-Етил-3-(3-((4-(5-етилтіофен-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-2-флуорфенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,39 (с, 1H), 7,49 - 7,40 (м, 3H), 7,19 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,89 (с, 1H), 6,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,34 (с, 2H), 3,71 - 3,61 (м, 6H), 3,56 - 3,50 (м, 4H), 3,47 - 3,36 (м, 2H), 3,35 - 3,28 (м, 2H), 3,24 - 3,17 (м, 2H), 3,14 - 3,05 (м, 6H), 2,90 - 2,77 (м, 6H), 2,55 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,09 - 1,99 (м, 2H), 1,81 - 1,70 (м, 2H), 1,25 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 1,12 - 1,02 (м, 3H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

10 3-(3-((4-(2-Циклопентилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-2-флуорфенетокси)-*N*-етил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-DMCO, 90°C) δ 9,39 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 2H), 7,20 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,75 - 3,60 (м, 12H), 3,56 - 3,28 (м, 5H), 3,14 - 3,03 (м, 6H), 2,91 - 2,79 (м, 4H), 2,55 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,18 - 2,09 (м, 2H), 2,04 - 1,95 (м, 2H), 1,83 - 1,62 (м, 8H), 1,11 - 1,05 (м, 3H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Номер прикладу	Карбонова кислота	Амін
10	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 1]
11	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	амін 1
12	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	амін 2
13	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-метил-2,2-диметоксіетанамін
14	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	(R)-2,2-диметоксі-N-(1-фенилетил) етан амін [Примітка 2]
15	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 1]
16	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	амін 3
17	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	амін 4
18	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	(R)-N-(2,2-диметоксіетил)гексан-2- амін [Примітка 3]
19	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	амін 5
20	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	амін 7
21	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	2,2-диметоксі-N-(2-метилбензил)етан амін [Примітка 4]

Номер прикладу	Карбонова кислота	Амін
22	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	2,2-диметоксі-N-4-метилбензил)етанамін [Примітка 4]
23	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	2,2-диметоксі-N-(3-метоксибензил)етанамін [Примітка 4]
24	5-етилтіофен-3-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 1]
25	карбонова кислота 2	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 1]

Примітка 1: US 2707186.

Примітка 2: WO 2005085226.

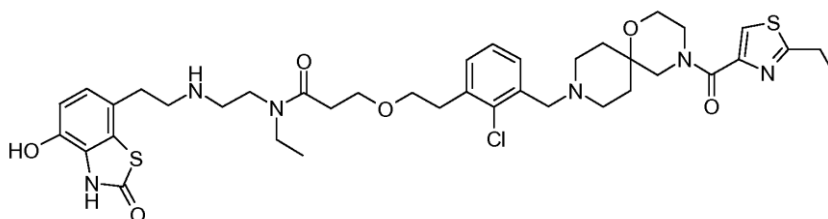
Примітка 3: WO 2008075025.

5 Примітка 4: J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1974, 19, 2185.

Приклад 26

3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетоксі)-N-етил-N-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

10



15 7-толуїлсульфонові кислоти моногідрат (0,51 г) додавали до розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2,2-диметоксіетил)-N-етилпропанаміду (0,35 г) в ТГФ (5 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 15 хв при кімнатній температурі. Далі розчин додавали до суспензії 7-(2-аміноетил)-4-гідроксибензо[d]тіазол-2(3H)-ону гідрогенхлориду [Org. Proc. Res. Dev. 2004, 8(4), 628] (0,20 г) та натрію бікарбонату (0,29 г) в суміші N-МП (2 мл) та води (0,2 мл). Одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 10 хв, потім додавали натрію

20 триацетоксиборгідриду (0,34 г) та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (15 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (15 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали 10% сольовим розчином (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 97,25:2,5:0,25 до 92,3:7:0,7

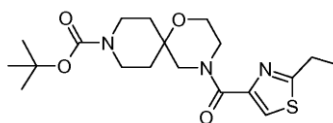
25 дихлорметан:метанол:'880' водний аміак. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували. Одержану в результаті смолу далі очищували препаративною ВЕРХ (Gemini™ NX, Градієнт: 27-62% метанолу в 0,1% водному ТФО). Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді білої піни. Вихід 0,17 г.

m/z 799 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 11,35 (с, 1H), 7,95 - 7,90 (м, 1H), 7,53 - 7,47 (м, 1H), 7,44 - 7,38 (м, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 6,87 - 6,81 (м, 1H), 6,77 - 6,71 (м, 1H), 4,36 - 4,23 (м, 2H), 3,75 - 2,54 (м, 30H), 2,06 - 1,94 (м, 2H), 1,83 - 1,68 (м, 2H), 1,38 - 1,29 (м, 3H), 1,16 - 1,03 (м, 3H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

35 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2,2-диметоксіетил)-N-етилпропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

а) Трет-бутил 4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

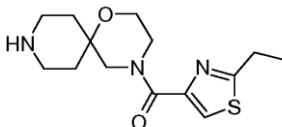


40

ТЗР (1,6М в ТГФ, 51 мл) по краплям додавали до суспензії *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату гідрогенхлориду [WuXi PharmaTech] (18 г), 2-етилтіазол-4-карбонової кислоти [карбонова кислота 1] (12,0 г) та триетиламіну (52 мл) в ДМФ (120 мл), що струшували в атмосфері азоту, та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 20 годин. Суміш розбавляли водою та екстрагували етилацетатом (х 3). Об'єднані екстракти промивали послідовно 10% сольовим розчином, 30% сольовим розчином та насиченим сольовим розчином, сушили над сульфатом магнію, фільтрували та розчинник видаляли. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом. Чисті фракції випаровували насухо, одержуючи названу сполуку у вигляді жовтої олії. Вихід 24 г.

m/z 340 (M-tBu+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

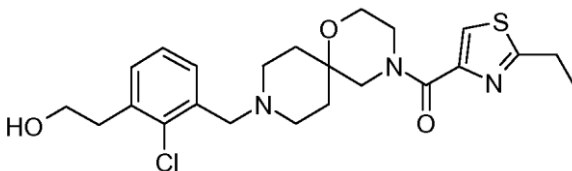
b) (2-Етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон трифлуорацетат



Трифлуороцтову кислоту (20 мл) додавали до розчину *трет*-бутил 4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату [приклад 26, стадія а] (24 г) в дихлорметані (100 мл), та суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли толуолом (50 мл) та концентрували в вакуумі. Залишок розчияли в дихлорметані (50 мл), додавали ТФО (50 мл) та суміш струшували протягом 4 годин. Суміш розбавляли толуолом (50 мл), концентрували в вакуумі, залишок розтирали з етером та осаджену тверду речовину збирали фільтрацією та сушили, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 28 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,55 (с, 1H), 8,39 (с, 1H), 8,04 - 8,00 (м, 1H), 3,81 - 3,51 (м, 6H), 3,18 - 2,91 (м, 6H), 2,00 - 1,90 (м, 2H), 1,72 - 1,56 (м, 2H), 1,32 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

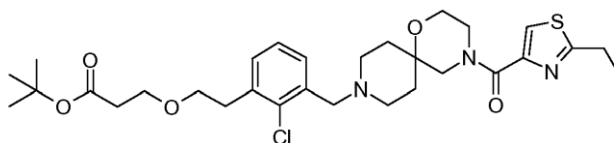
с) (9-(2-Хлор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-етилтіазол-4-іл)метанон



До суспензії 2-хлор-3-(2-гідроксіетил)бензальдегіду [ароматична проміжна сполука 11] (1,5 г) та (2-етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетату [приклад 26, стадія b] (4,25 г) в тетрагідрофурані (50 мл) додавали триетиламін (2,5 мл) однією порцією. Суміш струшували протягом 0,5 години, потім однією порцією додавали натрію триацетоксиборгідрид (2,58 г) та одержаний в результаті розчин струшували протягом 2 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (100 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (50 мл). Суміш енергійно перемішували протягом 10 хв та шари розділяли. Водну фазу екстрагували етилацетатом (100 мл). Об'єднані органічні розчини промивали сольовим розчином, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи суміш 95:5 етилацетат:триетиламін як розчинник. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 3,40 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,89 (с, 1H), 7,33 - 7,28 (м, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 4,35 (т, J = 5,4 Гц, 1H), 3,68 - 3,60 (м, 8H), 3,55 (с, 2H), 3,02 (кв, J = 7,5 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,46 - 2,31 (м, 4H), 1,75 - 1,67 (м, 2H), 1,59 - 1,51 (м, 2H), 1,33 (т, J = 7,6 Гц, 3H).

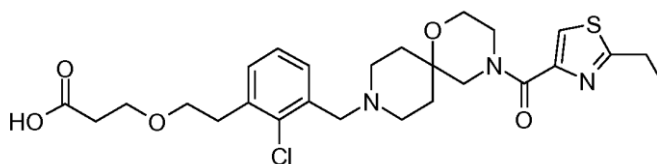
d) *Трет*-бутил 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноат



Triton-B (40% у воді, 0,94 мл) додавали до розчину (9-(2-хлор-3-(2-гідроксietил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-етилтіазол-4-іл)метаноу [приклад 26, стадія с] (3,2 г) та *трет*-бутил акрилату (1,5 мл) в ацетонітрилі (1 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Розчинник випаровували та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 1:1:0,05 етилацетат:ізогексан:триетиламін до 95:5 етилацетат:триетиламін, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 3,2 г.

m/z 592 M<sup>+</sup> (XIAT).

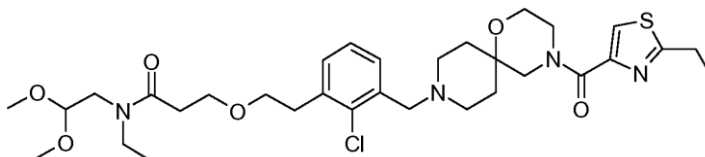
е) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанова кислота



ТФО (10 мл) додавали до розчину *трет*-бутил 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноату [приклад 26, стадія d] (3,1 г) в ДХМ (30 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом 2 годин, потім випаровували. Залишок розподіляли між етилацетатом (100 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (50 мл). Фази розділяли та водну фазу промивали ще етилацетатом (2 x 100 мл). Водну фазу далі підкислювали оцтовою кислотою та екстрагували етилацетатом (3 x 100 мл). Об'єднані органічні розчини сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді білої піни. Вихід 2,7 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,92 (с, 1H), 7,60 - 7,53 (м, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,32 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 3,76 - 3,56 (м, 12H), 3,12 - 2,92 (м, 8H), 2,42 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,01 - 1,73 (м, 4H), 1,33 (т, J = 7,6 Гц, 3H). Один протон, що в обміні, не спостерігався.

ф) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2,2-диметоксietил)-N-етилпропанамід

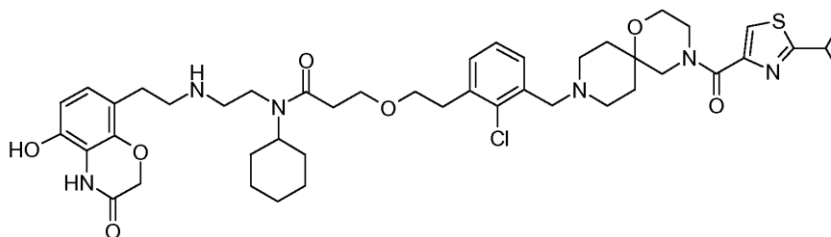


НАТУ (1,06 г) додавали до розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанової кислоти [приклад 26, стадія е] (0,75 г), основи Хуніга (1,22 мл) та N-етил-2,2-диметоксietанаміну [US 2707186] (0,37 г) в ДМФ (5 мл). Одержаний в результаті темний розчин струшували протягом ночі при кімнатній температурі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) та 20% сольовим розчином (25 мл). Органічний шар відокремлювали та промивали 20% сольовим розчином (2 x 25 мл). Органічний розчин випаровували та залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від ізогексан:триетиламін 95:5 до етилацетат:триетиламін 95:5. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді олії. Вихід 0,70 г.

m/z 651 M<sup>+</sup> (XIAT).

Приклад 27

3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



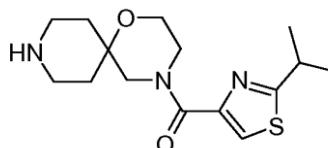
7-толуїлсульфонової кислоти моногідрат (0,29 г) додавали до розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2,2-диметоксіетил)пропанаміду (0,22 г) в ДХМ (5 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Потім розчин додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазін-3(4H)-ону гідрогенхлориду [WO 2008075025] (0,11 г) та натрію бікарбонату (0,17 г) в суміші N-МП (2 мл) та води (0,2 мл), та одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 10 хв. Потім додавали оцтову кислоту (0,018 мл), далі натрію триацетоксиборгідрід (0,16 г), та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між 2-метилтетрагідрофураном (15 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (15 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали 10% сольовим розчином (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 97,25:2,5:0,25 до 92,3:7,0:0,7 дихлорметан:метанол:'880' водний аміак. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували. Одержану в результаті смолу далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 35-60% метанол в 0,2% водному ТФО). Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували та розтирали з етером, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,037 г.

m/z 865 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,40 (ш с, 1H), 8,40 (ш с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,49 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,41 (д, J = 6,9 Гц, 1H), 7,32 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,26 (ш с, 2H), 3,75 - 3,60 (м, 11H), 3,51 - 2,93 (м, 13H), 2,82 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,03 - 1,89 (м, 2H), 1,82 - 1,69 (м, 4H), 1,68 - 1,56 (м, 4H), 1,50 - 1,23 (м, 4H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2,2-диметоксіетил)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

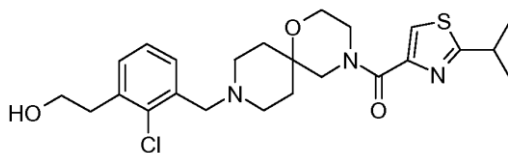
а) (2-Ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон гідроген хлорид



Розчин 2-ізопропілтіазол-4-карбонової кислоти (12 г) та *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату гідрогенхлориду [WuXi PharmaTech] (20 г) в 2-метилтетрагідрофурані (140 мл) охолоджували на водно-крижаній бані та обробляли триетиламіном (47 мл), далі ТЗР (1,6М в ТГФ, 54 мл). Суміші давали нагрітися до кімнатної температури струшували протягом 1 години. Воду (140 мл) додавали при струшуванні, потім фази розділяли. Органічну фазу промивали водою (80 мл), та потім концентрували до об'єму (~100 мл) при зниженому тиску, при температурі <30°C. Додавали ІПС (75 мл), суміш концентрували до об'єму (~100 мл). Додавали ще ІПС (75 мл), та суміш знову концентрували до об'єму (~100 мл). Розчин гідрогенхлориду в ІПС (~6М, 81 мл) додавали з охолодженням на водно-крижаній бані, потім суміш нагрівали до 40°C та струшували протягом 3,5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли МТБЕ (34 мл) та струшували протягом 30 хв. Одержану в результаті осаджену тверду речовину фільтрували та сушили в вакуумі при 55°C протягом ночі. Вихід 20,5 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,88 (д, J = 41,0 Гц, 2H), 8,05 (с, 1H), 3,86 - 3,46 (м, 6H), 3,32 (квінтет, J = 6,7 Гц, 1H), 3,17 - 3,02 (м, 2H), 3,01 - 2,85 (м, 2H), 1,96 (д, J = 14,1 Гц, 2H), 1,81 - 1,55 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

b) (9-(2-Хлор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон

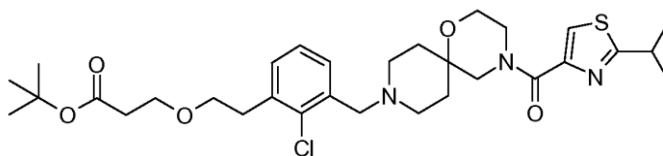


5

Одержували за способом з прикладу 26, стадія с, використовуючи (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон гідрогенхлорид [приклад 27, стадія а] (1,37 г) замість (2-етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетату, та 2-метилтетрагідрофуран (50 мл) замість тетрагідрофурану. Вихід 1,00 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО 90°C) δ 7,91 (д, J = 1,3 Гц, 1H), 7,30 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,24 - 7,16 (м, 2H), 4,36 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,73 - 3,59 (м, 8H), 3,55 (с, 2H), 3,32 (септет, J = 6,8 Гц, 1H), 2,89 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 2,46 - 2,40 (м, 1H), 2,40 - 2,28 (м, 1H), 2,17 (т, J = 8,1 Гц, 1H), 1,91 (квінтет, J = 7,5 Гц, 1H), 1,77 - 1,65 (м, 2H), 1,62 - 1,50 (м, 2H), 1,36 (д, J = 6,5 Гц, 6H).

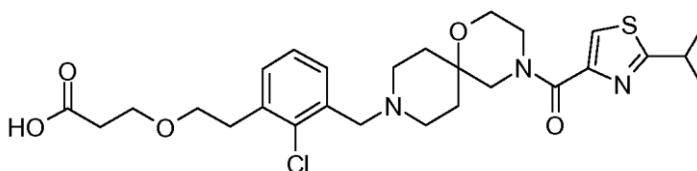
с) *Трет*-бутил 3-(2-хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноат



Одержували за способом з прикладу 7, стадія с, використовуючи (9-(2-хлор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон [приклад 27, стадія b] (1,0 г) замість (9-(2-флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)4-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону. Вихід 0,93 г.

m/z 606 M<sup>+</sup> (XIAT).

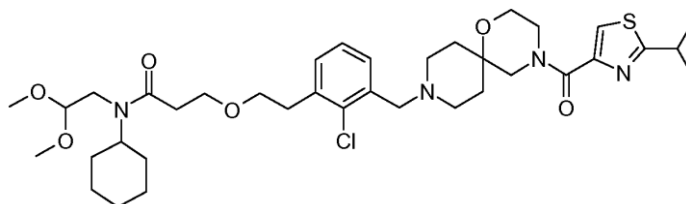
d) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанова кислота



Одержували за способом з прикладу 7, стадія d, використовуючи *трет*-бутил 3-(2-хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноат [приклад 27, стадія с] (0,93 г) замість *трет*-бутил 3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноату. Вихід 0,76 г.

m/z 550 M<sup>+</sup> (XIAT).

e) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)пропан амід





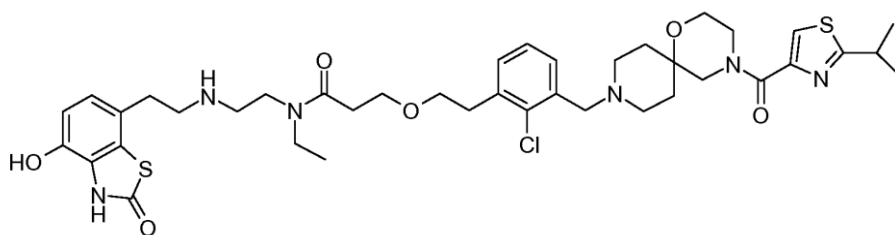
Одержували за способом з прикладу 7, стадія е, використовуючи 3-(2-хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанову кислоту [приклад 27, стадія d] (0,28 г) замість 3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанової кислоти, *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогексанамін [WO 2008075025] (0,10г) замість *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогептанаміну. Вихід 0,11 г.

$m/z$  719  $M^+$  (XIAT).

Наступні сполуки одержували з відповідних карбонових кислот та амінів, використовуючи способи аналогічні тим, що описані вище.

Приклад 28

3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанахід дитрифлуорацетат

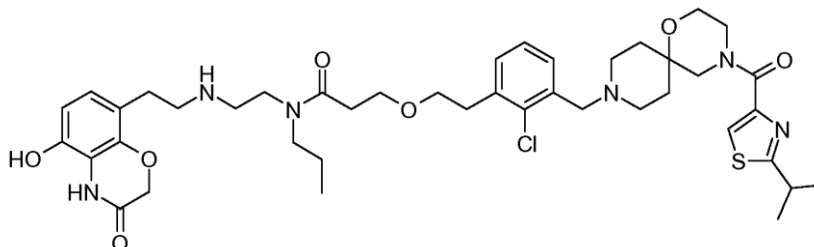


$m/z$  813  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,50 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 1H), 7,43 (д,  $J$  = 7,2 Гц, 1H), 7,33 (т,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 6,85 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6,74 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 4,32 (ш с, 2H), 3,78 - 3,59 (м, 10H), 3,53 (т,  $J$  = 6,7 Гц, 2H), 3,44 - 3,24 (м, 5H), 3,22 - 3,04 (м, 6H), 2,99 (т,  $J$  = 6,9 Гц, 2H), 2,83 (т,  $J$  = 7,9 Гц, 2H), 2,56 (т,  $J$  = 6,5 Гц, 2H), 2,06 - 1,91 (м, 2H), 1,84 - 1,67 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H), 1,09 (т,  $J$  = 6,9 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 29

3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-етил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазін-8-іл)етиламіно)етил)-*N*-пропілпропанахід дитрифлуорацетат

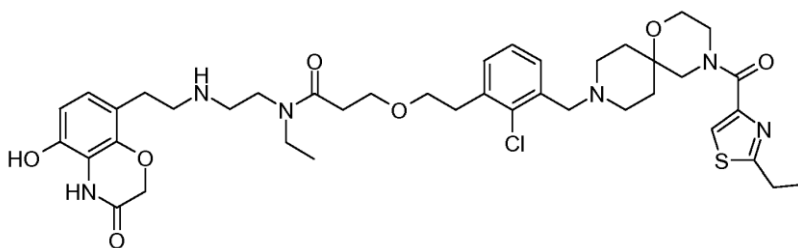


$m/z$  825  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,33 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 1H), 7,43 (д,  $J$  = 7,5 Гц, 1H), 7,33 (т,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,36 (с, 2H), 3,73 - 3,62 (м, 10H), 3,56 - 3,51 (м, 3H), 3,34 - 3,21 (м, 2H), 3,15 - 3,05 (м, 8H), 2,99 (т,  $J$  = 6,8 Гц, 2H), 2,83 (т,  $J$  = 7,7 Гц, 2H), 2,55 (т,  $J$  = 6,5 Гц, 2H), 2,04 - 1,96 (м, 2H), 1,83 - 1,73 (м, 2H), 1,57 - 1,45 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H), 0,85 (т,  $J$  = 7,2 Гц, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 30

3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-етил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазін-8-іл)етиламіно)етил)пропанахід дитрифлуорацетат

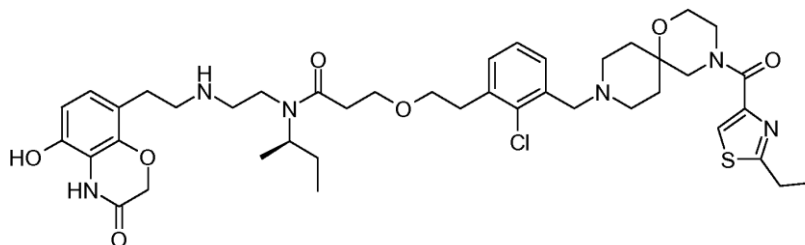


m/z 797 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,36 (с, 1H), 8,33 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,51 - 7,46 (м, 1H), 7,45 - 7,41 (м, 1H), 7,36 - 7,31 (м, 1H), 6,68 - 6,63 (м, 1H), 6,50 - 6,45 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,31 (с, 2H), 3,72 - 2,96 (м, 26H), 2,86 - 2,77 (м, 2H), 2,59 - 2,54 (м, 2H), 2,05 - 1,93 (м, 2H), 1,84 - 1,69 (м, 2H), 1,37 - 1,28 (м, 3H), 1,15 - 1,04 (м, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 31

(R)-N-втор-бутил-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

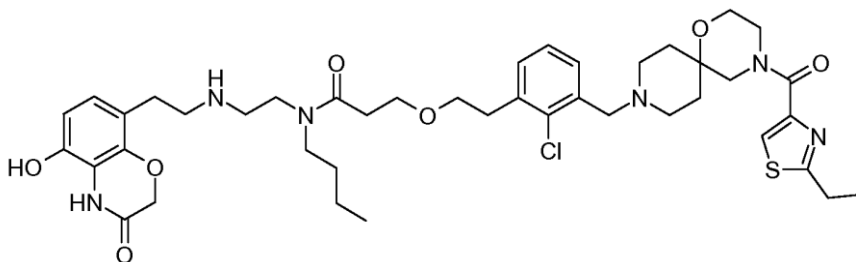


m/z 825 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,34 (с, 1H), 8,53 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,54 (д, J = 7,6 Гц, 1H), 7,45 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,34 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 6,67 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 3H), 4,41 (с, 3H), 3,73 - 3,62 (м, 10H), 3,53 - 3,42 (м, 1H), 3,23 - 3,09 (м, 6H), 3,07 - 2,97 (м, 6H), 2,83 (т, J = 7,5 Гц, 2H), 2,63 - 2,56 (м, 2H), 2,05 - 1,98 (м, 2H), 1,87 - 1,75 (м, 2H), 1,48 (квінтет, J = 7,3 Гц, 2H), 1,32 (т, J = 7,5 Гц, 3H), 1,12 (д, J = 6,4 Гц, 3H), 0,81 (т, J = 7,0 Гц, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 32

N-Бутил-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

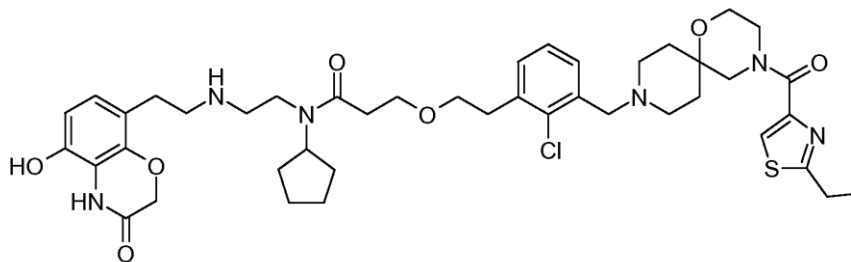


m/z 825 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,34 (с, 1H), 8,45 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,53 (д, J = 7,4 Гц, 1H), 7,44 (д, J = 7,5 Гц, 1H), 7,33 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,38 (с, 2H), 3,73 - 3,63 (м, 10H), 3,56 - 3,51 (м, 2H), 3,29 - 3,23 (м, 2H), 3,21 - 3,06 (м, 8H), 3,04 - 2,97 (м, 4H), 2,83 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,55 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 2,04 - 1,96 (м, 2H), 1,85 - 1,75 (м, 2H), 1,54 - 1,44 (м, 2H), 1,36 - 1,23 (м, 5H), 0,90 (т, J = 7,3 Гц, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 33

3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



5

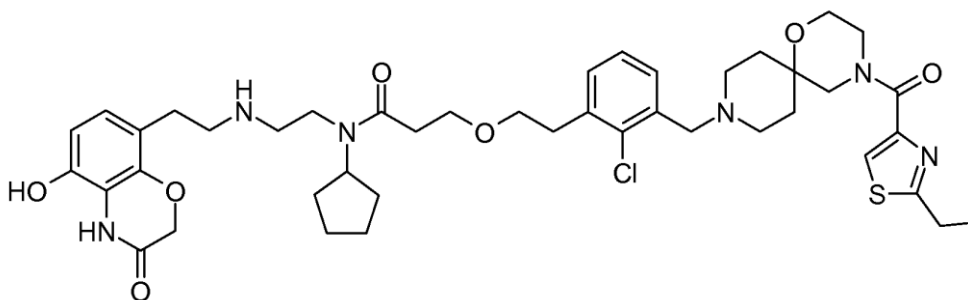
$m/z$  837  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,37 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,52 - 7,48 (м, 1H), 7,44 - 7,39 (м, 1H), 7,36 - 7,30 (м, 1H), 6,66 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,48 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,34 - 4,16 (м, 2H), 3,74 - 2,96 (м, 25H), 2,82 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,62 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 2,02 - 1,41 (м, 12H), 1,32 (т,  $J = 7,5$  Гц, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 33а

3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід, сульфатна сіль

15



До розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2,2-диметоксіетил)пропанаміду (9,6 г) в ТГФ (80 мл) та N-МП (8,0 мл) додавали *p*-толуїлсульфонову кислоту  $H_2O$  (13,25 г), та реакційну струшували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв.

В той же час, до розчину 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону  $HCl$  (4,09 г) в N-МП (48,0 мл) та води (4,8 мл) додавали натрію бікарбонат (7,84 г), та реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв.

Вищезазначений розчин альдегіду додавали до розчину аміну, та реакційну суміш струшували протягом 15 хв після чого додавали натрію триацетоксиборгідрід (8,86 г). Далі реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 90 хв.

Реакційну суміш розбавляли EtOAc (300мл) та промивали насиченим розчином натрію бікарбонату (2x300мл) та сольовим розчином. Етилацетатний розчин далі випаровували в вакуумі. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі, елюючи ДХМ (300мл), потім 6-9% 7N  $NH_3$ /метанол в дихлорметані, одержуючи 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід (4,90 г).

До розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанаміду (4,9 г) в етанолі (50 мл) додавали сульфатну кислоту (0,5 молярну водну) (10,62 мл). Реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 5 хв.

Реакційну суміш випаровували в вакуумі до об'єму 5- 10 мл, додавали MeCN та розчинник випаровували (x2), одержуючи білу тверду речовину 5,2 г.

Вищезазначену речовину (5,2 г) розчиняли в MeOH (100 мл), вносили затравку кристалічною речовиною (дивись нижче)\* та струшували при температурі навколишнього

середовища протягом 72 годин. Тверду речовину фільтрували, промивали MeOH та сушили в вакуумі при температурі навколишнього середовища протягом ночі, одержуючи 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід, сульфатну сіль (3,04 г) у вигляді кристалічної білої твердої речовини.

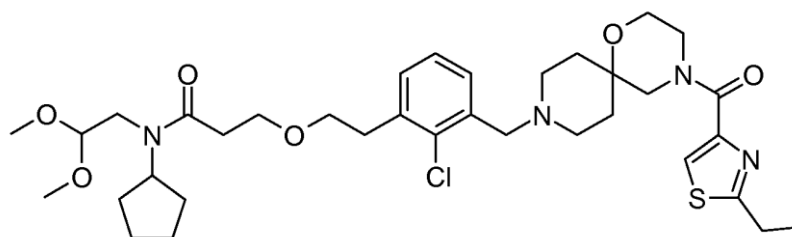
$[M+H]^+ = 837$  (розр.=837) (MultiMode+)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 9,96 - 9,90 (м, 1H), 9,82 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,40 - 7,18 (м, 3H), 6,69 - 6,63 (м, 1H), 6,51 - 6,45 (м, 1H), 4,54 (с, 2H), 4,17 (квінтет, J = 8,5 Гц, 1H), 3,75 - 3,45 (м, 12H), 3,37 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 3,09 - 2,90 (м, 8H), 2,77 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,69 - 2,22 (м, 8H), 1,84 - 1,21 (м, 16H)

\*Деякі з дитрифлуорацетатних солей (1,05 г) (приклад 33) розподіляли між ДХМ (30 мл) насиченим розчином натрію бікарбонату (30мл). Водний шар далі екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні екстракти сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> та випаровували в вакуумі, одержуючи 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід (0,82 г) у вигляді білої піни.

До розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанаміду (230 мг) в етанолі (5 мл) додавали сульфатну кислоту (0,5 молярну водну) (0,549 мл). Через 5 хв суміш випаровували в вакуумі та азеотропно сушили MeCN (x2), одержуючи білу тверду речовину (280 мг). 50 мг цієї речовини розчиняли в метанолі (5 мл) та за експериментальними умовами дифузії парів (використовуючи діетиловий етер як антирозчинник) додавали 15 мл діетилового етеру протягом 6 днів. Кристалічну тверду речовину (20 мг) збирали фільтрацією.

3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2,2-диметоксіетил)пропанамід

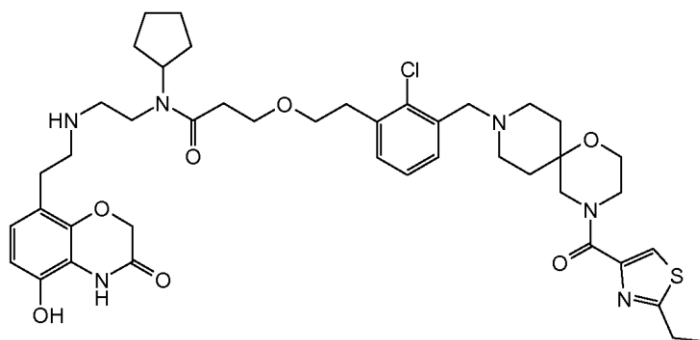


До розчину 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанової кислоти (9,8 г) в ДХМ (100 мл) додавали основу Хуніга (9,58 мл). Реакційну суміш струшували протягом 10 хв, після чого додавали *N*-(2,2-диметоксіетил)циклопентанамін (4,12 г), потім НАТУ (7,65 г). Через 1 годину, реакційну суміш розбавляли ДХМ (200мл) та промивали насиченим розчином натрію бікарбонату (300 мл), потім водою (300 мл). ДХМ розчин сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> фільтрували та випаровували в вакуумі. Сирий продукт очищували хроматографією на силікагелі, елюючи від 2 до 5% 7N/NH<sub>3</sub>/метанол в дихлорметані, одержуючи 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2,2-диметоксіетил)пропанамід (12,0 г) у вигляді світло-жовтої смоли.

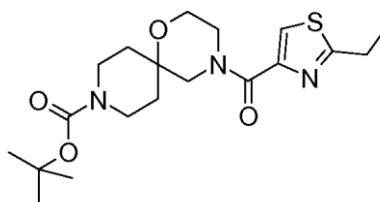
$m/z = 691$   $[M+H]^+$

Приклад 33b

3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід



а) *Трет*-бутил 4-(4-етилтіазол-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат



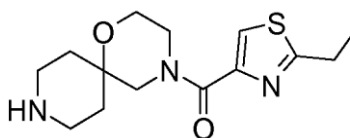
5

Суміш *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату гідрогенхлориду (лімітуючий реагент) та 4-етилтіазол-2-карбонової кислоти (1 молярний еквівалент) суспендували в ДХМ (4,5 об'ємів) та охолоджували до 16°C. До цієї суспензії порціями додавали триетиламін (5 молярних еквівалентів). Густу суспензію охолоджували до 6°C та по краплям додавали ТЗР (1,1 молярний еквівалент 1,57М в ТГФ ) при 5-15°C протягом 0,5 години. Реакційній суміші давали нагрітися до 22°C та струшували при 22°C протягом 2 годин. Суміш розбавляли водою (6,5 об'ємів, 4°C екзотерма ) та суміш струшували протягом 10 хв; водну фазу відокремлювали та екстрагували ДХМ (4,5 об'єми). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (5,5 об'ємів) та 20% сольовим розчином (1,5 об'єми). Органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи коричневу олію. Вихід: 96% від теоретичного.

$m/z$   $[M+H]^+=296$  -вос (розр.=396) (Multimode+)

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7,84 (с, 1H), 4,08 - 3,51 (м, 10H), 3,22 (дд,  $J=15,0, 25,7$  Гц, 2H), 3,04 (кв,  $J=7,6$  Гц, 2H), 1,88 - 1,78 (м, 2H), 1,55 (д,  $J=26,2$  Гц, 1H), 1,45 (с, 9H), 1,40 (т,  $J=7,6$  Гц, 3H).

б) (2-Етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон



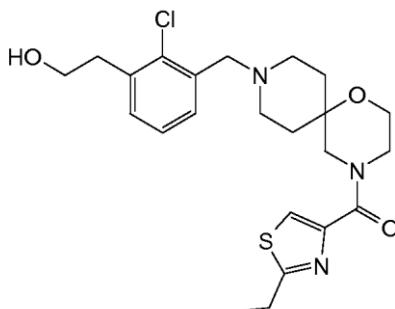
25

До розчину *трет*-бутил 4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату (лімітуючий реагент) (стадія а) в *i*PrOH (3 об'єми) додавали гідрогенхлорид (2 молярні еквіваленти 5-6N розчину в *i*PrOH). Реакційну суміш нагрівали та струшували при 49°C (всередині) протягом 18 годин, після чого охолоджували до 22°C. ТБМЕ (4,3 об'єми) додавали, та суспензію струшували при 22°C протягом 3 днів. Тверду речовину збирали фільтруванням, промивали ТБМЕ (3,5 об'єми) та сушили на повітрі протягом 2 днів, одержуючи майже білу тверду речовину. Вихід 95% від теоретичного.

$m/z$   $[M+H]^+=295$  (розр.=295) (Multimode+)

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO$ )  $\delta$  8,03 (с, 1H), 3,82 - 3,50 (м, 8H), 3,14 - 2,86 (м, 8H), 1,32 (т,  $J=7,5$  Гц, 3H).

с) (9-(2-Хлор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-етилтіазол-4-іл)метанон

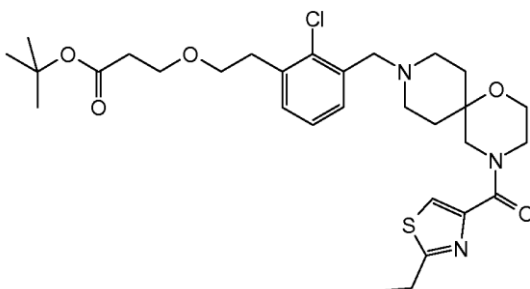


До розчину 2-хлор-3-(2-гідроксіетил)бензальдегіду (1,1 молярні еквіваленти) в ДХМ (12 об'ємів) додавали до (2-етилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону ((лімітуючий реагент) (стадія b)). Триетиламін (2 молярні еквіваленти) додавали, та суміш струшували протягом 1.15 годин. Натрію триацетоксиборгідрид (2,5 молярні еквіваленти) порціями додавали протягом 15 хвилин, підтримуючи температуру нижче 25°C. Реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 22,5 годин. Насичений водний розчин натрію бікарбонату (8 об'ємів) повільно додавали та суміш енергійно струшували протягом 1 години; водну фазу відокремлювали та екстрагували ДХМ (5,3 об'єми). Об'єднані органічні фази промивали 20% сольовим розчином (5,3 об'єми), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи коричневу олію. Вихід 107% від теоретичного.

m/z [M+H]<sup>+</sup>=465 (розр.=465) (Multimode+)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (с, 1H), 7,38 (д, J = 4,7 Гц, 1H), 7,17 (д, J = 4,3 Гц, 2H), 3,89 (дд, J = 15,4, 22,0 Гц, 4H), 3,78 (с, 2H), 3,63 (д, J = 11,9 Гц, 3H), 3,04 (т, J = 6,6 Гц, 4H), 2,49 (с, 4H), 1,85 (с, 3H), 1,66 (д, J = 74,8 Гц, 2H), 1,42 (д, J = 6,5 Гц, 3H).

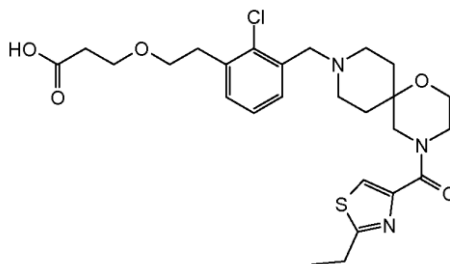
d) Трет-бутил 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноат



Triton-B (0,3 молярні еквіваленти 40% розчину у воді) додавали до розчину (9-(2-хлор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-етилтіазол-4-іл)метанону ((лімітуючий реагент) (стадія c) та трет-бутил акрилату (5 молярних еквівалентів) в ацетонітрилі (3,4 об'єми). Реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 1 години. Розчинник випаровували та залишок розподіляли між водою (2 об'єми) та 2-МеТГФ (2 об'єми). Шари розділяли та органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи коричневу олію. Вихід: 94% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,80 (с, 1H), 7,44 – 7,31 (м, 1H), 7,22 – 7,09 (м, 2H), 4,01 – 3,48 (м, 11H), 3,10 – 2,95 (м, 4H), 2,62 – 2,39 (м, 6H), 1,94 – 1,63 (м, 2H), 1,63 – 1,50 (м, 2H), 1,47 – 1,35 (м, 13H).

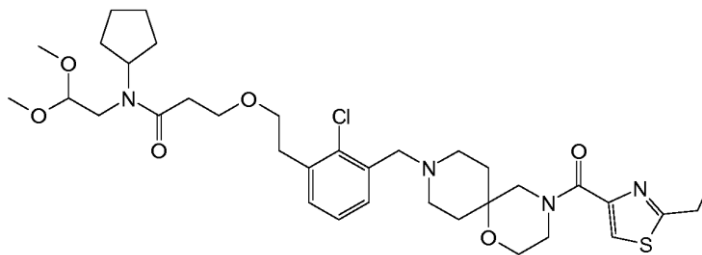
e) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанова кислота



Розчин *трет*-бутил 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропаноату (лімітуючий реагент) (стадія d) в ДХМ (2,8 об'єми) охолоджували до 5°C. Трифлуороцтову кислоту (10 молярних еквівалентів) додавали протягом 20 хв (екзотерма до 15°C). Реакційну суміш нагрівали до температури навколишнього середовища та струшували протягом 18 годин. Додавали толуол (3 об'єми) та суміш випаровували. Одержану в результаті смолу розтирали з толуолом (2 x 1,5 об'єми) та випаровували, одержуючи коричневу смолу. Вихід: 200% від теоретичного, (виконували на сирому продукті - ЯМР аналіз показав -45% чистоти за масою зі залишковою масою ТФО, що присутня в смолі)

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,88 (с, 1H), 7,40 - 7,33 (м, 2H), 7,27 - 7,22 (м, 1H), 4,42 (д, J= 5,0 Гц, 2H), 3,90 (д, J= 8,6 Гц, 2H), 3,82 (д, J= 6,8 Гц, 2H), 3,77 (дд, J= 5,9, 10,6 Гц, 4H), 3,69 (дд, J= 6,2, 11,8 Гц, 2H), 3,65 (с, 2H), 3,26 - 3,13 (м, 2H), 3,09 - 2,98 (м, 4H), 2,67 (дт, J= 5,8, 11,6 Гц, 1H), 2,49 (т, J= 5,7 Гц, 2H), 2,16 (т, J= 14,1 Гц, 2H), 1,98 (дд, J= 8,5, 19,8 Гц, 2H), 1,45 - 1,31 (м, 3H).

f) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2,2-диметоксіетил)пропан амід

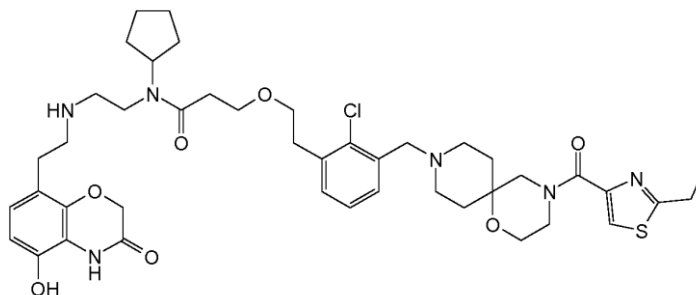


Розчин 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанової кислоти (лімітуючий реагент) (стадія e) в ДХМ (6,4 об'єми) охолоджували до 13°C. Триетиламін (15 молярних еквівалентів) додавали протягом 80 хв (екзотерма 5°C). N-(2,2-диметоксіетил)циклопентанамін (1,3 молярних еквівалентів) додавали протягом 5 хв (без екзотерми). Суміші давали нагрітисся до температури навколишнього середовища та струшували протягом 45 хв при 22°C. ТЗР (2 молярні еквіваленти 1,57M розчину в ТГФ) порціями додавали протягом 10 хв (екзотерма 8°C). Реакційну суміш струшували при 22°C протягом 1,5 годин. Додавали насичений розчин натрію бікарбонату (4,2 об'єми) та суміш струшували протягом 5 хв. Шари розділяли та водний шар екстрагували ДХМ (1,4 об'єми). Об'єднані органічні екстракти промивали 20% сольовим розчином (1,4 об'єми), сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Сирий залишок очищували колоночною хроматографією на силікагелі (1500 г картридж Biotage® SNAP), елюючи продукт 95% ДХМ:5% (9:1 MeOH:водний NH<sub>3</sub>), одержуючи жовту олію. Вихід: 79% від теоретичного.

m/z [M+H]<sup>+</sup>=691 (розр.=691) (Multimode+)

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,81 (с, 1H), 7,41 - 7,26 (м, 1H), 7,15 (д, J= 3,4 Гц, 2H), 4,69 - 4,62 (м, 1H), 4,37 (дд, J= 6,8, 12,0 Гц, 1H), 4,21 - 4,08 (м, 1H), 3,99 - 3,52 (м, 12H), 3,45 - 3,36 (м, 8H), 3,28 (т, J= 7,8 Гц, 2H), 3,11 - 2,97 (м, 4H), 2,70 (т, J= 6,9 Гц, 2H), 2,63 - 2,36 (м, 4H), 1,93 - 1,32 (м, 16H)

g) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклопентил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан амід



Розчин 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2,2-диметоксietил)пропанаміду (лімітуючий реагент) (стадія f) в ТГФ (9,5 об'єми) нагрівали до 40°C. Додавали *p*-толуїлсульфонової кислоти моногідрат (5 молярних еквівалентів), та суміш витримували при 40°C протягом 10 хв. Розчин натрію бікарбонату (8 молярних еквівалентів) у воді (16 об'ємів) повільно додавали до реакційної суміші. Одномоментне вспінювання припинилось, водний шар екстрагували етилацетатом (2 x 16 об'ємів). Об'єднані органічні фази сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок розчиняли в *N*-МП (4 об'єми) та додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-онуHCl (1,2 молярні еквіваленти) в *N*-МП (4 об'єми), воді (0,4 об'єми) та натрію бікарбонату (3 молярні еквіваленти), яку попередньо струшували протягом 3 годин при температурі навколишнього середовища. Реакційну суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 30 хв. Натрію триацетоксиборгідрид (3 молярні еквіваленти) додавали однією порцією, та суміш струшували протягом 90 хв при температурі навколишнього середовища. До реакційної суміші повільно додавали насичений розчин натрію бікарбонату (16 об'ємів) (сильне вспінювання та екзотерма 10°C). Додавали 2-МеТГФ (16 об'ємів). Шари розділяли та водний шар екстрагували 2-МеТГФ (16 об'ємів). Об'єднані органічні фази промивали водою, що містила натрію бікарбонат (pH=8) (2 x 16 об'ємів розчину 15 г натрію бікарбонату в 2000 мл води). Органічну фазу сушили над безводним сульфатом натрію, фільтрували випаровували. Сирий залишок очищували хроматографією на силікагелі (750 г колонка Biotage SNAP), елюювали продукт градієнтом 1% аміак/3% метанол в ДХМ, підвищуючи до 1% аміак/5% метанол в ДХМ. Чисті фракції випаровували насухо, одержуючи майже білу хрустку піну. Вихід: 33% від теоретичного.

$m/z$  [M+H]<sup>+</sup>=837 (розр.=837) (Multimode+)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО, 90°C) δ 7,89 (д, J = 1,7 Гц, 1H), 7,31 (д, J = 7,1 Гц, 1H), 7,20 (дт, J = 7,3, 14,7 Гц, 2H), 6,61 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,43 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,46 (д, J = 1,4 Гц, 2H), 4,29 - 4,13 (м, 1H), 3,71 - 3,49 (м, 12H), 3,18 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 3,08 - 2,90 (м, 7H), 2,71 - 2,29 (м, 12H), 1,67 (д, J = 14,9 Гц, 6H), 1,51 (д, J = 23,5 Гц, 6H), 1,33 (дд, J = 6,0, 7,5 Гц, 3H).

h) 3-(2-Хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід.сульфатної кислоти моногідратна сіль.

Розчин 3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід у(лімітуючий реагент) (стадія g) (37,85 г, 45,20 ммоль) в метанолі (6 об'ємів) нагрівали до 50°C та по краплям додавали сульфатну кислоту (1 молярний еквівалент) в метанолі (6 об'ємів) протягом 10 хв. В суміш вносили затравку та струшували при 50°C протягом 1 години. Суміш охолоджували до температурі навколишнього середовища протягом 2 годин та струшували протягом 18 годин. Осад збирали фільтрацією та сушили в вакуумі (без нагрівання), одержуючи білу тверду речовину. Вихід: 76 % від теоретичного.

$m/z$  [M+H]<sup>+</sup>=837 (розр.=837) (Multimode+)

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, ДМСО) δ 7,99 (с, 1H), 7,43 - 7,16 (м, 3H), 6,67 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 6,48 (т, J = 7,3 Гц, 1H), 4,59 - 4,36 (м, 2H), 4,23 - 4,13 (м, 1H), 3,63 (дт, J = 27,8, 53,1 Гц, 12H), 3,37 (дд, J = 9,0, 16,1 Гц, 6H), 3,11 - 2,89 (м, 8H), 2,77 (т, J = 7,6 Гц, 2H), 2,64 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,38 (дд, J = 33,4, 51,6 Гц, 4H), 1,83 - 1,38 (м, 12H), 1,32 (с, 3H).

Приклади 28-33а одержували, використовуючи наступні карбонові кислоти та аміни:



Номер прикладу	Карбонова кислота	Амін
28	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 1]
29	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксіетил)пропан-1-амін [Примітка 2]
30	Карбонова кислота 1	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 1]
31	Карбонова кислота 1	(R)-N-(2,2-диметоксіетил)бутан-2-Амін [Примітка 3]
32	Карбонова кислота 1	N-(2,2-диметоксіетил)бутан-1-амін [Примітка 4]
33, 33a	Карбонова кислота 1	Амін 6

Примітка 1: US 2707186.

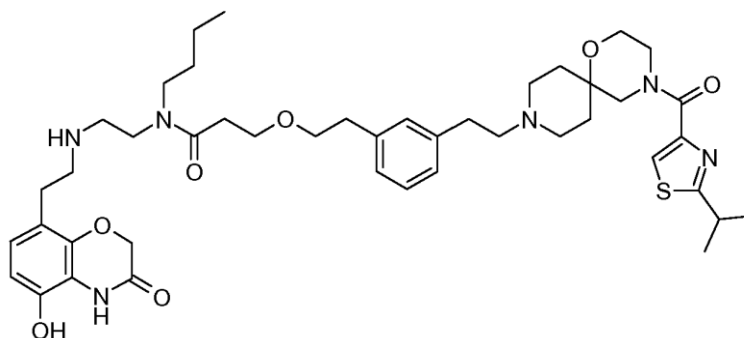
Примітка 2: Liebigs Annalen der Chemie 1979, 11, 1818.

Примітка 3: WO 2008075025.

Примітка 4: J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272.

Приклад 34

N-Бутил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



N-Бутил-N-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (0,45 г) розчиняли в тетрагідрофурані (10 мл) та додавали *p*-толуїлсульфонову кислоту (0,28 г). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім додавали до суміші 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону гідрогенхлориду [WO 2008075025] (0,245 г) та натрію бікарбонату (0,20 г) в N-МП (4 мл) та воді (0,5 мл) та струшували протягом 15 хвилин.

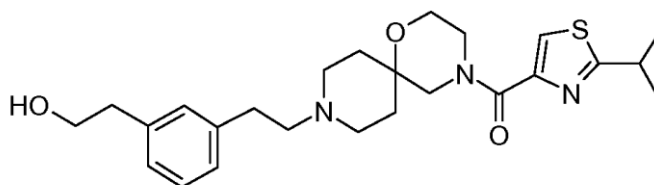
Натрію триацетоксиборгідрид (0,35 г) та оцтову кислоту (0,5 мл) потім додавали та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш виливали в насичений розчин натрію бікарбонату та екстрагували етилацетатом. Екстракти об'єднували та випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 8% метанол в дихлорметані, що містить 1% '880' водний аміак як розчинник. Далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 33-68% метанол в 0,1% водному розчині ТФО), одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,194 г.

$m/z$  819  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,44 - 9,34 (м, 1H), 8,36 - 8,27 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,26 - 7,19 (м, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 3H), 6,68 - 6,63 (м, 1H), 6,51 - 6,45 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,73 - 3,48 (м, 14H), 3,37 - 2,52 (м, 20H), 2,15 - 1,41 (м, 6H), 1,36 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H), 1,32 - 1,25 (м, 2H), 0,91 (т,  $J$  = 7,4 Гц, 3H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

N-Бутил-N-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

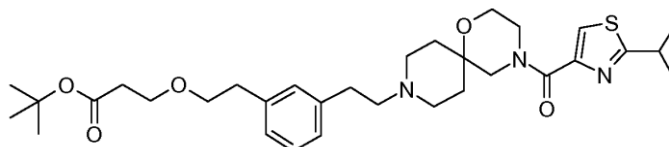
а) (9-(3-(2-Гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



Суміш (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону гідрогенхлориду [приклад 27, стадія а] (10 г) та 2-(3-(2-брометил)феніл)етанолу [Organometallics 2002, 21(20), 4217] (10 г) та карбонату калію (16 г) в ацетонітрилі (600 мл) та воді (10 мл) нагрівали при 60°C протягом 36 годин. Розчинник декантували та випаровували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином, водний шар ще раз екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 5% метанол в етилацетаті, що містить 1% триетиламіну, як розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 11 г.

$m/z$  458 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

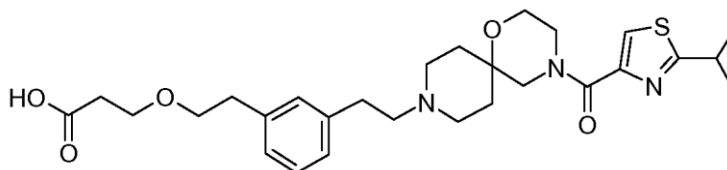
б) Трет-бутил 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат



(9-(3-(2-Гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон [приклад 34, стадія а] (2,4 г) розчиняли в ацетонітрилі (2 мл) та додавали трет-бутилакрилат (1,7 мл), потім бензилтриметиламонію гідроксид (40% у воді, 0,72 мл). Суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Летючі компоненти видаляли при зниженому тиску та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 3% метанолом в дихлорметані, що містить 1% '880' водного аміаку, одержуючи названу сполуку. Вихід 2,7 г.

$m/z$  586 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

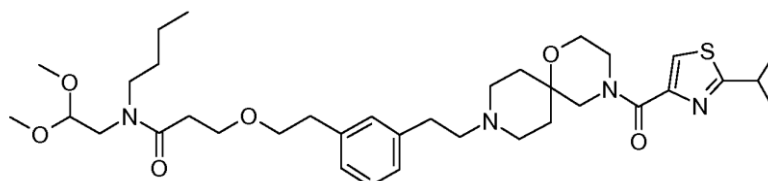
с) 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанова кислота



Трет-бутил 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат [приклад 34, стадія б] (0,70 г) струшували в дихлорметані (8 мл) та додавали трифлуороцтову кислоту (2 мл). Розчин струшували протягом 18 годин, потім летючі компоненти видаляли при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 1,0 г.

$m/z$  530 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

д) N-Бутил-N-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід



3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанову кислоту [приклад 34, стадія с] (0,50 г), основу Хуніга (0,58 мл), та *N*-(2,2-диметоксіетил)бутан-1-амін [J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272] (0,12 г) розчиняли в дихлорметані (10 мл). Потім додавали HATU (0,33 г) та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Суміш виливали у воду та екстрагували дихлорметаном. Органічні екстракти об'єднували та випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,45 г.

$m/z$  673 (M+H)<sup>+</sup> (XIA).

Приклад 34a

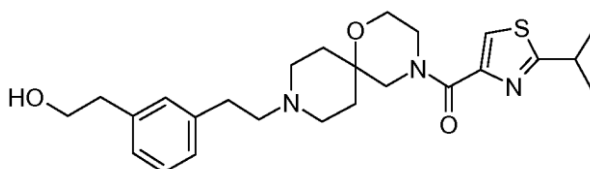
*N*-Бутил- *N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація А

До розчину *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду (100мг) (дивись нижче щодо одержання) в етанолі (20мл) додавали сульфатну кислоту (244 мкл 0,5М розчину у воді). Половину цього розчину залишали на 16 годин та *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду сульфатну сіль модифікації А збирали фільтрацією. Вихід 5 мг.

*p*-толуїлсульфонової кислоти моногідрат (4,24 г) додавали до розчину *N*-бутил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду (3 г) в ТГФ (30 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали *N*-МП (1 мл) та розчин далі додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону HCl (1,636 г) та натрію бікарбонату (3,00 г) в суміш *N*-МП (16 мл) та води (1,6 мл), яку струшували протягом 45 хв. Колбу, в якій утворився альдегід, промивали *N*-МП (2мл) та промивні додавали до суспензії та одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 20 хв. Потім додавали натрію триацетоксиборгідрід (2,83 г) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між 2-метилТГФ (200 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (150 мл). Воду (~100мл) додавали до тих пір, поки осад не розчинився. Суміш струшували протягом 10 хв (до припинення виділення газу). Розчин 2-метилТГФ відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 8% метанолом в дихлорметані з 1% «880» аміаку. Чисті фракції випаровували насухо. Цю смолу розчиняли в етанолі (30 мл) та обробляли 1 еквівалентом сульфатної кислоти (0,5 молярний водний розчин). Розчинники випаровували та залишок азеотропно сушили з ацетонітрилом (x2). Одержану в результаті смолу розчиняли в етанолі (15 мл) та вносили затравку сульфату модифікації А (приклад 34a, 10 мг). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 2 днів, відфільтровували в атмосфері азоту та промивали етанолом (5 мл), потім ацетонітрилом (5 мл), потім етером (10 мл). Вихід 1,8 г.

$m/z$  819.4 (multimode+)

а) (9-(3-(2-Гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон

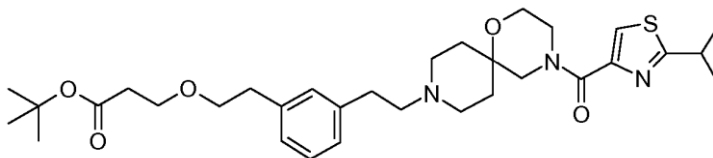


Суміш (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону гідрогенхлориду [приклад 27, стадія а] (13,6 г) та 2-(3-(2-брометил)феніл)етанолу [Organometallics 2002, 21(20), 4217] (13,51 г) та карбонату калію (21,7 г) в ацетонітрилі (700 мл) та воді (13 мл) нагрівали при 60°C протягом 36 годин. Розчинник декантували та випаровували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином, водний шар ще раз екстрагували етилацетатом, та об'єднані органічні шари сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 5% метанол в етилацетаті, що містить 1% триетиламіну, як

розчиннику. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 13,2 г.

$m/z$  458 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

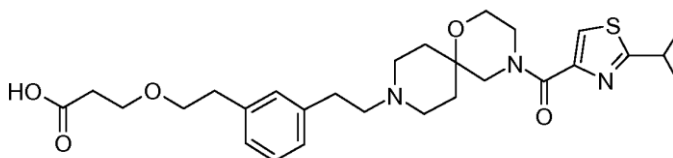
5 б) *Трет*-бутил 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат



10 (9-(3-(2-Гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон [приклад 34а, стадія а] (13,2 г) розчиняли в ацетонітрилі (20 мл) та додавали *трет*-бутилакрилат (8,13 г), потім бензилтриметиламонію гідроксид (40% у воді, 3,93 мл). Суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Летючі компоненти видаляли при зниженому тиску залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом з 5% метанолу та 1% триетиламіну, одержуючи названу сполуку. Вихід 13,2 г.

$m/z$  586 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

15 с) 3-(3-(2-(4-(2-Ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанова кислота трифлуорацетатна сіль



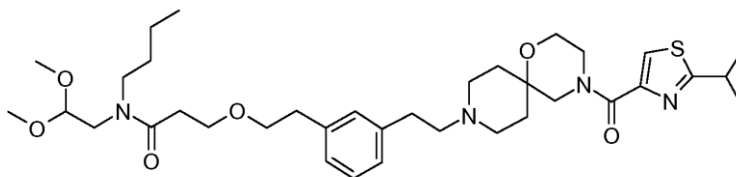
20

*Трет*-бутил 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат [приклад 34а, стадія б] (13,2 г) струшували в дихлорметані (150 мл) та додавали трифлуороцтову кислоту (50 мл). Розчин струшували протягом 1 години. Розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розчиняли в ацетонітрилі, та розчин випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 14,4 г.

$m/z$  530 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

25 д) *N*-Бутил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропан амід

30



35 ТЗР (15,67 мл 1,57М розчин в ТГФ) по краплям додавали протягом 15 хвилин до розчину трифлуорацетатної солі 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанової кислоти [приклад 34а, стадія с] (14,4 г) та *N*-(2,2-диметоксіетил)бутан-1-аміну [J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272] (3,97 г) та триетиламіну (21,83 мл) в ДМФ (180 мл), що струшували. Суміш струшували при 20°C протягом 3 годин та потім розподіляли між етилацетатом та водним сольовим розчином. Органічний шар промивали водним сольовим розчином (x2), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 15,00 г.

$m/z$  673.4 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 34b

45 *N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатну сіль модифікації А (приклад 34а) (1,73 г) розчиняли в ДХМ/метанолі, фільтрували та випаровували насухо. Одержану в результаті смолу розподіляли між насиченим водним розчином бікарбонату (100 мл) та свіжо перегнаним МеТГФ (150 мл), та суміш енергійно струшували протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлювали, промивали свіжим розчином натрію бікарбонату (x2), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку у вигляді піни. Вихід 1,2 г.

$m/z$  819.4 (multimode+)

<sup>1</sup>Н ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,93 (с, 1Н), 7,13 (т, 1Н), 7,03-6,99 (м, 3Н), 6,60 (д, 1Н), 6,42 (д, 1Н), 4,45 (с, 2Н), 3,66-3,56 (м, 10Н), 3,31-3,20 (м, 5Н), 2,74 (т, 2Н), 2,70-2,36 (м, 16Н), 1,69-1,65 (м, 2Н), 1,55-1,53 (м, 2Н), 1,43 (с, 2Н), 1,35 (д, 6Н), 1,25- 1,23 (м, 2Н), 0,87 (т, 3Н). Плюс 3 протони, що в обміні, які не спостерігали.

Приклад 34с

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація В

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b)(0,1 г) в етанолі (5 мл) обробляли сульфатною кислотою (0,244 мл 0,5М водного розчину). Розчинники випаровували при зниженому тиску, та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи білу тверду речовину.

10 мг цієї твердої речовини суспендували в суміш етанолу та етилацетату (9:1, 1 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 1 тижня. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації В у вигляді білої твердої речовини. Вихід 3 мг.

$m/z$  819.3 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 34d

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація С

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b)(0,1 г) в етанолі (5 мл) обробляли сульфатною кислотою (0,244 мл 0,5М водного розчину). Розчинники випаровували при зниженому тиску, та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи білу тверду речовину.

10 мг цієї твердої речовини суспендували в суміші діоксану та етилацетату (9: 1, 1 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 1 гижня. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід модифікації С у вигляді білої твердої речовини. Вихід 3 мг.

$m/z$  819.3 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 34е

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація D

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b)(0,1 г) в етанолі (5 мл) обробляли сульфатною кислотою (0,244 мл 0,5М водного розчину). Розчинники випаровували при зниженому тиску, та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи білу тверду речовину.

10 мг цієї твердої речовини суспендували в 1,4-діоксані (1 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 12 днів. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації D у вигляді білої твердої речовини. Вихід 3мг.

m/z 819.3 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 34f

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація Е

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b)(0,1 г) в етанолі (5 мл) обробляли сульфатною кислотою (0,244 мл 0,5М водного розчину). Розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи білу тверду речовину.

10 мг цієї твердої речовини суспендували в суміші діоксану та ДМФ (9: 1, 1 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 12 днів. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації Е у вигляді білої твердої речовини. Вихід 3 мг.

m/z 819.3 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 34g

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація F

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b)(0,1 г) в етанолі (5 мл) обробляли сульфатною кислотою (0,244 мл 0,5М водного розчину). Розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи білу тверду речовину.

10 мг цієї твердої речовини суспендували в суміші метанолу та ацетонітрилі (9:1, 1 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 1 тижня. Одержану в результаті тверду речовину збирали фільтрацією, одержуючи сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації F у вигляді білої твердої речовини. Вихід 3 мг.

m/z 819.3 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 34h

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід сульфатна сіль Модифікація G

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b)(0,1 г) в етанолі (5 мл) обробляли сульфатною кислотою (0,244 мл 0,5 М водного розчину). Розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розтирали з діетиловим етером, одержуючи білу тверду речовину.

10 мг цієї твердої речовини розчиняли при кип'ятінні зі зворотнім холодильником, у воді (~0,2 мл), та повільно додавали ацетонітрил (~4 мл). Одержаний в результаті суміші давали охолонути протягом ночі. Одержаний в результаті осад виділяли фільтрацією та сушили в вакуумі, одержуючи сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації G у вигляді білої твердої речовини. Вихід 2 мг

Сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації А (приклад 34a)(0,117g) була затравкою сульфатної солі модифікації G та додавали 5% воду в ацетонітрилі (3мл). Через 1 годину струшування утворилася смола, а через 24 години утворилася біла суспензія. Через 72 години сульфатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації G у вигляді білої твердої речовини збирали фільтрацією. Вихід 101 мг.

m/z 819.3 (M+H)<sup>+</sup>

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО,  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,33 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,16 (т, 1H), 7,05-7,02 (м, 3H), 6,65 (д, 1H), 6,47 (д, 1H), 4,51 (с, 2H), 3,70-3,55 (м, 10H), 3,50-2,40 (м, 23H), 1,80-1,70 (м, 2H), 1,65-1,55 (м, 2H), 1,48 (с, 2H), 1,36 (д, 6H), 1,28-1,27 (м, 2H), 0,90 (т, 3H). Плюс 4 протони, що в обміні, які не спостерігалися.

5 Приклад 34i

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід нападизилатна сіль Модифікація В

10 *N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (приклад 34b) (332 мг) розчиняли в ІПС (3 мл), та додавали розчин 1,5-нафталіндисульфонової кислоти тетрагідрату (144 мг) в ІПС (8 мл). Після струшування протягом 10 хвилин одержану в результаті тверду речовину відфільтровували та промивали невеликою кількістю ІПС (1 мл) та потім етером.

15 20 мг в метанолі (1 мл), вносили затравку з прикладу 39a (0,5 мг) та струшували протягом 1 дня при кімнатній температурі. Відфільтровували нападизилатну сіль *N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду модифікації В. Вихід 10 мг.  $m/z$  819.3 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

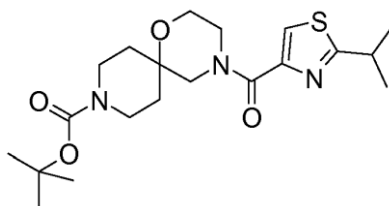
20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО,  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,36 (с, 1H), 8,96 (д, 2H), 8,30 (с, 1H), 7,97 (д, 2H), 7,35 (т, 2H), 7,21 (т, 1H), 7,10-7,06 (м, 3H), 6,65 (д, 1H), 6,48 (д, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,72-3,50 (м, 12H), 3,40-2,45 (м, 21H), 2,07 (с, 2H), 1,75 (с, 2H), 1,46 (с, 2H), 1,36 (д, 6H), 1,29-1,26 (м, 2H), 0,89 (т, 3H). Плюс 3 протони, що в обміні.

Приклад 34j

25 *N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід

а) *Трет*-бутил 4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилат

30

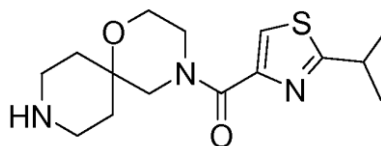


35 До суспензії *трет*-бутил 1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату гідрогенхлориду та триетиламіну (5 молярних еквівалентів) в ДХМ (10 об'ємів) в атмосфері азоту додавали 4-ізопропілтіазол-2-карбонову кислоту (1 молярний еквівалент), потім по краплям додавали розчин ТЗР в ТГФ (1,57М розчин, 1.1 молярні еквіваленти) протягом 50 хв [спостерігалась екзотерма  $23^\circ\text{C}$ ]. Суміш струшували протягом 4 годин, промивали водою (2 x 1 л), сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи оранжевий сироп. Вихід: 99% від теоретичного.

40  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,86 (с, 1H), 4,06 - 3,86 (м, 2H), 3,86 - 3,48 (м, 6H), 3,30 (септет, J 6,8 Гц, 1H), 3,32 - 3,10 (м, 2H), 1,87 - 1,79 (м, 2H), 1,64 - 1,52 (м, 1H), 1,52 - 1,40 (м, 1H), 1,45 (с, 9H) та 1,40 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

б) (2-Ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон, гідрогенхлоридна сіль

45

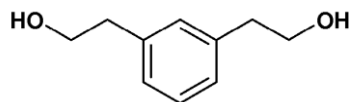


50 До розчину *трет*-бутил 4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-карбоксилату в  $i\text{PrOH}$  (3 об'єми) при  $40^\circ\text{C}$  в атмосфері азоту додавали розчин 5-6N  $\text{HCl}$  в ізопропанолі (2-2,4 молярні еквіваленти). Суміш струшували при  $40^\circ\text{C}$  протягом 18 годин,

охолоджували до кімнатної температури та розбавляли ТБМЕ (4 об'єми). Струшували при кімнатній температурі протягом 2 годин, збирали фільтрацією, промивали ТБМЕ та сушили на повітрі, одержуючи майже білий порошок. Вихід: 97% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,74 - 9,59 (м, 1H), 9,59 - 9,44 (м, 1H), 7,88 (с, 1H), 4,06 - 3,86 (м, 2H), 3,86 - 3,58 (м, 4H), 3,40 - 3,12 (м, 5H), 2,28 - 2,06 (м, 2H), 2,06 - 1,84 (м, 2H), 1,42 (д, J = 6,4 Гц, 6H).

с) 2,2'-(1,3-фенілен)діетанол



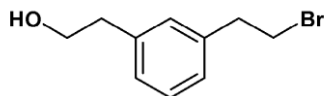
10

Розчин 2,2'-(1,3-фенілен)діоцтової кислоти (1,50 кг, 7,72 моль, 1,0 екв.) в Ме-ТГФ (21,0 л, 14,0 об'ємів) загрузжали протягом 2 год 06 хв до суспензії літійалюмогідридних гранул (1,25 кг, 32,81 моль, 4,25 екв.) в Ме-ТГФ (12,00 л, 8 об'ємів), при цьому утримуючи температуру в діапазоні 31-40°C. Реакційну суміш потім нагрівали до 50°C протягом 2 год 10 хв та витримували при 50°C протягом наступних 15 год 18 хв. Суміш охолоджували до 23°C та надлишок літійалюмогідриду гасили додаванням води (1,25 л) протягом 2 год 21 хв, 15% мас./об. натрію гідроксид (1,25 л) протягом 41 хв, та води (1,25 л) протягом 13 хв, при цьому утримуючи температуру нижче 30°C протягом всього додавання. Суспензію фільтрували та фільтраційний корж змішували в кашицю з ДХМ (2 x 15,00 л, 2 x 10 об'ємів). Об'єднані фільтрати концентрували при 45°C, одержуючи 1,18 кг речовини. Після корегування на толуол вміст продукту давав вихід 1,12 кг (87% теор., 75 мас. %), речовину виділяли у вигляді майже білої твердої речовини.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,0-7,25 (м, 4H), 3,75 (т, 4H), 2,80 (т, 4H)

д) 2-(3-(2-брометил)феніл)етанол

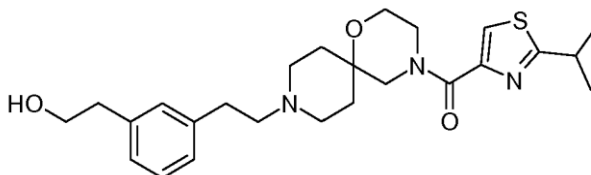
25



Суспензію 2,2'-(1,3-фенілен)діетанолу (стадія с) (1,03 кг, 6,22 моль, 1,0 екв.) в толуолі (13,49 л, 15,0 об'ємів) та 48% HBr (1,44 л, 12,75 моль, 2,05 екв.) нагрівали при 87°C протягом 14 год. Загрузжали додаткову кількість 48% мас./мас. HBr (0,35 л 3,11 моль, 0,5 екв.) та суміш струшували при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом наступних 24 годин. Суміш охолоджували до температури навколишнього середовища та шари відокремлювали. Органічний шар концентрували, одержуючи 1,39 кг речовини. Очищували, розділивши на дві рівні порції по 800 г. Сирий мета-бромспирт (800г) розчиняли в ДХМ (1,6 л, 2 об'єми посилаючись на масу сирової речовини) та загрузжали на сухий шар силікагелю (3,6 кг, 4 мас. екв.). Шар елювали сумішшю 10% ізопропілацетат/гептан (16л), видаляючи швидко рухомі домішки, потім 50% ізопропілацетат/гептан (20л), щоб відмити продкт. Продукт, що містив фракції з кожного силікагелевого шару, об'єднували, концентрували при 40-45°C та потім сушили до постійної ваги, одержуючи 1,32 кг (81% теор.) мета-бромспирту у вигляді світло-жовтої олії.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,0-7,25 (м, 4H), 3,75 (т, 2H), 3,60 (т, 2H), 3,15 (т, 2H), 2,82 (т, 2H)

е) (9-(3-(2-Гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



45

До суспензії (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону гідрогенхлориду в розчині 2-(3-(2-брометил)феніл)етанолу (1,15 молярних еквівалентів) в ацетонітрилі (10 об'єми) при кімнатній температурі додавали карбонат калію (4 молярні еквіваленти), потім воду (0,167 об'єми). Суміш струшували при 60°C протягом 66 годин, охолоджували до кімнатної температури, фільтрували, промивали MeCN концентрували в

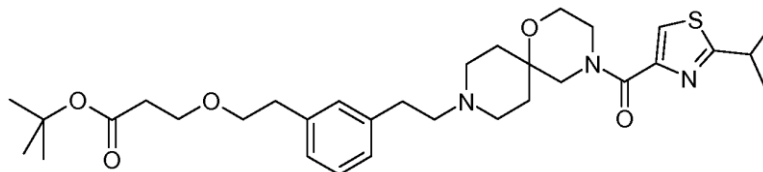
50



вакуумі, одержуючи сиру оранжеву смолу. Дану смолу розчиняли в EtOAc (3 об'єми) та промивали 2N розчином HCl (1,1 молярні еквіваленти). До водного шару додавали 2N NaOH (1,5 молярні еквіваленти) для одержання лужного середовища та екстрагували ТБМЕ (2 x 2 об'єми) [з'являлася олія на межі розділу, яка не була розчинна в ТБМЕ]. Об'єднані органічні фази та олію розбавляли EtOAc (1 об'єм) [олія розчинялася], сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи оранжеву смолу. Вихід: 88% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,84 (с, 1H), 7,23 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,08 - 7,06 (м, 3H), 4,03 - 3,93 (м, 1H), 3,93 - 3,83 (м, 1H), 3,85 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,82 - 3,74 (м, 4H), 3,71 - 3,62 (м, 1H), 3,32 (септет, J=6,8 Гц, 1H), 2,87 - 2,76 (м, 2H), 2,84 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,70 - 2,40 (м, 6H), 1,96 - 1,85 (м, 2H), 1,85 - 1,71 (м, 2H), 1,71 - 1,53 (м, 2H) та 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

f) *Трет*-бутил 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноат

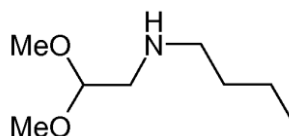


До суспензії (9-(3-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону (лімітуючий реагент) в ацетонітрилі (5 об'ємів) додавали *трет*-бутилакрилат (5 молярних еквівалентів), потім розчин бензилтриметиламонію гідроксиду (40% за масою у воді, 0,3 молярні еквіваленти). Суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 години.

Суміш концентрували в вакуумі, одержуючи сирий продукт у вигляді коричневої олії, яку розподіляли між MeTГФ та водою (кожен по 5 об'ємів). Органічний шар сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи світло-жовтий сироп. Вихід: 106% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,83 (с, 1H), 7,19 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,07 - 7,00 (м, 3H), 4,03 - 3,92 (м, 1H), 3,92 - 3,84 (м, 1H), 3,82 - 3,72 (м, 3H), 3,684 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,675 (т, J=6,4 Гц, 2H), 3,64 (т, J=7,2 Гц, 2H), 3,31 (септет, J=6,8 Гц, 1H), 2,84 (т, J=7,2 Гц, 2H), 2,81 - 2,71 (м, 2H), 2,68 - 2,50 (м, 3H), 2,48 (т, J=6,8 Гц, 2H), 2,47 (т, J=6,4 Гц, 2H), 1,94 - 1,90 (м, 1H), 1,90 - 1,85 (м, 1H), 1,81 - 1,65 (м, 1H), 1,63 - 1,51 (м, 1H), 1,44 (с, 9H), 1,41 (д, J = 6,8 Гц, 6H).

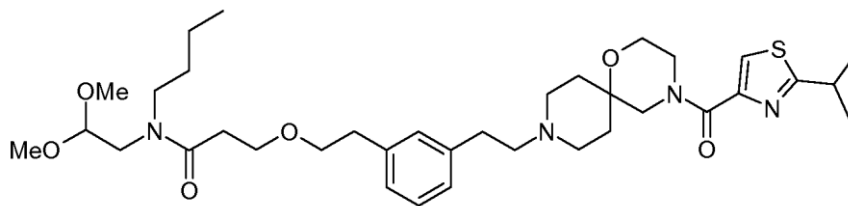
g) *N*-(2,2-Диметоксіетил)бутан-1-амін



До розчину бутан-1-аміну (лімітуючий реагент) в EtOH (5 об'ємів) додавали 2,2-диметоксіяцетальдегід (60%) у воді (1 молярний еквівалент) та суміш струшували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Додавали густу суспензію 5% паладію на вугіллі (0,01 молярний еквівалент) в EtOH (1 об'єм) та суміш гідрогенізували притиску 3 бари протягом 20 годин. Суміш фільтрували через скловолоконний фільтрувальний папір, промивали EtOH (2 x 3 об'єми) та маточний розчин обережно концентрували, одержуючи мутну коричневу олію. Цю олію розчиняли в ДХМ (15 об'ємів), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та обережно концентрували в вакуумі, одержуючи оранжеву олію. Вихід: 101% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 4,48 (т, J = 5,6 Гц, 1H), 3,39 (с, 6H), 2,74 (д, J = 5,6 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 1,48 (квінтет, J = 7,2 Гц, 2H), 1,31 (секстет, J = 7,2 Гц, 2H) та 0,92 (т, J = 7,2 Гц, 3H).

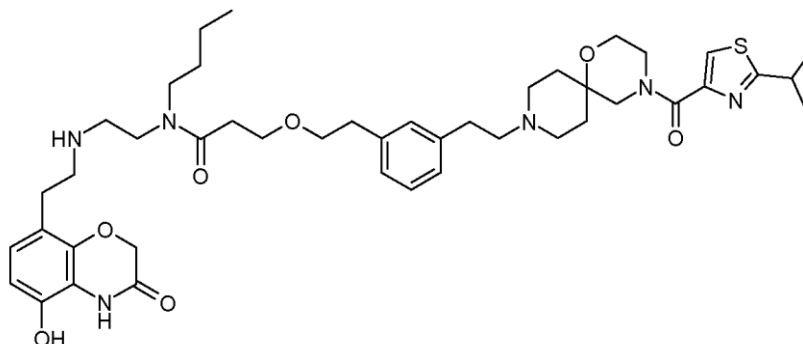
h) *N*-бутил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропан амід



До розчину *трет*-бутил 3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноату (лімітуючий реагент) в дихлорметані (4 об'єми) при 22°C по краплям додавали ТФО (10 молярних еквівалентів) протягом 1 години [екзотерма 8°C, що спостерігалася після додавання близько 5 мл ТФО та через 1 годину температура знижувалася до 25°C]. Суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 72 годин, концентрували в вакуумі, ще раз розчиняли в ацетонітрилі (4 об'єми) та охолоджували на крижаній бані. Додавали триетиламін (10 молярних еквівалентів), потім *N*-(диметоксіетил)-*N*-бутиламін (1,2 молярні еквіваленти), після чого по краплям додавали 1,57 М розчин ТЗР в ТГФ (1,3 молярні еквіваленти). Суміш струшували при 22°C протягом 20 годин, концентрували в вакуумі, одержуючи сиру олію червоного кольору. Знову розчиняли в ДХМ (4 об'єми) та промивали насиченим розчином натрію бікарбонату (4 об'єми). Сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи червоний сироп. Вихід: 106% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,90 (с, 1H), 7,17 (т, J=7,6 Гц, 1H), 7,11 - 6,98 (м, 3H), 4,50 - 4,43 (м, 1H), 3,90 - 3,59 (м, 10H), 3,41 - 3,32 (м, 13H), 2,78 (т, J=6,8 Гц, 4H), 2,68 - 2,54 (м, 8H), 2,00 - 1,86 (м, 1H), 1,80 - 1,43 (м, 3H), 1,40 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,35 - 1,22 (м, 2H) та 0,97 - 0,88 (м, 3H).

i) *N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід



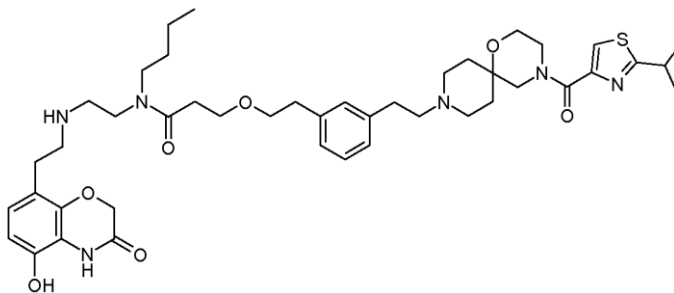
*p*-Толуїлсульфонової кислоти моногідрат (4 молярні еквіваленти) додавали до розчину *N*-бутил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (лімітуючий реагент) в ТГФ (10 об'ємів) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Потім за допомогою перистальтичного насоса розчин додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідроксі-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону гідрогенхлориду (1 молярний еквівалент) та натрію бікарбонату (6,5 молярних еквівалентів) в суміші *N*-МП (4 об'єми) та води (0,45 об'єми), яку струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. Одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 30 хв, після чого порціями додавали натрію триацетоксиборгидрид (3 молярні еквіваленти) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години.

Реакційну суміш гасили насиченим розчином натрію бікарбонату (10 об'ємів), воду (5 об'ємів) додавали доки осад не розчинився та перестав виділятися газ (~15 хв). Екстрагували MeТГФ (2 x 10 об'ємів) та об'єднані екстракти промивали водою (10 об'ємів), сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували в вакуумі, одержуючи коричневий сироп, який очищували на силікагелі (10 кратна вага від сирі реакційної суміші), елюєнт ДХМ/8% MeOH/1% аміак.

Вихід: 29% від теоретичного.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-DMCO) δ 9,82 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,20 - 7,10 (м, 1H), 7,10 - 6,95 (м, 3H), 6,60 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,41 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,46 (с, 1H), 3,80 - 3,45 (м, 9H), 3,40 - 3,15 (м, 12H), 2,78 - 2,17 (м, 14H), 1,77 - 1,37 (м, 4H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,30 - 1,14 (м, 2H), 0,91 - 0,82 (м, 3H).

ж) *N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід моно сульфатна сіль



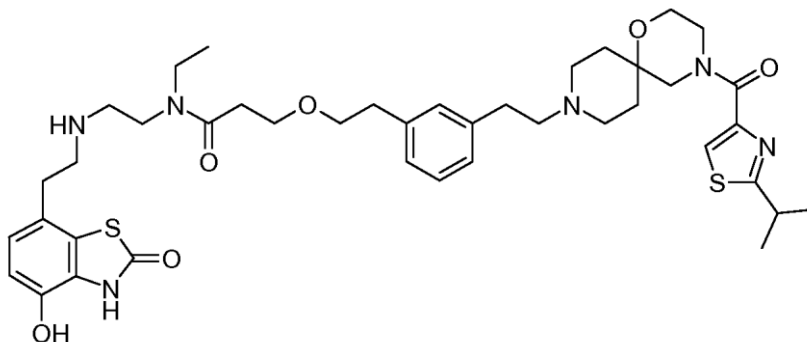
5

*N*-Бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід (лімітуючий реагент) розчиняли в EtOH (15 об'ємів) та додавали 4,9 М сульфатну кислоту (1 молярний еквівалент) та розчин струшували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Осад збирали, промивали EtOH (1 об'єм) та сушили в вакуумі (термошафі при 40°C, масляний насос), одержуючи білу тверду речовину (вихід 70%). Додавали 5% води в MeCN (20 об'ємів) та суміш струшували протягом 6 днів. Кристалічну тверду речовину (форма G) далі збирали фільтрацією (вихід 95%).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, d<sub>6</sub>-ДМСО) δ (м.ч.) 9,92 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,22 - 7,13 (м, 1H), 7,12 - 6,98 (м, 3H), 6,65 (д, J=8,0 Гц, 1H), 6,47 (д, J=8,0 Гц, 1H), 4,52 (д, J=8,0 Гц, 2H), 3,82 - 3,14 (м, 20H), 3,04 - 2,90 (м, 4H), 2,83 - 2,64 (м, 7H), 2,63 - 2,47 (м, 4H), 1,85 - 1,37 (м, 4H), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,32 - 1,16 (м, 2H) та 0,92 - 0,83 (м, 3H).

Приклад 35

*N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



25

Одержували за способом з прикладу 1, використовуючи 3-(2-гідроксіетил)фенетил-метансульфонат [Ароматична проміжна сполука 9] замість 4-(2-гідроксиетил)фенетил-метансульфонату на стадії с.

*m/z* 793 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

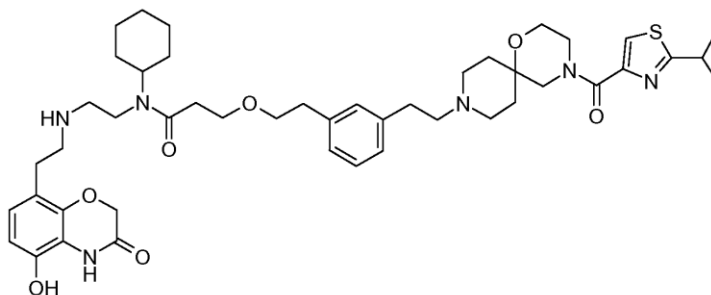
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,96 (с, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,13 - 7,05 (м, 3H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,74 - 3,50 (м, 12H), 3,42 - 3,26 (м, 7H), 3,19 - 3,05 (м, 6H), 3,01 - 2,92 (м, 2H), 2,87 - 2,74 (м, 4H), 2,57 - 2,52 (м, 2H), 2,11 - 2,00 (м, 2H), 1,87 - 1,75 (м, 2H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,12 - 1,04 (м, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Наступні сполуки одержували з відповідних карбонових кислот та амінів, використовуючи способи аналогічні до тих, що описані вище.

Приклад 36

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

40

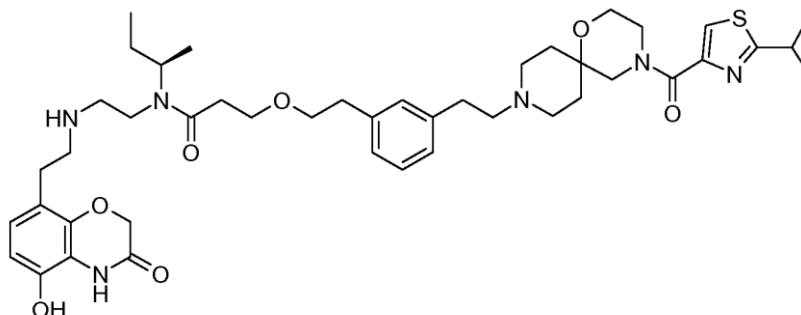


m/z 845 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,38 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,25 - 7,19 (м, 1H), 7,13 - 7,07 (м, 3H), 6,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 3,75 - 3,57 (м, 11H), 3,50 - 3,26 (м, 7H), 3,18 - 3,05 (м, 4H), 3,03 - 2,93 (м, 4H), 2,85 - 2,74 (м, 4H), 2,62 - 2,55 (м, 2H), 2,10 - 1,99 (м, 2H), 1,87 - 1,69 (м, 4H), 1,66 - 1,54 (м, 3H), 1,47 - 1,39 (м, 2H), 1,39 - 1,25 (м, 8H), 1,12 - 1,02 (м, 1H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 37

10 (R)-N-Втор-бутил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

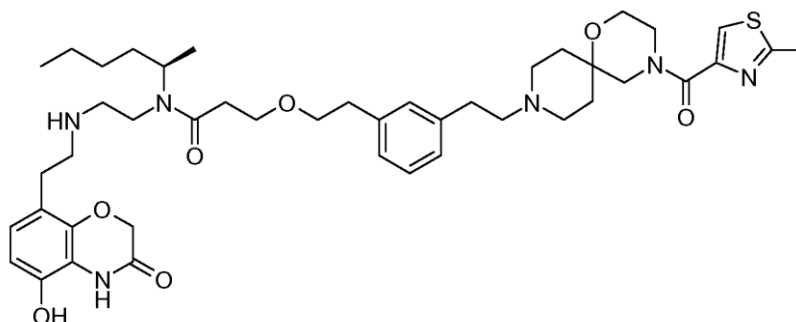


15 m/z 819 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 9,81 - 9,76 (м, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,17 - 7,09 (м, 1H), 7,07 - 6,98 (м, 3H), 6,61 (дд, J = 8,3, 1,7 Гц, 1H), 6,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,47 (д, J = 2,8 Гц, 2H), 4,22 - 4,15 (м, 1H), 4,11 - 4,06 (м, 1H), 3,77 - 3,50 (м, 12H), 3,34 - 3,27 (м, 6H), 3,21 - 3,00 (м, 11H), 2,44 - 2,34 (м, 2H), 1,73 - 1,38 (м, 7H), 1,34 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,10 - 1,00 (м, 3H), 0,81 - 0,70 (м, 3H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 38

25 (R)-N-(Гексан-2-іл)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



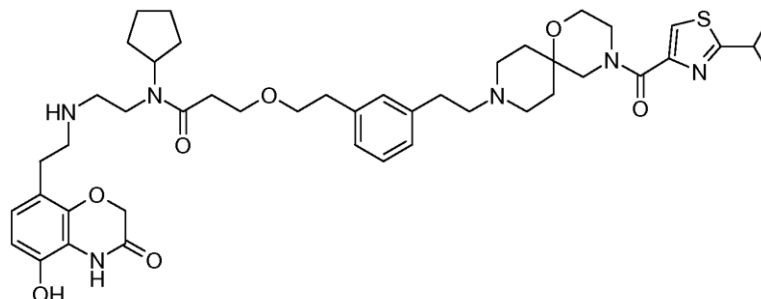
30 m/z 819 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,89 (с, 1H), 7,26 - 7,21 (м, 1H), 7,16 - 7,10 (м, 3H), 6,74 - 6,69 (м, 1H), 6,51 - 6,45 (м, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,01 - 3,31 (м, 14H), 3,25 - 2,56 (м, 20H), 2,29 - 2,20 (м, 3H),

1,84 - 1,74 (м, 2H), 1,53 - 1,45 (м, 2H), 1,35 - 1,22 (м, 3H), 1,16 (д, J = 6,7 Гц, 3H), 0,90 (т, J = 7,2 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 39

5 *N*-Циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

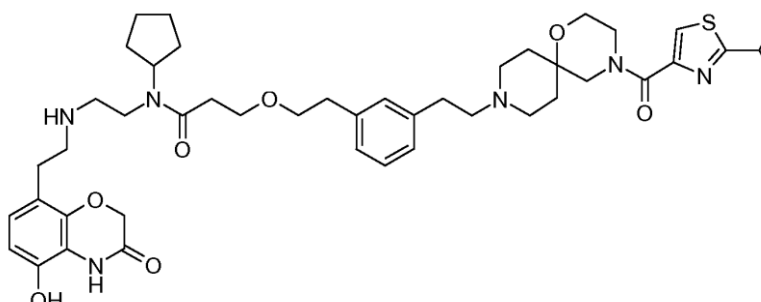


10  $m/z$  831  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,95 - 7,91 (м, 1H), 7,27 - 7,21 (м, 1H), 7,17 - 7,08 (м, 3H), 6,73 - 6,69 (м, 1H), 6,49 - 6,46 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,28 - 4,19 (м, 1H), 3,94 - 3,61 (м, 10H), 3,53 - 3,45 (м, 3H), 3,36 - 3,30 (м, 2H), 3,26 - 3,13 (м, 6H), 3,12 - 3,08 (м, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,92 - 2,87 (м, 2H), 2,85 - 2,81 (м, 2H), 2,70 - 2,66 (м, 2H), 2,29 - 2,22 (м, 2H), 1,91 - 1,71 (м, 6H), 1,63 - 1,56 (м, 2H), 1,52 - 1,44 (м, 2H), 1,40 (д, J = 6,9 Гц, 6H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 39a

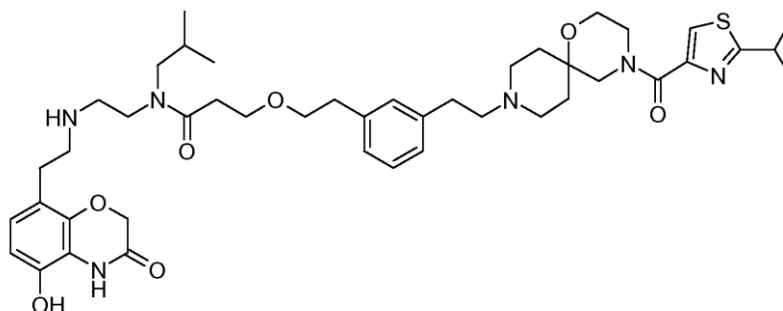
15 *N*-Циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід нападизилатна сіль Модифікація А



20 *N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід трифлуорацетатну сіль (приклад 39) (700 мг) розподіляли між насиченим водним розчином натрію бікарбонату та свіже перегнаним 2-метилтетрагідрофураном. Органічну фазу промивали насиченим водним розчином натрію бікарбонату (х 2), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник видаляли, одержуючи *N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід у вигляді білої піни. Вихід 0,49 г. Нафталін-1,5-дисульфонової кислоти тетрагідрат (52,5 мг) додавали до розчину *N*-циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанаміду (121 мг) в метанолі (5 мл). 0,55 мл цього розчину випаровували насухо та додавали етанол (0,5мл). Суміш нагрівали до 70°C та давали охолонути до кімнатної температури протягом 24 годин. Суміш потім струшували при кімнатній температурі протягом 11 днів. Потім білу тверду речовину збирали фільтрацією.

Приклад 40

40 *N*-(2-(2-(5-Гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-*N*-ізобутил-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

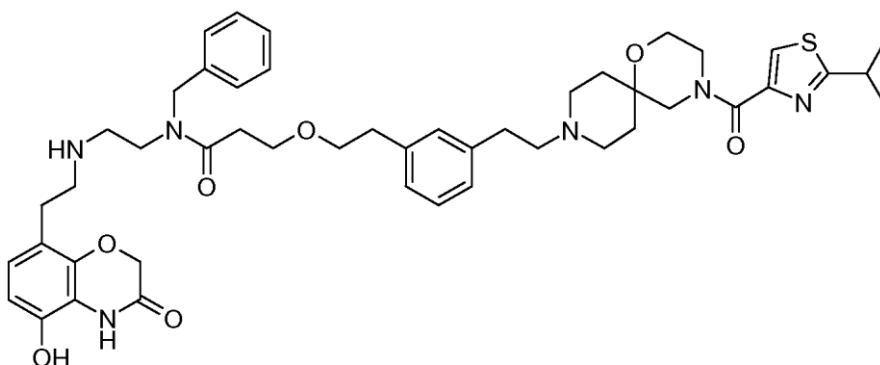


$m/z$  819  $M^+$  (MultiMode+).

5  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,96 - 7,88 (м, 1H), 7,26 - 7,20 (м, 1H), 7,15 - 7,08 (м, 3H), 6,73 - 6,69 (м, 1H), 6,50 - 6,46 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 3,95 - 3,30 (м, 16H), 3,26 - 2,97 (м, 8H), 3,05 - 2,98 (м, 2H), 2,91 - 2,86 (м, 2H), 2,84 - 2,78 (м, 2H), 2,63 - 2,57 (м, 2H), 2,30 - 2,22 (м, 2H), 1,96 - 1,89 (м, 2H), 1,84 - 1,74 (м, 2H), 1,39 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 0,91 (д,  $J = 6,7$  Гц, 6H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

10 Приклад 41

*N*-Бензил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



15

$m/z$  853  $M^+$  (MultiMode+).

20  $^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,95 - 7,89 (м, 1H), 7,37 - 7,18 (м, 6H), 7,15 - 7,07 (м, 3H), 6,72 - 6,67 (м, 1H), 6,50 - 6,45 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,60 (с, 2H), 3,91 - 3,43 (м, 14H), 3,34 - 3,30 (м, 2H), 3,25 - 3,06 (м, 6H), 3,03 - 2,97 (м, 2H), 2,90 - 2,79 (м, 4H), 2,70 - 2,61 (м, 3H), 2,28 - 2,20 (м, 2H), 1,85 - 1,74 (м, 2H), 1,39 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H).

П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклади 36 - 41 одержували, використовуючи наступні карбонові кислоти та аміни:

Номер прикладу	Карбонова кислота	Амін
36	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	<i>N</i> -(2,2-диметоксіетил)циклогексанамін [Примітка 1]
37	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2,2-диметоксі етил )бутан-2-амін [Примітка 1]
38	2-метилтіазол-4-карбонова кислота	( <i>R</i> )- <i>N</i> -(2,2-диметоксіетил)гексан-2-амін [Примітка 1]
39	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 6
40	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 8
41	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	<i>N</i> -бензил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 2]

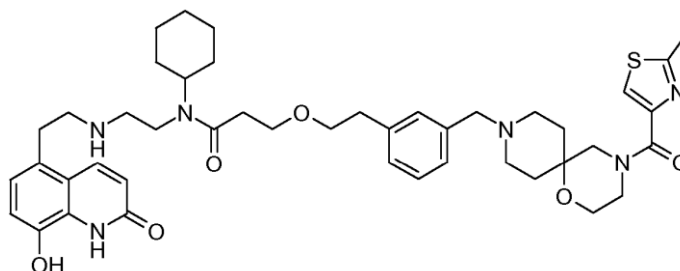
25

Примітка 1: WO 2008075025.

Примітка 2: J. Chem. Soc, Perkin Trans. 1, 1974, 19, 2185.

Приклад 42

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(8-гідрокси-2-оксо-1,2-дигідрохінолін-5-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



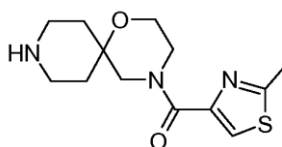
Розчин *N*-циклогексил-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-оксоетил)пропанамід (0,122 г) в *N*-МП (2 мл) додавали до суміші 5-(2-аміноетил)-8-гідроксихінолін-2(1H)-ону гідрогенхлориду [EP 0125052] (0,072 г) та оцтової кислоти (0,011 мл). Одержану в результаті суміш струшували протягом 5 хв, потім охолоджували до 0°C. Далі додавали натрію ціаноборгідрид (0,019 г) та суміші давали нагрітися до кімнатної температури та струшували протягом 2 годин. Розчинник випаровували та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 95:5:0,5 до 89:10:1 ДХМ:МеОН:'880' водний аміак. Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували та потім очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 5-40% ацетонітрил в 0,2% водному розчині ТФО). Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували та розтирали з етером, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,036 г.

$m/z$  799 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 8,04 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,39 - 7,28 (м, 4H), 6,98 - 6,87 (м, 2H), 6,54 (д, J = 9,7 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,72 - 3,57 (м, 11H), 3,48 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,26 - 2,97 (м, 11H), 2,83 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,67 (с, 2H), 2,60 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,10 - 1,96 (м, 2H), 1,83 - 1,56 (м, 6H), 1,49 - 1,23 (м, 5H), 1,14 - 1,01 (м, 1H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-циклогексил-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-оксоетил)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

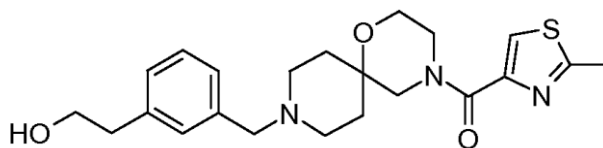
а) (2-Метилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон трифлуорацетат



Одержували за способом з прикладу 3, стадії а та б, використовуючи 2-метилтіазол-4-карбонову кислоту (1,9 г) замість 2-етилтіазол-4-карбонової кислоти. Вихід 4,6 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (300 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 8,59-8,18 (м, 2H), 8,00 (с, 1H), 3,86-3,49 (м, 6H), 3,22-2,86 (м, 4H), 2,69 (с, 3H), 2,00-1,90 (м, 2H), 1,74-1,58 (м, 2H).

б) 9-(3-(2-Гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-метилтіазол-4-іл)метанон

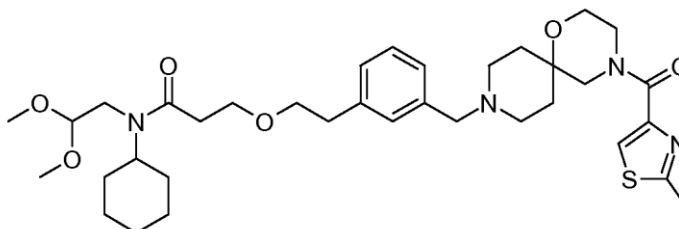


(2-Метилтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетат [приклад 42, стадія а] (2,2 г) додавали до розчину 2-(3-(бромметил)феніл)етанолу [EP 0472449] (1,2 г) та триетиламіну (2,3 мл) в ацетонітрилі (30 мл). Одержану в результаті суміш струшували

протягом ночі при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Розчинник випаровували та залишок очищували хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 99:1:0.1 до 97:3:0.3 ДХМ:МеОН:'880' водний аміак, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої піни. Вихід 1,72 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО) δ 7,85 (с, 1H), 7,18 (т, J = 7,4 Гц, 1H), 7,12-7,04 (м, 3H), 4,24 (т, J = 5,1 Гц, 1H), 3,71-3,54 (м, 8H), 3,42 (с, 2H), 2,71 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,38-2,27 (м, 4H), 1,74-1,64 (м, 2H), 1,57-1,47 (м, 2H).

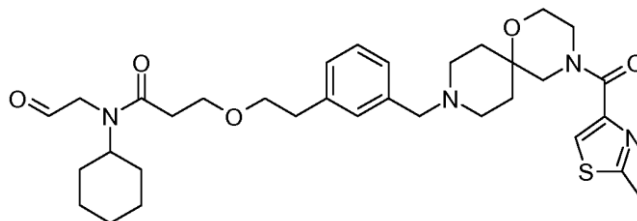
с) *N*-Циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан амід



Одержували за способом з прикладу 1, стадії d, e, та f, використовуючи 9-(3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-метилтіазол-4-іл)метанон [приклад 42, стадія b] (1,72 г) замість 9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону та *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогексанамін [WO 2008075025] (0,93 г) замість *N*-етил-2,2-диметоксіетанамін. Вихід 0,90 г.

*m/z* 657 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

d) *N*-Циклогексил-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-оксоетил)пропан амід

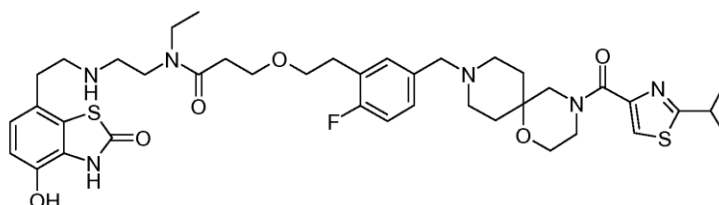


П-толуїлсульфонової кислоти моногідрат (1,38 г) додавали до розчину *N*-циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід (0,68 г) в ДХМ (10 мл), та одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі до повного поглинання ацеталю (4 год). Обережно додавали насичений розчин натрію бікарбонату (10 мл) та суміш струшували до припинення виділення бульбашок (10 хв). Реакційну суміш розбавляли ДХМ (50 мл) та водну фазу відокремлювали. Органічну фазу промивали насиченим розчином натрію бікарбонату (2 x 20 мл) та сольовим розчином (20 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували, одержуючи названу сполуку у вигляді смоли. Вихід 0,61 г.

*m/z* 611 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

Приклад 43

*N*-Етил-3-(2-флуор-5-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



Одержували за способом з прикладу 1, стадія d, використовуючи 9-(4-флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон (0,25

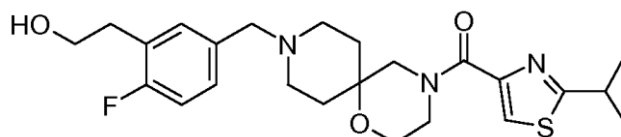


г) замість (9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону на стадії d. Вихід 0,13 г.  $m/z$  797  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  11,45 (с, 1H), 8,71 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,51 - 7,37 (м, 2H), 7,24 - 7,15 (м, 1H), 6,85 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 6,75 (д,  $J$  = 8,3 Гц, 1H), 4,29 (с, 2H), 3,76 - 3,00 (м, 23H), 2,84 (т,  $J$  = 7,0 Гц, 4H), 2,55 (т,  $J$  = 6,9 Гц, 2H), 2,11 - 1,96 (м, 2H), 1,86 - 1,65 (м, 2H), 1,34 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H), 1,13 - 1,05 (м, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

(9-(4-Флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

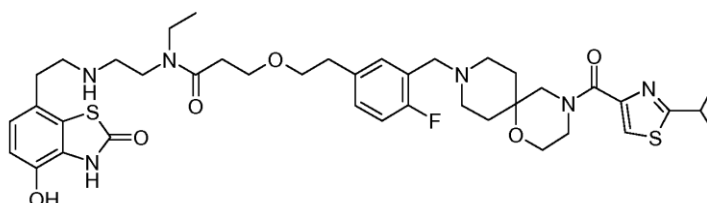
а) (9-(4-Флуор-3-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



Розчин 2-(5-(бромметил)-2-флуорфеніл)етанолу [ароматична проміжна сполука 2] (5,17 г) в етанолі (20 мл) по краплям додавали до суспензії (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону трифлуорацетату [приклад 1, стадія b] (9,4 г) та карбонату калію (6,75 г) в етанолі (75 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом ночі. Суміш фільтрували, фільтрувальний корж промивали етанолом (50 мл), фільтрат та промивні об'єднували і випаровували. Залишок розподіляли між водою (100 мл) та етилацетатом (250 мл). Фази розділяли та органічну фазу промивали сольовим розчином (100 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи як розчинник суміш 95:5 етилацетат:триетиламін, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 7,9 г.  $m/z$  462 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (XIAT).

Приклад 44

*N*-Етил-3-(4-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропан амід



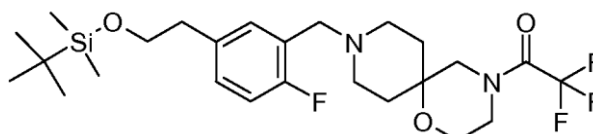
Одержували за способом з прикладу 1, стадія d, використовуючи (9-(2-флуор-5-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон (0,19 г)

г) замість (9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону на стадії d. Вихід 0,12 г.  $m/z$  797  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,44 - 7,32 (м, 2H), 7,21 - 7,14 (м, 1H), 6,85 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6,74 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,76 - 3,50 (м, 12H), 3,41 - 3,28 (м, 3H), 3,20 - 3,00 (м, 8H), 2,88 - 2,77 (м, 4H), 2,59 - 2,52 (м, 2H), 2,07 - 1,96 (м, 2H), 1,81 - 1,70 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H), 1,13 - 1,05 (м, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

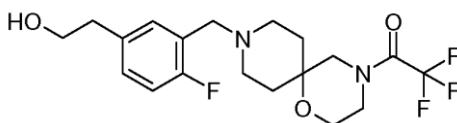
(9-(2-Флуор-5-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

а) 1-(9-(5-(2-(Трет-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорбензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)-2,2,2-трифлуоретанон



Метансульфонілхлорид (1,3 мл) в ДХМ (20 мл) по краплям додавали при 0°C до розчину (5-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорфеніл)метанолу [ароматична проміжна сполука 3] (4,66 г) та триетиламіну (2,5 мл) в ДХМ (100 мл). Суміш струшували при 0°C протягом 1 години та потім промивали водою. Органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Одержану в результаті проміжну сполуку (5,9 г) додавали порціями протягом 30 хвилин при 20°C до розчину 2,2,2-трифлуор-1-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)етанону трифлуорацетату [приклад 9, стадія а] (6 г) та триетиламіну (9,1 мл) в ацетонітрилі (130 мл), що струшували. Реакційну суміш струшували протягом 4 годин при 20°C. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 8,5 г.  $m/z$  519 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ХІАТ).

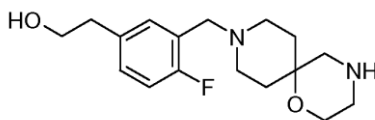
б) 2,2,2-Трифлуор-1-(9-(2-флуор-5-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)етанон



ТБАФ (1 М в ТГФ, 16,4 мл) додавали до розчину 1-(9-(5-(2-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)етил)-2-флуорбензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)-2,2,2-трифлуоретанону [приклад 44, стадія а] (8,5 г) в ТГФ (100 мл), та одержаному в результаті розчину давали стояти при 20°C протягом 18 годин. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 2% метанол в дихлорметані, що містить 1% триетиламін, як розчинник. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 4,2 г.

$m/z$  405 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ХІАТ).

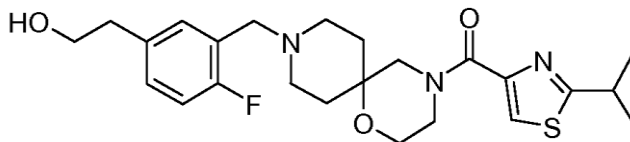
с) 2-(3-(1-Окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)-4-флуорфеніл)етанол



Розчин натрію карбонату (1,4 г) у воді (40 мл) додавали до розчину 2,2,2-трифлуор-1-(9-(2-флуор-5-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)етанону [приклад 44, стадія б] (4,2 г) в ацетонітрилі (40 мл). Реакційну суміш струшували при 20°C протягом 20 годин. Ацетонітрил видаляли при зниженому тиску та водний розчин, що залишився, екстрагували ДХМ (х 9). Об'єднані ДХМ екстракти сушили, фільтрували та розчинник видаляли при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 2,7 г.

$m/z$  309 ( $M+H$ )<sup>+</sup> (ХІАТ).

д) (9-(2-Флуор-5-(2-гідроксіетил)бензил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



НАТУ (1,1 г) додавали однією порцією до охолодженого розчину 2-(3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)-4-флуорфеніл)етанолу [приклад 44, стадія с] (0,7 г), та 2-ізопропілтіазол-4-карбонової кислоти (0,39 г), та триетиламіну (0,95 мл) в ДМФ (15 мл). Реакційну суміш струшували при 20°C протягом 1 години та далі розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічний шар промивали сольовим розчином (х 2), сушили, фільтрували та розчинник видаляли при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 3% метанол в етилацетаті, що містить 1%

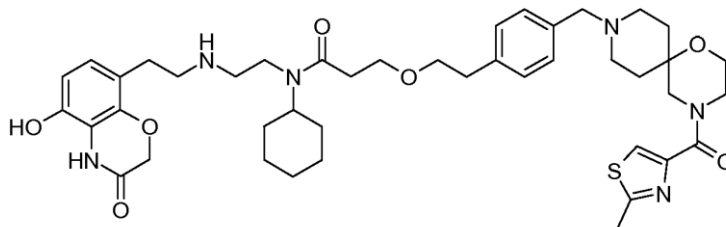
триетиламіну, як розчинник. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,61 г.

$m/z$  462 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

Наступні сполуки одержували з відповідних ароматичних проміжних сполук, карбонових кислот та амінів, використовуючи способи аналогічні до всіх тих, що описані вище.

Приклад 45

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(4-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

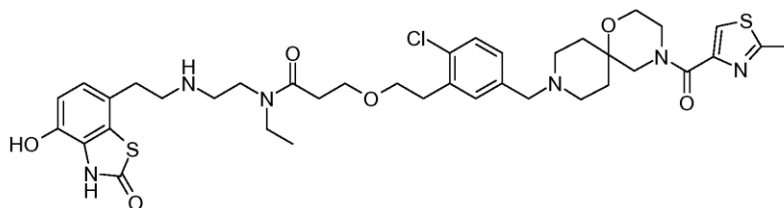


$m/z$  803 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,40 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,41 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 7,30 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,73 - 3,56 (м, 12H), 3,50 - 3,43 (м, 2H), 3,23 - 2,96 (м, 8H), 2,85 - 2,79 (м, 4H), 2,67 (с, 2H), 2,60 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 2,10 - 1,92 (м, 2H), 1,81 - 1,55 (м, 6H), 1,49 - 1,23 (м, 5H), 1,13 - 1,03 (м, 1H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 46

3-(2-Хлор-5-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

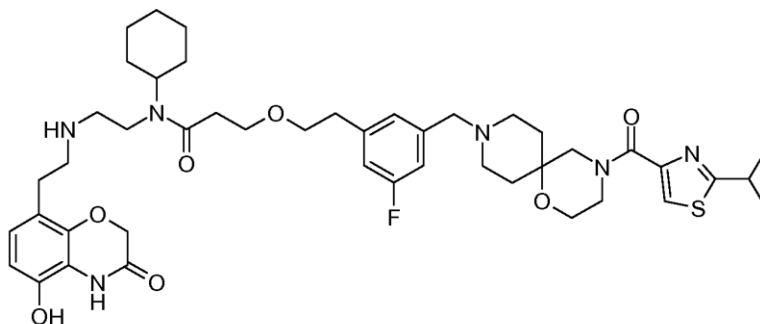


$m/z$  785 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,89 (с, 1H), 7,52 - 7,42 (м, 2H), 7,35 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,85 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,20 (ш с, 2H), 3,78 - 3,58 (м, 10H), 3,53 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,44 - 3,21 (м, 6H), 3,16 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 3,10 (т, J = 6,2 Гц, 2H), 2,95 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 8,0 Гц, 2H), 2,67 (с, 3H), 2,56 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,06 - 1,91 (м, 2H), 1,84 - 1,66 (м, 2H), 1,09 (т, J = 6,9 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 47

*N*-Циклогексил-3-(3-флуор-5-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4] оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

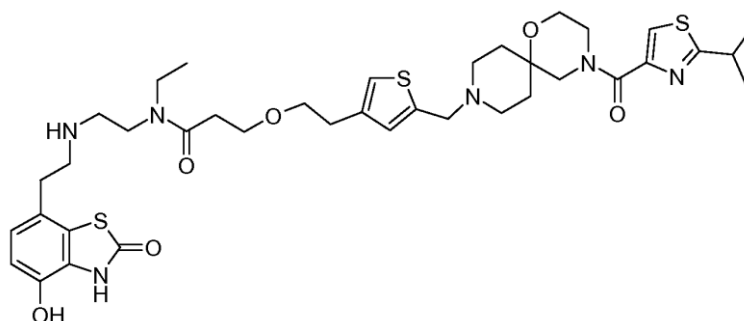


m/z 849 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,35 (с, 1H), 8,40 (с, 1H), 7,93 (с, 1H), 7,19 7,09 (м, 3H), 6,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,73 - 3,62 (м, 11H), 3,48 - 3,43 (м, 2H), 3,33 - 3,27 (м, 1H), 3,13 - 2,97 (м, 8H), 2,86 - 2,80 (м, 4H), 2,61 - 2,56 (м, 2H), 2,04 - 1,94 (м, 2H), 1,79 - 1,71 (м, 4H), 1,65 - 1,57 (м, 3H), 1,48 - 1,38 (м, 2H), 1,38 - 1,26 (м, 8H), 1,12 - 1,06 (м, 1H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 48

*N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(5-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)тіофен-3-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат

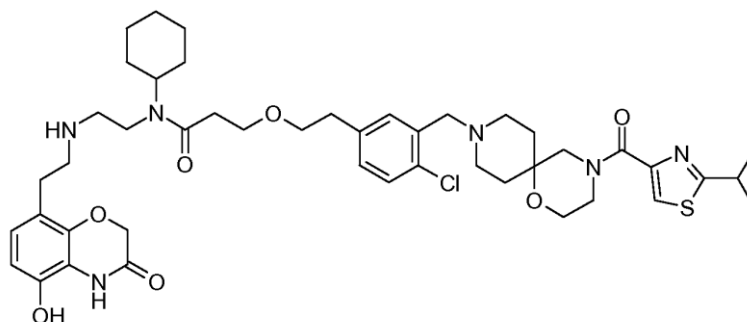


m/z 785 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,94 (с, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,13 (с, 1H), 6,84 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 4,50-4,38 (м, 2H), 3,78-3,50 (м, 12H), 3,40-3,25 (м, 3H), 3,25-2,95 (м, 8H), 2,90-2,78 (м, 4H), 2,60-2,55 (м, 2H), 2,11-1,95 (м, 2H), 1,82-1,62 (м, 2H), 1,35 (д, J=6,8 Гц, 6H), 1,09 (т, J= 7,2 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 49

3-(4-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

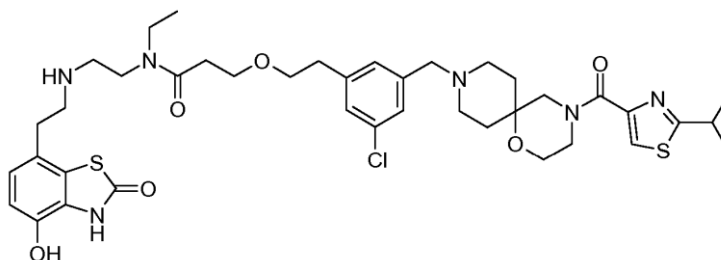


m/z 865 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,34 (с, 1H), 8,59 (с, 2H), 7,93 (с, 1H), 7,53 (с, 1H), 7,42 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 7,33 - 7,29 (м, 1H), 6,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,73 - 3,61 (м, 1H), 3,49 - 3,44 (м, 2H), 3,34 - 3,26 (м, 1H), 3,19 - 3,06 (м, 6H), 3,03 - 2,98 (м, 2H), 2,85 - 2,78 (м, 4H), 2,60 - 2,55 (м, 2H), 2,04 - 1,97 (м, 2H), 1,84 - 1,72 (м, 4H), 1,65 - 1,57 (м, 3H), 1,48 - 1,39 (м, 2H), 1,36 - 1,26 (м, 8H), 1,13 - 1,03 (м, 1H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 50

3-(3-Хлор-5-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

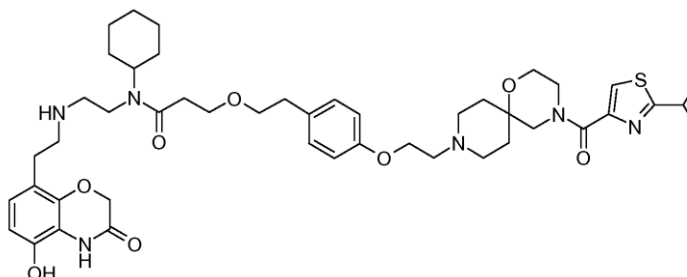


m/z 813 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,93 (с, 1H), 7,42 (с, 1H), 7,36 (с, 1H), 7,32 (с, 1H), 6,85 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,75 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,24 (с, 2H), 3,73 - 3,61 (м, 10H), 3,54 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 3,35 - 3,27 (м, 3H), 3,19 - 3,03 (м, 8H), 2,87 - 2,80 (м, 4H), 2,55 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,06 - 1,99 (м, 2H), 1,82 - 1,73 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,12 - 1,06 (м, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 51

10 *N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)-3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

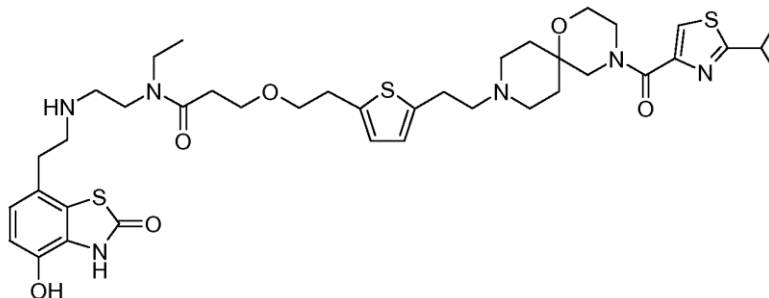


m/z 861 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,34 (с, 1H), 8,52 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,15 (д, J = 7,9 Гц, 2H), 6,89 (д, J = 7,0 Гц, 2H), 6,66 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 7,9 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,30 (с, 2H), 3,77 - 3,64 (м, 9H), 3,62 - 3,56 (м, 2H), 3,52 - 3,45 (м, 4H), 3,41 - 3,29 (м, 3H), 3,25 - 3,17 (м, 2H), 3,15 - 3,09 (м, 2H), 3,04 - 2,99 (м, 2H), 2,87 - 2,81 (м, 2H), 2,78 - 2,72 (м, 2H), 2,63 - 2,56 (м, 2H), 2,09 - 2,02 (м, 2H), 1,89 - 1,71 (м, 4H), 1,68 - 1,57 (м, 3H), 1,49 - 1,40 (м, 2H), 1,39 - 1,28 (м, 8H), 1,14 - 1,05 (м, 1H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 52

25 *N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етил)аміно)етил)-3-(2-(5-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат

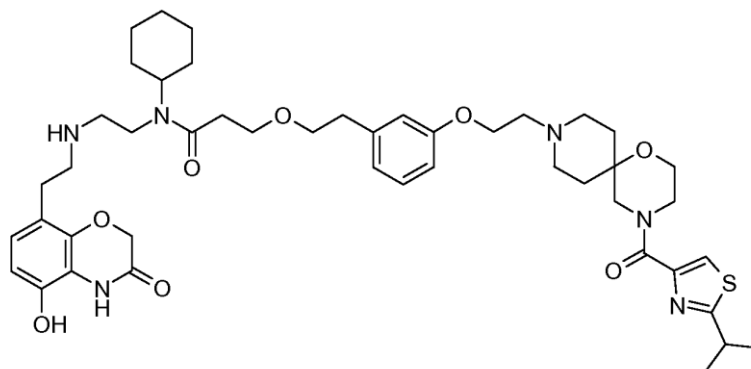


m/z 799 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 11,26 (с, 1H), 8,70 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 6,90 - 6,83 (м, 1H), 6,80 - 6,69 (м, 3H), 3,76 - 3,64 (м, 8H), 3,63 - 3,50 (м, 4H), 3,44 - 3,27 (м, 7H), 3,23 - 3,07 (м, 8H), 2,98 - 2,92 (м, 2H), 2,89 - 2,82 (м, 2H), 2,62 - 2,56 (м, 2H), 2,10 - 2,00 (м, 2H), 1,87 - 1,74 (м, 2H), 1,36 (д, J = 6,6 Гц, 6H), 1,15 - 1,06 (м, 3H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 53

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



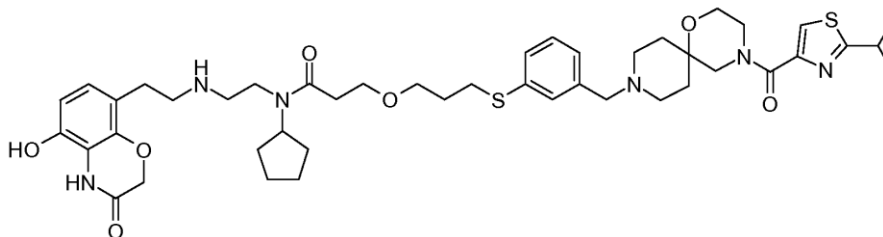
5

$m/z$  861  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,42 - 9,37 (м, 1H), 8,50 - 8,41 (м, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,24 - 7,18 (м, 1H), 6,88 - 6,80 (м, 3H), 6,66 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,49 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,54 - 4,52 (м, 2H), 4,35 - 4,30 (м, 2H), 3,74 - 3,59 (м, 11H), 3,54 - 3,17 (м, 10H), 3,13 - 3,08 (м, 2H), 3,03 - 2,98 (м, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 4H), 2,62 - 2,57 (м, 2H), 2,12 - 2,01 (м, 2H), 1,88 - 1,72 (м, 4H), 1,67 - 1,55 (м, 3H), 1,49 - 1,25 (м, 10H), 1,13 - 1,02 (м, 1H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 54

*N*-Циклопентил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенілтіо)пропокси)пропанамід дитрифлуорацетат



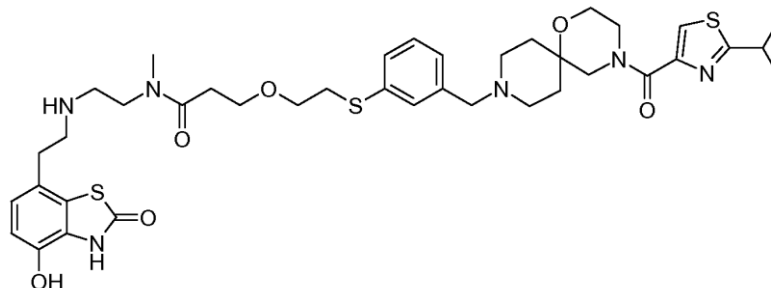
$m/z$  863  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,45 (с, 1H), 7,41 - 7,33 (м, 2H), 7,32 - 7,25 (м, 1H), 6,66 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,48 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,30 - 4,15 (м, 3H), 3,75 - 3,58 (м, 8H), 3,53 - 3,23 (м, 7H), 3,17 - 2,93 (м, 8H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,62 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 2,10 - 1,91 (м, 2H), 1,81 (квінтет,  $J = 6,6$  Гц, 2H), 1,74 - 1,60 (м, 6H), 1,60 - 1,39 (м, 4H), 1,35 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 55

*N*-(2-(2-(4-Гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(3-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенілтіо)етокси)-*N*-метилпропанамід дитрифлуорацетат

30

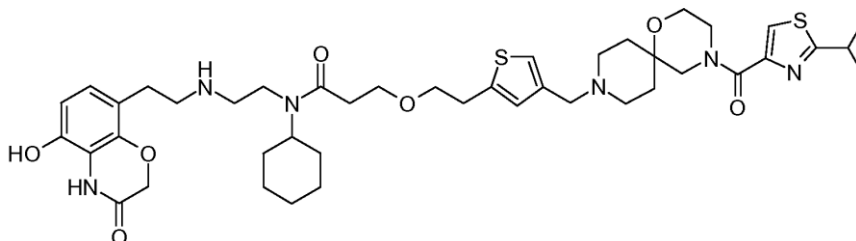


$m/z$  797  $M^+$  (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,94 (с, 1H), 7,48 (с, 1H), 7,43 - 7,34 (м, 2H), 7,32 - 7,26 (м, 1H), 6,84 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,74 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,23 (с, 2H), 3,73 - 3,60 (м, 10H), 3,57 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 3,54 - 3,23 (м, 3H), 3,22 - 2,88 (м, 11H), 2,88 - 2,79 (м, 2H), 2,57 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,10 - 1,92 (м, 2H), 1,83 - 1,62 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 6H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 56

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(4-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)тіофен-2-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат

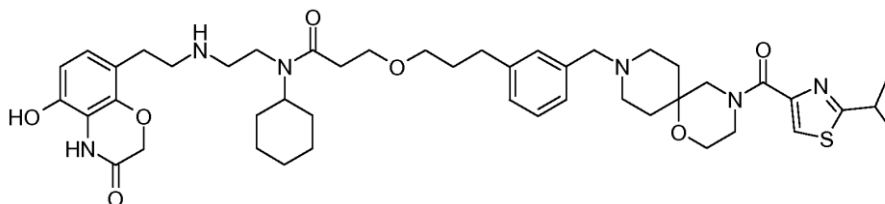


*m/z* 837 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,42 - 9,33 (м, 1H), 8,66 (с, 1H), 7,96 (д, J = 2,3 Гц, 1H), 7,49 (с, 1H), 6,99 (с, 1H), 6,69 (д, J = 8,4 Гц, 1H), 6,52 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,61 - 4,54 (м, 2H), 4,33 - 4,22 (м, 2H), 3,82 - 3,00 (м, 24H), 2,92 - 2,83 (м, 2H), 2,70 - 2,62 (м, 2H), 2,16 - 2,00 (м, 2H), 1,88 - 1,61 (м, 6H), 1,54 - 1,31 (м, 11H), 1,18 - 1,09 (м, 1H). Три протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 57

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)феніл)пропокси)пропанамід дитрифлуорацетат

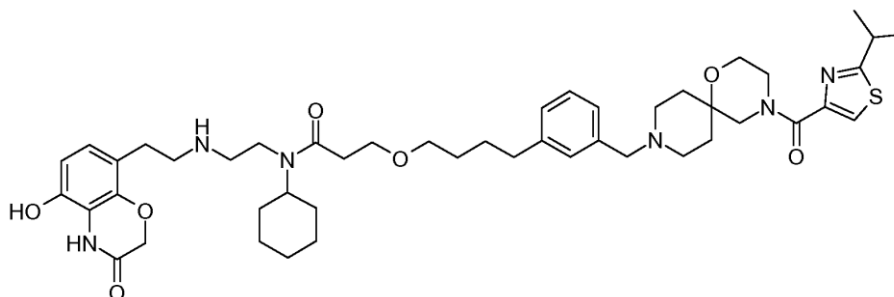


*m/z* 845 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) δ 7,91 (с, 1H), 7,40 - 7,27 (м, 4H), 6,70 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,59 - 4,53 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,90 - 3,07 (м, 20H), 2,88 (с, 2H), 2,73 - 2,65 (м, 4H), 2,25 - 2,18 (м, 2H), 1,90 - 1,62 (м, 10H), 1,54 - 1,33 (м, 10H), 1,16 (т, J = 7,0 Гц, 2H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 58

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(4-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)феніл)бутоксипропанамід дитрифлуорацетат

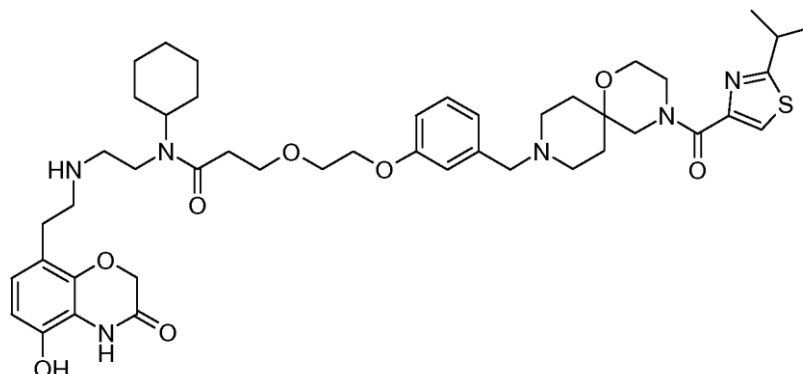


*m/z* 859 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,90 (с, 1H), 7,39 - 7,25 (м, 4H), 6,71 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 6,48 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,61 - 4,55 (м, 2H), 4,27 (с, 2H), 3,91 - 3,05 (м, 20H), 2,88 (с, 2H), 2,69 - 2,62 (м, 4H), 2,26 - 2,18 (м, 2H), 1,85 - 1,10 (м, 24H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 59

- 5 *N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенокси)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат



10

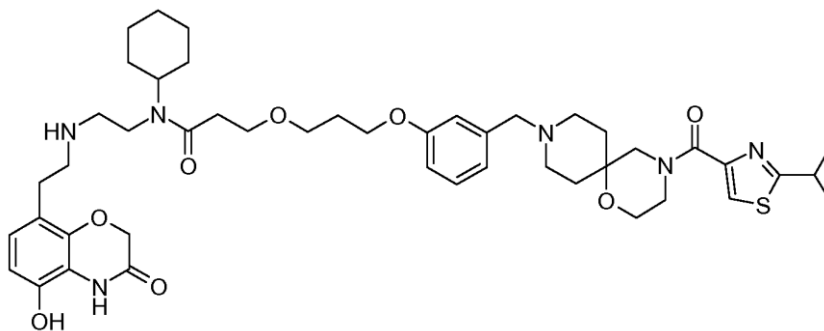
$m/z$  847  $\text{M}^+$  (MultiMode+).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО,  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,37 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,33 (т,  $J = 7,9$  Гц, 1H), 7,11 (с, 1H), 7,07 (д,  $J = 7,4$  Гц, 1H), 7,01 - 6,97 (м, 1H), 6,66 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,49 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,25 (с, 2H), 4,10 (т,  $J = 4,7$  Гц, 2H), 3,76 - 3,62 (м, 11H), 3,47 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 3,34 - 3,26 (м, 1H), 3,21 - 2,98 (м, 8H), 2,82 (т,  $J = 7,7$  Гц, 2H), 2,63 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 2,08 - 1,97 (м, 2H), 1,83 - 1,54 (м, 7H), 1,49 - 1,37 (м, 2H), 1,36 - 1,23 (м, 8H), 1,13 - 1,04 (м, 1H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

15

Приклад 60

- 20 *N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенокси)пропокси)пропанамід дитрифлуорацетат



25

$m/z$  861  $\text{M}^+$  (MultiMode+).

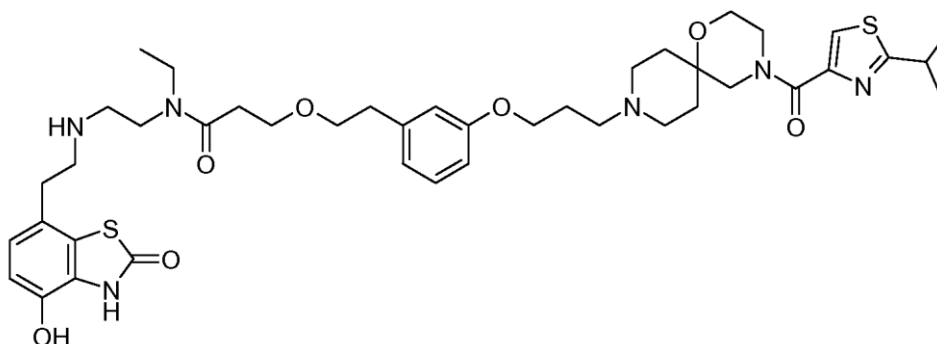
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО,  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  9,37 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,33 (т,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 7,10 (с, 1H), 7,06 (д,  $J = 8,1$  Гц, 1H), 7,01 - 6,96 (м, 1H), 6,66 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,49 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,26 (с, 2H), 4,05 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,73 - 3,61 (м, 9H), 3,54 (т,  $J = 6,4$  Гц, 2H), 3,48 (т,  $J = 7,3$  Гц, 2H), 3,34 - 3,26 (м, 1H), 3,22 - 2,98 (м, 8H), 2,84 (д,  $J = 8,2$  Гц, 2H), 2,61 (с, 2H), 2,08 - 1,99 (м, 2H), 1,98 - 1,89 (м, 2H), 1,85 - 1,55 (м, 7H), 1,50 - 1,38 (м, 2H), 1,37 - 1,25 (м, 8H), 1,12 - 1,04 (м, 1H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

30

Приклад 61

- 35 *N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(3-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)пропокси)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат



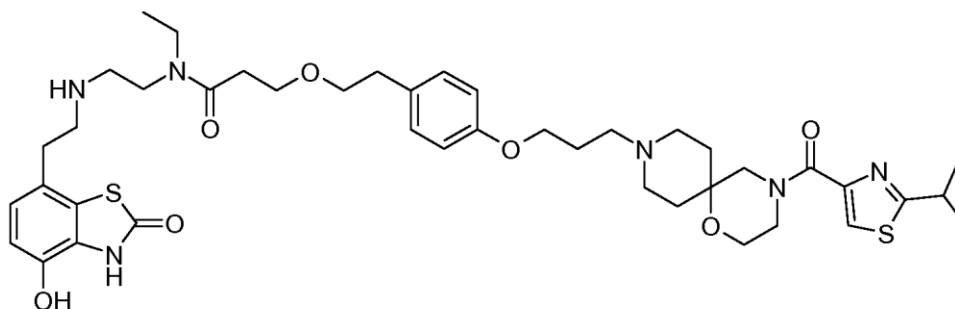


m/z 823 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

5 1H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 11,36 - 11,28 (м, 1H), 8,56 - 8,51 (м, 1H), 7,97 (с, 1H), 7,20 - 7,15 (м, 1H), 6,87 - 6,73 (м, 5H), 4,04 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 3,74 - 3,51 (м, 14H), 3,39 - 3,01 (м, 14H), 2,87 - 2,73 (м, 4H), 2,56 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,17 - 2,03 (м, 3H), 1,82 - 1,69 (м, 1H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,13 - 1,05 (м, 3H). Два протона, що в обміні, не спостерігалися.

### Приклад 62

10 *N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(4-(3-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)пропокси)фенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

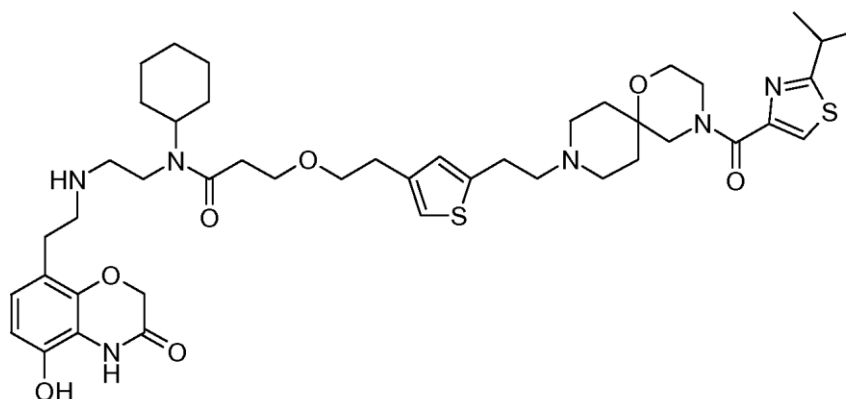


15 m/z 823 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,91 (с, 1H), 7,08 (д, J = 8,5 Гц, 2H), 6,78 (д, J = 8,5 Гц, 3H), 6,67 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 3,94 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 3,70 - 3,58 (м, 8H), 3,54 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,40 (кв, J = 6,9 Гц, 2H), 3,34 - 3,22 (м, 5H), 2,80 - 2,24 (м, 14H), 1,86 - 1,74 (м, 2H), 1,73 - 1,63 (м, 2H), 1,58 - 1,48 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H), 1,09 (т, J = 6,9 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

### Приклад 63

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(5-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-3-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат

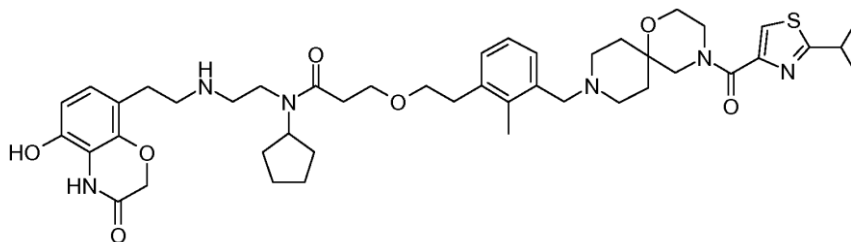


m/z 851 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (500 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,33 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,00 (с, 1H), 6,82 (с, 1H), 6,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 3,76 - 3,65 (м, 9H), 3,59 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,48 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 3,41 - 3,28 (м, 5H), 3,22 - 3,09 (м, 6H), 3,01 (т, J = 7,2 Гц, 2H), 2,83 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,74 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,60 (т, J = 6,1 Гц, 2H), 2,10 - 2,01 (м, 2H), 1,86 - 1,73 (м, 4H), 1,68 - 1,58 (м, 3H), 1,50 - 1,40 (м, 2H), 1,39 - 1,28 (м, 8H), 1,14 - 1,05 (м, 1H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 64

N-Циклопентил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-2-метилфенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

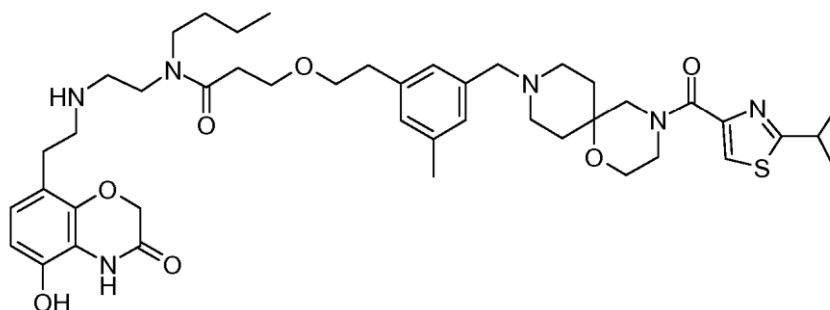


m/z 831 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,31 (д, J = 6,7 Гц, 1H), 7,25 (д, J = 7,2 Гц, 1H), 7,17 (т, J = 7,5 Гц, 1H), 6,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,39 - 4,15 (м, 3H), 3,71 (с, 4H), 3,70 - 3,62 (м, 4H), 3,60 (т, J = 7,0 Гц, 2H), 3,47 - 3,37 (м, 3H), 3,36 - 3,20 (м, 4H), 3,11 (т, J = 7,4 Гц, 2H), 3,03 (т, J = 6,9 Гц, 2H), 2,90 - 2,78 (м, 4H), 2,62 (т, J = 6,7 Гц, 2H), 2,32 (с, 3H), 2,09 - 1,91 (м, 2H), 1,86 - 1,75 (м, 2H), 1,74 - 1,62 (м, 4H), 1,60 - 1,41 (м, 4H), 1,35 (д, J = 6,7 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 65

N-Бутил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-5-метилфенетокси)пропанамід дитрифлуорацетат

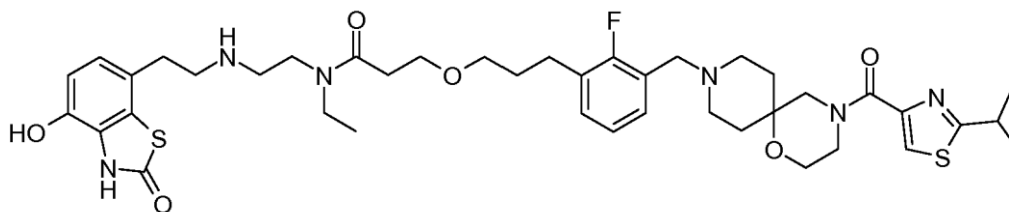


m/z 819 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,16 - 7,11 (м, 3H), 6,66 (д, J = 8,5 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,21 (с, 2H), 3,74 - 3,02 (м, 23H), 2,86 - 2,76 (м, 4H), 2,58 - 2,52 (м, 2H), 2,31 (с, 3H), 2,11 - 1,97 (м, 2H), 1,77 - 1,60 (м, 2H), 1,54 - 1,43 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,5 Гц, 6H), 1,32 - 1,25 (м, 2H), 0,90 (т, J = 7,3 Гц, 3H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 66

N-Етил-3-(3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)феніл)пропокси)-N-(2-(2-(4-гідрокси-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

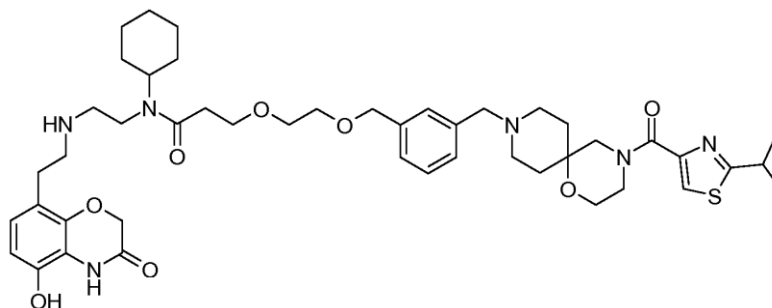


$m/z$  811  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,91 (с, 1H), 7,44 - 7,33 (м, 2H), 7,20 (с, 1H), 6,88 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,73 (д,  $J = 8,5$  Гц, 1H), 4,39 - 4,33 (м, 2H), 3,91 - 3,18 (м, 23H), 2,92 - 2,86 (м, 2H), 2,75 (т,  $J = 7,6$  Гц, 2H), 2,67 (т,  $J = 6,0$  Гц, 2H), 2,27 - 2,17 (м, 2H), 1,89 - 1,68 (м, 4H), 1,38 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 1,21 (т,  $J = 7,0$  Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 67

*N*-Циклогексил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)бензилокси)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат

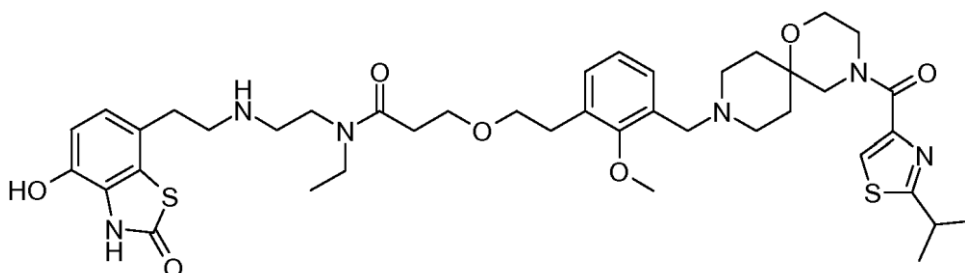


$m/z$  861  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,40 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,48 - 7,35 (м, 4H), 6,71 - 6,63 (м, 1H), 6,53 - 6,45 (м, 1H), 4,58 - 4,49 (м, 4H), 4,35 - 4,27 (м, 2H), 3,76 - 3,63 (м, 8H), 3,62 - 2,94 (м, 20H), 2,87 - 2,75 (м, 2H), 2,68 - 2,56 (м, 2H), 2,05 - 1,97 (м, 2H), 1,80 - 1,54 (м, 4H), 1,49 - 0,99 (м, 4H), 1,35 (д,  $J = 7,2$  Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 68

*N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[*d*]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-2-метоксибензилокси)пропанамід дитрифлуорацетат

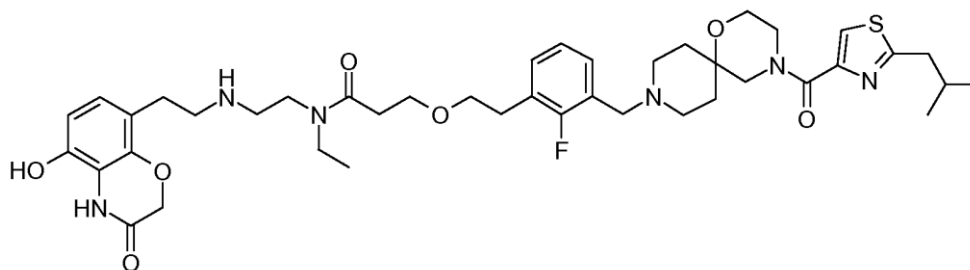


$m/z$  809  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,94 (с, 1H), 7,40 - 7,34 (м, 2H), 7,18 - 7,12 (м, 1H), 6,88 - 6,82 (м, 1H), 6,77 - 6,72 (м, 1H), 4,29 - 4,23 (м, 2H), 3,79 - 3,06 (м, 24H), 2,91 - 2,79 (м, 4H), 2,64 - 2,53 (м, 4H), 2,09 - 1,95 (м, 2H), 1,83 - 1,64 (м, 2H), 1,38 - 1,31 (м, 6H), 1,14 - 1,03 (м, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 69

*N*-Етил-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізобутилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

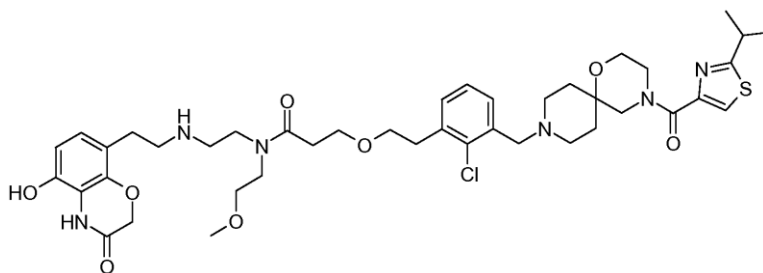


$m/z$  809  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,40 (с, 1H), 7,98 - 7,90 (м, 1H), 7,49 - 7,37 (м, 2H), 7,26 - 7,14 (м, 1H), 6,71 - 6,61 (м, 1H), 6,53 - 6,44 (м, 1H), 4,57 - 4,49 (м, 2H), 4,32 (с, 2H), 3,82 - 3,45 (м, 12H), 3,38 - 3,27 (м, 2H), 3,26 - 3,16 (м, 2H), 3,16 - 3,02 (м, 6H), 2,93 - 2,77 (м, 6H), 2,59 - 2,49 (м, 2H), 2,12 - 1,95 (м, 3H), 1,85 - 1,68 (м, 2H), 1,15 - 1,00 (м, 3H), 1,00 - 0,89 (м, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 70

3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-*N*-(2-метоксіетил)пропанамід дитрифлуорацетат



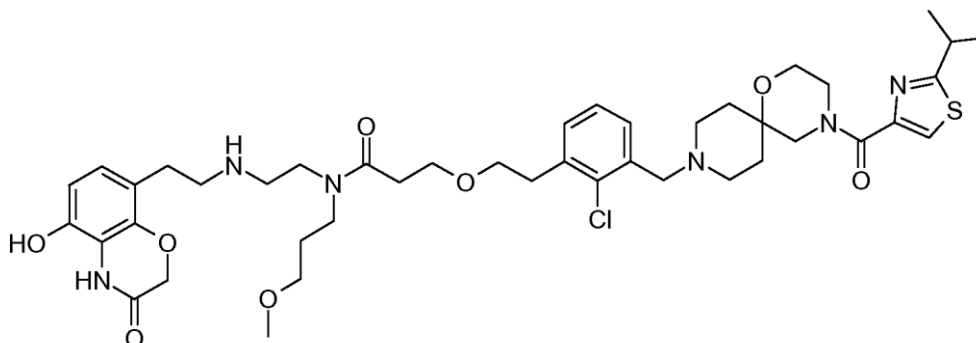
$m/z$  841  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,96 (с, 1H), 7,57 - 7,52 (м, 2H), 7,45 - 7,40 (м, 1H), 6,75 (д,  $J = 8,4$  Гц, 1H), 6,52 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,59 - 4,54 (м, 2H), 3,97 - 3,30 (м, 24H), 3,25 - 3,19 (м, 4H), 3,12 (т,  $J = 6,8$  Гц, 2H), 2,93 (т,  $J = 7,2$  Гц, 2H), 2,71 (т,  $J = 6,1$  Гц, 2H), 2,32 - 2,25 (м, 2H), 1,87 - 1,77 (м, 2H), 1,43 (д,  $J = 6,3$  Гц, 6H).

П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 71

3-(2-Хлор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-*N*-(3-метоксіпропіл)пропанамід дитрифлуорацетат



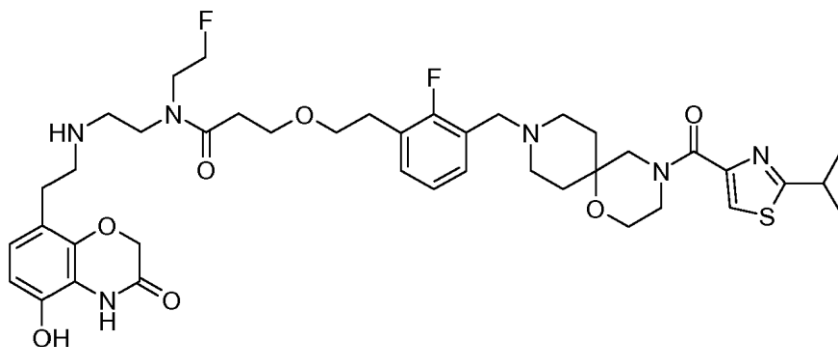
$m/z$  855  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (300 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,95 (с, 1H), 7,56 - 7,49 (м, 2H), 7,43 - 7,37 (м, 1H), 6,74 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 6,51 (д,  $J = 8,3$  Гц, 1H), 4,64 (с, 2H), 4,56 - 4,52 (м, 2H), 3,95 - 3,38 (м, 24H), 3,24 - 3,16 (м, 4H), 3,10 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,92 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,67 (т,  $J = 6,3$  Гц, 2H), 2,31 - 2,21 (м, 2H), 1,89 - 1,77 (м, 4H), 1,41 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

## Приклад 72

3-(2-Флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-флуоретил)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

5



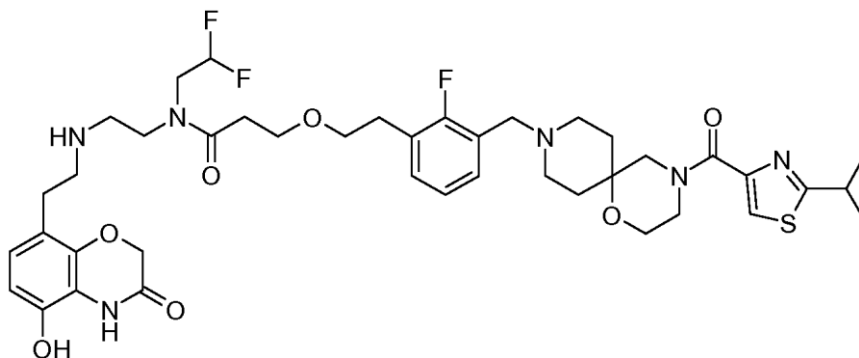
$m/z$  813  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,38 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,46 - 7,39 (м, 2H), 7,19 (т,  $J$  = 7,7 Гц, 1H), 6,66 (д,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 6,49 (д,  $J$  = 8,5 Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,47 (с, 1H), 4,33 (с, 2H), 3,73 - 3,57 (м, 14H), 3,35 - 3,26 (м, 1H), 3,25 - 3,18 (м, 2H), 3,15 - 3,06 (м, 6H), 2,89-2,81 (м, 4H), 2,58 (т,  $J$  = 6,5 Гц, 2H), 2,08 - 1,99 (м, 2H), 1,85 - 1,73 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

## Приклад 73

*N*-(2,2-Дифлуоретил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

15



20

$m/z$  831  $M^+$  (MultiMode+).

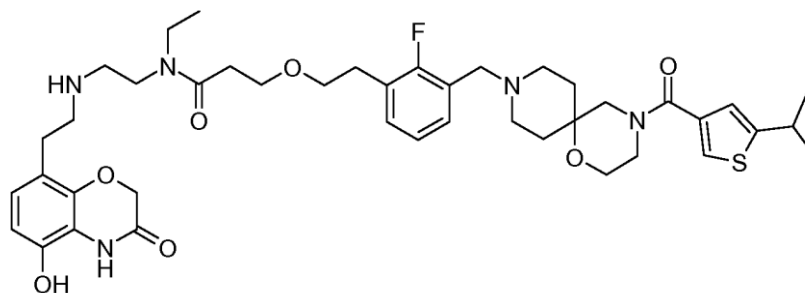
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,39 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,41 (т,  $J$  = 7,4 Гц, 2H), 7,19 (т,  $J$  = 7,6 Гц, 1H), 6,66 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д,  $J$  = 8,2 Гц, 1H), 6,35 - 5,92 (м, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,28 (с, 2H), 3,73 - 3,60 (м, 14H), 3,35 - 3,26 (м, 1H), 3,20 - 3,02 (м, 8H), 2,91 - 2,79 (м, 4H), 2,66 - 2,58 (м, 2H), 2,06 - 1,96 (м, 2H), 1,83 - 1,67 (м, 2H), 1,35 (д,  $J$  = 6,9 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

25

## Приклад 74

*N*-Етил-3-(2-флуор-3-((4-(5-ізопропілтіофен-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат

30

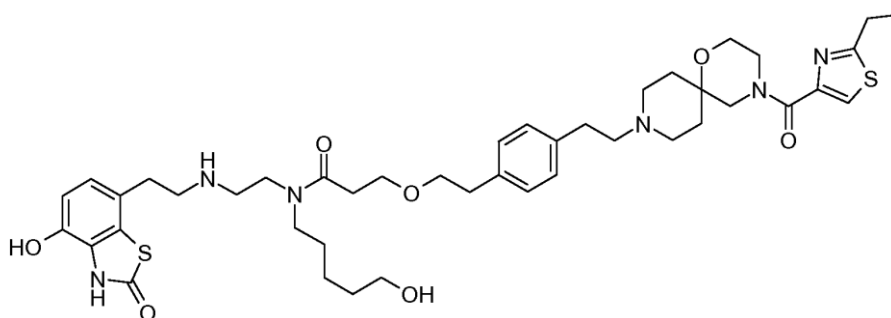


$m/z$  794  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7,49 - 7,43 (м, 2H), 7,42 - 7,36 (м, 1H), 7,25 - 7,18 (м, 1H), 6,91 (с, 1H), 6,74 - 6,68 (м, 1H), 6,50 - 6,45 (м, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,40 - 4,35 (м, 2H), 3,75 - 3,10 (м, 25H), 2,97 - 2,85 (м, 4H), 2,64 - 2,58 (м, 2H), 2,26 - 2,16 (м, 2H), 1,30 (д,  $J = 7,5$  Гц, 6H), 1,16 (т,  $J = 7,2$  Гц, 3H), П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 75

3-(4-(2-(4-(2-Етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)-  
N-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-N-(5-гідроксипентил)пропанамід диформіат

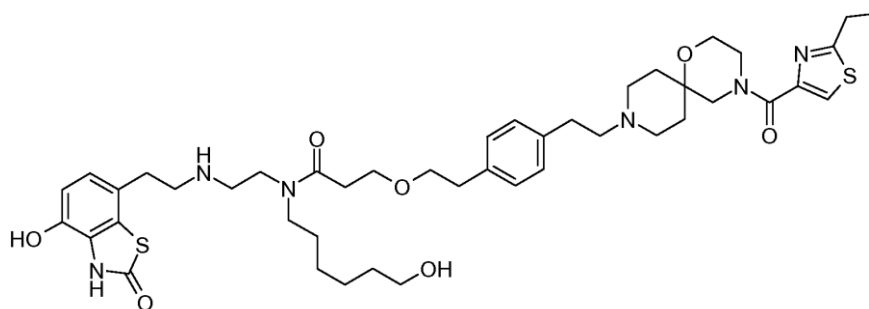


$m/z$  837  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  8,40 (с, 2H), 7,90 (с, 1H), 7,16 (с, 4H), 6,90 - 6,84 (м, 1H), 6,75 - 6,70 (м, 1H), 3,88 - 2,84 (м, 32H), 2,80 (т,  $J = 7,1$  Гц, 2H), 2,61 (т,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 2,20 - 2,10 (м, 2H), 1,88 - 1,69 (м, 2H), 1,64 - 1,48 (м, 4H), 1,41 - 1,29 (м, 5H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 76

3-(4-(2-(4-(2-Етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)-  
N-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-N-(6-гідроксигексил)пропанамід диформіат

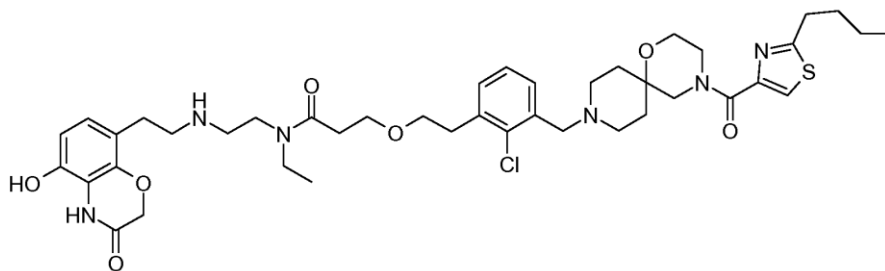


$m/z$  851  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $CD_3OD$ )  $\delta$  ,40 (с, 2H), 7,91 (с, 1H), 7,20 - 7,14 (м, 4H), 6,90 - 6,84 (м, 1H), 6,75 - 6,70 (м, 1H), 3,88 - 2,84 (м, 32H), 2,80 (т,  $J = 6,5$  Гц, 2H), 2,60 (т,  $J = 6,2$  Гц, 2H), 2,20 - 2,11 (м, 2H), 1,88 - 1,73 (м, 2H), 1,62 - 1,47 (м, 4H), 1,43 - 1,26 (м, 7H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

Приклад 77

3-(3-((4-(2-Бутилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-2-хлорфенетокси)-N-етил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід дитрифлуорацетат



5

m/z 825 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>3</sub>OD) 7,89 (с, 1H), 7,51 - 7,47 (м, 2H), 7,39 - 7,34 (м, 1H), 6,71 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 6,47 (д, J = 8,0 Гц, 1H), 4,60 (с, 2H), 4,56 - 4,50 (м, 2H), 3,85 - 2,98 (м, 26H), 2,89 (т, J = 7,1 Гц, 2H), 2,62 (т, J = 6,0 Гц, 2H), 2,28 - 2,17 (м, 2H), 1,83 - 1,69 (м, 4H), 1,44 - 1,36 (м, 2H), 1,16 (т, J = 7,4 Гц, 3H), 0,94 (т, J = 7,4 Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

Сполуки за прикладами 45 - 77 одержували, використовуючи наступні ароматичні проміжні сполуки, карбонові кислоти та аміни:

Номер прикладу	Ароматична проміжна сполука	Карбонова кислота	Амін
45	2-(4-(бромметил)фенил)-етанол [Примітка 1]	2-метилтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексанамін [Примітка 2]
46	Ароматична проміжна сполука 1	2-метилтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксietанамін [Примітка 3]
47	Ароматична проміжна сполука 4	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
48	Ароматична проміжна сполука 6	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксietанамін [Примітка 3]
49	Ароматична проміжна сполука 7	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
50	Ароматична проміжна сполука 8	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксietанамін [Примітка 3]
51	Ароматична проміжна сполука 12	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
52	Ароматична проміжна сполука 13	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксietанамін [Примітка 3]
53	Ароматична проміжна сполука 14	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
54	Ароматична проміжна сполука 15	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 6
55	Ароматична проміжна сполука 16	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-метил-2,2-диметоксietанамін
56	Ароматична проміжна сполука 17	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
57	Ароматична проміжна сполука 18	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
58	Ароматична проміжна сполука 19	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
59	3-(2-гідроксietоксі)бензальдегід [Примітка 4]	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексанамін [Примітка 2]
60	3-(3-гідроксипропоксі)бензальдегід [Примітка 5]	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксietил)циклогексан амін [Примітка 2]
61	2-(3-(3-бромпропоксі)фенил)етанол [Примітка 6]	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксietанамін [Примітка 3]

Номер прикладу	Ароматична проміжна сполука	Карбонова кислота	Амін
62	2-(4-(3- бромпропокси) фенил)етанол [Примітка 6]	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 3]
63	Ароматична проміжна сполука 20	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксіетил)циклогексан амін [Примітка 2]
64	Ароматична проміжна сполука 22	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 6
65	Ароматична проміжна сполука 23	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксіетил)бутан-1-амін [Примітка 7]
66	Ароматична проміжна сполука 24	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 3]
67	Ароматична проміжна сполука 25	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-(2,2-диметоксіетил)циклогексан амін [Примітка 2]
68	Ароматична проміжна сполука 26	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 3]
69	Ароматична проміжна сполука 5	карбонова кислота 4	N-етил-2,2- диметоксіетанамін [Примітка 3]
70	Ароматична проміжна сполука 11	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	2,2-диметоксі-N-(2-метоксіетил)етанамін [Примітка 8]
71	Ароматична проміжна сполука 11	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 9
72	Ароматична проміжна сполука 5	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 12
73	Ароматична проміжна сполука 5	2-ізопропілтіазол-4-карбонова кислота	Амін 13
74	Ароматична проміжна сполука 5	5-ізопропілтіофен-3-карбонова кислота	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 3]
75 [Примітка 9]	2-(4-(2-брометил)фенил)етанол [Примітка 10]	Карбонова кислота 1	Амін 10
76 [Примітка 9]	2-(4-(2-брометил)фенил)етанол [Примітка 10]	Карбонова кислота 1	Амін 11
77	Ароматична проміжна сполука 11	Карбонова кислота 5	N-етил-2,2-диметоксіетанамін [Примітка 3]

Примітка 1: Tet. Lett. 1987, 28(13), 1401.

Примітка 2: WO 2008075025.

Примітка 3: US 2707186.

5 Примітка 4: WO 9733202.

Примітка 5: Org. Proc. Res. Dev. 2007, 11(6), 1043.

Примітка 7: J. Am. Chem. Soc. 1949, 71(6), 2272.

Примітка 8: EP 1852434.

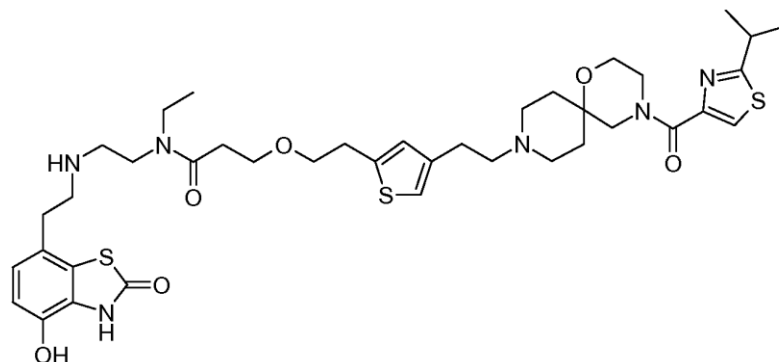
10 Примітка 9: Очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 30-70% метанол в 0,2% водному розчині мурашиної кислоти).

Примітка 10: Organometallics 2002, 21(20), 4217.

Приклад 78

15 N-Етил-N-(2-(2-(4-гідрокси-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат





Одержували за способом з прикладу 1, стадія е, використовуючи *трет*-бутил 3-(2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропаноат (0,84 г) замість *трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноату на стадія е.

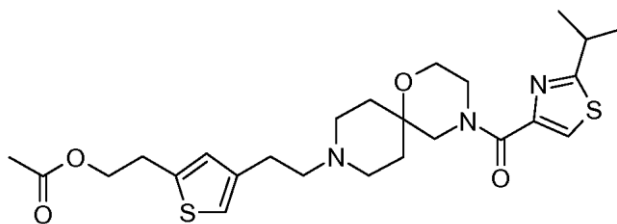
Вихід 0,18 г.

$m/z$  799 M+ (MultiMode+).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{D}_6$ -ДМСО,  $90^\circ\text{C}$ )  $\delta$  7,95 (с, 1H), 7,02 (с, 1H), 6,84 (д,  $J = 8,2$  Гц, 1H), 6,79 - 6,73 (м, 2H), 3,74 - 3,65 (м, 8H), 3,60 (т,  $J = 6,7$  Гц, 2H), 3,55 (т,  $J = 5,5$  Гц, 2H), 3,42 - 3,28 (м, 7H), 3,20 - 3,06 (м, 6H), 2,98 - 2,91 (м, 4H), 2,84 (т,  $J = 8,0$  Гц, 2H), 2,57 (т,  $J = 7,0$  Гц, 2H), 2,09 - 1,99 (м, 2H), 1,86 - 1,74 (м, 2H), 1,35 (д,  $J = 6,9$  Гц, 6H), 1,09 (т,  $J = 6,9$  Гц, 3H). П'ять протонів, що в обміні, не спостерігалися.

*Трет*-бутил 3-(2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропаноат, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

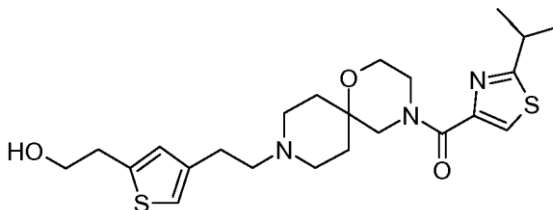
а) 2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етилацетат



Одержували за способом з прикладу 1, стадія с, використовуючи гідрогенхлоридну сіль (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанону [приклад 27, стадія а] (1 г) замість її трифлуорацетатної солі, та 2-(4-(2-(метилсульфонілокі)етил)тіофен-2-іл)етилацетат [ароматична проміжна сполука 21] (0,8 г) замість 4-(2-гідроксіетил)фенетилметансульфонату. Вихід 1 г.

$m/z$  506 (M+H) $^+$  (ХІАТ).

б) (9-(2-(5-(2-гідроксіетил)тіофен-3-іл)етил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон

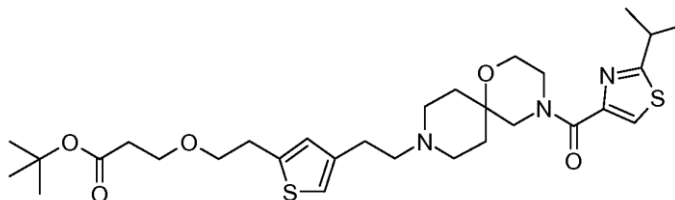


Водний розчин натрію гідроксиду (1М, 4,9 мл) додавали до розчину 2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етилацетату [приклад 78, стадія а] (1,0 г) в метанолі (20 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години при  $20^\circ\text{C}$ . Суміш розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином та

розділяли. Органічну фазу сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,92 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 7,91 (с, 1H), 6,86 (с, 1H), 6,70 (с, 1H), 4,39 (т, J = 5,3 Гц, 1H), 3,70 - 3,58 (м, 8H), 3,35 - 3,27 (м, 1H), 2,86 (т, J = 6,8 Гц, 2H), 2,63 (т, J = 7,7 Гц, 2H), 2,52 - 2,30 (м, 6H), 1,73 - 1,65 (м, 2H), 1,58 - 1,50 (м, 2H), 1,36 (д, J = 6,9 Гц, 6H).

с) Трет-бутил 3-(2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропаноат

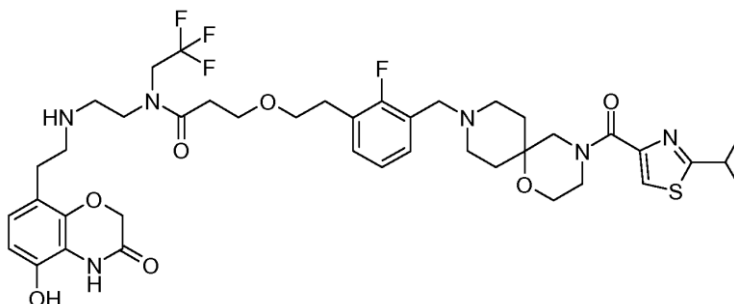


Бензилтриметиламонію гідроксид (40% у воді, 0,27 мл) додавали однією порцією до розчину (9-(2-(5-(2-гідроксіетил)тіофен-3-іл)етил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону [приклад 78, стадія b] (0,92 г) та трет-бутилакрилату (0,38 г) в толуолі (1 мл), що струшували. Одержану в результаті суміш енергійно струшували при 20°C протягом 4 годин. Додавали ацетонітрил (1 мл) та суміш струшували протягом 18 годин та потім очищували без підготовки. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 6% метанол в етилацетаті з 1% триетиламіном, як розчинник. Фракції, що містили продукт, випаровували насуху, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,84 г.

m/z 592 (M+H)<sup>+</sup> (XІАТ).

Приклад 79

N-Етил-N-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат



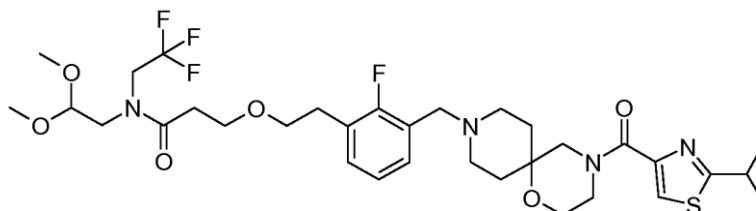
П-толуїлсульфонової кислоти моногідрат(0,33 г) додавали до розчину N-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2,2,2-трифлуоретил)пропанаміду (0,15 г) в ДХМ (3 мл) та одержану в результаті суміш струшували протягом 20 хв при кімнатній температурі. Розчин далі додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[b][l,4]оксазин-3(4H)-ону гідрогенхлориду [WO 2008075025] (0,078 г) та натрію бікарбонату (0,17 г) в суміші N-МП (2 мл) та води (0,2 мл), та одержаний в результаті мутний розчин енергійно струшували протягом 10 хв. Потім додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,14 г) та одержану в результаті суміш енергійно струшували протягом 4 годин. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (15 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (15 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали 10% сольовим розчином (2 x 15 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 20-55% метанол в 0,1% водному розчині ТФО). Фракції, що містили бажаний продукт, випаровували насуху, одержуючи продукт з домішками, який далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™, Градієнт: 10-40% ацетонітрил в 0,1% водному розчині мурашиної кислоти). Фракції, що містили бажаний продукт, обробляли трифлуороцтовою кислотою (20 мг) та потім випаровували насуху, одержуючи названу сполуку. Вихід 20 мг.

m/z 849 M<sup>+</sup> (MultiMode+).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, D<sub>6</sub>-ДМСО, 90°C) δ 9,39 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,45 - 7,37 (м, 2H), 7,21 - 7,15 (м, 1H), 6,66 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 6,49 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,52 (с, 2H), 4,31 - 4,15 (м, 4H), 3,75 - 3,61 (м, 12H), 3,35 - 3,25 (м, 1H), 3,20 - 3,01 (м, 8H), 2,91 - 2,79 (м, 4H), 2,69 - 2,62 (м, 2H), 2,07 - 1,96 (м, 2H), 1,84 - 1,69 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,9 Гц, 6H). Чотири протона, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2,2,2-трифлуоретил)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

а) *N*-(2,2-Диметоксіетил)-3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(2,2,2-трифлуоретил)пропанамід

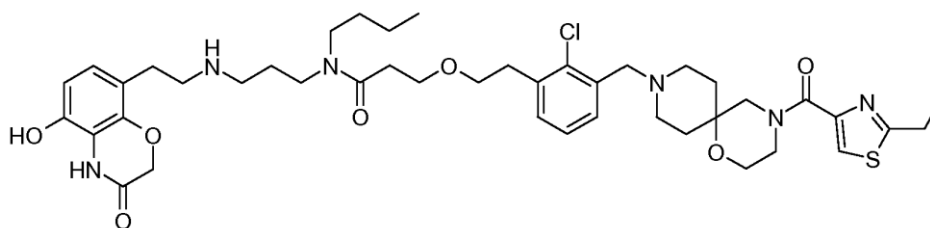


НАТУ (0,30 г) додавали однією порцією до охолодженого розчину (крижана баня) 3-(2-флуор-3-((4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанової кислоти [приклад 7, стадія d] (0,32 г), та *N*-(2,2-диметоксіетил)-2,2,2-трифлуоретанаміну [Амін 14] (0,17 г), та триетиламін (0,25 мл) в ДМФ (7 мл). Суміш струшували при 20°C протягом 3 днів, потім розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Органічну фазу промивали сольовим розчином (x 2), сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 5% метанол в етилацетаті з 1% триетиламіном як розчинник. Фракції, що містили продукт, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,15 г.

$m/z$  703 (M+H)<sup>+</sup> (ХІАТ).

Приклад 80

*N*-Етил-*N*-(2-(2-(4-гідроксі-2-оксо-2,3-дигідробензо[d]тіазол-7-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)тіофен-2-іл)етокси)пропанамід дитрифлуорацетат



Розчин піридину сульфуртриоксиду (0,20 г) в ДМСО (5 мл) по краплям додавали протягом 3 хвилин до розчину *N*-бутил-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(3-гідроксипропіл)пропанаміду (0,28 г) та триетиламіну (0,18 мл) в ДМСО (5 мл) та ДХМ (10 мл), що струшували при 0°C. Одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) та сольовим розчином (25 мл), органічний шар промивали сольовим розчином (2 x 25 мл), сушили, фільтрували та випаровували. Залишок розчиняли в метанолі (5 мл), додавали 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[b][l,4]оксазин-3(4H)-он гідрогенхлорид [WO 2008075025] (0,11 г), потім оцтову кислоту (0,025 мл), та суміш струшували протягом 15 хв. Далі додавали натрію ціаноборгідрид (0,04) та суміш струшували протягом ночі. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом (25 мл) та насиченим розчином натрію бікарбонату (25 мл). Органічну фазу відокремлювали, промивали 10% сольовим розчином (2 x 25 мл), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 97,25:2,5:0,25 до 92,3:7:0,7 ДХМ:метанол:'880' водний аміак. Фракції, що містили продукт, об'єднували та випаровували. Одержану в результаті смолу далі очищували препаративною ВЕРХ (Sunfire™,

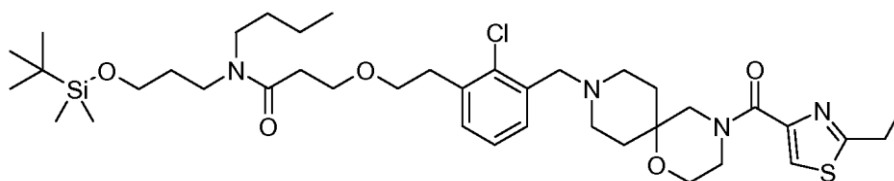
Градiєнт: 40-60% метанол в 0,2% водному розчинi ТФО). Фракції, що містили продукт, об'єднували, випаровували, азеотропно сушили з ацетонітрилом та розтирали з етером, одержуючи названу сполуку у вигляді білої твердої речовини. Вихід 0,10 г.

$m/z$  839  $M^+$  (MultiMode+).

$^1H$  ЯМР (500 МГц,  $D_6$ -ДМСО, 90°C)  $\delta$  9,35 (с, 1H), 8,71 - 8,45 (м, 2H), 7,92 (с, 1H), 7,59 - 7,52 (м, 1H), 7,49 - 7,41 (м, 1H), 7,37 - 7,30 (м, 1H), 6,71 - 6,64 (м, 1H), 6,53 - 6,45 (м, 1H), 4,49 (с, 2H), 4,42 (с, 2H), 3,78 - 3,61 (м, 10H), 3,39 - 2,80 (м, 18H), 2,58 - 2,53 (м, 2H), 2,11 - 1,98 (м, 2H), 1,92 - 1,77 (м, 4H), 1,55 - 1,43 (м, 2H), 1,38 - 1,23 (м, 5H), 0,97 - 0,84 (м, 3H). Два протони, що в обміні, не спостерігалися.

*N*-Бутил-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)-фенетокси)-*N*-(3-гідроксипропіл)пропанамід, що використовували як вихідну речовину, одержували наступним чином:

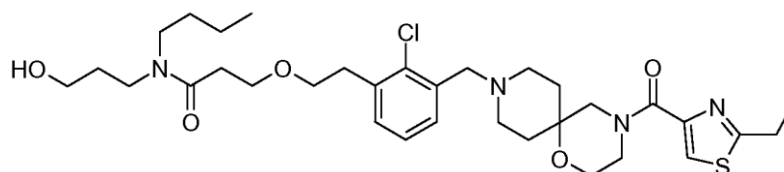
а) *N*-Бутил-*N*-(3-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)пропіл)-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід



Одержували за способом з прикладу 26, стадія f, використовуючи *N*-(3-(*трет*-бутилдиметил-силілокси)пропіл)бутан-1-амін [Амін 15] (0,17 г) замість *N*-етил-2,2-диметоксіетанаміну. Вихід 0,47 г.

$m/z$  763  $M^+$  (XIAT).

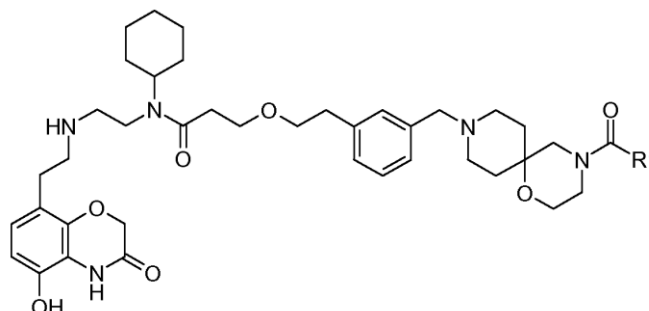
б) *N*-Бутил-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-*N*-(3-гідроксипропіл)пропанамід



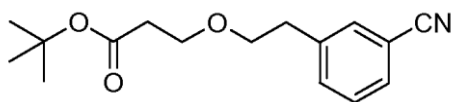
ТБАФ (1 М в ТГФ, 0,62 мл) додавали до розчину *N*-бутил-*N*-(3-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)-пропіл)-3-(2-хлор-3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанаміду [приклад 80, стадія а] (0,47 г) в ТГФ (10 мл) та суміш струшували протягом ночі. Розчинник випаровували та залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали градієнтом від 1 :1 :0,05 етилацетат:ізогексан:триетиламін до 95:5 етилацетат:триетиламін, одержуючи названу сполуку у вигляді прозорої олії. Вихід 0,40 г.

$m/z$  649  $M^+$  (XIAT).

Приклади 81-175

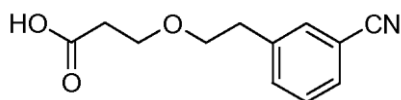


а) *Трет*-бутил 3-(3-ціанофенетокси)пропаноат



Одержували за способом з прикладу 1, стадія d, використовуючи 3-(2-гідроксіетил)бензонітрил [WO 2007069986] (4,3 г) замість (9-(4-(2-гідроксіетил)фенетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон. Очищували флеш-хроматографією на силікагелі, використовуючи 15% етилацетат в ізогексані як розчиннику. Вихід 7,0 г.  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,53 – 7,44 (м, 3H), 7,37 (т, J = 7,7 Гц, 1H), 3,67 (т, J = 6,3 Гц, 2H), 3,66 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,89 (т, J = 6,5 Гц, 2H), 2,46 (т, J = 6,4 Гц, 2H), 1,43 (с, 9H).

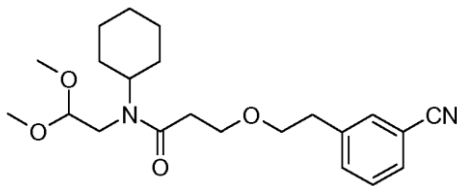
b) 3-(3-Ціанофенетокси)пропанова кислота



Одержували за способом з прикладу 1, стадія e, використовуючи *трет*-бутил 3-(3-ціанофенетокси)пропаноат [приклади 81-175, стадія a] (7,0 г) замість *трет*-бутил 3-(4-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етил)фенетокси)пропаноату. Після випарювання в вакуумі, залишок азеотропно сушили з толуолом (x 2), одержуючи названу сполуку. Вихід 2,8 г.

$m/z$  218 ( $\text{M}-\text{H}^-$ ) (ХІАТ).

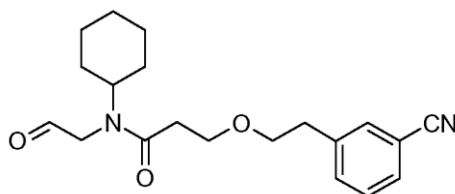
c) 3-(3-Ціанофенетокси)-N-циклогексил-N-(2,2-диметоксіетил)пропан амід



Безбарвний розчин 3-(3-ціанофенетокси)пропанової кислоти [приклади 81-175, стадія b] (5,55 г) в дихлорметані (110 мл) та *N,N*-диметилформамід (0,22 мл) обробляли оксалілхлоридом (2,7 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 1,75 години, потім концентрували в вакуумі. Одержану в результаті олію розчиняли знову в дихлорметані (50 мл) та додавали по краплям протягом 1 години до охолодженого на кризі розчину *N*-(1,2-диметоксіетил)циклогексанаміну [WO 2008075025] (5,68 г) та основи Хуніга (8,85 мл) в дихлорметан (100 мл). Одержаний в результаті розчин виймали з охолоджуючої бані та струшували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин, потім тричі промивали водою та один раз сольовим розчином. Органічну фазу сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували на флеш-силікагелі (50 мл) в вакуумі. Одержаний в результаті порошок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали 75% етилацетатом в ізогексані, одержуючи названу сполуку. Вихід 8,8 г.

$m/z$  389 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) (ХІАТ).

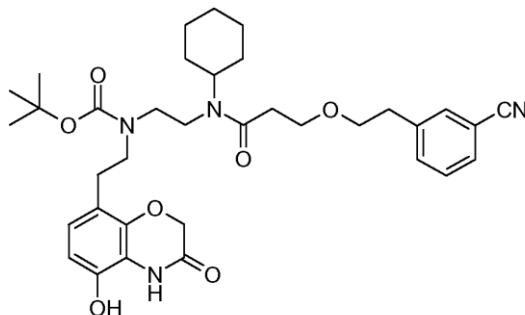
d) 3-(3-Ціанофенетокси)-N-циклогексил-N-(2-оксоетил)пропан амід



Одержували за способом з прикладу 42, стадія d, використовуючи 3-(3-ціанофенетокси)-N-циклогексил-N-(2,2-диметоксіетил)пропанамід [приклади 81-175, стадія c] (8,8 г) замість *N*-циклогексил-N-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-((4-(2-метилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанаміду. Вихід 8,0 г.

$m/z$  343 ( $\text{M}+\text{H}^+$ ) (ХІАТ).

е) *Трет*-бутил 2-(3-(3-ціанофенетокси)-*N*-циклогексилпропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбам ат

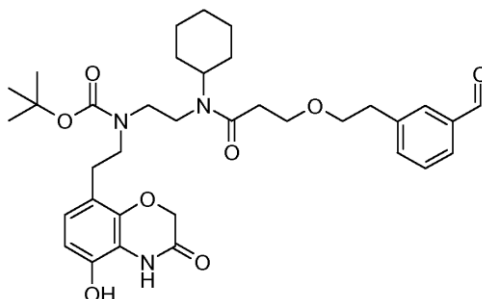


5

До розчину 3-(3-ціанофенетокси)-*N*-циклогексил-*N*-(2-оксоетил)пропанаміду [приклади 81-175, стадія d] (7,8 г) в *N*-МП (450 мл) та воді (23 мл) додавали 8-(2-аміноетил)-5-гідроксі-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4Н)-он гідрогенхлорид [WO 2008075025] (6,1 г) та натрію бікарбонат (2,1 г). Суміш струшували протягом 5 хвилин, після чого додавали натрію триацетоксиборгідрид (7,3 г). Суміш струшували протягом ночі, потім розбавляли етилацетатом (900 мл) та водою (900 мл). Додавали натрію бікарбонат (9,6 г) разом з ди-*трет*-бутил дикарбонатом (5,0 г), та двофазну суміш струшували при кімнатній температурі протягом вихідних. Суміш потім розділяли, водну фазу один раз додатково екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази тричі промивали водою та один раз сольовим розчином, потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрували на флеш-сілікагелі (50 мл) в вакуумі. Залишок очищували флеш-хроматографією на сілікагелі, елюювали 75% етилацетатом в ізогексані, потім 100% етилацетатом, одержуючи названу сполуку у вигляді білої піни. Вихід 7,3 г.

$m/z$  633 ( $\text{M-H}^-$ ) (ХІАТ).

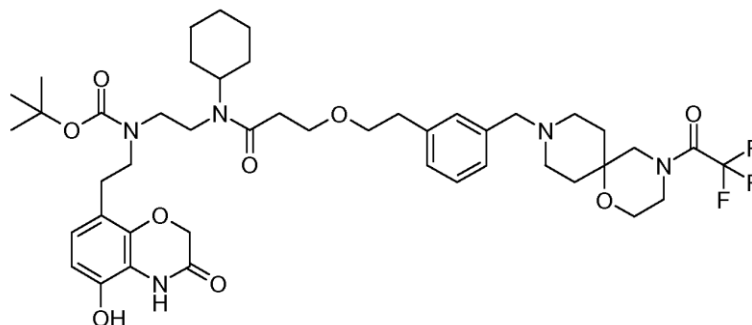
20 ф) *Трет*-бутил 2-(*N*-циклогексил-3-(3-формілфенетокси)пропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбам ат



25 До попередньо охолодженого розчину *трет*-бутил 2-(3-(3-ціанофенетокси)-*N*-циклогексилпропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамату [приклади 81-175, стадія е] (7,3 г) в піридині (115 мл), оцтовій кислоті (58 мл) та воді (58 мл), що струшували в атмосфері азоту, додавали натрію гіпофосфіт моногідрат (14,6 г) потім нікель Ренея (Raney®) (50% у воді, 3,0 г). Реакційну суміш струшували при 45°C протягом 8 годин, потім їй давали охолонути та залишали стояти на вихідні. Додавали целіт та суспензію фільтрували через планшет Celite, промиваючи залишок лунки оцтовою кислотою та етилацетатом. Фільтрат тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували та концентрували в вакуумі. Залишок двічі сушили азеотропно з толуолом, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої піни. Вихід 6,6 г.

$m/z$  636 ( $\text{M-H}^-$ ) (ХІАТ).

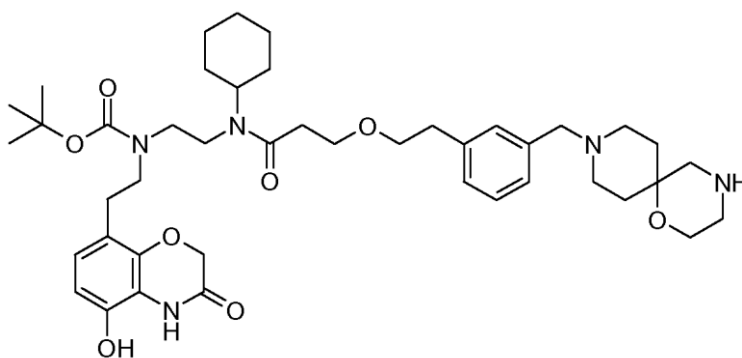
35 г) *Трет*-бутил 2-(*N*-циклогексил-3-(3-((4-(2,2,2-трифлуорацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбам ат



Розчин 2,2,2-трифлуор-1-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)етанону трифлуорацетату [приклад 9, стадія а] (4,5 г) в N-МП (30 мл) обробляли оцтовою кислотою (0,6 мл), струшували протягом 5 хвилин, та потім додавали однією порцією до *трет*-бутил 2-(*N*-циклогексил-3-(3-формілфенетокси)пропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамат [приклади 81-175, стадія *f*] (6,6 г), для завершення переходу з додатковим N-МП (30 мл). Одержаний в результаті розчин струшували при кімнатній температурі протягом 4 годин та потім охолоджували на водно-крижаній бані та однією порцією додавали натрію триацетоксиборгідрид (3,3 г). Одержану в результаті суспензію струшували при кімнатній температурі протягом ночі, потім додавали ще натрію боргідрид (2,2 г) та суміш струшували протягом наступних 5 годин. Суміш обережно виливали в насичений розчин натрію бікарбонату та двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фази тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували та концентрували на флеш-силікагелі (100 мл) в вакуумі. Одержаний в результаті порошок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали сумішшю оцтова кислота:метанол:дихлорметан (1 :5:94), щоб вимити бензиловий спирт, що відповідає відновленій вихідній речовині, 100% дихлорметаном, щоб промити колонку від вільної оцтової кислоти, потім сумішшю триетиламін:метанол:дихлорметан (1:5:94), щоб елюювати продукт. Фракції, що містили бажаний продукт, об'єднували та концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді майже білої піни. Вихід 4,6 г.

$m/z$  873 (M-H)<sup>-</sup> (ХІАТ).

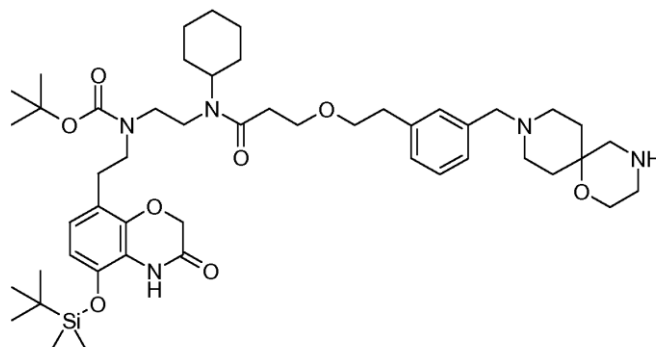
h) *Трет*-бутил 2-(3-(3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)фенетокси)-*N*-циклогексилпропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамат



Розчин *трет*-бутил 2-(*N*-циклогексил-3-(3-((4-(2,2,2-трифлуорацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамату [приклади 81-175, стадія *g*] (1,1 г) в метанолі (10 мл) обробляли 35% водним аміаком (2,5 мл) та струшували при кімнатній температурі протягом 4,25 годин, потім концентрували в вакуумі, одержуючи названу сполуку у вигляді світло-жовтої піни. Вихід 0,97 г.

$m/z$  778 M<sup>+</sup> (ХІАТ).

i) *Трет*-бутил 2-(3-(3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)фенетокси)-*N*-циклогексилпропанамідо)етил(2-(5-(трет-бутилдиметилсилілокси)-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамат



*Трет*-бутил 2-(3-(3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)фенетокси)-*N*-циклогексилпропанамідо)етил(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамат [приклади 81-175, стадія *h*] (0,97 г) розчиняли в *N*-МП (10 мл) та обробляли основою Хуніга (1,0 мл), потім *трет*-бутилдиметилсиліл хлоридом (0,45 г). Одержану в результаті суміш струшували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчин виливали в насичений розчин натрію бікарбонату та тричі екстрагували етилацетатом. Об'єднані екстракти тричі промивали водою, один раз сольовим розчином, потім сушили (MgSO<sub>4</sub>) та концентрували на флеш-силікагелі (20 мл) в вакуумі. Одержаний в результаті порошок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали сумішшю триетиламін:метанол:дихлорметан (1:5:94), одержуючи названу сполуку у вигляді білої піни. Вихід 0,81 г.

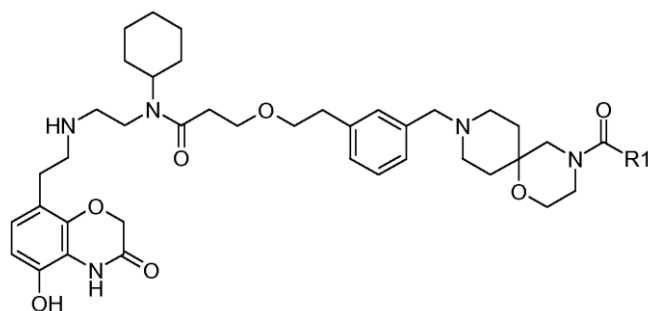
$m/z$  892 M<sup>+</sup> (ХІАТ).

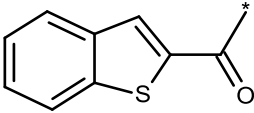
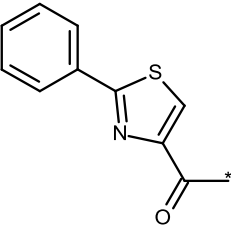
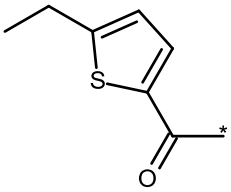
j) Паралельний синтез – одержання сполук за прикладами 81-175

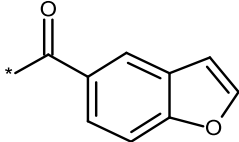
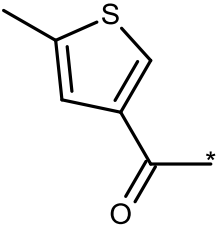
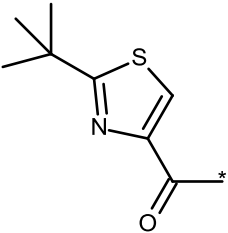
Розчин *трет*-бутил 2-(3-(3-(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ілметил)фенетокси)-*N*-циклогексилпропанамідо)етил(2-(5-(*трет*-бутилдиметилсилілокси)-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етил)карбамату [приклади 81-175, стадія *i*] (1,04 г) та триетиламіну (0,5 мл) в *N*-МП (2,5 мл) додавали як аліквоти по 30 мкл загального об'єму в розчини або суспензії відповідних карбонових кислот (0,01 ммоль) в *N*-МП (80 мкл). До кожної реакційної суміші далі додавали розчин НАТУ (4,9 мг) в *N*-МП (30 мкл). Реакційні суміші струшували для змішування та давали стояти при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ацетонітрил (800 мкл) та суміші пропускали через *p*-толуїлсульфонову-65 смолу (350 мг). Смолу промивали ацетонітрилом (800 мкл) та об'єднані промивні збирали та знову пропускали через *p*-толуїлсульфонову-65 смолу. Об'єднані промивні збирали та двічі пропускали та двічі пропускали через другу порцію *p*-толуїлсульфонову-65 смоли (350 мг). Дві порції смоли далі окремо промивали ацетонітрилом (3 мл). Розчин аміаку в метанолі (3,5М, 2,4 мл) окремо пропускали через дві порції смоли, та дві серії промивних збирали та випаровували в струмені газу азота. Одержані в результаті дві серії залишку розчиняли в метанолі та випаровували в струмені газу азота. Залишок розчиняли в мурашиній кислоті (300 мкл), струшували для змішення, та давали стояти при кімнатній температурі протягом ночі.

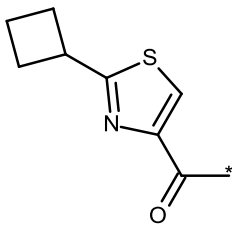
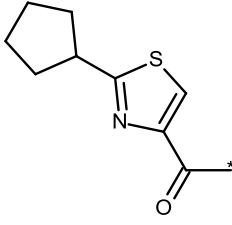
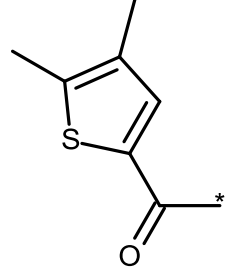
Додавали ацетонітрил (800 мкл) та розчини пропускали через *p*-толуїлсульфонову-65 смолу (350 мг). Смолу промивали ацетонітрилом (800 мкл) та об'єднані промивні збирали та пропускали через *p*-толуїлсульфонову-65 смолу ще двічі. Потім смолу промивали ацетонітрилом (3 мл). Розчин аміаку в метанолі (3,5М, 2,4 мл) пропускали через смолу та одержані в результаті промивні збирали та випаровували в струмені газу азота. ДМСО (360 мкл) додавали до залишків та одержані в результаті розчини очищували препаративною ВЕРХ, використовуючи Waters Sunfire™ Prep C18 (19 x 50 мм, 5 мкм) колонку елюювали градієнтом ацетонітрилу в 0,1% водному розчині ТФО. Фракції, що містили продукт, випаровували, одержуючи названі сполуки, як їх солі трифлуороцтової кислоти.

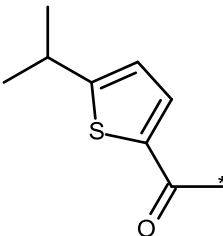
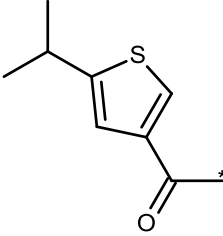
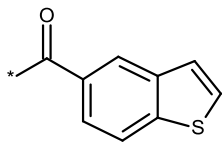


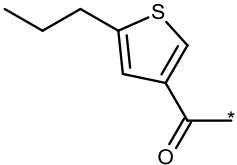
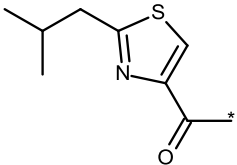
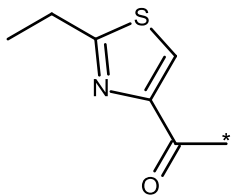


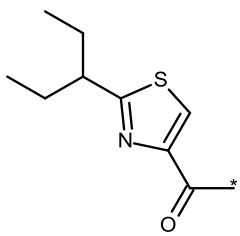
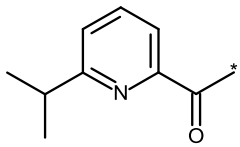
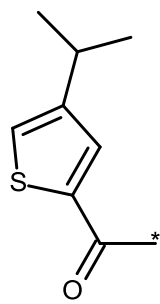
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
81		3-(3-((4-(Бензо[b]тіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-пропанамід	838,08	837,41	1,50
82		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-фенилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	865,11	864,42	1,51
83		N-Циклогексил-3-(3-((4-(5-етилтіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	816,07	815,43	1,47

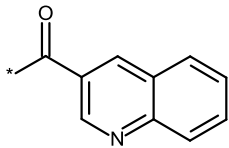
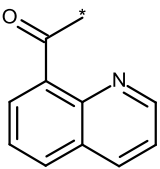
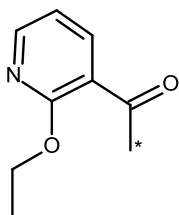
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
84		3-(3-((4-(Бензофуран-5-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етил)пропан-амід	822,02	821,44	1,42
85		N-Циклогексил-N-2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етил)пропан-амід	802,05	801,41	1,39
86		3-(3-((4-(2-Трет-бутилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-ил)метил)фенетокси)-AA-циклогексил-AA-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-ил)етил)пропан-амід	845,12	844,46	1,44

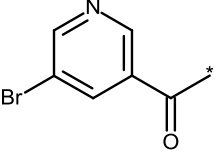
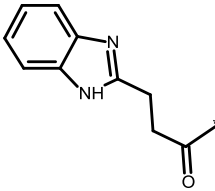
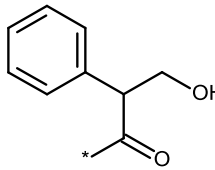
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
87		3-(3-((4-(2-Циклобутилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	843,10	842,44	1,45
88		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-циклопентилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	857,13	856,46	1,49
89		N-Циклогексил-3-(3-((4-(4,5-диметилтіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	816,07	815,43	1,44

Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
90		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-ізопропілтіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	830,10	829,44	1,51
91		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-ізопропілтіофен-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	830,10	829,44	1,52
92		3-(3-((4-(Бензо[b]тіофен-5-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5,5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	838,08	837,41	1,46

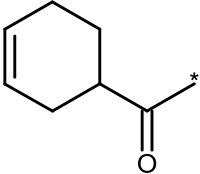
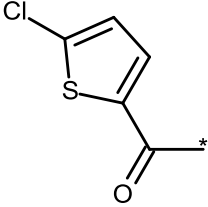
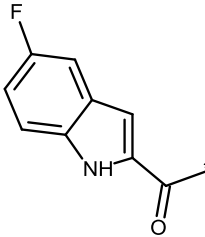
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
93		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-пропілтіофен-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	830,10	829,44	1,53
94		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-ізобутилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	845,12	844,46	1,49
95		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-етилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	817,06	816,42	1,37

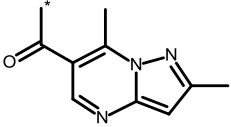
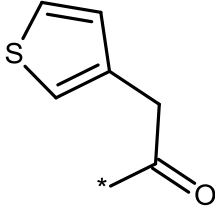
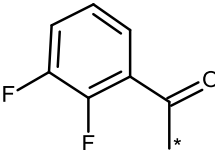
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
96		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-(пентан-3-іл)тіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	859,14	858,47	1,51
97		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(6-ізопропілпіколіноіл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	825,06	824,48	1,43
98		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(4-ізопропілтіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	830,10	829,44	1,48

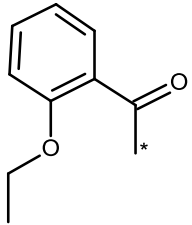
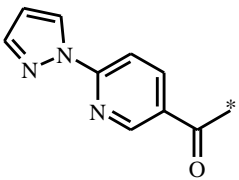
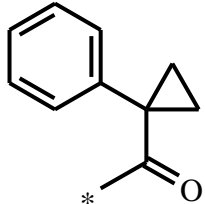
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
99		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(хінолін-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	833,04	832,45	1,35
100		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(хінолін-8-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	833,04	832,45	1,35
101		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-етоксинікотиніол)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	827,04	826,46	1,38

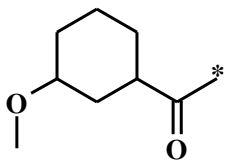
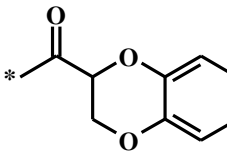
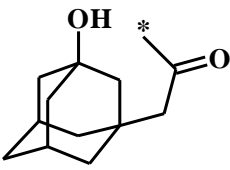
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
102		3-(3-((4-(5-Бромнікотиноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	861,88	860,35	1,35
103		3-(3-((4-(3-(1Н-Бензо[д]імідазол-2-іл)пропаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	850,07	849,48	1,23
104		N-Циклогексил-3-(3-((4-(3-гідрокси-2-фенилпропаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	826,05	825,47	1,33

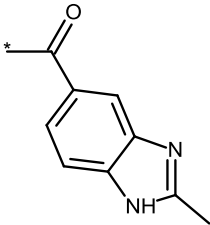
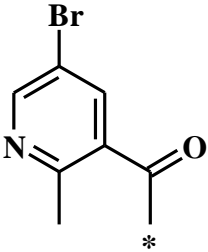
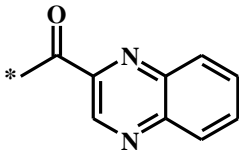


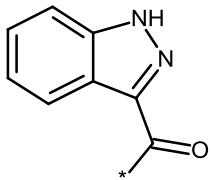
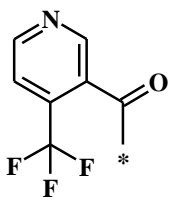
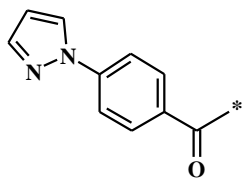
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
105		3-(3-((4-(Циклогекс-3-енкарбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	786,03	785,47	1,38
106		3-(3-((4-(5-Хлортіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	822,47	821,36	1,39
107		N-Циклогексил-3-(3-((4-(5-флуор-1Н-індол-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	839,02	838,44	1,41

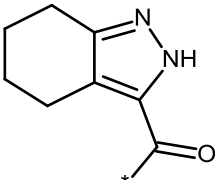
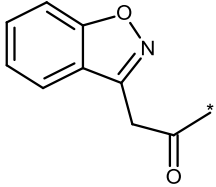
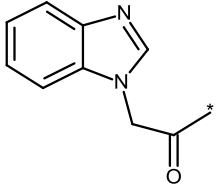
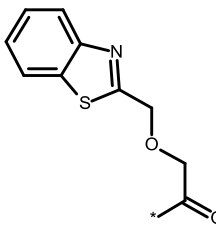
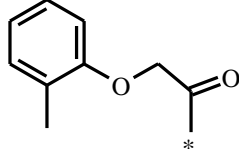
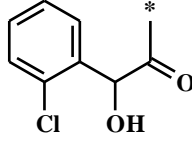
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
108		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2,7-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-6-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	851,06	850,47	1,36
109		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-(тіофен-3-іл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	802,05	801,41	1,41
110		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2,3-дифлуорбензоіл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	817,97	817,42	1,40

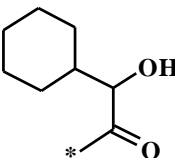
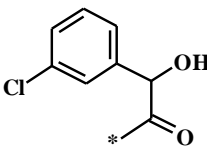
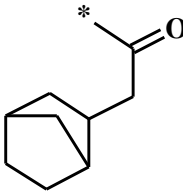
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
111		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-етоксибензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	826,05	825,47	1,44
112		3-(3-((4-(6-(1Н-Піразол-1-іл)нікотиноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	849,05	848,46	1,37
113		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-1-фенилциклопропанкарбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	822,06	821,47	1,43

Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
114		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(3-метоксициклогексанкарбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	818,07	817,50	1,36
115		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2,3-дигідробензо[б][1,4]діоксин-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	840,03	839,45	1,42
116		N-Циклогексил-3-[2-[3-[[10-[2-(3-гідроксі-1-адамантил)ацетил]-7-окса-3,10-діазаспіро[5.5]ундекан-3-іл)метил]фенил]етокси]-N-[2-[2-(5-гідроксі-3-оксо-4Н-1,4-бензоксазин-8-іл)етиламіно]етил]пропан-амід	870,14	869,53	1,32

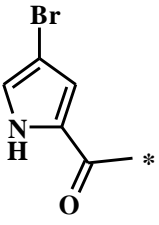
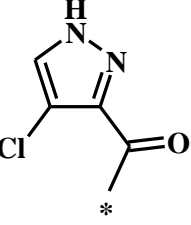
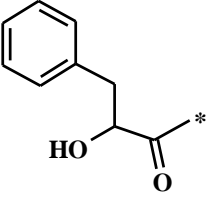
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
117		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-метил-1H-бензо[d]імідазол-5-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	836,05	835,46	1,14
118		3-(3-((4-(5-Бром-2-метилнікотиніол)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	875,91	874,36	1,23
119		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(хіноксалін-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	834,03	833,45	1,42

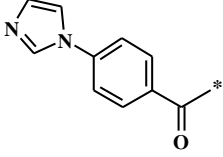
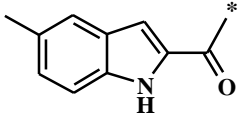
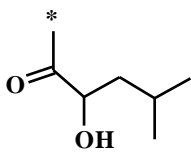
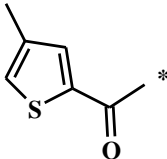
Номер прикладу	(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
120		3-(3-((4-(1H-Індазол-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	822,02	821,45	1,40
121		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(4-(трифлуорметил)нікотиноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	850,98	850,42	1,38
122		3-(3-((4-(4-(1H-Піразол-1-іл)бензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	848,06	847,46	1,39

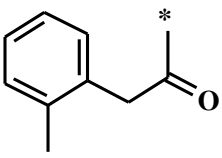
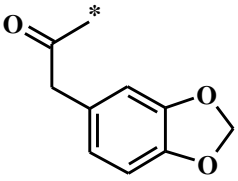
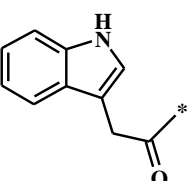
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання (хв)
123		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(4,5,6,7-тетрагідро-2H-індазол-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	826,05	825,48	1,36
124		3-(3-((4-(2-(Бензо[d]ізоксазол-3-іл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	837,03	836,45	1,39
125		3-(3-((4-(2-(1H-Бензо[d]імідазол-1-іл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	836,05	835,46	1,19
126		3-(3-((4-(2-(Бензо[d]тіазол-2-іл)метоксі)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	883,12	882,43	1,37
127		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-(о-толуолоксі)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	826,05	825,47	1,33
128		3-(3-((4-(2-(2-Хлорфенил)-2-гідроксіацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	846,47	845,41	1,42

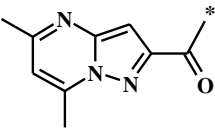
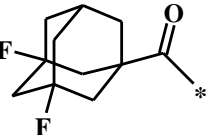
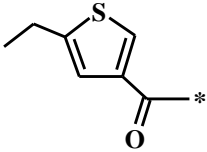
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
129		(S)-N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-циклогексил-2-гідроксіацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	818,07	817,50	1,40
130		(R)-3-(3-((4-(2-(3-Хлорфенил)-2-гідроксацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	846,47	845,41	1,43
131		3-(3-((4-(2-((1S,4R)-Біцикло[2.2.1]гептан-2-іл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	814,08	813,50	1,51

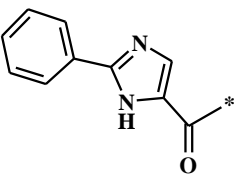
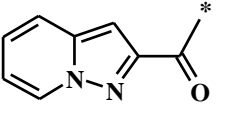
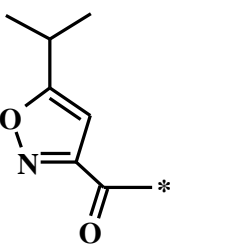
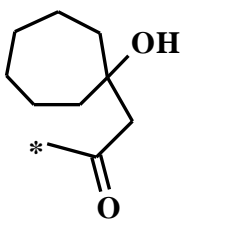


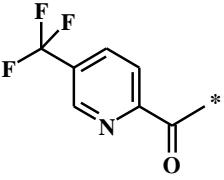
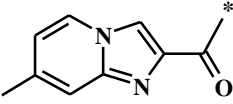
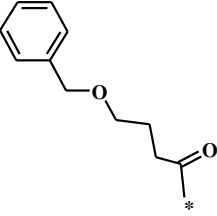
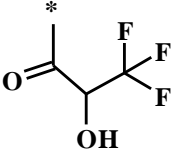
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
132		3-(3-((4-Бром-1Н-пірол-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	849,87	848,35	1,42
133		3-(3-((4-Хлор-1Н-піразол-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	806,40	805,39	1,28
134		(S)-N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-гідроксі-3-фенілпропаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	826,05	825,47	1,35

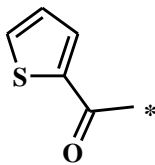
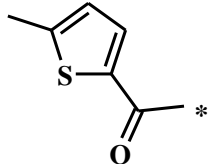
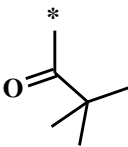
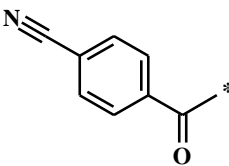
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
135		3-(3-((4-(1H-Імідазол-1-іл)бензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	848,06	847,46	1,17
136		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-метил-1H-індол-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан амід	835,06	834,47	1,44
137		(S)-N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-гідрокси-4-метил-пентаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан амід	792,03	791,48	1,32
138		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(4-метилтіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	802,05	801,41	1,27

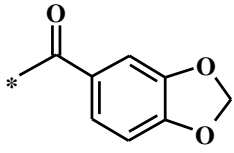
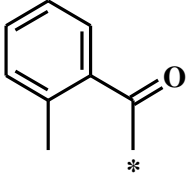
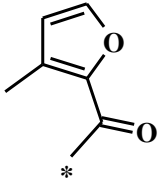
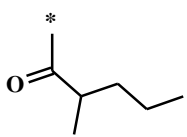
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
139		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)-3-(3-((4-(2-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	810,05	809,47	1,48
140		3-(3-((4-(2-(Бензо[д][1,3]діоксол-5-іл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)пропан-амід	840,03	839,45	1,40
141		3-(3-((4-(2-(1Н-Індол-3-іл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етил)аміно)етил)пропан-амід	835,06	834,47	1,42

Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
142		N-Циклогексил-3-(3-((4-(5,7-диметилпіразоло[1,5-а]піримідин-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	851,06	850,47	1,33
143		N-Циклогексил-3-[2-[3-[[10-(3,5-дифлуорадамантан-1-карбоніл)-7-окса-3,10-діазаспіро[5.5]ундекан-3-іл)метил]фенил]етокси]-N-[2-[2-(5-гідроксі-3-оксо-4H-1,4-бензоксазин-8-іл)етил-аміно]етил]пропанамід	876,10	875,50	1,41
144		N-Циклогексил-3-(3-((4-(5-етилтіофен-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	816,07	815,43	1,23

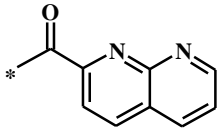
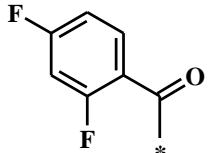
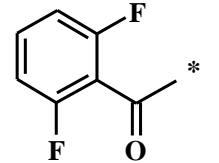
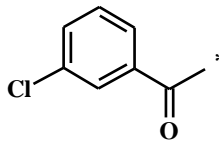
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
145		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-феніл-1Н-імідазол-5-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	848,06	847,46	1,30
146		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(піразоло[1,5-а]піридин-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	822,02	821,45	1,36
147		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-ізопропілізоксазол-3-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	815,02	814,46	1,45
148		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-(1-гідроксициклогептил)-ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	832,10	831,51	1,42

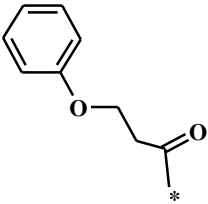
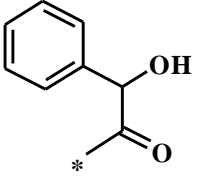
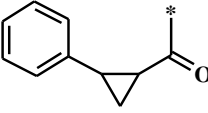
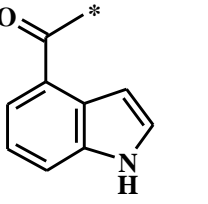
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
149		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-(трифлуорметил)-піколіноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	850,98	850,42	1,40
150		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(7-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	836,05	835,46	1,19
151		3-(3-((4-(4-(Бензилокси)бутаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	854,10	853,50	1,43
152		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(3,3,3-трифлуор-2-гідроксипропаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	803,92	803,41	1,20

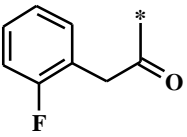
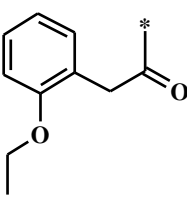
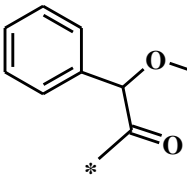
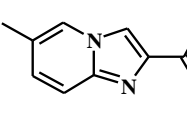
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
153		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(тіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	788,02	787,40	1,37
154		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(5-метилтіофен-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	802,05	801,41	1,40
155		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-півалоїл-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	762,00	761,47	1,37
156		3-(3-((4-(4-Ціанобензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	807,00	806,44	1,36

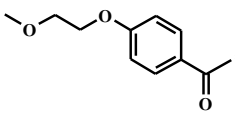
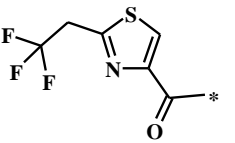
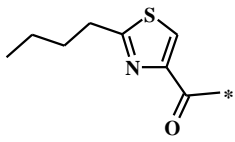
Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
157		3-(3-((4-(Бензо[d][1,3]діоксол-5-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	826,00	825,43	1,36
158		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-метилбензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	796,02	795,46	1,37
159		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(3-метилфуран-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	785,98	785,44	1,33
160		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-метилпентаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	776,03	775,49	1,36



Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
161		3-(3-((4-(1,8-Нафтиридин-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	834,03	833,45	1,23
162		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2,4-дифлуорбензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	817,97	817,42	1,34
163		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2,6-дифлуорбензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	817,97	817,42	1,25
164		3-(3-((4-(3-Хлорбензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	816,44	815,40	1,45

Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
165		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[ <i>b</i> ][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(3-феноксипропаноїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	826,05	825,47	1,45
166		(R)-N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-гідрокси-2-фенилацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[ <i>b</i> ][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	812,02	811,45	1,36
167		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[ <i>b</i> ][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-((1R,2R)-2-фенилциклопропанкарбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	822,06	821,47	1,47
168		3-(3-((4-(1Н-Індоп-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[ <i>b</i> ][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	821,03	820,45	1,35

Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання** (хв)
169		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-(2-флуорфеніл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	814,01	813,45	1,38
170		N-Циклогексил-3-(3-((4-(2-(2-етоксифеніл)ацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропан-амід	840,07	839,48	1,42
171		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-метокси-2-фенилацетил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	826,05	825,47	1,34
172		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2Н-бензо[б][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(6-метилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропан-амід	836,05	835,46	1,19

Номер прикладу	C(O)R1 група	Назва	Молекулярна маса	Знайдена маса *	Час утримання ** (хв)
173		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-метоксіетокси)-бензоїл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	856,07	855,48	1,32
174		N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-((4-(2-(2,2,2-трифлуоретил)тіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)пропанамід	871,03	870,40	1,36
175		3-(3-((4-(2-Бутилтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)метил)фенетокси)-N-циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)пропанамід	845,12	844,46	1,35

Знайдена молекулярна маса відповідає фрагменту (M-2+H)+ та варьєє в залежності від калі бровки прибора.

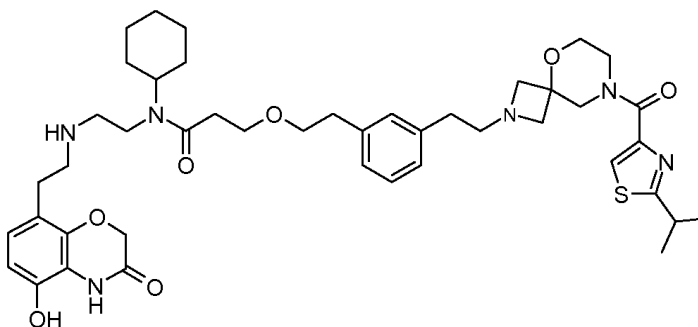
5 \*\* Умови проведення аналітичної ВЕРХ: Waters Sunfire™ C18 (4,6 x 30 мм, 2,5 мкм) колонка, елювання градієнтом 5-95% ацетонітрилу в 0,1% водному буфері ТФО, відповідна часова діаграма показана нижче:

Час (хв)	% Водного буферу	% Ацетонітрилу	Швидкість потоку (мл/хв)
0,3	95	5	2,5
2,7	5	95	2,5
2,8	5	95	2,5
2,9	95	5	2,5

10

## Приклад 176

N-Циклогексил-N-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[b][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанамід, трифлуорацетатна сіль



15

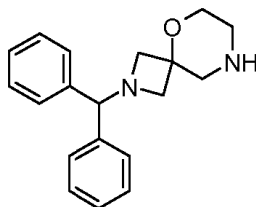
Л-толуїлсульфонові кислоти моногідрат (0,383 г) додавали до розчину N-циклогексил-N-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанаміду (0,27 г) (приклад 176, стадія i) в ТГФ (8 мл) та одержану в

результаті суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали N-МП (1 мл) та далі розчин додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2H-бензо[b][1,4]оксазин-3(4H)-ону HCl (0,148 г) та натрію бікарбонату (0,270 г) в суміші N-МП (4 мл) та води (0,4 мл), яку струшували протягом 45 хв. Альдегідну колбу промивали N-МП (1 мл) та промивні додавали до суспензії, та одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 20 хв. Потім додавали натрію триацетоксидоргідрид (0,256 г) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та насиченим розчином натрію бікарбонату. Суміш струшували протягом 10 хв (до припинення виділення газу). Етилацетатний розчин промивали розчином натрію бікарбонату (x2), відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю метанол:дихлорметан:'880' аміак 8:91:1. Сирий продукт очищували препаративною ВЕРХ на колонці Sunfire, використовуючи 12-47% градієнт водного 0,1% розчину трифлуороцтової кислоти в ацетонітрилі як елюєнт. Фракції, що містили бажану сполуку, випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,091 г.

m/z 817,2 (multimode+)

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО, 90°C) δ 9,46 (с, 1H), 8,38 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,10 (т, J = 9,9 Гц, 3H), 6,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,14 (с, 2H), 4,04 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,79 - 3,20 (м, 14H), 3,10 (т, 2H), 2,99 (т, 2H), 2,85 - 2,75 (м, 6H), 2,60 (т, 2H), 1,83 - 1,70 (м, 2H), 1,66 - 1,55 (м, 3H), 1,46 - 1,27 (м, 10H), 1,16 - 1,02 (м, 1H). Плюс 3 протона, що в обміні, які не спостерігалися.

а) 2-Бензгідрил-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан

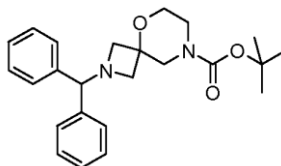


Боран-метилсульфідний комплекс в ТГФ (13,38 мл) додавали однією порцією до 2-бензгідрил-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-7-ону (2,5 г) (WO2009098448, Приклад 33, стадія е) в ТГФ (50 мл) при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Одержаний в результаті розчин струшували при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 90 хвилин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, потім реакційну суміш гасили метанолом (50,0 мл). Додавали N,N'-диметилетилендіамін (5,18 мл) та реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 1 тижня. Реакційну суміш випаровували насухо та знову розчиняли в етилацетаті (250 мл), та промивали водою (250 мл). Органічний шар сушили над MgSO<sub>4</sub>, фільтрували та випаровували, одержуючи сирий продукт. Сирий продукт розчиняли в ізогексані (10 мл) та очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюючи 10% метанольним розчином аміаку в ДХМ. Чисті фракції випаровували насухо, одержуючи 2-бензгідрил-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан. Вихід 1,647 г.

Продукт (1,647 г) розчиняли в 1,4-діоксані (20 мл) та обробляли гідрогенхлоридом (2,95 мл 4 М в 1,4-діоксані) при кімнатній температурі. Суміш концентрували в вакуумі, потім розтирали з діетиловим етером (20 мл), одержуючи названу сполуку. Вихід 2,403 г.

m/z 295,5 (M+H)<sup>+</sup>

б) Трет-бутил 2-бензгідрил-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-карбоксилат



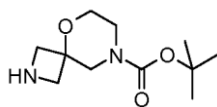
Суміш 2-бензгідрил-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонану·2HCl (1,52 г) (приклад 176 стадія а) та триетиламіну (1,730 мл) в ДХМ (30 мл) обробляли ВОС-ангідридом (0,961 мл), та реакційну суміш струшували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш промивали водою та органічний шар сушили, фільтрували та випаровували розчинник при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, 1% метанол в дихлорметані, що

містить 1% триетиламін, використовували як елюєнт. Чисті фракції випаровували насуху, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,880 г.

$m/z$  395,1 (M+H)<sup>+</sup>

с) *Трет*-бутил 5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-карбоксилат

5

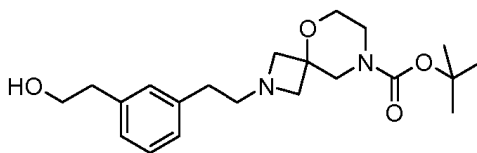


Суміш *трет*-бутил 2-бензгідріл-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-карбоксилату (0,85 г) (приклад 176 стадія b), амонію форміату (0,883 г) та паладію на вугіллі JM тип 87L (0,459 г) в етанолі (50 мл) витримували при температурі кипіння зі зворотнім холодильником протягом 30 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували через целіт, розчинник випаровували при зниженому тиску. Пластину целіту промивали 10 мл ДМФ та потім 50 мл ацетонітрилу. Ці промивні використовували для розчинення залишку, одержаного після випаровування початкової суміші. Даний розчин пропускали через 10 г SCX картриджу, після чого промивали ацетонітрилом. Картридж елюювали 10% розчином '880' аміаку в ацетонітрилі (80 мл), одержуючи продукт. Розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розбавляли ацетонітрилом та випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,490 г.

$m/z$  229,3 (M+H)<sup>+</sup>

д) *Трет*-бутил 2-(3-(2-гідроксіетил)фенетил)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-карбоксилат

20

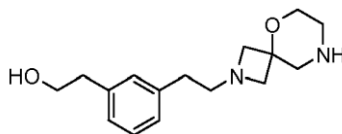


Суміш *трет*-бутил 5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-карбоксилату (0,49 г) (приклад 176 стадія c), 2-(3-(2-брометил)феніл)етанолу (0,738 г) [Organometallics 2002, 21(20), 4217] та карбонату калію (1,187 г) в ацетонітрилі (30 мл) та воді (0,5 мл) нагрівали при 60°C протягом 24 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури та фільтрували. Розчинник пропускали через 10 г SCX картриджу та потім ацетонітрил, далі елюювали. Потім картридж елюювали 10% розчином '880' аміаку в ацетонітрилі (80 мл), одержуючи продукт. Розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розбавляли ацетонітрилом та потім випаровували насуху, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,610 г.

$m/z$  377,3 (M+H)<sup>+</sup>

е) 2-(3-(2-(5-Окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)феніл)етанол, 2HCl

25



35

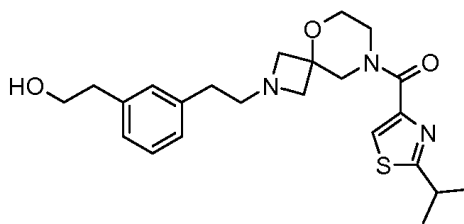
Розчин 4M HCl в діоксані (3 мл) додавали до розчину *трет*-бутил 2-(3-(2-гідроксіетил)фенетил)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-карбоксилату (0,61 г) (приклад 176 стадія d) в метанолі (10 мл) та реакційній суміші давали стояти при кімнатній температурі протягом 8 годин. Розчинник випаровували при зниженому тиску та залишок азеотропно сушили з ацетонітрилом, одержуючи названу сполуку.

Вихід 0,560 г.

(M+H)<sup>+</sup> є 277

ф) (2-(3-(2-Гідроксіетил)фенетил)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон

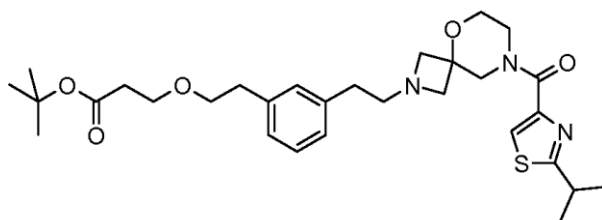
45



НАТУ (0,792 г) додавали однією порцією до розчину 2-(3-(2-(5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)феніл)етанолу 2HCl (0,56 г) (приклад 176 стадія е), 2-ізопропілтіазол-4-карбонової  
 5 кислоти (0,275 г) та триетиламіну (1,117 мл) в ДМФ (7 мл) струшували при 0°C. Суміш струшували при 20°C протягом 3 годин та потім розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином, органічний шар промивали сольовим розчином (x2), сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску. Сирий продукт очищували флеш-хроматографією на силікагелі, 5% метанол в етилацетаті з 1% триетиламіном використовували як елюєнт. Чисті фракції випаровували насухо, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,475 г.

m/z 430,1 (M+H)<sup>+</sup>

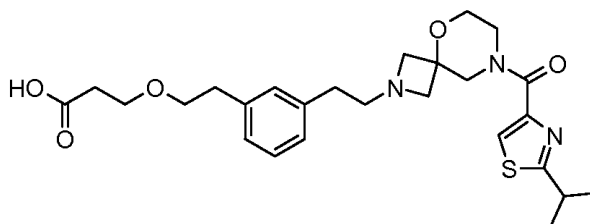
g) *Трет*-бутил 3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропаноат



(2-(3-(2-гідроксіетил)фенетил)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-8-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанол (475 мг) (Приклад 176 стадія f) розчиняли в ацетонітрилі (2 мл) та додавали *трет*-бутилакрилат (312 мг), після чого бензилтриметиламонію гідроксид (0,15 мл 40 мас.% водний розчин). Суміш струшували при температурі навколишнього середовища протягом 3 годин. Летючі компоненти видаляли при зниженому тиску та залишок очищували (силікагель), елюювали розчином 5% метанолу та 1% триетиламіну в етилацетаті, одержуючи названу сполуку. Вихід 460 мг.

m/z 558,3 (M+H)<sup>+</sup>

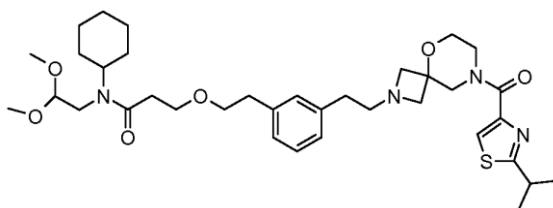
h) 3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанова кислота, трифлуорацетатна сіль



Розчин *трет*-бутил 3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропаноату (460 мг) (приклад 176 стадія g) в ДХМ (6 мл) обробляли ТФО (2 мл) та розчину давали стояти при кімнатній температурі протягом 1 години. Додавали толуол (10 мл) та розчинники випаровували при зниженому тиску та залишок розчиняли в ацетонітрилі та розчин випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 500 мг.

m/z 502,3 (M+H)<sup>+</sup>

i) *N*-Циклогексил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанамід

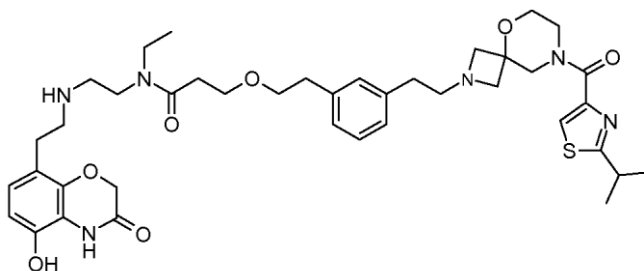


НАТУ (0,201 г) додавали однією порцією при 0°C до розчину 3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанової кислоти трифлуорацетатної солі (0,25 г) (приклад 176 стадія h), *N*-(2,2-диметоксіетил)циклогексанаміну (0,076 г) (WO2008075025) та триетиламіну (0,283 мл) в ДМФ (4 мл), що струшували при 0°C. Суміш струшували при 20°C протягом 3 годин та потім розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином, органічний шар промивали сольовим розчином (x2), сушили над сульфатом натрію, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0.270 г.

m/z 671,3 (M+H)<sup>+</sup>

### Приклад 177

*N*-етил-*N*-(2-(2-(5-гідрокси-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанамід, трифлуорацетатна сіль



Л-толуілсульфонові кислоти моногідрат (0,385 г) додавали до розчину *N*-(2,2-диметоксіетил)-*N*-етил-3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанаміду (0,25 г) (приклад 177 стадія а) в ТГФ (8 мл), та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години при кімнатній температурі. Додавали *N*-МП (1 мл), та розчин потім додавали до суспензії 8-(2-аміноетил)-5-гідрокси-2*H*-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4*H*)-ону HCl (0,149 г) та натрію бікарбонату (0,272 г) в суміші *N*-МП (4 мл) та води (0,4 мл), яку струшували протягом 45 хв. Альдегідну колбу промивали *N*-МП (1 мл) та промивні додавали до суспензії та одержаний в результаті мутний розчин струшували протягом 20 хв. Потім додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,258 г) та одержану в результаті суміш струшували протягом 1 години. Реакційну суміш розподіляли між етилацетатом та насиченим розчином натрію бікарбонату. Суміш струшували протягом 10 хв (до припинення виділення газу). Органічну фазу промивали розчином натрію бікарбонату (x2), відокремлювали, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували. Залишок очищували флеш-хроматографією на силікагелі, елюювали сумішшю 8:91:1 метанол:дихлорметан:'880' аміак. Чисті фракції випаровували насухо, одержуючи сирий продукт. Далі продукт очищували на колонці SunFire Prep C8 10 мкм 30x100 OBD, елюючи градієнтом від 18 до 53 MeOH у воді (0,1% ТФО), одержуючи названу сполуку. Вихід 0,096 г.

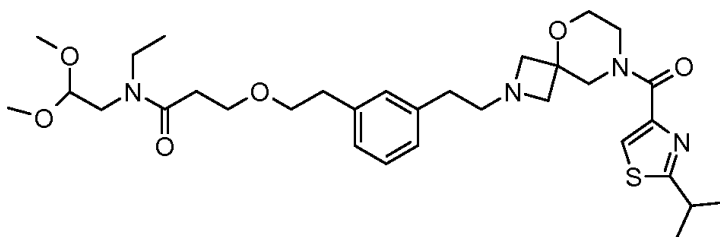
m/z 763,3 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO, 90°C) δ 9,46 (с, 1H), 8,37 (с, 1H), 7,99 (с, 1H), 7,23 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 7,15 - 7,04 (м, 3H), 6,66 (д, J = 8,3 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 8,2 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,15 (с, 2H), 4,05 (с, 2H), 3,91 (с, 2H), 3,78 - 3,27 (м, 15H), 3,14 - 3,02 (м, 4H), 2,88 - 2,74 (м, 6H), 2,56 (т, J = 6,6 Гц, 2H), 1,34 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,09 (с, 3H).

Встановлені Н: 53. плюс 3 протони, що в обміні, які не спостерігалися.

а) *N*-(2,2-диметоксипропіл)-*N*-етил-3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанамід



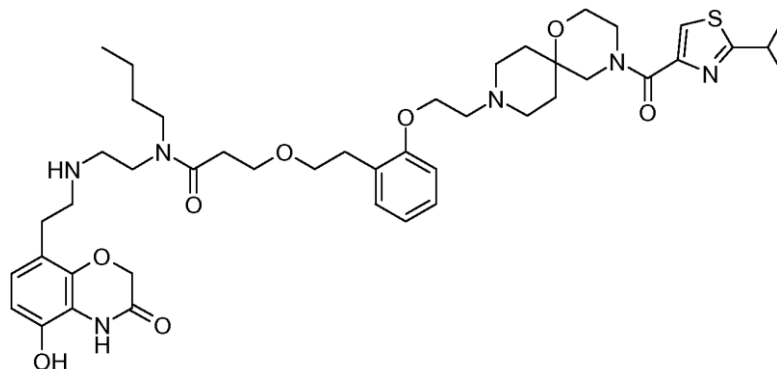


НАТУ (0,201 г) додавали однією порцією до розчину 3-(3-(2-(8-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-5-окса-2,8-діазаспіро[3.5]нонан-2-іл)етил)фенетокси)пропанової кислоти трифлуорацетатної солі (0,25 г) (приклад 176 стадія b), *N*-етил-2,2-диметоксіетанаміну (0,059 г) (US 2707186) та триетиламіну (0,283 мл) в ДМФ (4 мл), що струшували при 0°C Суміш струшували при 20°C протягом 3 годин та потім розподіляли між етилацетатом та водним сольовим розчином, органічний шар промивали сольовим розчином (x2), сушили, фільтрували та розчинник випаровували при зниженому тиску, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,250 г.

$m/z$  617,4 (M+H)<sup>+</sup>

Приклад 178

*N*-бутил-*N*-(2-(2-(5-гідроксі-3-оксо-3,4-дигідро-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-8-іл)етиламіно)етил)-3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропанамід трифлуорацетатна сіль

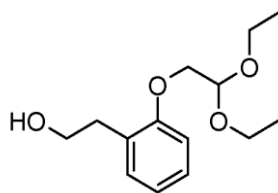


Ts-ОН (0,179 г) додавали до розчину *N*-бутил-*N*-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропанамід (0,130 г) (приклад 178 стадія e) в ТГФ (1 мл), що струшували. Через 1,5 години розчин додавали до 5-гідрокси-8-(2-гідроксіетил)-2H-бензо[*b*][1,4]оксазин-3(4H)-ону (0,070 г)(сіль HCl) та натрію бікарбонату (0,127 г) в N-МП (0,5 мл) та воді (0,05 мл), які струшували протягом 1 години. Альдегідну колбу промивали N-МП (0,3мл) та промивні додавали до реакційної суміші. Через 20 хв додавали натрію триацетоксиборгідрид (0,120 г). Через 3 години, реакційну суміш розподіляли між метилТГФ (6 мл) та насиченим водним розчином натрію бікарбонату (5 мл), та суміш енергійно струшували протягом 5 хв. Спочатку додавали воду (4мл), потім метилТГФ (4мл) для покращення розділення. Шар метилТГФ сушили (натрію сульфат), фільтрували та випаровували. Очищували препаративною ВЕРХ (колонка SunFire Prep C8 10мкм 30x100 OBD, елюючи градієнтом від 18 до 53 MeOH у воді (0,1% ТФО)), одержуючи названу сполуку. Вихід 0,05 г

$m/z$  836 (M+H)<sup>+</sup>

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО, 90°C)  $\delta$  7,97 (с, 1H), 7,20-7,18 (м, 2H), 6,99 (д, J = 8,4Гц, 1H), 6,91 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 6,65 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 6,48 (д, J = 6,4 Гц, 1H), 4,53 (с, 2H), 4,35-4,33 (м, 2H), 3,80-3,00 (м, 25H), 2,81 (т, J = 6,8 Гц, 4H), 2,55-2,48 (м, 2H), 2,15-2,00 (м, 2H), 1,90-1,70 (м, 2H), 1,50-1,40 (м, 2H), 1,35 (д, J = 6,8 Гц, 6H), 1,35- 1,20 (м, 2H), 0,99 (т, J = 7,2 Гц, 3H), протони, що в обміні, не спостерігались.

а) 2-(2-(2,2-Діетоксіетокси)феніл)етанол

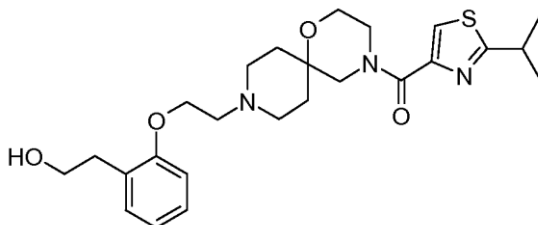


2-Бром-1,1-діетоксіетан (5,13 г) додавали до суміші цезію карбонату (8,49 г) та 2-(2-гідроксіетил)фенолу (3,00 г) в ДМФ (20 мл), що струшували. Через 5 хвилин реакційну суміш нагрівали при 80°C. 16 годин реакційній суміші давали охолонути та розподіляли між етилацетатом та водою. Шар етилацетату промивали водою (x3), потім випаровували. Очищували хроматографією на силікагелі, елюючи сумішню етилацетат:ізогексани, 1:3, одержуючи названу сполуку у вигляді зеленої олії.

Вихід 3,6 г.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,23-7,10 (м, 2H), 7,95-7,80 (м, 2H), 4,78 (т, J = 7,2 Гц, 1H), 4,01 (д, J = 7,2 Гц, 2H), 3,90-3,70 (м, 6H), 2,92 (т, J = 8 Гц, 2H), 1,98 (т, J = 8,0 Гц, 1H), 1,25 (т, J = 9,2 Гц, 6H).

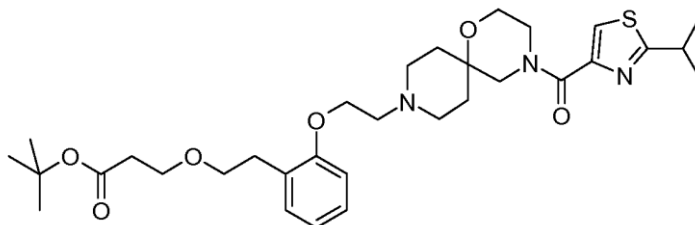
b) (9-(2-(2-(2-гідроксіетил)фенокси)етил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанон



Концентровану гідрогенхлоридну кислоту (3 мл) додавали до розчину 2-(2-(2,2-діетоксіетокси)феніл)етанолу (2,70 г) (приклад 178 стадія а) в 1,4-діоксані (10 мл), що струшували. Через 0,5 години розчин виливали у воду та екстрагували етилацетатом. Етилацетатні розчини об'єднували, промивали водою, сушили над сульфатом натрію, фільтрували та випаровували в вакуумі. Одержану в результаті смолу розчиняли в ДХМ (30 мл) та додавали (2-ізопропілтіазол-4-іл)(1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)метанон (1,0 г) і натрію триацетоксиборгідрид (2,0 г). Через 2 години додавали розчин натрію бікарбонату та суміш екстрагували ДХМ (x2). Об'єднані екстракти ДХМ випаровували та очищували застосовуючи силікагельну колонку, елюючи етилацетатом з 10% триетиламіну, одержуючи 1 г сирого продукту. Продук ще раз очищували хроматографією на силікагелі, елюючи 10% метанолу в ДХМ, одержуючи названу сполуку. Вихід 0,6г.

m/z 474 (M+H)<sup>+</sup>

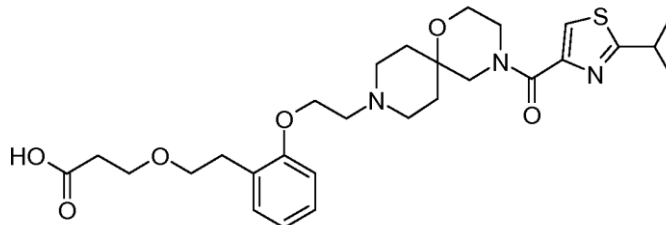
c) Трет-бутил 3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропаноат



Бензилтриметиламонію гідроксид (0,2 мл) додавали до (9-(2-(2-(2-гідроксіетил)фенокси)етил)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-4-іл)(2-ізопропілтіазол-4-іл)метанону (0,60 г) (приклад 178 стадія b) та трет-бутилакрилату (0,244 г) в толуолі (1 мл), та реакційну суміш енергійно струшували. Через 16 годин додавали ще гідроксид бензилтриметиламонію (0,2 мл) та трет-бутилакрилат (0,244 г). Через наступні 48 годин реакційну суміш випаровували в вакуумі та очищували, застосовуючи силікагельну колонку, елюючи 5% метанолу в ДХМ. Вихід 0,52 г у вигляді смоли.

<sup>1</sup>H ЯМР (400МГц, ДМСО) δ 8,00 (с, 1H), 7,13 (д, J = 7,6 Гц, 2H), 7,96-7,89 (м, 1H), 6,83 (т, J = 7,6 Гц, 1H), 4,10-4,00 (м, 2H), 3,80-3,50 (м, 10H), 3,30 (м, 1H), 2,80-2,65 (м, 4H), 2,39 (м, 2H), 1,75-1,60 (м, 2H), 1,60-1,40 (м, 2H), 1,37 (с, 9H), 1,33 (д, J = 6,8 Гц, 6H), сигнали протонів масковані сигналом ДМСО.

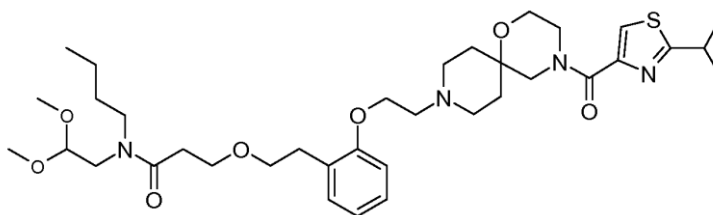
- 5 d) 3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропанова кислота



- 10 Трифлуороцтову кислоту (2мл) додавали до розчину *трет*-бутил 3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропаноату (0,320 г) (приклад 178 стадія с) в ДХМ (5 мл), що струшували. Через 16 годин розчин випаровували до смоли. Смолу розчиняли в ацетонітрилі (5мл) та випаровували в вакуумі (повторювали тричі). Вихід 0,4 г.

m/z 546 (M+H)<sup>+</sup>

- 15 e) N-Бутил-N-(2,2-диметоксіетил)-3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропан амід



- 20 НАТУ (0,337 г) додавали до розчину N-(2,2-диметоксіетил)бутан-1-аміну (0,105 г), 3-(2-(2-(4-(2-ізопропілтіазол-4-карбоніл)-1-окса-4,9-діазаспіро[5.5]ундекан-9-іл)етокси)фенетокси)пропанової кислоти (0,390 г) (приклад 178 стадія d) та основи Хуніга (0,516 мл) в N,N-диметилформаміді (3 мл), що струшували. Через 1 годину розчин розподіляли між етилацетатом та сольовим розчином. Етилацетатний шар промивали сольовим розчином (x3)
- 25 та випаровували в вакуумі. Очищували хроматографією на силікагелі, елюючи етилацетатом з 10% триетиламіну. Вихід 0,4 г.

m/z 689 (M+H)<sup>+</sup>

Сполуки за винаходом можуть досліджувати на фармацевтичну активність, використовуючи аналізи, відомі в даній галузі з рівня техніки, такі як, наприклад:

- 30 Аналіз на адренергічне β2 опосередковане продукування цАМФ

Приготування клітин

H292 клітини вирощували в 225 см<sup>2</sup> матрацах, термостатуючи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в середовищі RPMI, що містить 10% (об./об.) FBS (ембріональна бичача сироватка) та 2 mM L-глутаміну.

- 35 Експериментальний спосіб

H292 клітини, що зрослися, відділяли з матрацу з культурою тканини обробкою розчином Accutase™ для відшарування клітин протягом 15 хвилин. Матраці інкубували протягом 15 хвилин у вологому термостаті при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Відокремлені клітини знову суспендували в середовищі RPMI (що містить 10% (об./об.) FBS та 2 mM L-глутаміну) при 0,1 x 10<sup>6</sup> клітин на мл.

40 10000 клітин в 100 мкл додавали до кожної лунки з обробленою культурою тканини 96-лункового планшету, та клітини інкубували протягом ночі у вологому термостаті при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Середовище культури видаляли та клітини двічі промивали 100 мкл буферу проби та замінювали на 50 мкл буферу проби (HBSS розчин, що містить 10 mM HEPES pH7,4 та 5 mM глюкози). Клітини залишають при кімнатній температурі на 20 хвилин, після чого додають 25

45 мкл роліпраму (1,2 mM виготовленого буферу проби, що містить 2,4% (об./об.) диметилсульфоксиду). Клітини інкубували роліпрамом протягом 10 хвилин, після чого додавали сполуки, що досліджували, та клітини інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі.

Кінцева концентрація роліпраму в пробі становила 300 мкМ та кінцева концентрація вектору становила 1% (об./об.) диметилсульфоксиду. Реакцію зупиняли видаленням супернатантів, одноразовим промиванням 100 мкл буферу проби та заміною на 50 мкл буферу лізису. Моношар клітин заморожували при -80°C протягом 30 хвилин (або протягом ночі).

#### 5 AlphaScreen™ виявлення цАМФ

Концентрацію цАМФ (циклічного аденозинмонофосфату) в клітинному лізаті визначали, використовуючи AlphaScreen™ методологію. Планшети із замороженими клітинами розморожували протягом 20 хвилин на планшетному шейкері, потім 10 мкл клітинного лізату переносили до 96-лункового білого планшета. 40 мкл змішених AlphaScreen™ гранул детектування, попередньо інкубованих з цАМФ, обробленого біотином, додавали до кожної лунки та плату інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин в темряві. Сигнал AlphaScreen™ вимірювали, використовуючи EnVision спектрофотометр (Perkin-Elmer Inc.) з рекомендованими параметрами виробника. Концентрації цАМФ визначали, ґрунтуючись калібровочною кривою, отриманою в такому ж експерименті, використовуючи стандартні 15 концентрації цАМФ. Будували криві концентраційних відповідей для агоністів та данні узгоджували за чотирма параметрами логістичного рівняння для визначення як  $pEC_{50}$  так і власної активності. Власну активність зображували як дріб відносно до максимальної активності, визначеної для формотеролу в кожному експерименті.

#### Аналіз зв'язування мускаринового 3 рецептору

20 Афінність ( $pIC_{50}$ ) сполук, що зв'язуються з  $M_3$  рецептором, визначають конкуруючим зв'язуванням [ $^3H$ ]N-метилскополаміну (NMS) до CHO-K1 (яєчник китайського ховрашка) клітинних мембран, що експресує мускариновий ацетилхоліновий  $M_3$  рецептор ( $M_3$ -ACh) людини в конфігурації сцинтиляційного наближеного аналізу (SPA).

25 SPA гранули попередньо вкривали мембранами та потім інкубували в 2 мг гранул на лунку з серійними розбавленнями сполук за винаходом, [ $^3H$ ]NMS в 0,1 нМ, чверть Kd (експериментально визначена константа дисоціації) та буфері проби (20 мМ HEPES pH 7,4, що містить 5 мМ  $MgCl_2$  та 0,1% (мас./об.) альбуміну бичачої сироватки). Аналіз проводять в кінцевому об'ємі 200 мкл, в присутності 1% (об./об.) диметилсульфоксиду (ДМСО). Загальне зв'язування [ $^3H$ ]NMS визначають у відсутності конкуруючої сполуки та неспецифічне зв'язування 30 [ $^3H$ ]NMS визначають в присутності 1 мкМ атропіну. Планшети інкубували протягом 16 годин при кімнатній температурі та потім считували за допомогою Wallac Microbeta™, використовуючи нормалізований  $^3H$  протокол. Розраховують  $pIC_{50}$ , що визначають як від'ємний логарифм молярної концентрації сполуки, яка необхідна для зниження на 50% специфічного [ $^3H$ ]NMS зв'язування.

35 Сполуки за винаходом досліджували, застосовуючи вищезазначені аналізи та одержані результати наведено далі:

№ прикладу	$\beta_2$ $pEC_{50}$	$\beta_2$ власна активність	$M_3$ зв'язування $pIC_{50}$
1	7,5	0,7	8,7
2	7,5	0,9	9,0
3	6,7	1,0	9,0
4	7,6	0,8	9,1
5	7,7	0,9	9,7
6	7,5	1,0	10
7	7,4	1,0	9,2
8	7,4	1,1	9,6
9	7,5	0,8	9,3
10	7,5	0,8	9,2
11	7,1	1,1	9,5
12	7,4	1,0	9,3
13	7,6	0,8	9,2
14	7,3	1,0	9,4
15	7,5	0,7	9,4
16	6,7	0,8	9,6
17	7,3	1,0	9,5
18	7,7	1,0	9,4
19	7,3	0,9	9,2
20	7,1	1,1	9,7
21	7,2	1,1	9,5

№ прикладу	$\beta_2$ рЕС <sub>50</sub>	$\beta_2$ власна активність	М <sub>3</sub> зв'язування рІС <sub>50</sub>
22	7,1	1,2	9,6
23	7,1	1,2	9,5
24	7,1	0,9	9,0
25	7,4	0,8	9,8
26	8,1	0,8	9,2
27	7,7	0,9	8,7
28	7,9	0,8	8,7
29	7,4	0,9	8,9
30	8,1	0,8	9,5
31	7,7	1,0	9,4
32	7,8	0,9	9,4
33	7,8	1,0	9,4
33a	7,8	1,0	9,3
34	8	1,0	9,0
34a	7,8	1,0	9,2
35	8,5	1,0	8,4
36	7,9	1,0	8,6
37	8	0,9	9,1
38	7,8	1,0	9,4
39	8	1,0	9
40	7,7	1,0	8,9
41	7,7	0,9	9,1
42	6,4	1,0	>10,5
43	6,4	0,9	9
44	6,3	1,1	9,3
45	7,4	0,9	8,2
46	6,4	0,9	9,5
47	7,2	0,9	9,4
48	6,7	0,9	9,7
49	6,8	0,9	8,5
50	6,9	0,9	6,1
51	7,2	1,1	8,4
52	7,9	0,9	8,8
53	7,7	1,0	8,1
54	7	0,9	10,0
55	7	0,6	9,9
56	6,7	1,2	10,2
57	6,5	0,9	>10,3
58	7	0,9	10,2
59	6,2	0,9	9,6
60	7,3	0,7	9,7
61	7,7	0,7	8,7
62	7	0,7	9,1
63	6,8	1,1	8,7
64	7,7	1,0	8,6
65	7,2	1,0	9,3
66	6,6	0,5	9,3
67	7,5	0,8	9,6
68	8	0,6	8,0
69	7,5	0,8	9,6
70	7,3	1,0	9,9
71	7,3	1,0	9,6
72	7,5	0,9	9,9
73	7,6	1,1	10
74	7	0,7	9,7
75	7,3	0,9	9,3
76	7,3	1,0	9,2

№ прикладу	$\beta_2$ pEC <sub>50</sub>	$\beta_2$ власна активність	M <sub>3</sub> зв'язування pIC <sub>50</sub>
77	7,9	0,8	8,4
78	7,9	1,0	8,6
79	6,9	1,0	9,9
80	7,2	0,5	9,2
81	6,6	0,9	8,4
82	6,3	1,0	8,9
83	6,6	1,1	9,5
84	6,7	1,0	9,7
85	6,9	0,9	9,9
86	6,8	1,0	8,8
87	6,8	1,0	9,7
88	6,7	1,0	9,7
89	6,7	1,0	8,3
90	6,6	1,0	9,3
91	6,6	1,2	9,7
92	6,6	1,1	8,9
93	6,6	1,1	9,7
94	6,9	1,0	9,6
95	7	1,0	9,9
96	6,8	1,0	9,6
97	6,8	1,0	8,9
98	6,7	1,1	9,1

Наступні експериментальні методики використовували для вимірювання % ефективності бета-2 в присутності 1 мкМ для сполук прикладів 99-175.

Адренергічне  $\beta_2$  опосередковане продукування цАМФ

#### 5 Приготування клітин

H292 клітини вирощували в 225 см<sup>2</sup> матрацах, термостатуючи при 37°C, 5% CO<sub>2</sub> в середовищі RPMI, що містить 10% (об./об.) FBS (ембріональна бичача сироватка) та 2 мМ L-глутаміну.

Експериментальний спосіб

- 10 Розчини сполук готували виходячи з початкового першого розведення в ДМСО, одержуючи 1 мМ стокову концентрацію. Далі розчин зі стоковою концентрацією розбавляли в 10 разів (10 мкл стокового розчину сполуки + 90мкл ДМСО), одержуючи 0,1 мМ розчин сполуки. Для додавання в планшет розчин сполуки готували, проводячи наступне розбавлення в 25 разів в буфері проби (HBSS розчин, що містить 10 мМ HEPES pH 7.4 та 5 мМ глюкози), що містить 4%
- 15 диметилсульфоксиду. Кінцева концентрація сполуки в пробі становила 1 мкМ.

- H292 клітини, що зрослися, відділяли з матрацу з культурою тканини обробкою розчином Accutase™ для відшарування клітин протягом 15 хвилин. Матраци інкубували протягом 15 хвилин у вологому термостаті при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Відокремлені клітини знову суспендували в середовищі RPMI (що містить 10% (об./об.) FBS та 2 мМ L-глутаміну) при 0,1 x 10<sup>6</sup> клітин на мл.
- 20 10000 клітин в 100 мкл додавали до кожної лунки з обробленою культурою тканини 96-лункового планшету, та клітини інкубували протягом ночі у вологому термостаті при 37°C, 5% CO<sub>2</sub>. Середовище культури видаляли та клітини двічі промивали 100 мкл буферу проби та замінювали на 50 мкл буферу проби (HBSS розчин, що містить 10 мМ HEPES pH7,4 та 5 мМ глюкози). Клітини залишають при кімнатній температурі на 20 хвилин, після чого додають 25
- 25 мкл роліпраму (1,2 мМ виготовленого буферу проби). Клітини інкубували з роліпрамом протягом 10 хвилин, після чого додавали 25 мкл розчину сполуки, що досліджували, та клітини інкубували протягом 60 хвилин при кімнатній температурі. Кінцева концентрація роліпраму в пробі становила 300 мкМ та кінцева концентрація вектору становила 1% (об./об.) диметилсульфоксиду. Реакцію зупиняли видаленням супернатантів, одноразовим промиванням
- 30 100 мкл буферу проби та заміною на 50 мкл буферу лізису. Моношар клітин заморожували при -80°C протягом 30 хвилин (або протягом ночі).

AlphaScreen™ виявлення цАМФ

- Концентрацію цАМФ (циклічного аденозинмонофосфату) в клітинному лізаті визначали, використовуючи AlphaScreen™ методологію. Планшети із замороженими клітинами розморожували протягом 20 хвилин на планшетному шейкері, потім 10 мкл клітинного лізату переносили до 96-лункового білого планшету. 40 мкл змішених AlphaScreen™ гранул
- 35

детектування (що містили рівні об'єми донорних гранул (попередньо інкубованих з цАМФ, обробленого біотином, в темряві протягом 30 хвилин) та акцепторних гранул додавали до кожної лунки та плату інкубували при кімнатній температурі протягом 3 годин в темряві. Сигнал AlphaScreen™ вимірювали, використовуючи EnVision спектрофотометр (Perkin-Elmer Inc.) з

5

рекомендованими параметрами виробника. Концентрацію цАМФ, продукуюваного на лунку, розраховували, ґрунтуючись стандартною цАМФ кривою, отриманою в такому ж експерименті та вираженою як відсоток максимальної відповіді, викликаной 1Е-07М формотеролом.

Наступні експериментальні методики використовували для визначення % інгібування M<sub>3</sub> в

присутності 1 мкМ сполук прикладів 99-175.

10

Аналіз зв'язування мускаринового 3 рецептору

Активність (% інгібування специфічного зв'язування) сполук до M<sub>3</sub> рецептору визначають конкуруючим зв'язуванням [<sup>3</sup>H]N-метилскополаміну (NMS) до CHO-K1 (яєчник китайського ховрашка) клітинних мембран, що експресує мускариновий ацетилхоліновий M<sub>3</sub> рецептор (M<sub>3</sub>-ACh) людини в конфігурації сцинтиляційного наближеного аналізу (SPA). SPA гранули попередньо вкривали мембранами та потім інкубували в 2 мг гранул на лунку з 1 мкМ сполуки за винаходом, [<sup>3</sup>H]NMS в 0,1 нМ, чверть K<sub>d</sub> (експериментально визначена константа дисоціації) та буфері проби (20 мМ HEPES рН 7,4, що містить 5 мМ MgCl<sub>2</sub> та 0,1% (мас./об.) альбуміну бичачої сироватки). Аналіз проводять в кінцевому об'ємі 200 мкл, в присутності 1% (об./об.) диметилсульфоксиду (ДМСО). Загальне зв'язування [<sup>3</sup>H]NMS визначають у відсутності конкуруючої сполуки та неспецифічне зв'язування [<sup>3</sup>H]NMS визначають в присутності 1 мкМ атропіну. Планшети інкубували протягом 16 годин при кімнатній температурі та потім считували за допомогою Wallac Microbeta™, використовуючи нормалізований <sup>3</sup>H протокол. Визначають активність 1 мкМ сполуки, визначену як % інгібування специфічного [<sup>3</sup>H]-NMS зв'язування.

15

20

№ прикладу	β <sub>2</sub> pEC <sub>50</sub>	β <sub>2</sub> власна активність	M <sub>3</sub> зв'язування pIC <sub>50</sub>	M <sub>3</sub> % інгібування @ 1 мкМ	β <sub>2</sub> % ефективність @ 1 мкМ
99				99	112
100				96	95
101				95	105
102				99	108
103				90	109
104				101	100
105				99	109
106	7,3	1,0	9,2	100	102
107				100	101
108				80	98
109				99	98
110				100	99
111				96	107
112				98	105
113				100	112
114				100	106
115	6,9	0,6	9,8	100	93
116				94	80
117				99	90
118				96	97
119	6,8	>0,9	8,7	100	84
120				101	97
121				88	84
122				84	87
123				99	97
124				100	101
125				93	114
126				101	103
127				97	110
128			9,0	99	125
129				99	110
130				99	114

№ прикладу	$\beta_2$ pEC <sub>50</sub>	$\beta_2$ власна активність	M <sub>3</sub> зв'язування pIC <sub>50</sub>	M <sub>3</sub> % інгібування @ 1 мкМ	$\beta_2$ % ефективність @ 1 мкМ
131				99	97
132				101	96
133				101	83
134				97	89
135				66	86
136				99	92
137				100	88
138	6,9	0,9	9,7	100	92
139				100	94
140	6,7	1,0	9,0	100	100
141				96	108
142				100	83
143				101	105
144	7,4	1,0	9,8	100	100
145				90	117
146	7,1	0,9	9,4	100	96
147	6,8	1,0	8,8	99	107
148				95	108
149	6,9	1,0	9,3	99	90
150	7,1	0,5	8,5	99	104
151				97	113
152				100	112
153				101	98
154	7,0	1,0	9,5	101	101
155				99	93
156				93	86
157	7,2	0,8	8,8	101	97
158				98	94
159	7,1	0,9	8,9	100	87
160				99	79
161	7,4	1,0	9,3	100	97
162				100	95
163				98	97
164	7,1	0,8	8,6	99	96
165	7,1	1,1	9,0	100	99
166				100	96
167	7,0	0,4	9,5	101	105
168				92	103
169				101	102
170				98	112
171				96	94
172				91	94
173				95	82
174	7,3	1,0	9,6	100	88
175	7,2	1,0	9,5	100	86

№ прикладу	$\beta_2$ pEC <sub>50</sub>	Власна активність	M <sub>3</sub> зв'язування pIC <sub>50</sub>
176	7,8	1,2	8,6
177	8,0	1,1	8,9
178	6,3	1,2	7,9

Данні рентгенодифракційного аналізу  
Детальний опис прибору:



- Рентгенівська порошкова дифрактометрія (РПД) - прилад PANalytical X'Pert в 2 $\theta$  –  $\theta$  конфігурації або прилад PANalytical Cubix в  $\theta$  –  $\theta$  конфігурації в діапазоні сканування від 2° до 40° 2 $\theta$  з експозицією 100-секунд на інтервал 0,02°. Рентгенівські промені генерувалися мідною гострофокусною трубкою, що приводилася в дію напругою 45кВ та силою струму 40 мА.
- 5 Довжина хвилі рентгенівського випромінення на міді становила 1,5418 Å . Данні збирали при нульовому рівні утримувача, на якому знаходилось ~2мг сполуки. Утримувач зроблено з монокристалу кремнію, який розрізали вздовж недифрактуючої площини та потім полірували до оптично плаского стану. Рентгенівське випромінення падаюче на цю поверхню зводилось нанівець Бреґівським поглинанням.
- 10 Дериватограми диференціальної скануючої калориметрії (ДСК) отримували, використовуючи диференціальний скануючий калориметр TA Q 1000 з алюмінієвими чашками. Маса зразків варіювали від 0,5 до 5мг. Процедура виконували в струмені газу азоту (50мл/хв) та температурне дослідження проводили від 25 до 300°C при постійній швидкості зростання температури 10°C на хвилину.
- 15 Дериватограми термогравіметричної сорбції випаровувань (ТГА) отримували, використовуючи термогравіметричний аналізатор TA Q500, з Платоновими чашками. Маса зразків варіювали від 1 до 5 мг. Процедура виконували в струмені газу азоту (60мл/хв) та температурне дослідження проводили від кімнатної температури до 300°C при постійній швидкості зростання температури 10°C на хвилину.
- 20 Профілі гравіметричної сорбції випаровувань (ГСВ) отримували, використовуючи системи поверхневих вимірювань динамічної сорбції випаровувань DVS-1 або DVS Advantage прилад. Зразок твердої речовини 1-5мг розташовували в скляній або металевій посудині та вагу зразка записували впродовж подвійного циклу стадії способу (40 до 90 до 0 до 90 до 0% відносній вологості (ВВ), на стадіях 10% ВВ).
- 25 Приклад 33а сульфатна сіль (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 1)

Данні РПД для прикладу 33а сульфатної солі

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
4,4	4,51	20,30048
6,1	100	14,50763
6,9	11,28	12,73003
7,8	14,82	11,26734
9,1	8,3	9,72695
9,5	3,59	9,29727
9,9	9,72	8,89847
11,8	35,65	7,48101
12,2	26,49	7,24933
13,1	10,86	6,77877
13,5	2,98	6,54974
14,0	11,03	6,34316
14,8	20,25	5,98558
15,4	8,96	5,76719
15,7	88,25	5,64579
16,4	10,06	5,4091
16,7	11,03	5,30622
17,3	6,3	5,12687
17,5	11,35	5,0547
18,0	16,65	4,91905
18,3	12,72	4,85584
19,0	7,3	4,7
19,7	49,7	4,5
20,2	17,4	4,4
20,8	9,5	4,3
21,4	61,6	4,2
21,9	8,1	4,1
22,1	9,1	4,0

## Данні РПД для прикладу 33а сульфатної солі

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
22,4	19,4	4,0
22,7	18,3	3,9
23,6	23,0	3,8
24,2	9,7	3,7
24,5	47,9	3,6
25,0	10,3	3,6
25,6	2,5	3,5
26,1	8,4	3,4
26,9	10,2	3,3
27,2	8,5	3,3
27,5	9,8	3,2
29,7	2,2	3,0
30,8	21,6	2,9

Приклад 34а сульфатна форма А (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 2)

## Данні РПД для прикладу 34 сульфатної форми А

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
4,8	100,0	18,6
8,0	6,0	11,1
9,5	15,6	9,3
11,3	2,8	7,8
14,1	15,3	6,3
15,7	8,5	5,6
16,2	7,1	5,5
17,9	13,6	5,0
18,6	8,4	4,8
21,4	20,2	4,1
23,0	8,0	3,9
24,7	4,4	3,6
28,7	2,8	3,1
31,9	1,0	2,8
34,2	0,9	2,6

5

Точність - +/- 0,1

Приклад 34с сульфатна форма В (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 3)

Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми В

2 $\theta$	Відн. Інтен. %	d
4,6	67,8	19,1
7,9	20,7	11,1
9,3	84,0	9,6
10,0	10,7	8,9
11,2	7,0	7,9
12,1	4,2	7,3
13,9	100,0	6,4
15,3	29,3	5,8
16,2	15,7	5,5
18,0	14,1	4,9
18,5	22,2	4,8
20,1	24,0	4,4
21,2	19,4	4,2
22,2	15,0	4,0
23,2	10,7	3,8
24,7	15,7	3,6
25,7	15,1	3,5
26,6	8,0	3,4
27,9	27,8	3,2
30,1	4,3	3,0
34,4	3,2	2,6

Точність - +/- 0,1

Приклад 34d сульфатна форма С (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 4)

5

Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми С

2 $\theta$	Відн. Інтен. %	d
4,4	100	20,3
5,8	5,34	15,2
7,8	7,62	11,4
8,7	5,48	10,2
9,5	16,14	9,3
12,0	7,09	7,4
13,0	6,81	6,8
14,2	7,97	6,2
15,6	6,32	5,7
16,6	15,22	5,3
17,4	27,82	5,1
17,8	30,16	5,0
18,4	19,39	4,8
20,7	21,31	4,3
21,8	23,55	4,1
23,4	10,81	3,8
24,7	9,78	3,6
26,0	7,53	3,4
26,8	6,45	3,3
28,4	3,69	3,1
31,4	2,19	2,8
33,7	2,26	2,7
37,0	1,65	2,4

Точність +/- 0,1

Приклад 34e сульфатна форма D (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 5)

## Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми D

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
4,3	100,0	20,3
4,7	69,7	18,8
5,8	9,7	15,2
7,7	9,5	11,4
8,7	4,1	10,2
9,5	24,3	9,3
11,6	5,4	7,6
12,0	8,6	7,4
13,0	3,4	6,8
13,5	6,5	6,6
14,2	13,3	6,3
14,8	6,1	6,0
15,1	4,4	5,9
15,8	8,9	5,6
16,5	14,5	5,4
17,3	10,1	5,1
17,9	23,9	4,9
18,4	14,8	4,8
19,0	5,6	4,7
19,9	3,9	4,5
20,6	15,8	4,3
21,3	14,9	4,2
21,8	14,8	4,1
22,5	9,7	4,0
23,4	7,0	3,8
24,7	8,4	3,6
26,8	4,2	3,3
28,6	4,1	3,1
29,5	6,4	3,0
31,9	1,7	2,8
33,9	1,5	2,6

Точність +/- 0,1

Приклад 34f сульфатна форма E (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 6)

## Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми E

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
4,3	93,2	20,5
5,8	11,8	15,2
7,8	15,0	11,4
8,6	11,1	10,2
9,5	55,5	9,3
11,6	22,5	7,6
12,1	18,0	7,3
13,0	35,6	6,8
13,6	6,4	6,5
14,3	28,3	6,2
14,9	32,6	5,9
15,1	60,5	5,9
15,5	18,1	5,7
16,5	23,8	5,4
17,3	100,0	5,1
17,7	59,3	5,0

## Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми E

2 $\theta$	Відн. Інтен. %	d
18,0	29,0	4,9
18,4	15,8	4,8
19,0	26,9	4,7
19,7	26,7	4,5
20,5	72,7	4,3
20,8	18,2	4,3
21,3	20,0	4,2
21,7	60,4	4,1
22,0	44,7	4,0
22,6	74,2	3,9
23,4	60,8	3,8
24,1	22,4	3,7
24,6	43,0	3,6
25,7	14,8	3,5
26,7	53,0	3,3
27,2	15,6	3,3
28,1	17,6	3,2
29,2	12,9	3,1
30,4	16,3	2,9
31,3	10,3	2,9
32,7	5,1	2,7
33,3	7,4	2,7
34,4	8,6	2,6
36,3	8,4	2,5
37,0	9,9	2,4

Точність +/- 0,1

Приклад 34g сульфатна форма F (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 7)

## Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми F

2 $\theta$	Відн. Інтен. %	d
4,7	100,0	18,8
7,9	18,7	11,3
9,4	10,2	9,4
9,7	19,6	9,1
11,3	14,5	7,8
13,6	12,3	6,5
14,2	15,5	6,3
15,3	12,6	5,8
15,8	23,4	5,6
17,1	13,8	5,2
17,9	51,2	5,0
18,6	20,0	4,8
19,8	38,6	4,5
20,3	9,7	4,4
21,4	37,8	4,1
22,9	14,5	3,9
24,8	14,3	3,6
26,3	9,7	3,4
28,1	8,2	3,2

5

Точність +/- 0,1

Приклад 34h сульфатна форма G (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 8)

## Данні РГД для прикладу 34 сульфатної форми G

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
6,0	7,8	14,6
6,3	7,6	14,1
7,5	4,6	11,7
8,0	9,7	11,1
9,3	45,8	9,5
10,9	84,6	8,1
12,5	16,5	7,1
13,3	36,9	6,7
13,9	41,2	6,4
14,2	9,9	6,2
15,0	41,7	5,9
16,0	47,0	5,5
16,2	100,0	5,5
17,0	15,9	5,2
17,6	15,2	5,0
18,3	79,7	4,8
18,7	68,4	4,8
18,9	67,4	4,7
19,2	21,4	4,6
19,5	19,3	4,6
19,8	16,9	4,5
20,7	13,8	4,3
21,1	40,1	4,2
21,3	28,0	4,2
21,7	16,4	4,1
22,4	46,7	4,0
22,7	18,4	3,9
23,5	6,2	3,8
24,4	27,8	3,7
25,0	20,6	3,6
25,2	75,5	3,5
25,8	13,9	3,5
27,5	20,5	3,2
28,5	23,6	3,1
31,2	4,7	2,9
32,8	10,6	2,7
34,0	4,2	2,6

Точність +/- 0,1

Приклад 34і нападизилатна сіль форма В (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 9)

5

## Данні РГД для прикладу 34 нападизилатної форми В formB

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
4,6	1,8	19,2
6,3	28,1	14,0
7,7	5,5	11,5
8,6	15,7	10,3
9,5	9,1	9,3
10,5	27,8	8,4
10,7	8,1	8,2
11,2	27,1	7,9
11,8	20,1	7,5
12,7	13,8	7,0

## Данні РПД для прикладу 34 нападизилатної форми B formB

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
14,1	4,8	6,3
14,7	14,0	6,0
15,0	8,8	5,9
15,4	43,3	5,8
15,6	51,1	5,7
16,0	100,0	5,5
17,2	16,0	5,1
17,7	10,2	5,0
18,3	9,7	4,8
18,8	31,8	4,7
19,2	75,6	4,6
19,8	19,3	4,5
20,2	10,2	4,4
21,0	46,2	4,2
21,2	38,4	4,2
21,6	26,1	4,1
22,2	53,7	4,0
22,5	16,4	3,9
23,6	25,8	3,8
24,3	11,7	3,7
25,4	53,8	3,5
25,9	8,6	3,4
26,8	2,8	3,3
27,3	12,3	3,3
27,5	8,5	3,2
28,0	6,1	3,2
28,4	5,1	3,1
29,3	9,1	3,1
29,6	10,6	3,0
30,5	7,0	2,9
31,9	2,0	2,8
32,9	1,9	2,7
33,5	3,7	2,7
35,9	1,4	2,5
37,6	3,9	2,4

Точність - +/- 0,1

Приклад 39а нападизилатна сіль форма А (Рентгенодифракційний спектр показано на фігурі 10)

5

## Данні РПД для прикладу 39 нападизилатної солі форми А

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
6,3	36,8	14,0
7,6	11,8	11,7
8,5	26,7	10,4
9,4	7,6	9,4
10,4	31,6	8,5
10,8	19,8	8,2
11,3	46,1	7,8
11,9	4,5	7,4
12,3	12,6	7,2
12,6	10,5	7,0
12,9	3,9	6,9
13,9	8,2	6,4

## Данні РПД для прикладу 39 нападизилатної солі форми А

2 $\theta$	Відн. Іnten. %	d
15,1	63,8	5,9
15,5	78,0	5,7
15,9	85,3	5,6
16,6	4,7	5,3
17,1	19,3	5,2
17,4	24,8	5,1
17,9	14,2	5,0
18,2	7,8	4,9
18,5	5,3	4,8
19,1	18,8	4,6
19,5	100,0	4,6
20,0	45,9	4,4
20,2	26,6	4,4
20,9	41,6	4,3
21,2	31,1	4,2
21,5	11,2	4,1
21,9	31,5	4,1
22,1	51,2	4,0
22,8	32,4	3,9
23,3	29,5	3,8
23,7	10,6	3,8
23,9	11,0	3,7
24,2	11,0	3,7
24,7	22,5	3,6
25,3	52,6	3,5
25,6	12,7	3,5
26,2	6,0	3,4
26,6	4,1	3,4
27,4	5,2	3,3
27,9	5,4	3,2
28,5	5,4	3,1
29,7	14,9	3,0
30,4	6,7	2,9
31,7	3,9	2,8
32,2	7,8	2,8
34,9	1,7	2,6
36,3	1,8	2,5

Точність - +/- 0,1

Фігура 1 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі сполуки прикладу 33 а;

5 Фігура 2 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми А сполуки прикладу 34а;

Фігура 3 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми В сполуки прикладу 34с;

Фігура 4 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми С сполуки прикладу 34d;

10 Фігура 5 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми D сполуки прикладу 34е;

Фігура 6 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми Е сполуки прикладу 34f;

15 Фігура 7 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми F сполуки прикладу 34g;

Фігура 8 демонструє рентгенодифракційний спектр сульфатної солі форми G сполуки прикладу 34h;

Фігура 9 демонструє рентгенодифракційний спектр нападизилатної солі форми В сполуки прикладу 34i; та

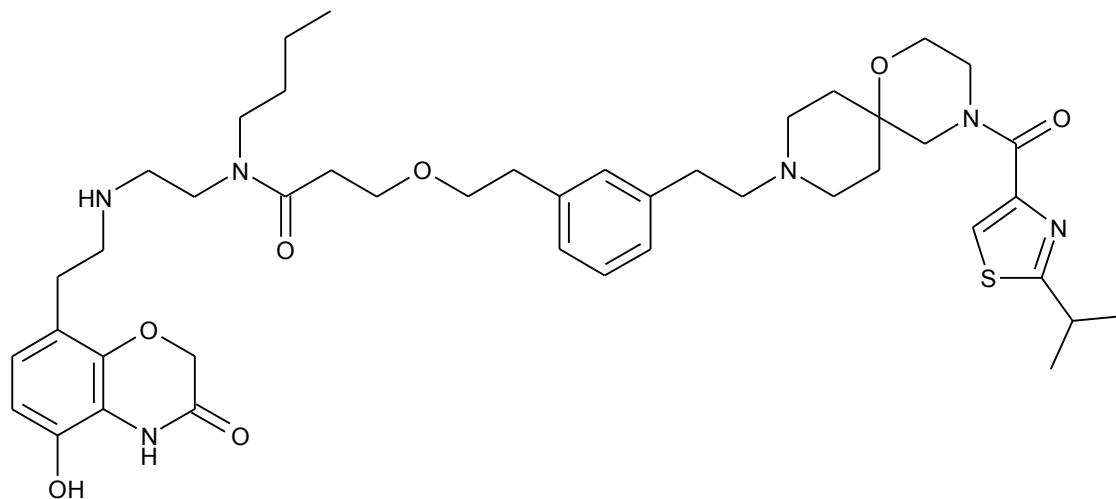


Фігура 10 демонструє рентгенодифракційний спектр нападизилатної солі форми А сполуки прикладу 39.

### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

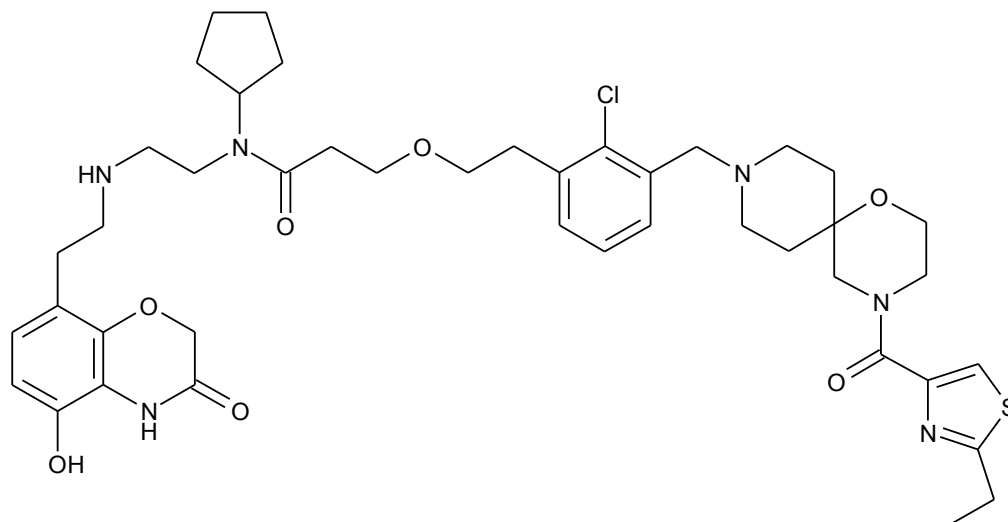
5

## 1. Сполука формули



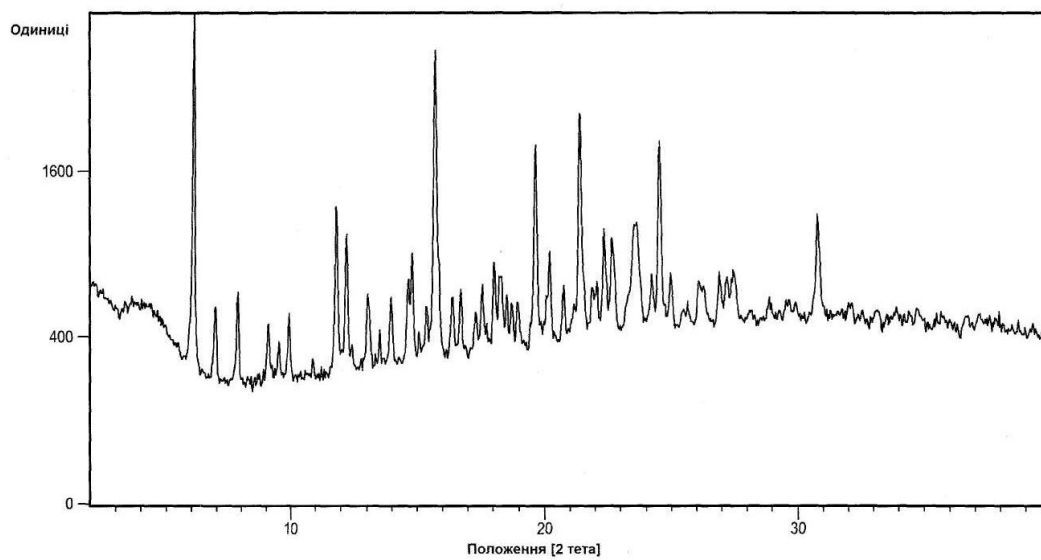
або її фармацевтично прийнятна сіль.

## 2. Сполука формули

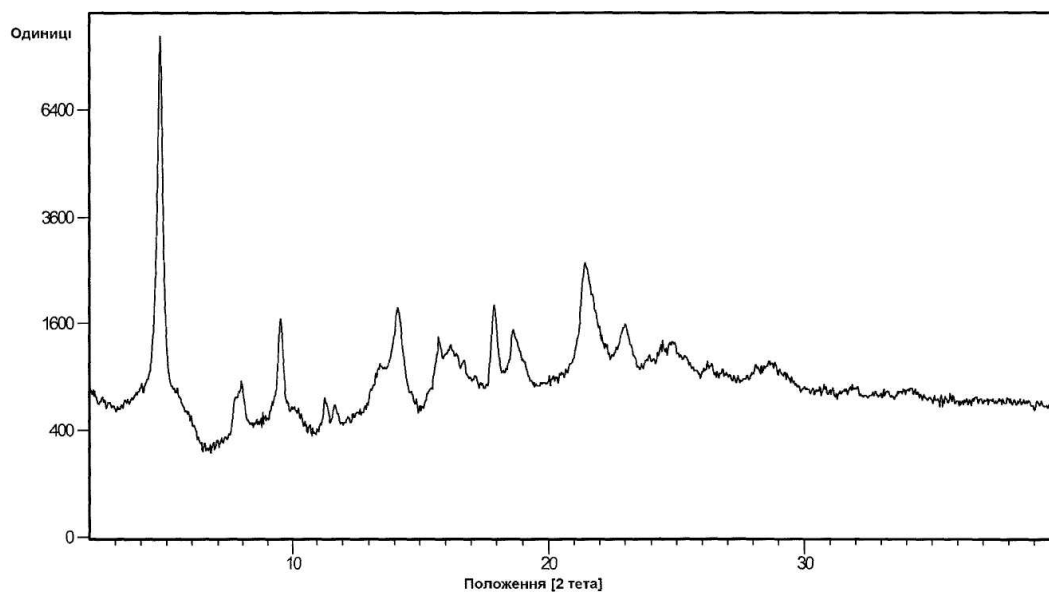


10

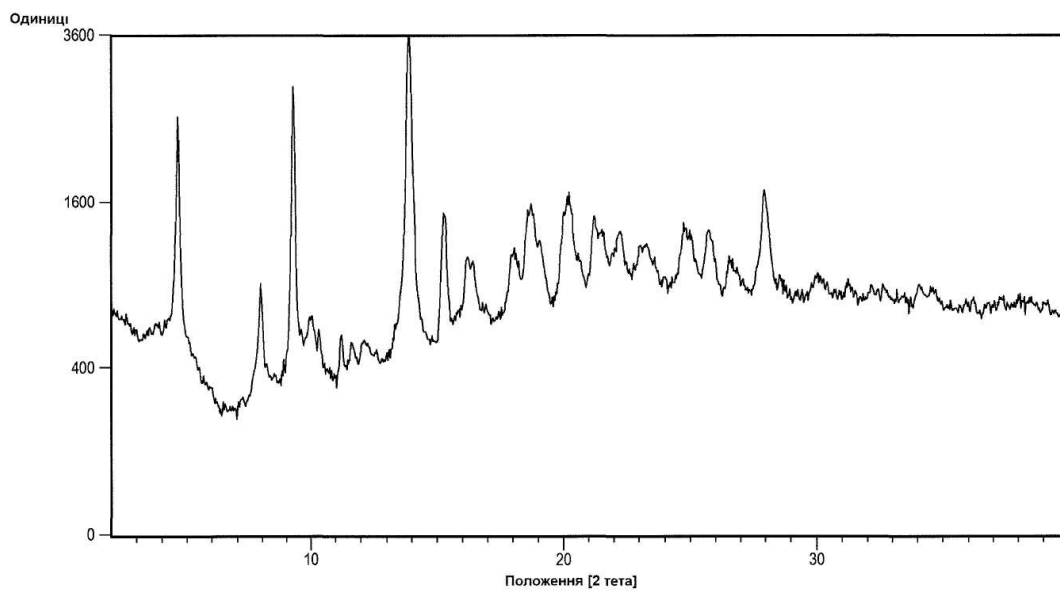
або її фармацевтично прийнятна сіль.



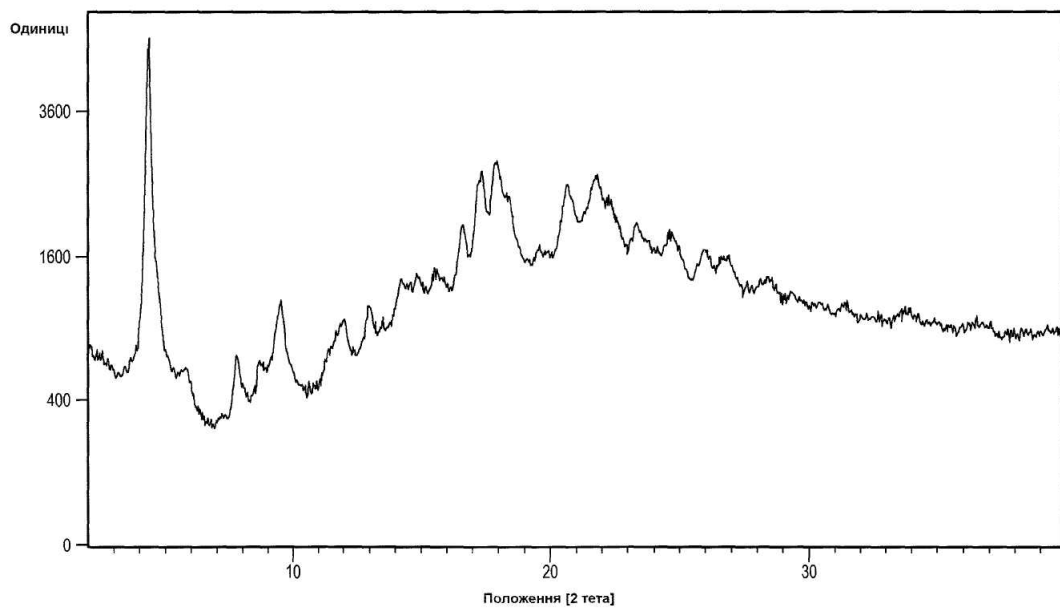
Фіг. 1



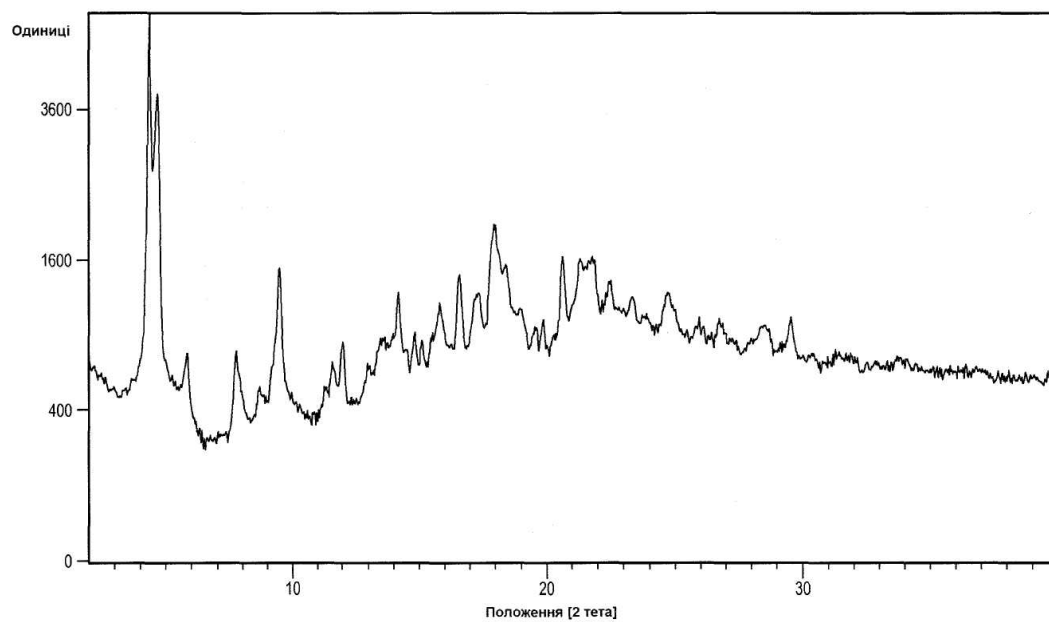
Фіг. 2



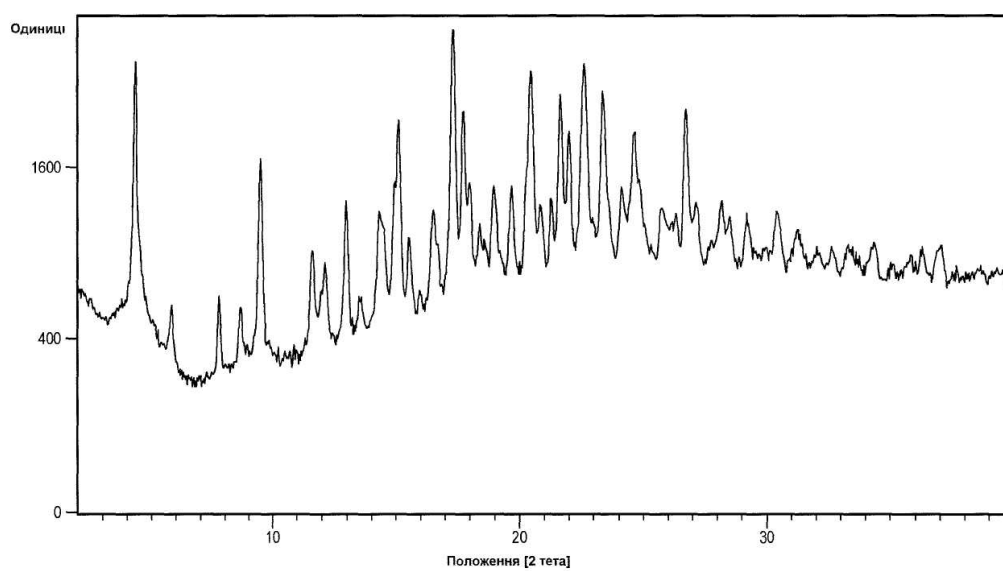
Фіг. 3



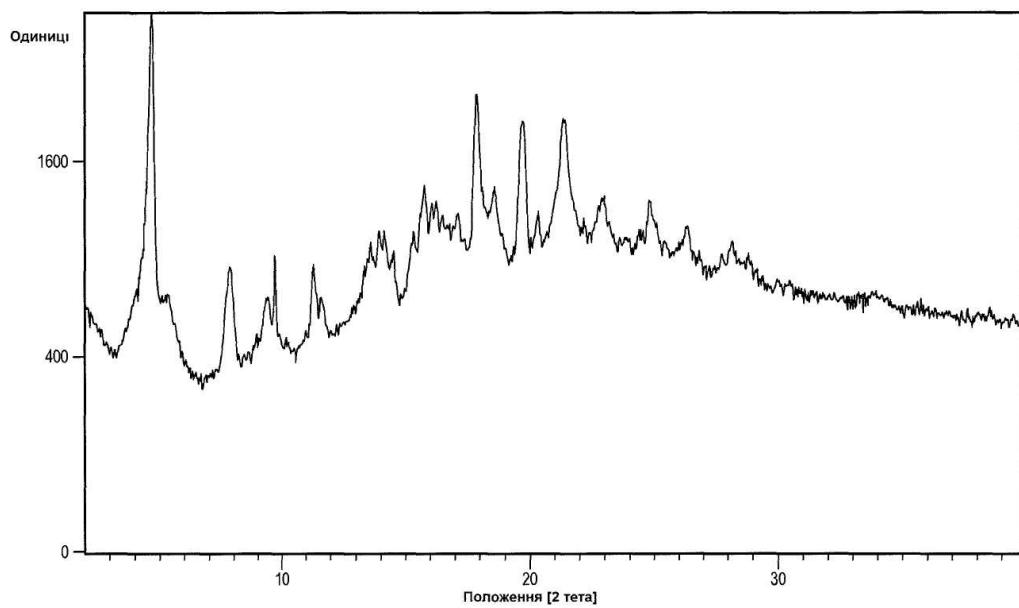
Фіг. 4



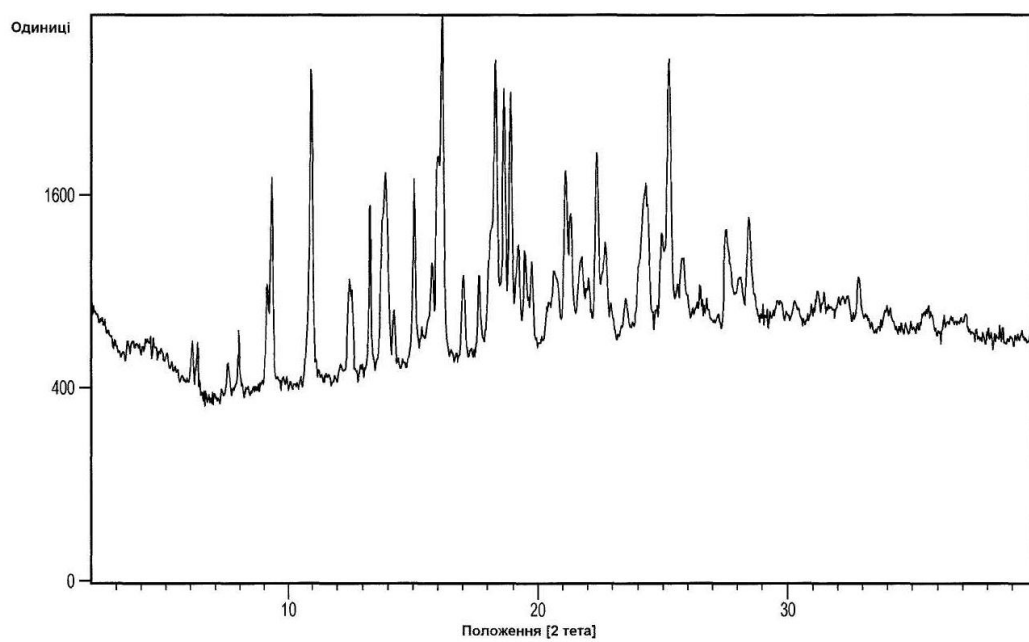
Фіг. 5



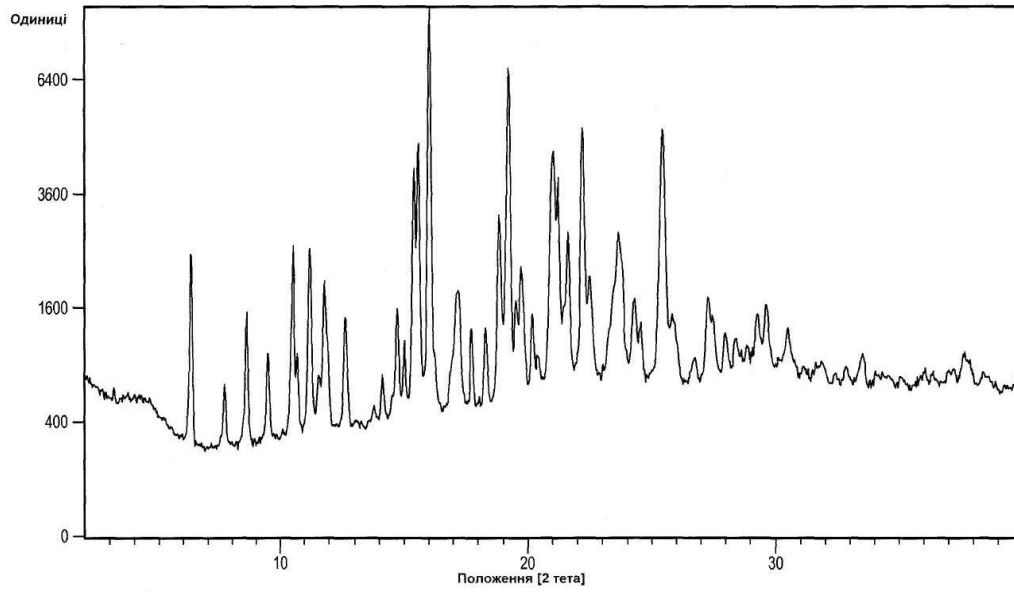
Фіг. 6



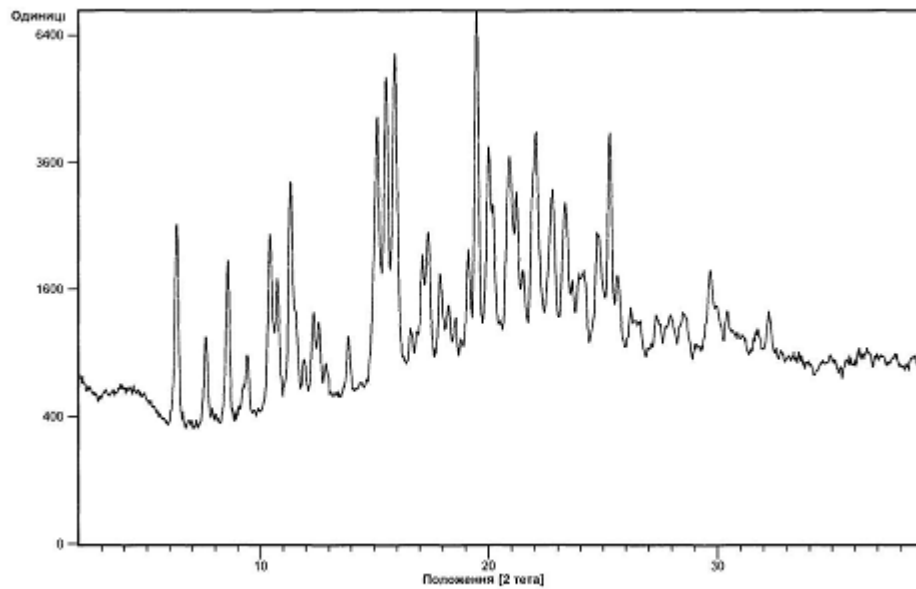
Фіг. 7



Фіг. 8



Фіг. 9



Фіг. 10

---

Комп'ютерна верстка О. Рябко

---

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

---

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601