



УКРАЇНА

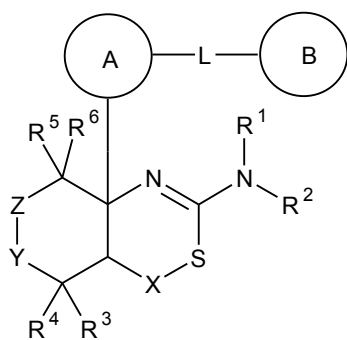
(19) **UA** (11) **101352** (13) **C2**  
(51) МПК (2013.01)**C07D 279/00****A61K 31/4439** (2006.01)**A61K 31/5415** (2006.01)**A61K 31/542** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61P 43/00****C07D 417/10** (2006.01)**C07D 417/12** (2006.01)**C07D 513/04** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2010 10101</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Судзукі Юічі (JP),</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>16.01.2009</b>		<b>Мотокі Такафумі (JP),</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.03.2013</b>		<b>Канеко Тошіхіко (JP),</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>2008-008680, 61/021939, 2008-197204, 61/085024</b>		<b>Такаіші Мамору (JP),</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>18.01.2008, 18.01.2008, 31.07.2008, 31.07.2008</b>		<b>Ішіда Тасуку (JP),</b>
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>JP, US, JP, US</b>		<b>Такеда Кунітоші (JP),</b>
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>27.09.2010, Бюл.№ 18</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ЕЙСЕЙ Р ЕНД Д МЕНЕДЖМЕНТ КО., ЛТД.,</b>
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.03.2013, Бюл.№ 6</b>		<b>6-10, Koishikawa 4-chome, Bunkyo-ku, Tokyo, 1128088, Japan (JP)</b>
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/JP2009/050511, 16.01.2009</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Шевеля Людмила Михайлівна, реєстр. №90</b>
		<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>Bobrov A.I., et al. Reaction of quinone oxides with thiourea // Izvestiya Vysshikh Uchebnyh Zavedenij. Khimia i Khimicheskaya Tekhnologiya, 1990, 33(10), p.15-18. WO 2007/049532 A1, 03.05.2007. WO 2007/011810 A1, 25.01.2007. WO 2008/133273 A1, 06.11.2008. WO 2008/133274 A1, 06.11.2008. WO 2010038686 A1, 08.04.2010.</b>

**(54) КОНДЕНСОВАНЕ ПОХІДНЕ АМІНОДИГІДРОТІАЗИНУ****(57) Реферат:**

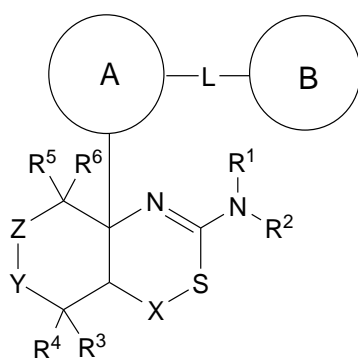
Представлений винахід стосується сполуки загальної формули (I):

UA 101352 C2



(I)

або її фармацевтично прийнятної солі, або її сольовату, які демонструють інгібуючу активність щодо вироблення А $\beta$  або інгібуючу активність щодо BACE1 та можуть застосовуватись як профілактичні або терапевтичні агенти при нейродегенеративних захворюваннях, спричинених А $\beta$ , типовим представником яких є слабоумство альцгеймерівського типу.



(I)

Галузь техніки

[0001]

Даний винахід стосується конденсованих похідних амінодигідротіазину та їх фармацевтичного застосування. Більш конкретно, даний винахід стосується конденсованого похідного амінодигідротіазину, що має інгібуючий ефект щодо вироблення протеїну амілоїду- $\beta$  (далі за текстом А $\beta$ ) або інгібуючий ефект щодо ферменту протеолітичного розщеплення прекурсор бета-амілоїду- $\beta$ 1 (далі за текстом BACE1 або бета-секретаза) та є ефективним при лікуванні нейродегенеративних хвороб спричинених А $\beta$  протеїном, а особливо, слабоумства альцгеймеровського типу, синдром Дауна і тому подібне, та фармацевтичної композиції, що містить конденсоване похідне амінодигідротіазину у якості діючої речовини.

Рівень техніки

[0002]

Хвороба Альцгеймера характеризується дегенерацією та втратою нейронів, утворенням старечих бляшок та нейрофібрилярною дегенерацією. Зараз для хвороби Альцгеймера існує лише симптоматичне лікування за допомогою засобу, що покращує симптоми, типовим прикладом якого є інгібітор ацетилхолинестерази, а фундаментального медикаменту, здатного припинити поширення хвороби, ще не розроблено. Необхідно створити спосіб виявлення причини, щоб створити дійові ліки проти хвороби Альцгеймера.

Вважається, що А $\beta$ -протеїни як метаболіти протеїнів амілоїдних прекурсорів (надалі APP) відіграють значну роль у дегенерації та втраті нейронів та появі симптомів старечого слабоумства (див, наприклад, непатентний документ 3 та 4). Основними компонентами А $\beta$ -протеїну є А $\beta$ 40 із 40 амінокислот та А $\beta$ 42, у якого кількість амінокислот на С-закінченні збільшена на 2. Відомо, що А $\beta$ 40 та А $\beta$ 42 схильні до утворення агрегатів (див. непатентний документ 5, наприклад) і є основними компонентами старечих бляшок (див. непатентні документи 5, 6 та 7, наприклад). Також відомо, що кількість А $\beta$ 40 та А $\beta$ 42 збільшується внаслідок мутацій в APP та наявності генів пресеніліну, який спостерігається у випадках спадкової хвороби Альцгеймера (див. непатентні документи 8, 9, 10). Відповідно вважається, що сполука, яка зменшує вироблення А $\beta$ 40 та А $\beta$ 42, зупинить поширення або стане профілактичним засобом проти хвороби Альцгеймера.

А $\beta$  виробляється шляхом розщеплення APP бета-секретазою і потім гамма-секретазою. Тому робилися спроби створення інгібіторів гамма-секретази та бета-секретази, щоб знизити вироблення А $\beta$ . Відомі інгібітори бета-секретази, які описані в патентних документах з 1 по 13 та не патентних документах 1 та 2, зазначених нижче і тому подібне. Наприклад, патентний документ 1 описує похідне амінодигідротіазину та сполуку, що має інгібуючу активність щодо BACE1.

Патентний документ 1: WO 2007/049532

Патентний документ 2: US 3235551

Патентний документ 3: US 3227713

Патентний документ 4: JP-A-09-067355

Патентний документ 5: WO 01/87293

Патентний документ 6: WO 04/014843

Патентний документ 7: JP-A-2004-149429

Патентний документ 8: WO 02/96897

Патентний документ 9: WO 04/043916

Патентний документ 10: WO 2005/058311

Патентний документ 11: WO 2005/097767

Патентний документ 12: WO 2006/041404

Патентний документ 13: WO 2006/041405

Непатентний документ 1: Journal of Heterocyclic Chemistry, vol. 14, p. 717-723 (1977)

Непатентний документ 2: Journal of Organic Chemistry, vol. 33, p. 3126-3132 (1968)

Непатентний документ 3: Klein WL, and seven others, Alzheimer's disease-affected brain: Presence of oligomeric A $\beta$  ligands (ADDLs) suggests a molecular basis for reversible memory loss, Proceeding National Academy of Science USA 2003, Sep 2; 100 (18), p. 10417-10422.

Непатентний документ 4: Nitsch RM, and sixteen others, Antibodies against  $\beta$ -amyloid slow cognitive decline in Alzheimer's disease, Neuron, 2003, May 22; 38, p. 547-554.

Непатентний документ 5: Jarrett JT, and two others, The carboxy terminus of the  $\beta$  amyloid protein is critical for the seeding of amyloid formation: Implications for the pathogenesis of Alzheimers' disease, Biochemistry, 1993, 32 (18), p. 4693-4697.

Непатентний документ 6: Glenner GG, and one other, Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein, Biochemical and biophysical research communications, 1984, May 16, 120 (3), p. 885-890.

Непатентний документ 7: Masters CL, and five others, amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome, Proceeding National Academy of Science USA, 1985, Jun, 82 (12), p. 4245-4249.

Непатентний документ 8: Gouras GK, and eleven others, Intraneuronal A $\beta$ 42 accumulation in human brain, American Journal of Pathology, 2000, Jan, 156 (1), p. 15-20.

Непатентний документ 9: Scheuner D, and twenty others, Secreted amyloid  $\beta$ -protein similar to that in the senile plaques of Alzheimer's disease is increased in vivo by the presenilin 1 and 2 and APP mutations linked to familial Alzheimer's disease, Nature Medicine, 1996, Aug, 2 (8), p. 864-870.

Непатентний документ 10: Forman MS, and four others, Differential effects of the swedish mutant amyloid precursor protein on  $\beta$ -amyloid accumulation and secretion in neurons and nonneuronal cells, The Journal of Biological Chemistry, 1997, Dec 19, 272 (51), p. 32247-32253.

Опис винаходу

Завдання, яке вирішує винахід

[0003]

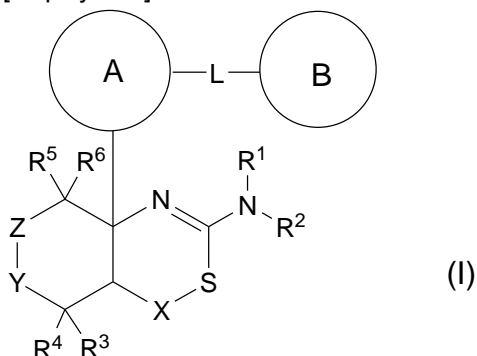
Об'єктом даного винаходу є створення сполуки конденсованого амінодигідротіазину, яка відрізняється від похідного амінодигідротіазину та сполуки, що має інгібуючу активність щодо BACE1, описану у Патентному документі 1 та яка має інгібуючий ефект щодо виробництва A $\beta$  або інгібуючий ефект щодо BACE1 та корисна у якості терапевтичного та профілактичного засобу при нейродегенеративних хворобах спричинених A $\beta$  та Слабоумства альцгеймеровського типу, та його фармацевтичне використання.

[0004]

Даний винахід стосується наступного:

[1] Сполука представлена формулою (I):

[Формула 1]



або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват, де

Кільце A - це C<sub>6-14</sub> арильна група, що може мати 1–3 замісники, обрані з групи замісників  $\alpha$ , 5- 6-членна гетероарильна група, що може мати від 1 до 3 замісників, обраних з групи замісників  $\alpha$  або 9- 10-членна бензо-конденсована гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, обраних з групи замісників  $\alpha$ ,

L – це простий зв'язок, атом кисню, формула -NR<sup>e</sup>CO- (де R<sup>e</sup> - атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, обраних з групи замісників  $\alpha$ ), формула -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, обраних з групи замісників  $\alpha$ ), формула -NR<sup>e</sup>- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ), C<sub>1-6</sub> алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , C<sub>2-6</sub> алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або а C<sub>2-6</sub> алкініленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,

Кільце B – це C<sub>3-8</sub> циклоалкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , C<sub>6-14</sub> арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5- 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,

X - це простий зв'язок або C<sub>1-3</sub> алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,

Y - це простий зв'язок, -NR<sup>y</sup>- (де R<sup>y</sup> - це атом водню, C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , C<sub>6-14</sub> арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3

замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5- 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ), атом кисню, атом сірки, сульфоксид або сульфон,

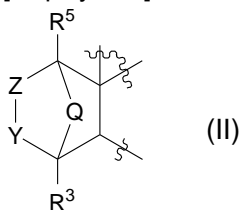
Z - це простий зв'язок, а  $C_{1-3}$  алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або  $C_{2-3}$  алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,

$R^1$  та  $R^2$  кожний, незалежно один від одного, являють собою атом водню,  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3- 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5- 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , та

$R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  являють собою, незалежно один від одного, атом водню, атом галогену, гідрокси група,  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкокси група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3- 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5- 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , або

$R^4$  та  $R^6$  разом можуть утворювати кільце представлене формулою (II):

[Формула 2]



де Y, Z,  $R^5$  та  $R^3$  мають значення наведені вище та Q – це атом кисню, метиленова група або етиленова група

[Група замісників  $\alpha$ : атом водню, атом галогену, гідрокси група, нітро група,  $C_{1-6}$  алкілтіо група,  $C_{6-14}$  арильна група,  $C_{6-14}$  арилоксикарбонільна група,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, ціано група,  $C_{3-8}$  циклоалкокси група,  $C_{3-8}$  циклоалкільна група,  $C_{3-8}$  циклоалкілтіо група, сульфоніламіно група (де сульфоніламіно група може бути заміщена  $C_{1-6}$  алкільною групою),  $C_{2-6}$  алкенільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\beta$ ,  $C_{2-6}$  алкінільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\beta$ , карбамоїльна група, яка може бути заміщена одним або двома  $C_{1-6}$  алкільними групами,  $C_{1-6}$  алкокси група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\beta$ ,  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\beta$  та 5- 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\beta$ ,

Група замісників  $\beta$ : атом галогену, ціано група, гідрокси група,  $C_{1-6}$  алкокси група,  $C_{1-6}$  алкільна група,  $C_{3-8}$  циклоалкільна група та оксо група];

[2] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват відповідно до [1] зазначеного вище, де X - це метилен, що може мати 1 - 2 замісники обрані з групи замісників  $\alpha$ ;

[3] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або сольват відповідно до [1] або [2] зазначеного вище, де Y - це простий зв'язок та Z - це  $C_{1-3}$  алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ;

[4] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до [1] або [2] зазначеного вище, де Y - це атом кисню та Z - це  $C_{1-3}$  алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ;

[5] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до [1] або [2] зазначеного вище, де Y - це атом кисню та Z - простий зв'язок;

[6] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до [1] або [2] зазначених вище, де Y – це  $-NR^Y-$  (де  $R^Y$  - це

$C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$

арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5- 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ),  
 5 атом сірки, сульфоксид або сульфон та Z - це простий зв'язок,  $C_{1-3}$  алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ;

[7] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до будь якого з пунктів від [1] до [6] зазначених вище, де L - це простий зв'язок, а формула  $-NR^eCO-$  (де  $R^e$  - це атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ) або формула  $-NR^eSO_2-$  (де  $R^e$  - це атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ );

[8] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до будь-якого з пунктів від [1] до [6] зазначених вище, де L - це простий зв'язок, атом кисню,  $C_{1-6}$  алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{2-6}$  алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або  $C_{2-6}$  алкініленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ;

[9] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до будь-якого з пунктів від [1] до [6] зазначених вище, де L - це формула  $-NR^eCO-$  (де  $R^e$  - це атом водню або  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ );

[10] Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до будь-якого з пунктів від 1 до 9, де сполука обрана з наступних сполук:

- 1) (+)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 2) (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 25 3) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]піридин-2-карбоксамід,
- 4) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксамід,
- 30 5) N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 6) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 7) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 35 8) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 9) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіридин-2-карбоксамід,
- 40 10) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 11) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 12) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 45 13) N-[3-((7S\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 14) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтаден-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 50 15) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтаден-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 16) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтаден-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 17) (+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 55 18) (+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 19) (+)-N-[3-((4aR\*,9aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7,8,9-гексагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-9a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

20) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-метоксифеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,

21) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,

5 22) (4aR\*,7aS\*)-7а-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-феніл-4,4а,5,6,7,7а-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламін,

23) (4aR\*,7aS\*)-7а-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-піримідин-2-іл-4,4а,5,6,7,7а-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламін,

24) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

10 25) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,

26) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,

15 27) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,

28) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,

29) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,

20 30) N-[3-((4aS\*,5S\*,7aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

31) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

25 32) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,

33) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,

30 34) N-[3-((4aS\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,

35) N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід, та

36) N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-фторо-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід;

35 [11] Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль або її сольват відповідно до будь-якого з пунктів від [1] до [10] зазначених вище у якості діючої речовини;

[12] Фармацевтична композиція відповідно до пункту [11], зазначеного вище, для інгібування виробництва протеїну амілоїду-β;

40 [13] Фармацевтична композиція, відповідно до пункту [11], зазначеного вище, для інгібування ферменту протеолітичного розщеплення прекурсуру бета-амілоїду-β1 (BACE1);

[14] Фармацевтична композиція відповідно до будь-якого з пунктів з [11] по [13], зазначених вище, для лікування нейродегенеративних хвороб; та

45 [15] Фармацевтична композиція відповідно до пункту [14], зазначеного вище, де нейродегенеративними хворобами є слабоумство альцгеймеровського типу або Синдром Дауна.

[0005]

Далі пояснюються значення позначок, термінів тощо, які вживаються у цьому описі, і наводиться докладний опис винаходу.

50 [0006]

У цьому описі, для зручності, структурна формула сполуки може представляти певний ізомер. Однак цей винахід охоплює всі ізомери та суміші ізомерів, наприклад, геометричні ізомери, що їх можна утворити із структури сполуки, оптичні ізомери на основі асиметричного вуглецю, стереоізомери та таутомери. Винахід не обмежується описом хімічної формули для зручності, а може включати будь-які ізомери та їх суміші. Відповідно сполука за винаходом може містити у молекулі асиметричний атом вуглецю, існувати як оптично активна сполука чи рацемат, й винахід охоплює усі оптично активні сполуки та рацемати без обмежень. Хоча можуть мати місце кристалічні поліморфи сполук, винахід ними не обмежується й може охоплювати монокристалічні форми, або їх суміші. Сполука може бути ангідридом або гідратом.

60 Будь-яка з цих форм включена до формули винаходу цього опису.

[0007]

Тут, термін "атом галогену" стосується атому фтору, хлору, бром, йоду, або тому подібне, і переважно атом фтору або хлору.

[0008]

5 Термін " $C_{1-6}$  алкільна група" охоплює алкільну групу, що має 1 - 6 атомів вуглецю. Переважними прикладами групи слугують лінійні або розгалужені алкільні групи, як от метильна група, етильна група, n-пропильна група, ізопропильна група, n-бутильна група, ізобутильна група, t-бутильна група, n-пентильна група, ізопентильна група, неопентильна група, n-гексильна група, 1-метилпропильна група, 1,2-диметилпропильна група, 1-етилпропильна група, 1-метил-2-етилпропильна група, 1-етил-2-метилпропильна група, 1,1,2-триметилпропильна група, 1-метилбутильна група, 2-метилбутильна група, 1,1-диметилбутильна група, 2,2-диметилбутильна група, 2-етилбутильна група, 1,3-диметилбутильна група, 2-метилпентильна група, та 3-метилпентильна група. Більш переважними прикладами групи є метильна група, етильна група або n-пропильна група.

[0009]

15 Термін " $C_{2-6}$  алкенільна група" охоплює алкенільну групу, що має 2 - 6 атомів вуглецю. Переважними прикладами цієї групи слугують прямі або розгалужені алкенільні групи, як от вінільна група, алільна група, 1-пропенільна група, ізопропенільна група, 1-бутен-1-іл група, 1-бутен-2-іл група, 1-бутен-3-іл група, 2-бутен-1-іл група and 2-бутен-2-іл група.

[0010]

20 Термін " $C_{2-6}$  алкінільна група" охоплює алкінільну групу, що має 2 - 6 атомів вуглецю. Переважними прикладами цієї групи слугують прямі або розгалужені алкінільні групи, як от етинільна група, 1-пропинільна група, 2-пропинільна група, бутинільна група, пентинільна група та гексинільна група.

[0011]

25 Термін " $C_{1-6}$  алкокси група" охоплює алкільну групу, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій атом водню замінений атомом кисню. Прикладами цієї групи слугують метокси група, етокси група, n-пропокси група, ізопропокси група, n-бутокси група, ізобутокси група, сек-бутокси група, t-бутокси група, n-пентокси група, ізопентокси група, сек-пентокси група, t-пентокси група, n-гексокси група, ізогексокси група, 1,2-диметилпропокси група, 2-етилпропокси група, 1-метил-2-етилпропокси група, 1-етил-2-метилпропокси група, 1,1,2-триметилпропокси група, 1,1-диметилбутокси група, 2,2-диметилбутокси група, 2-етилбутокси група, 1,3-диметилбутокси група, 2-метилпентокси група, 3-метилпентокси група та гексилокси група.

[0012]

35 Термін " $C_{1-6}$  алкілтіо група" охоплює алкільну групу, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений атомом сірки. Прикладами цієї групи слугують метилтіо група, етилтіо група, n-пропилтіо група, ізопропилтіо група, n-бутилтіо група, i-бутилтіо група, t-бутилтіо група, n-пентилтіо група, ізопентилтіо група, неопентилтіо група, n-гексилтіо група та 1-метилпропилтіо група.

[0013]

40 Термін " $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група" охоплює алкільну групу, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений сульфонільною групою. Прикладами цієї групи слугують метилсульфонільна група, етилсульфонільна група, n-пропилсульфонільна група, ізопропилсульфонільна група, n-бутилсульфонільна група, ізобутилсульфонільна група, t-бутилсульфонільна група, n-пентилсульфонільна група, ізопентилсульфонільна група, неопентилсульфонільна група, n-гексилсульфонільна група та 1-метилпропилсульфонільна група.

[0014]

50 Термін " $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група" охоплює алкільну групу, що має 1 - 6 атомів вуглецю, у якій один атом водню замінений карбонільною групою. Переважними прикладами цієї групи слугують ацетильна група, пропіонільна група and бутирильна група.

[0015]

55 Термін " $C_{6-14}$  арильна група" охоплює ароматичну вуглеводневу кільцеву групу, що має 6 - 14 атомів вуглецю. Прикладами цієї групи слугують фенільна група, нафтильна група та антрильна група. Фенільна група є більш переважною.

[0016]

60 Термін " $C_{7-12}$  аралкільна група" охоплює групу, що має 7-12 атомів вуглецю, у якій ароматичне вуглеводневе кільце, наприклад, фенільна група або нафтильна група замінене  $C_{1-6}$  алкільною групою. Прикладами цієї групи слугують бензильна група, фенетильна група, фенілпропильна група та нафтилметильна група. Бензильна група є найбільш переважною.



[0017]

Термін "C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонільна група" охоплює групу, у якій оксикарбоніл зв'язаний з ароматичною вуглеводневою кільцевою групою, що має 6 – 14 атомів вуглецю. Переважними прикладами такої групи слугують фенілоксикарбонільна група, нафтилоксикарбонільна група та антрилоксикарбонільна група. Фенілоксикарбонільна група є більш переважною.

[0018]

Термін "C<sub>6-14</sub> арилкарбонільна група" охоплює групу, у якій карбонільна група зв'язана з ароматичною вуглеводневою кільцевою групою, що має 6 – 14 атомів вуглецю. Переважними прикладами такої групи слугують бензоїльна група та нафтоїльна група. Бензоїльна група є більш переважною.

[0019]

Термін "C<sub>6-14</sub> арилсульфонільна група" охоплює групу, у якій сульфонільна група зв'язана з ароматичною вуглеводневою кільцевою групою, що має 6 – 14 атомів вуглецю. Переважними прикладами такої групи слугують бензолсульфонільна група та нафтилсульфонільна група. Бензолсульфонільна група є більш переважною.

[0020]

Термін "C<sub>3-8</sub> циклоалکیلна група" охоплює циклічну алکیلну групу, що має 3 – 8 атомів вуглецю. Переважними прикладами такої групи слугують циклопропильна група, циклобутильна група, цикlopентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група та циклооктильна група.

[0021]

Термін "C<sub>3-8</sub> циклоалкокси група" охоплює циклічну алکیلну групу, що має 3 - 8 атомів вуглецю, у якій один атом водню заміщений атомом кисню. Прикладами цієї групи слугують циклопропокси група, циклобутокси група, цикlopентокси група, циклогексокси група, а циклогептилокси група та а циклооктилокси група.

[0022]

Термін "C<sub>3-8</sub> циклоалкілтіо група" охоплює циклічну алکیلну групу, що має 3 - 8 атомів вуглецю, у якій один атом водню заміщений атомом сірки. Прикладами цієї групи слугують циклопропілтіо група, циклобутилтіо група, цикlopентилтіо група, циклогексилтіо група, циклогептилтіо група та циклооктилтіо група.

[0023]

Термін "5 - 10-членна гетероциклічна група" охоплює циклічну групу, що містить гетероатоми, загальна кількість членів якої від 5 до 10. Переважними прикладами такої групи слугують піперидинільна група, пірролідинільна група, азепінільна група, азоканільна група, піперазинільна група, 1,4-діазепанільна група, морфолінільна група, тіоморфолінільна група, пірролільна група, імідазолільна група, піразолільна група, піридинільна група, піридазинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, триазолільна група, триазинільна група, тетразолільна група, ізоксазолільна група, оксазолільна група, оксадіазолільна група, ізотіазолільна група, тіазолільна група, тіадіазолільна група, фурильна група, тієнільна група, хінолінільна група, ізохінолінільна група, бензофурильна група, бензопіранільна група, бензімідазолільна група, бензотриазолільна група, бензізотіазолільна група, індолінільна група, ізоіндолінільна група, хроманільна група, ізохроманільна група, 1,3-діоксаінданільна група та 1,4-діоксатетралінільна група.

[0024]

Термін "5 - 6-членна гетероарильна група" стосується "5 - 10-членної гетероциклічної групи", що є ароматичною циклічною групою, що містить гетероатоми, загальна кількість членів якої від 5 до 6. Прикладами такої групи слугують пірролільна група, імідазолільна група, піразолільна група, піридинільна група, піридазинільна група, піримідинільна група, піразинільна група, триазолільна група, триазинільна група, тетразолільна група, ізоксазолільна група, оксазолільна група, оксадіазолільна група, ізотіазолільна група, тіазолільна група, тіадіазолільна група, фурильна група та тієнільна група.

[0025]

Термін "9 - 10-членна бензо-конденсована гетероциклічна група" стосується "5 - 10-членної гетероциклічної групи", яка є циклічною групою, що містить гетероатоми, загальна кількість членів якої від 9 до 10, конденсованої бензольним кільцем. Переважними прикладами такої групи слугують індолінільна група, ізоіндолінільна група, хроманільна група, ізохроманільна група, 1,3-діоксаінданільна група та 1,4-діоксатетралінільна група.

[0026]

Термін "3 - 10-членна карбоциклічна група" охоплює карбоциклічну групу, що містить сумарно 3 – 10 членів. Переважними прикладами такої групи слугують циклопропильна група,

циклобутильна група, циклопентильна група, циклогексильна група, циклогептильна група, циклооктильна група, спіро[3.4]октанильна група, деканільна група, інданільна група, 1-аценафтенільна група, циклопентациклооктенільна група, бензоциклооктенільна група, інденільна група, тетрагідронафтильна група, 6,7,8,9-тетрагідро-5Н-бензоциклогептенільна група та 1,4-дигідронафталенільна група.

[0027]

Термін "C<sub>1-6</sub> алкіленова група" охоплює двовалентну групу, одержану вилученням будь-якого атому водню з "C<sub>1-6</sub> алкільної групи", як зазначено вище. Прикладами цієї групи слугують метиленова група, 1,2-етиленова група, 1,1-етиленова група, 1,3-пропиленова група, тетраметиленова група, пентаметиленова група та гексаметиленова група.

[0028]

Термін "C<sub>2-6</sub> алкеніленова група" охоплює двовалентну групу одержану вилученням будь-якого атому водню з "C<sub>2-6</sub> алкенільної групи", як зазначено вище. Прикладами цієї групи слугують 1,2-вініленова група (етеніленова група), пропеніленова група, бутеніленова група, пентеніленова група та гексеніленова група.

[0029]

Термін "C<sub>2-6</sub> алкініленова група" охоплює двовалентну групу одержану вилученням будь-якого атому водню з "C<sub>2-6</sub> алкінільної групи", як зазначено вище. Прикладами цієї групи слугують етиніленова група, пропініленова група, бутиніленова група, пентиніленова група та гексиніленова група.

[0030]

Прикладами "C<sub>1-3</sub> алкіленової групи" слугують метиленова група, етиленова група та пропиленова група.

[0031]

Прикладами "C<sub>2-3</sub> алкеніленової групи" слугують 1,2-вініленова група (етеніленова група) та пропеніленова група.

[0032]

Прикладами "C<sub>2-3</sub> алкініленової групи" слугують етиніленова група та пропініленова група.

[0033]

Прикладами сульфоніламіно групи, яка може бути заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою у "сульфоніламіно групі (де сульфоніламіно група може бути заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою)" слугують метилсульфонілметиламіно група, етилсульфонілметиламіно група та етилсульфонілетиламіно група.

[0034]

"Група замісників α" стосується атому водню, атомугалогену, гідрокси групи, нітро групи, C<sub>1-6</sub> алкілтію групи, C<sub>6-14</sub> арильної групи, C<sub>6-14</sub> арилоксикарбонільної групи, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільної групи, ціано групи, C<sub>3-8</sub> циклоалкокси групи, C<sub>3-8</sub> циклоалкільної групи, C<sub>3-8</sub> циклоалкілтію групи, сульфоніламіно групи (де сульфоніламіно група може бути заміщена C<sub>1-6</sub> алкільною групою), C<sub>2-6</sub> алкенільної групи, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників β, C<sub>2-6</sub> алкінільної групи, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників β, карбамоїльної групи, яка може бути заміщена одним або двома C<sub>1-6</sub> алкільними групами, C<sub>1-6</sub> алкокси групи, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників β, C<sub>1-6</sub> алкільної групи, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників β та 5 - 10-членної гетероциклічної групи, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників β.

[0035]

"Група замісників β" охоплює атом галогену, ціано групу, гідрокси групу, C<sub>1-6</sub> алкокси групу, C<sub>1-6</sub> алкільну групу, C<sub>3-8</sub> циклоалкільну групу та оксо групу.

[0036]

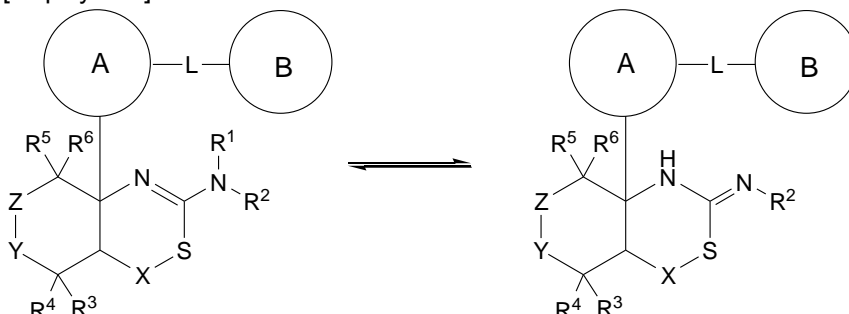
Конденсованим похідним амінодигідротіазину формули (I) відповідно до даного винаходу може бути фармацевтично прийнятна сіль. Типовими прикладами фармацевтично прийнятної солі слугують солі неорганічних кислот (як от сульфати, нітрати, перхлорати, фосфати, карбонати, бікарбонати, гідрофториди, гідрохлориди, гідроброміди та гідройодіди), органічні карбоксилати (як от ацетати, оксалати, малеати, тартрати, фумарати та цитрати), органічні сульфонати (як от метансульфонати, трифториметансульфонати, етансульфонати, бензолсульфонати, толуолсульфонати та камфорсульфонати), солі амінокислот (як от аспартати, глутамати), солі четверних амінів, солі лужних металів (як натрію, калію) та солі лужноземельних металів (як магнію, кальцію).

[0037]

Конденсованим похідним амінодигідротіазину формули (I) або його фармацевтично прийнятною сіллю відповідно до даного винаходу може бути його сольват. Приклади сольвату охоплюють гідрат.

5 Сполука (I) не обмежується типовими ізомерами та охоплює усі можливі ізомери (як от кетонольний ізомер, іміно-енамінний ізомер, діастереоізомер, оптичний ізомер та рацетам) та рацемати. Наприклад, сполука (I), де  $R^1$  - водень охоплює наступні таутомери.

[Формула 3]



[0038]

Конденсоване похідне амінодигідротіазину формули (I) відповідно до даного винаходу – це переважно сполука формули (I), де X - метилен, що може мати 1 - 2 замісники обрані з групи замісників  $\alpha$ . Сполука формули (I), де Y - це простий зв'язок та Z - це C<sub>1-3</sub> алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ; де Y - це атом кисню та Z - це C<sub>1-3</sub> алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ; або де Y - атом кисню та Z - простий зв'язок, є більш переважною.

[0039]

Конденсоване похідне амінодигідротіазину формули (I) відповідно до даного винаходу - це переважно сполука формули (I), де L - це простий зв'язок, формула -NR<sup>e</sup>CO- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α) або формула -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α); або де L - це простий зв'язок, атом кисню, C<sub>1-6</sub> алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>2-6</sub> алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α або C<sub>2-6</sub> алкініленова група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α. Сполука, де L - це формула -NR<sup>e</sup>CO- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α), є більш переважними.

[0040]

Переважними сполуками даного винаходу є наступні сполуки:

[0041]

1) (+)-N-{3-[(4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл]-4-фторофеніл}-5-хлоропіридин-2-карбоксамід.

2) (+)-N-{3-[(4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл]-4-фторофеніл}-5-хлоропіридин-2-карбоксамід.

3) N-{3-[(4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл]-4-фторофеніл}піридин-2-карбоксамід,

4) N-{3-[(4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл]-4-фторофеніл}-5-фторопіридин-2-карбоксамід,

5) N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

6) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл-4-фторофеніл)-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,

7) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,

8) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

9) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіридин-2-карбоксамід,

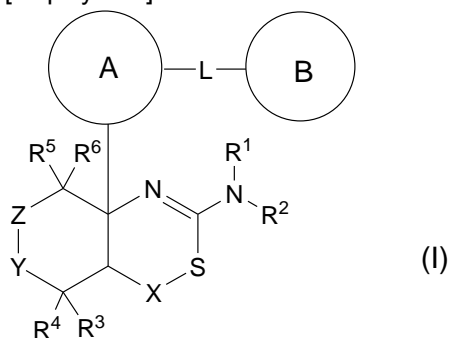
10) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,

- 11) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 12) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 5 13) N-[3-((7S\*,7aS\*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 14) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 15) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 10 16) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 17) (+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 15 18) (+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 19) (+)-N-[3-((4aR\*,9aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7,8,9-гексагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-9а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 20) -N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-метоксифеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 20 21) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,
- 22) (4aR\*,7aS\*)-7а-[3-(2-фторо-піридин-3-іл)феніл]-6-феніл-4,4а,5,6,7,7а-гексагідропіроло[3,4-д][1,3]тіазин-2-іламін,
- 25 23) (4aR\*,7aS\*)-7а-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-піримідин-2-іл-4,4а,5,6,7,7а-гексагідропіроло[3,4-д][1,3]тіазин-2-іламін,
- 24) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 25) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,
- 30 26) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 27) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 35 28) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,
- 29) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 30) N-[3-((4aS\*,5S\*,7aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 40 31) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 32) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід,
- 45 33) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід,
- 34) N-[3-((4aS\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід,
- 35) N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід, та
- 50 36) N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-фторо-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід.

[0042]

- Далі будуть описані способи одержання сполуки формули (I) [далі за текстом сполука (I); сполука, що представлена іншою формулою, описана так само] або її фармацевтично прийнятної солі, відповідно до даного винаходу.

Сполука представлена формулою (I):  
[Формула 4]



5 (де кільце A, кільце B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L, X, Y та Z такі, як описано вище) або її проміжні сполуки синтезуються, наприклад, у вищевказаних Загальних методиках одержання 1 – 15.

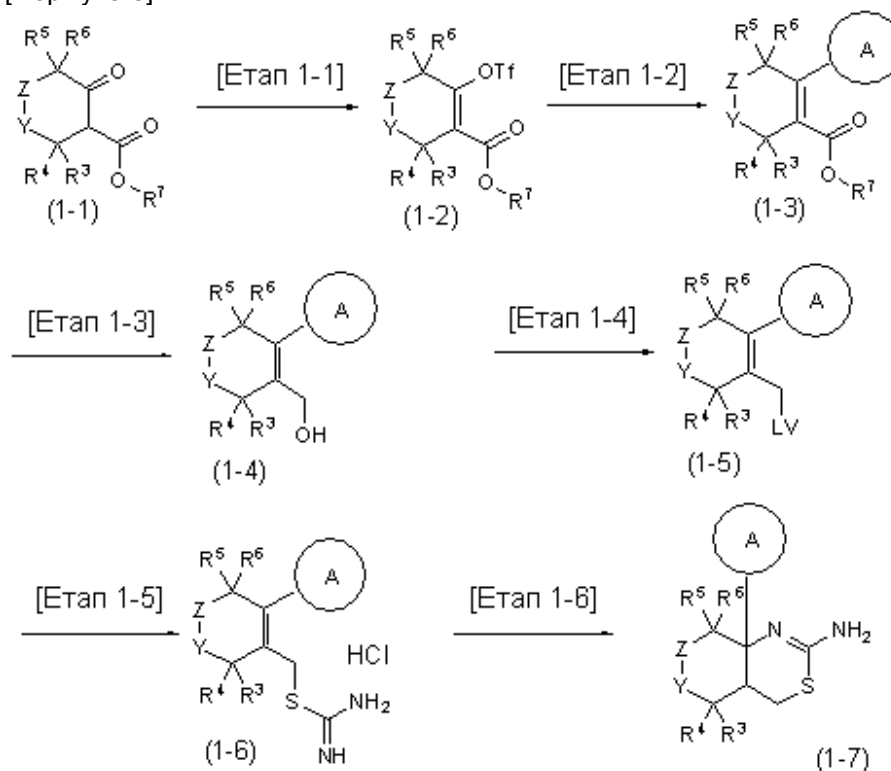
[0043]

"Вихідною групою" у сполуці вихідної сировини, що використовується в одержанні сполуки (I), відповідно до даного винаходу, може бути будь-яка вихідна група, що використовується у нуклеофільній реакції заміщення. Переважними прикладами вихідної групи слугують атом галогену, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонілокси група, що може бути заміщена зазначеною вище групою замісників α та арилсульфонілокси група, що може бути заміщена зазначеною вище групою замісників α. Типовими прикладами вихідної групи слугують атом хлору, атом бром, атом йоду, метансульфонілокси група, трифторометансульфонілокси група та p-толуолсульфонілокси група.

[0044]

1. Загальний метод одержання 1:

[Формула 5]



У формулі, R<sup>7</sup> представляє C<sub>1-6</sub> алкілну групу, таку як метильна група або етильна група, C<sub>7-12</sub> аралкілну групу, наприклад, бензильна група, і тому подібні, LV – це вихідна група, що представляє, наприклад, атом галогену (як от, атом хлору, атом бром або атом йоду) або сульфонілокси групу, таку як, наприклад, метансульфонілокси група, p-толуолсульфонілокси група або трифторометансульфонілокси група (представлена TfO у формулі) та кільце A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Y та Z – такі, як описано вище.

[0045]

Загальний спосіб одержання 1 – це спосіб одержання сполуки (1-7), що є синтетичною проміжною сполукою сполуки (I) за даним винаходом зі сполуки (1-1) у якості вихідної сировини у декілька етапів: від Етапу 1-1 до Етапу 1-6.

5 Сполука (1-1) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0046]

Етап 1-1:

10 Цей етап - це Етап отримання сполуки (1-2) шляхом трифторометансульфоніляції сполуки (1-1).

Реакція на цьому етапі може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції трифторометансульфоніляції сполуки карбонілу (такі, як умови, описані у J. Org. Chem., 57, 6972-6975 (1992), Tetrahedron Letters., 40, 8133-8136 (1999) та Tetrahedron., 61, 4128-4140 (2005)).

15 Конкретно, сполука (1-2) може бути отримана спричиненням взаємодії основи зі сполукою (1-1), та потім реагуванням сполуки з N-фенілтрифторометансульфонімідом або трифторометансульфоновим ангідридом, наприклад. Ця реакція може бути виконана спричиненням взаємодії одного або більше еквівалентів основи зі сполукою (1-1) у органічному розчиннику, наприклад, такому як ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, дихлорометан, 1,2-дихлороетан, бензол або толуол. Приклади основи, що використовується, охоплюють гідрид натрію, LDA (діізопропиламід літію), біс(триметилсіліл)амід літію, діізопропилетиламін, піридин та 2,6-лутидин. Час реакції не обмежений зазначеним та зазвичай становить від 5 хвилин до 24 годин, а переважно від 5 хвилин до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від -100 °C до кімнатної температури, та більш переважно від -78 °C до кімнатної температури.

[0047]

Етап 1-2:

30 Цей етап є етапом отримання сполуки (1-3) за допомогою реакції сполучення сполуки (1-2) із використанням перехідного металу.

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції сполучення із використанням перехідного металу (такого як реакція Сузукі-Міяура або реакція Стілле).

35 Приклади реакції із використанням борорганічного реагенту у якості металоорганічної сполуки охоплюють реакції, зазначені в документах, таких як Tetrahedron: Asymmetry 16 (2005) 2, 528-539 та Org. Lett. 6 (2004) 2, 277-279. Приклади реакцій з використанням оловоорганічного реагенту охоплюють реакції, описані в документах, таких як Tetrahedron 61 (2005) 16, 4128-4140. Приклади реакцій з використанням органоцінкового реагенту у якості металоорганічної сполуки охоплюють реакції, описані в документах, таких як Tetrahedron 61 (2005) 16, 4128-4140.

40 Приклади металоорганічного каталізатору, що використовується у цій реакції, не обмежені зазначеними. Переважні приклади металоорганічного каталізатору охоплюють тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладій (II) дихлорид, біс(трет-бутилфосфін)паладій (0), паладій (II) ацетат та [1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан]нікель (II). Кількість металоорганічного каталізатору, що використовується, складає біля 0.001 - 0.1 еквівалентів відносно до вихідної сировини. Металоорганічна сполука використовується без обмежень. Переважні приклади металоорганічної сполуки охоплюють оловоорганічні реагенти, як от арилтри-н-бутилтін, та борорганічний реагенти, як от арилборна кислота. Кількість металоорганічних сполук, що використовуються, складає один – п'ять еквівалентів відносно до вихідної сировини.

50 Використання розчинника не обмежене у цій реакції, якщо він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють бензол, толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, ацетонітрил та пропіонітрил. Температура реакції не обмежена та зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника, та переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника, наприклад. Час реакції не обмежується та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

60 Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у присутності основи. Вибір такої основи не обмежений. Переважні приклади основи охоплюють такі основи, як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат калію та їх розчини, та триетиламін.

[0048]

Етап 1-3:

Цей етап є етапом отримання сполуки спирту (1-4) шляхом піддавання сполуки ефіру (1-3) реакції відновлення. Сполука спирту (1-4) може бути отримана зі сполуки ефіру (1-3) способом відомим фахівцям.

Приклади відновника, що використовуються у реакції охоплюють алюмогідрид літію, літій борогідрид та діізобутилалюміній гідрид. Температура реакції не має особливих обмежень та звичайно становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до температури флегми розчинника, та переважно від  $-78^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури. Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють тетрагідрофуран, диетил ефір, толуол та дихлорометан.

[0049]

Етап 1-4:

Цей етап є етапом отримання сполуки (1-5) шляхом перетворення гідроксильної групи сполуки (1-4) у вихідну групу.

Приклади вихідної групи охоплюють атоми галогену (як от атом хлору, атом бромов та атом йоду) та сульфонілокси групи, як от метансульфонілокси група, р-толуолсульфонілокси група та трифторометансульфонілокси група.

Реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції перетворення гідроксильної групи у таку вихідну групу. Коли вихідна група - це, наприклад, атом галогену, сполука (1-5) може бути одержана шляхом реагування сполуки(1-4) з тіоніл хлоридом, тіоніл бромідом, фосфор трибромідом або тетрагалогенометан-трифенілфосфіном, наприклад. Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють бензол, толуол, ксилол, дихлорометан та хлороформ. Температура реакції зазвичай становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до температури флегми розчинника, та переважно від точки кригоутворення до температури флегми розчинника. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 48 годин, та переважно від 5 хвилин до 12 годин.

Коли вихідна група - це сульфонілокси група, сполука (1-5) може бути одержана шляхом реагування сполуки(1-4) з метансульфоніл хлоридом, р-толуолсульфоніл хлоридом або трифторометансульфоновим ангідридом, наприклад.

Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють тетрагідрофуран, толуол, ксилол, дихлорометан, хлороформ та N,N-диметилформамід. Температура реакції зазвичай становить від  $-78^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури. Кращий результат, такий як підвищений вихід, може бути досягнутий шляхом додавання основи. Основа, що використовується не має особливих обмежень за умови, що вона не інгібує реакцію. Переважні приклади основи охоплюють карбонат натрію, карбонат калію, триетиламін, піридин та діізопропілетиламін.

[0050]

Етап 1-5:

Цей етап є етапом отримання сполуки (1-6) із сполуки (1-5). Сполука тіосечовини (1-6) може бути отримана зі сполуки (1-5) способом відомим фахівцям.

А саме, сполука (1-6) може бути отримана шляхом реагування сполуки(1-5) з тіосечовиною у розчиннику, наприклад. Така реакція може бути виконана спричиненням взаємодії одного або більше еквівалентів тіосечовини зі сполукою (1-5) у органічному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, 1-пропанол, 2-пропанол, 1-бутанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан або N,N-диметилформамід. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 24 годин, та переважно від 5 хвилин до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від  $0^{\circ}\text{C}$  до  $150^{\circ}\text{C}$ , та більш переважно від кімнатної температури до  $100^{\circ}\text{C}$ .

[0051]

Етап 1-6:

Цей етап - це спосіб отримання сполуки (1-7) шляхом циклізації сполуки (1-6) з кислотою.

Така реакція не має особливих обмежень за умови, що не відбувається інгібування реакції та вихідний матеріал може бути розчиненим до певної міри. Наприклад, реакція може бути виконана спричиненням взаємодії одного еквіваленту по відношенню до більшого надлишку відповідної кислоти зі сполукою (1-6) у присутності або відсутності розчинника, такого як бензол,

толуол або дихлорометан. Далі, кислота може також бути використана у якості розчинника. Приклади кислоти, що використовується, охоплюють сірчану кислоту, трифторооцтову кислоту, метансульфонову кислоту, трифторометансульфонову кислоту та їх суміші. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 1 до 72 годин, та переважно від 1 до 48 годин.

Температура реакції зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника.

[0052]

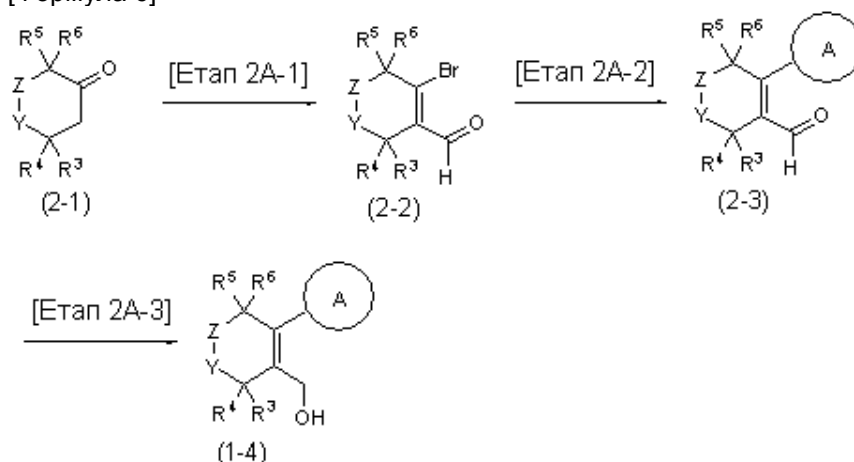
Аміно група у сполуці (1-7) може бути перетворена у відповідну  $-NR^1R^2$  у формулі (I), у якій  $R^1$  та  $R^2$  заміщені, наступною реагуючою сполукою (1-7) з відповідною галоїдною сполукою або їй подібною, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід,  $C_{1-6}$  алкілкарбоніл галід,  $C_{6-14}$  арилкарбоніл галід,  $C_{1-6}$  алкілсульфоніл галід,  $C_{6-14}$  арилсульфоніл галід, 3- 10-членний карбоциклічний галід або 5 - 10-членний гетероциклічний галід.

[0053]

2. Загальний метод одержання 2:

Спосіб 2A:

[Формула 6]



У формулі, кільця A,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , Y та Z такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 2 складається з зазначеного вище способу 2A та описаного вище способу 2B. Спосіб 2A - спосіб одержання сполуки загальної формули (1-4), що є синтетичною проміжною сполукою сполуки (I), відповідно до даного винаходу, із сполуки (2-1) у якості вихідної сировини за декілька етапів: від Етапа 2A-1 до Етапа 2A-3.

Сполука (2-1) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0054]

Етап 2A-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (2-2) із сполуки (2-1). Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції синтезу сполуки (2-2) зі сполуки карбонілу (такі умови описані у J. Org. Chem., 47, 3597-3607 (1982)).

[0055]

Етап 2A-2:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (2-3) із сполуки (2-2) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 1-2).

[0056]

Етап 2A-3:

Цей етап є етапом отримання сполуки спирту (1-4) шляхом піддавання сполуки альдегіду (2-3) реакції відновлення.

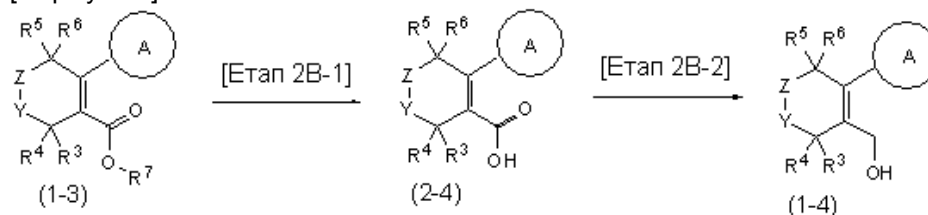
Сполука спирту (1-4) може бути отримана зі сполуки альдегіду (2-3) способом відомим фахівцям. Приклади відновника, що використовуються у реакції охоплюють борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію та триацетоксидборогідрид натрію. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від  $-78^\circ\text{C}$  до температури флегми розчинника, та переважно від  $-20^\circ\text{C}$  до кімнатної температури. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють метанол, етанол, тетрагідрофуран, ефір, толуол та дихлорометан.



[0057]

Спосіб 2В:

[Формула 7]



5 У формулі, кільця A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, Y та Z такі, як описано вище.

Як показано у зазначеному вище способі 2В, сполука (1-4) може також бути одержана шляхом перетворення сполуки (1-3) у сполуку (2-4) та піддавання сполуки реакції відновлення.

Сполука (1-3) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 1, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання.

[0058]

Етап 2В-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (2-4) лужним гідролізом сполуки (1-3).

Реакція може бути виконана із додержанням таких реакційних умов, які описані у J. Med. Chem., 33 (9), 2621-2629 (1990), наприклад.

А саме, сполука (2-4) може бути отримана додаванням основи, такої як гідроксид натрію до розчину сполуки (1-3), перемішування суміші протягом часу від декількох годин до одного дня, та потім обробки розчину кислотою, такою як розчин цитринової кислоти, наприклад.

Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють метанол, етанол, 2-пропанол, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Основа, що використовується не має особливих обмежень та переважно це, наприклад, гідроксид натрію, гідроксид калію або гідроксид літію. Кількість основи, що використовується, - один еквівалент до великого надлишку, та переважно від 1 до 20 еквівалентів по відношенню до сполуки (1-3). Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 1 до 24 годин, та переважно від 1 до 6 годин. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від кімнатної температури до температури флегми розчинника.

[0059]

Етап 2В-2:

Цей етап є етапом отримання сполуки (1-4) шляхом піддавання сполуки (2-4) реакції відновлення.

Сполука (1-4) може бути отримана шляхом перетворення сполуки (2-4) у змішаний кислотний ангідрид та наступним реагуванням змішаного кислотного ангідриду з борогідридом натрію. Змішаний кислотний ангідрид може синтезуватись способом відомим фахівцям. Синтез здійснюється шляхом реагування сполуки(2-4) з хлороформатом, таким як етил хлороформат у присутності основи, такої як, наприклад, триетиламін. Від одного до двох еквівалентів хлороформату та основи використовуються по відношенню до сполуки (2-4). Температура реакції від -30 °C до кімнатної температури, та переважно від -20 °C до кімнатної температури.

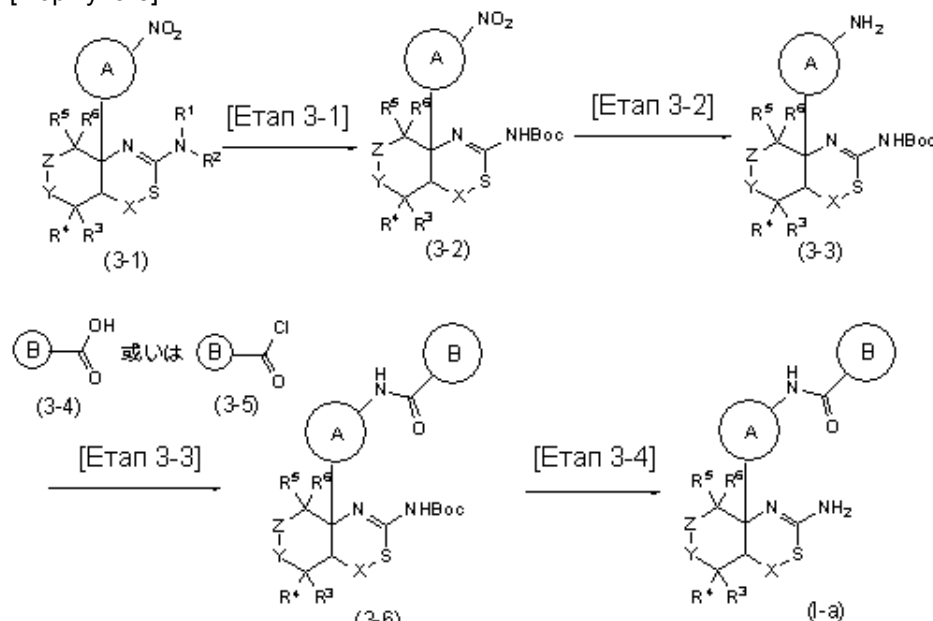
Етап реагування змішаного кислотного ангідриду з відновником, таким як борогідрид натрію пвиконаний реакцією у розчиннику, такому як тетрагідрофуран або 1,2-діметоксиетан або у змішаному розчині розчинника та води, наприклад. Один еквівалент до великого надлишку відновника, такого як борогідрид натрію використовується по відношенню до змішаного кислотного ангідриду.

Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від -78 °C до температури флегми розчинника, та переважно від -20 °C до кімнатної температури. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють тетрагідрофуран та ефір.

[0060]

## 3. Загальний метод одержання 3:

[Формула 8]



5 У формулі, кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, Y, Z та кільце B такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 3 – це спосіб одержання сполуки загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, де L - це -NHCO- та R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> – атоми водню, із сполуки (3-1) у якості вихідної сировини за декілька етапів: від Етапу 3-1 до Етапу 3-4.

[0061]

10 Сполука (3-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту зазначеною вище Загальною методикою одержання 1 або комбінацією трьох способів одержання: Загальної методики одержання 1, Загальної методики одержання 2 та Загальної методики одержання 4, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання. Кожна зі сполук (3-4) та (3-5) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, та може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0062]

Етап 3-1:

20 Цей етап є етапом отримання сполуки (3-2) шляхом t-бутоксикарбоніляції аміно групи сполуки (3-1) коли обидва R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> – водень.

Реакція може бути виконана у тих самих умовах, що звичайно використовуються у t-бутоксикарбоніляції аміно сполуки, такі умови описані у документах, наприклад, T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition", John Wiley & Sons (1991), P. 327-330. Сполука (3-2) може бути отримана шляхом реагування сполуки(3-1) з ді-трет-бутил дикарбонат з використанням триетиламіну у якості основи у розчиннику, такому як тетрагідрофуран, наприклад.

[0063]

Етап 3-2:

30 Цей етап є етапом отримання сполуки (3-3) із сполуки (3-2).

Сполука (3-3) синтезується шляхом відновлення нітро сполуки (3-2) способом синтезу відомим фахівцям. Приклади способу охоплюють відновлення каталітичною гідрогенізацією використовуючи благородний метал у якості каталізатора, як от Нікель ренея, паладій, рутеній, родій або платина. У цьому випадку, наприклад, реакція відновлення з залізом у нейтральних умовах з використанням амоній хлориду є переважною.

[0064]

Етап 3-3:

35 Цей етап є етапом отримання сполуки (3-6) шляхом конденсації сполуки (3-3) зі сполукою (3-4) з використанням конденсуючого агенту. Альтернативно, цей етап є етапом отримання сполуки (3-6) шляхом конденсації сполуки (3-3) зі сполукою (3-5) реакцією ациляції.

40 Реакція конденсації сполуки (3-3) зі сполукою (3-4) з використанням конденсуючого агенту може бути здійснена у тих самих умовах, які звичайно використовуються, та описані у наступних

документах. Приклади відомих способів охоплюють описані у Rosowsky, A.; Forsch, R. A.; Moran, R. G.; Freisheim, J. H.; J. Med. Chem., 34 (1), 227-234 (1991), Brzostwska, M.; Brossi, A.; Flippen-Anderson, J. L.; Гетеросycles, 32 (10), 1968-1972 (1991), та Romero, D. L.; Morge, R. A.; Biles, C.; Berrios-Pena, N.; May, P. D.; Palmer, J. R.; Johnson, P. D.; Smith, H. W.; Busso, M.; Tan, C.-K.; Voorman, R. L.; Reusser, F.; Althaus, I. W.; Downey, K. M.; So, A. G.; Resnick, L.; Tarpley, W. G.; Aristoff, P. A.; J. Med. Chem., 37 (7), 998-1014 (1994).

Сполука (3-3) може бути незв'язаною формою або сіллю.

[0065]

Розчинник у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію.

10 Приклади розчинника охоплюють тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, етил ацетат, метил ацетат, дихлорометан, хлороформ, N,N-диметилформамід, толуол та ксилол. Приклади конденсуючого агенту охоплюють CDI (N,N'-карбонілдіімідазол), Bor (1H-1,2,3-бензотриазол-1-ілокси(три(диметиламіно))) гексафторофосфат фосфонію), WSC (1-етил-3-(3-диметиламінопропил)карбодіімід гідрохлорид), DCC (N,N-дициклогексилкарбодіімід), диетилфосфорил ціанід, PyBOP (бензотриазол-1-ілокситрис(піролідіно)фосфоній

15 гексафторофосфат) та EDC·HCl (1-етил-3-(3-диметиламінопропил)карбодіімід гідрохлорид). Один еквівалент до великого надлишку сполуки (3-4) використовується по відношенню до сполуки (3-3). Один еквівалент до великого надлишку органічної основи, як от триетиламін може додаватись у разі необхідності.

20 Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин. Температура реакції змінюється відповідно до того, яка вихідна сировина використовується, який розчинник і тому подібне та не має особливих обмежень. Точка кригоутворення до температури флегми розчинника є переважним.

[0066]

25 Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де принаймні один з  $R^1$  та  $R^2$  - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , може бути отримана наступним реагуванням сполуки (I-a), яка одержана загальною методикою одержання 3 з відповідною галоїдною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.

30

35 [0067]

Альтернативно, -NHCO- у L у сполуці (I-a) даного винаходу може бути перетворена у -NR<sup>e</sup>CO- (де R<sup>e</sup> - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ) із подальшим реагуванням сполуки (I-a) одержаною загальною методикою одержання 3 з відповідною галоїдною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.

40 [0068]

Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де L - це -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>-, може бути отримана з використанням відповідної сульфоніл галоїдної сполуки змість сполуки (3-4) або (3-5), що використовується у загальній методиці одержання 3.

[0069]

45 У загальній методиці одержання 3, сполука (3-6) може також бути одержана із сполуки (3-3) та сполуки (3-4) способом описаним у наступному альтернативному способі (1) або (2).

[0070]

Альтернативний спосіб (1):

Сполука (3-6) може бути отримана шляхом перетворення сполуки (3-4) у змішаний кислотний ангідрид та наступного реагування змішаного кислотного ангідриду зі сполукою (3-3). Змішаний кислотний ангідрид може синтезуватись засобами відомими фахівцям. Синтез здійснюється шляхом реагування сполуки(3-4) з хлороформатом, наприклад, етил хлороформатом, у присутності основи, такої як триетиламін, наприклад. Використовується від одного до двох еквівалентів хлороформату та основи по відношенню до сполуки (3-4).

50

55 Температура реакції від -30 °C до кімнатної температури, та переважно від -20 °C до кімнатної температури.

Етап конденсації змішаного кислотного ангідриду зі сполукою (3-3) представлений реагуванням змішаного кислотного ангідриду зі сполукою (3-3) у розчиннику, такому як, наприклад, дихлорометан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід. Один еквівалент до

великого надлишку сполуки (3-3) використовується по відношенню до змішаного кислотного ангідриду.

Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин. Температура реакції від -20 °C до 50 °C, та переважно від -20 °C до кімнатної температури.

[0071]

Альтернативний спосіб (2):

Сполука (3-6) може бути отримана шляхом перетворення сполуки (3-4) у активний ефір та наступного реагування активного ефіру зі сполукою (3-3). Етап отримання активного ефіру здійснюється шляхом реагування сполуки (3-4) з активним реагентом синтезу ефіру у розчиннику, такому як 1,4-діоксан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід у присутності конденсуючого агенту, такого як DCC, наприклад. Приклади реагенту синтезу активного ефіру охоплюють N-гідроксисукцинімід. Використовується від одного до 1.5 еквівалентів реагенту синтезу активного складного ефіру та конденсуючого агенту по відношенню до сполуки (3-4). Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

Температура реакції від -20 °C до 50 °C, та переважно від -20 °C до кімнатної температури.

Етап конденсації активного ефіру зі сполукою (3-3) здійснюється шляхом реагування активного ефіру зі сполукою (3-3) у розчиннику, такому як дихлорометан, тетрагідрофуран або N,N-диметилформамід, наприклад. Використовується один еквівалент до великого надлишку сполуки (3-3) по відношенню до активного ефіру. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин. Температура реакції від -20 °C до 50 °C, та переважно від -20 °C до кімнатної температури.

[0072]

У цій реакції ациляції, сполука (3-6) може бути отримана зі сполук (3-3) та (3-5) способом відомим фахівцям.

Приклади основи, що використовується у реакції охоплюють триетиламін, піридин, карбонат калію та діізопропілетиламін. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від -78 °C до температури флегми розчинника, та переважно від -20 °C до кімнатної температури. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють тетрагідрофуран, ефір, толуол та дихлорометан.

[0073]

Етап 3-4:

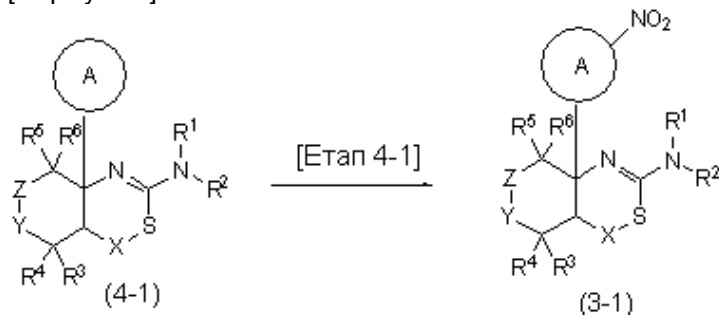
Цей етап є етапом отримання сполуки (I-a) шляхом реакції зняття захисту t-бутоксикарбонільної групи сполуки (3-6).

Реакція може бути виконана у тих самих умовах, у яких зазвичай здійснюються реакції зняття захисту t-бутоксикарбонільної групи, такі умови описані, наприклад, у T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Second Edition", John Wiley & Sons (1991), P. 327-330. Сполука (I-a) може бути отримана шляхом реагування трифторооцтової кислоти зі сполукою (3-6) у розчиннику, такому як дихлорометан, наприклад.

[0074]

4. Загальний метод одержання 4:

[Формула 9]



У формулі, кільця A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, X, Y та Z такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 4 – це спосіб одержання сполуки загальної формули (3-1), що є синтетичною проміжною сполукою сполуки за даним винаходом та використовується у загальній методиці одержання 3, із сполуки (4-1) у якості вихідної сировини шляхом проведення Етапів 4-1.

Сполука (4-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 1, Загальну методику одержання 5 або комбінацію Загальної методики одержання 1 та Загальної методики одержання 2, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання.

5 [0075]

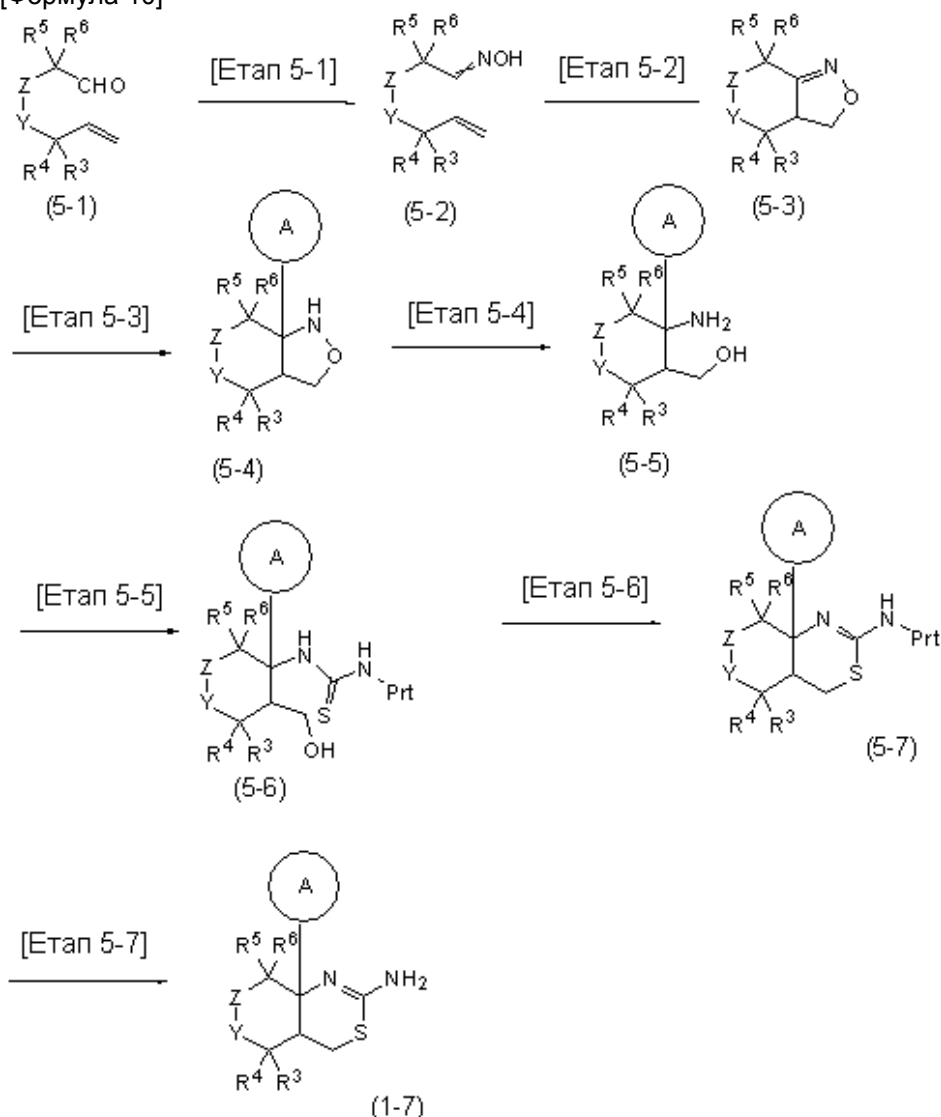
Етап 4-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (3-1) шляхом реакції нітрування сполуки (4-1). У такій реакції нітрування сполука (3-1) може бути отримана зі сполуки (4-1) способом відомим фахівцям. Приклади нітруючого агенту, що використовуються у реакції охоплюють нітрат калію/концентрована сірчана кислота та димляча азотна кислота/оцтовий ангідрид. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить -20 °C до кімнатної температури.

[0076]

5. Загальний метод одержання 5:

[Формула 10]



У формулі, Prt представляє захисну групу, таку як бензоїльна група, ацетильна група або 8-флуоренметилоксикарбонільна група (Fmoc група), а кільця A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Y та Z такі, як описано вище.

20 [0077]

Загальний метод одержання 5 – це спосіб одержання сполуки (1-7), що є синтетичною проміжною сполукою сполуки (I) за даним винаходом із сполуки (5-1) у якості вихідної сировини за декілька етапів: від Етапу 5-1 до Етапу 5-7.

Сполука (5-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту описаною вище Загальною методикою одержання 6 або 7, може також бути виготовлена з доступного на ринку

продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0078]

Етап 5-1:

5 Цей етап є етапом отримання сполуки (5-2) шляхом оксимування сполуки (5-1).

Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції оксимування сполуки карбонілу, такі умови описані у Org. Lett. 9 (2007) 5, 753-756, Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 та Tetrahedron 54 (1998) 22, 5868-5882.

10 А саме, сполука (5-2) може бути отримана шляхом реагування сполуки(5-1) з гідроксиламіном або сіллю гідроксиламіну (такою як гідроксиламін гідрохлорид або гідроксиламін сульфат) у присутності основи або у відсутності основи, наприклад.

Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють органічні розчинники, як от етанол, метанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан та дихлорометан, та суміші таких розчинників та вода. Приклади основи, що використовується, охоплюють ацетат натрію, піридин, гідроксид натрію, гідроксид цезію, гідроксид барію та 2,6-лутидин. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 24 годин, та переважно від 5 хвилин до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від -20 °C до температури флегми розчинника, та більш переважно від 0 °C до температури флегми розчинника.

[0079]

Етап 5-2:

25 Цей етап є етапом отримання сполуки (5-3) шляхом перетворення сполуки (5-2) у похідне нітрил оксиду та виконання 1,3-реакції диполярного циклоприєднання з олефіновою частиною у тій самій молекулі.

Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які звичайно використовуються у 1,3-реакції диполярного циклоприєднання, як от умови описані у такому документі, як Org. Lett. 9 (2007) 5, 753-756, Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 та Tetrahedron 54 (1998) 22, 5868-5882. Приклади реагенту для перетворення сполуки оксиму у нітрил оксид охоплюють N-хлоросукцинімід та натрій гіпохлорит. Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють дихлорометан, хлороформ, бензол, толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, тетрагідрофуран та 1,4-діоксан. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у присутності основи. Така основа не має особливих обмежень. Приклади основи охоплюють такі основи, як карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат калію та їх розчини, та триетиламін та піридин.

[0080]

Етап 5-3:

45 Цей етап є етапом отримання сполуки (5-4) шляхом реакції приєднання реагенту ариллітію (включаючи гетероциклічний) або Реагенту Грін'ярда (включаючи гетероциклічний) зі сполукою (5-3).

Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які описані у J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 5376-5383, Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993) та SYNLETT. 2004, No. 8, pp 1408-1413, наприклад.

50 Реагент ариллітію (включаючи гетероциклічний) або Реагент Грін'ярду (включаючи гетероциклічний) може бути одержана способом відомим фахівцям. А саме, відповідно арил (включаючи гетероциклічний) літій реагент або арил (включаючи гетероциклічний) магній реагент може бути одержана шляхом галогеново-металевого обміну між арильною галогідною сполукою та доступним на ринку металоорганічним реагентом, таким як алкіллітій реагент, наприклад, n-, сек- або трет-бутиллітій або реагент Грін'ярду, такий як ізопропилмагній бромід, або металевий магній, наприклад.

60 Розчинник, що використовується на цьому етапі відрізняється відповідно до вихідного матеріалу та реагенту, що використовується, та не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію, дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри, та завжди інертний протягом реакції. Переважні приклади розчинника охоплюють органічні розчинники, як от диетил ефір, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, бензол та

толуол, та їх змішані розчинники. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.1 до 48 годин, та переважно від 0.1 до 12 годин. Температура реакції відрізняється відповідно до того, який вихідний матеріал та реагент використовується і тому подібне, та переважно підтримується на низькому рівні, наприклад, при -78 °C щоб мінімізувати утворення побічних продуктів.

Переважні результати, як от підвищений вихід та а скорочений час реакції може бути досягнутий шляхом додавання TMEDA (тетраметилетилендіамін), HMPA (гексаметилфосфорамід) або кислоти Льюїса, як от трифторид бору - комплекс диетил ефіру (BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub>) у якості добавки, наприклад.

[0081]

Етап 5-4:

Цей етап є етапом отримання сполуки (5-5) шляхом піддавання сполуки (5-4) реакції відновлюваного розщеплення N-O зв'язку.

Реакція відновлюваного розщеплення N-O зв'язку може бути здійснена в умовах використання цинк-оцтової кислоти, металевого каталізатору, такого як воднево-платиновий оксид, або алюмогідрид літію, наприклад.

Реакція із використанням цинку як, наприклад, цинк-оцтової кислоти може бути здійснена у тих самих умовах які описані у J. Org. Chem. 2003, 68, 1207-1215 та Org. Lett. 7 (2005) 25, 5741-5742, наприклад. Приклади кислоти, що використовується охоплюють оцтову кислоту, мурашину кислоту та хлористоводневу кислоту. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють метанол, етанол, 1,4-діоксан, THF та воду. Зазначена вище кислота може також бути використана у якості розчинника. Температура реакції зазвичай становить від -20 °C до температури флегми розчинника, та переважно від точки кригоутворення до температури флегми розчинника. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 48 годин, та переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Реакція із використанням металевого каталізатору, такого як воднево-платиновий оксид може бути здійснена у тих самих умовах, що описані у Tetrahedron: Asymmetry 5 (1994) 6, 1018-1028 та Tetrahedron, Vol. 53, No. 16, pp 5752-5746, 1997, наприклад. Сполука (5-5) може бути отримана шляхом гідрогенізації сполуки (5-4) з використанням оксиду платини у якості каталізатора у розчиннику, такому як метанол, наприклад.

Реакція із використанням алюмогідриду літію може бути здійснена у тих самих умовах, які описані у Bull. Chem. Soc. Jpn., 66, 2730-2737 (1993), наприклад. Сполука (5-5) може бути отримана шляхом відновлення сполуки (5-4) з використанням алюмогідрид літію у розчиннику, як от ефір, наприклад.

[0082]

Етап 5-5:

Цей етап є етапом отримання сполуки (5-6) із сполуки (5-5). Похідне тіосечовини (5-6) може бути отримане зі сполуки (5-5) способом відомим фахівцям.

Коли захисною групою є бензоїльна група, сполука (5-6) може бути отримана на цьому етапі шляхом реагування сполуки(5-5) з бензоїл ізотіоціанатом у розчиннику, такому як дихлорометан або толуол. Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які описані у J. Org. Chem. 1994, 59, 1911-1917, наприклад. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють дихлорометан, хлороформ, толуол, метанол, етанол, 1,4-діоксан та THF. Температура реакції зазвичай становить від -20 °C до температури флегми розчинника, та переважно від точки кригоутворення до температури флегми розчинника. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 48 годин, та переважно від 5 хвилин до 24 годин.

Коли захисною групою є 8-флуоренметилоксихарбонільна група (Fmoc група), сполука (5-6) може бути отримана на цьому етапі шляхом реагування сполуки(5-5) з флуоренметилоксихарбоніл ізотіоціанатом у розчиннику, такому як дихлорометан або толуол. Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які описані у J. Org. Chem. 1998, 63, 196-200, наприклад. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють дихлорометан, хлороформ, толуол, метанол, етанол, 1,4-діоксан та THF. Температура реакції зазвичай становить від -20 °C до температури флегми розчинника, та переважно від точки кригоутворення до температури флегми

розчинника. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 48 годин, та переважно від 5 хвилин до 24 годин.

[0083]

Етап 5-6:

5 Цей етап - це спосіб отримання сполуки (5-7) шляхом циклізації сполуки (5-6).

У цій реакції, сполука (5-6) може бути циклізована в різних умовах з одержанням сполуки (5-7) шляхом обирання захисної групи сполуки (5-6).

Коли захисною групою є Fmoc група або бензоїльна група, наприклад, сполука (5-7) може бути отримана у цій реакції шляхом нагрівання сполуки (5-6) у розчиннику, такому як метанол у присутності кислоти, такої як концентрована хлористоводнева кислота, наприклад. Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють розчинники, як от метанол, етанол, 1-пропанол та вода, розчинники з їх суміші, та кислоти, що використовуються у якості розчинника. Реакція може бути виконана спричиненням взаємодії одного еквіваленту до великого надлишку відповідної кислоти у присутності або відсутності такого розчинника. Приклади кислоти, що використовується охоплюють концентровану хлористоводневу кислоту, бромистоводневу кислоту, сірчану кислоту, трифторооцтову кислоту, метансульфонову кислоту, трифторометансульфонову кислоту та їх суміші. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин. Температура реакції зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника.

Коли захисною групою є Fmoc група або бензоїльна група, сполука (5-7) може бути отримана альтернативним способом 1 реагування сполуки (5-6) з трифторометансульфоновим ангідридом у розчиннику, такому як дихлорометан у присутності основи, такої як піридин. Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які описані у Chem Bio Chem. 2005, 6, 186-191, наприклад. Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють розчинники, як от дихлорометан, 1,2-дихлороетан, THF, 1,2-діметоксиетан та толуол, та розчинники з їх суміші. Реакція може бути виконана з використанням від 1 до 20 еквіваленти відповідної основи у такому розчиннику. Приклади основи, що використовується, охоплюють піридин, 2,6-лутидин, карбонат натрію, карбонат калію та їх суміші. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 24 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від -78 °C до кімнатної температури.

35 [0084]

Коли захисною групою є а бензоїльна група, сполука (5-7) може бути отримана альтернативним способом 2 реагування сполуки (5-6) з трифенілфосфіном та тетрабромід вуглецю (або бром) у розчиннику, такому як дихлорометан. Умови реакції як от використовуються при бромуванні первинного спирту та відомі фахівцям.

40 [0085]

Етап 5-7:

Цей етап - це спосіб отримання сполуки (1-7) шляхом зняття захисту захисної групи сполуки (5-7). Сполука (1-7) може бути отримана при умовах зняття захисту, що відомі фахівцям.

Коли захисною групою є Fmoc група, наприклад, сполука (1-7) може бути отримана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються при знятті захисту захисної групи сполуки аміну (такі умови описані у документі, наприклад Т. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, p. 506-507 та J. Org. Chem. 1998, 63, 196-200). У цій реакції, сполука (1-7) може бути отримана шляхом реагування сполуки(5-7) з надлишком аміну, такого як піролідін у розчиннику, такому як ацетонітрил, наприклад. Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють дихлорометан, THF та ацетонітрил. Реакція може бути виконана спричиненням взаємодії одного еквіваленту до великого надлишку відповідної основи у присутності такого розчинника. Приклади основи, що використовується, охоплюють піперидин, морфолін, піролідін, TBAF та DBU. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин. Температура реакції зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника.

Переважні результати, як от підвищений вихід та скорочений час реакції може бути досягнутий, наприклад, шляхом додавання сполуки тіолу, такої як 1-октантіол у якості домішки.

60



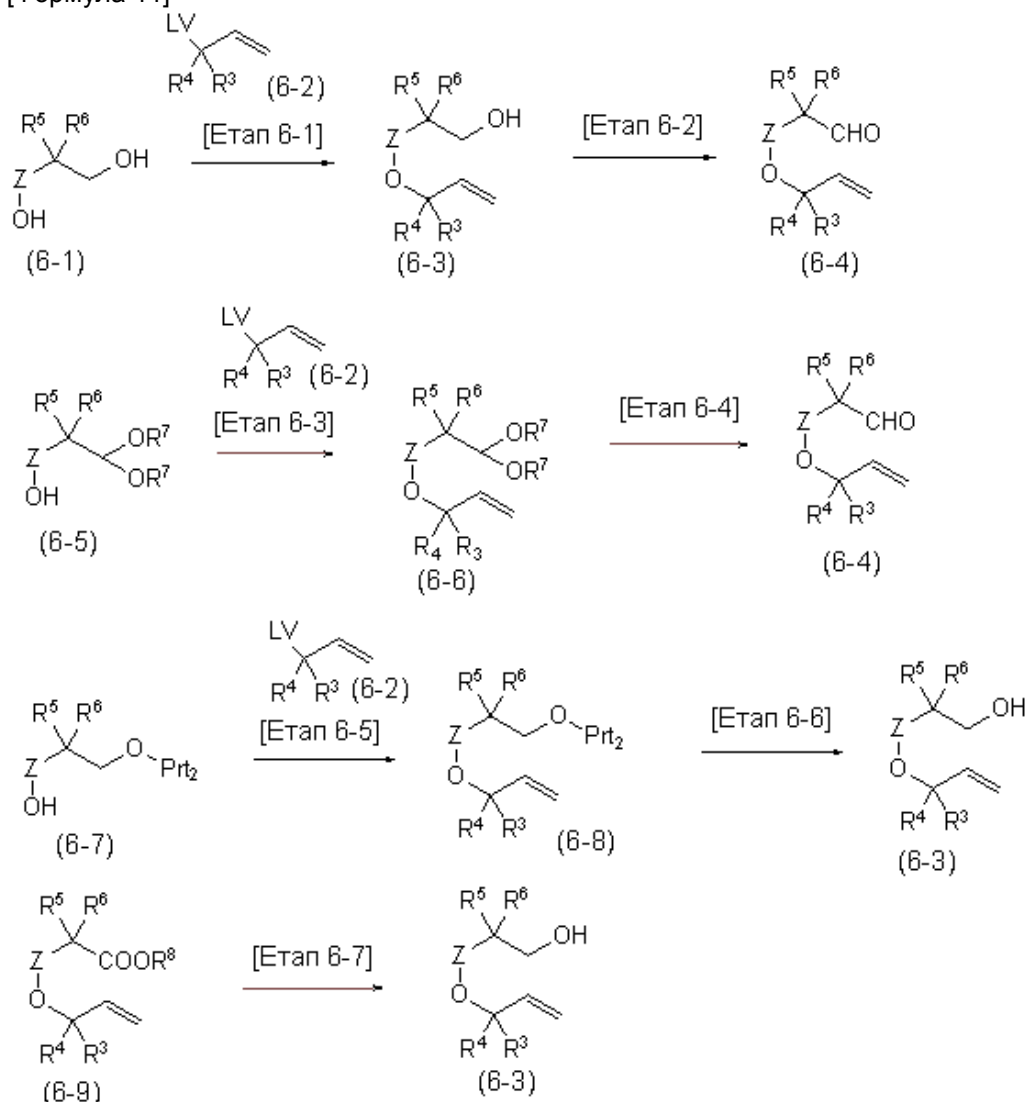
[0086]

Коли захисною групою є бензоїльна група, сполука (1-7) може бути отримана у цій реакції шляхом нагрівання сполуки (5-7) у розчиннику, такому як метанол, у присутності основи, такої як DBU, наприклад. Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які описані у Synth. Commun. 32 (2), 265-272 (2002), наприклад. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють такі розчинники, як метанол, етанол та 1-пропанол. Реакція може бути виконана з використанням від 1 до 20 еквівалентів відповідної основи у такому розчиннику. Приклади основи, що використовується, охоплюють DBU. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 24 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від кімнатної температури до температури флегми розчинника.

[0087]

6. Загальний метод одержання 6:

[Формула 11]



У формулі, Prt<sub>2</sub> представляє первинну захисну групу гідроксилу, R<sup>8</sup> представляє C1-6 алкілну групу, та Z, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> та LV такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 6 - це спосіб одержання сполуки (6-4), причому сполука (5-1) використовується у якості вихідного матеріалу у Загальній методиці одержання 5, де Y - атом кисню.

Кожна зі сполук (6-1), (6-2), (6-5), (6-7) та (6-9) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0088]

Етап 6-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (6-3) реакцією сполуки (6-1) зі сполуки (6-2).

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у О-реакції алкіляції сполуки спирту (такі умови описані у Tetrahedron Lett. 46 (2005) 45, 7751-7755). У цій реакції, сполука (6-3) може бути отримана додаванням основи, такої як гідрид натрію до розчину сполуки (6-1) у THF для одержання алкоксиду, та наступного реагування алкоксиду зі сполукою (6-2), наприклад. Розчинник, що використовуються у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють розчинники, як от THF, DMF та диметил сульфоксид. Реакція може бути виконана спричиненням взаємодії від 1 до 3 еквівалентів відповідної основи у присутності такого розчинника. Приклади основи, що використовується, охоплюють гідрид натрію, гідрид калію та t-бутоксикалій. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від -20 °C до 50 °C.

Кращий результат у цій реакції, такий як підвищений вихід може бути досягнутий додаванням солі, такої як йодид тетрабутиламонію.

[0089]

Етап 6-2:

Цей етап є етапом отримання сполуки альдегіду (6-4) шляхом піддавання сполуки спирту (6-3) реакції окислення. Сполука альдегіду може бути отримана зі сполуки спирту способом відомим фахівцям.

Приклади відомих способів окислення, що використовуються у реакції, охоплюють окислення Swern, окислення Corey-Kim, окислення Moffatt, окислення PCC, окислення PDC, окислення Dess-Martin, окислення SO<sub>3</sub>-піридину та окислення TEMPO.

Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють диметил сульфоксид, тетрагідрофуран, толуол, дихлорометан та хлороформ.

Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від -78 °C до температури флегми розчинника, та переважно від -78 °C до кімнатної температури. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

[0090]

Етап 6-3:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (6-6) із сполуки (6-5) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 6-1).

[0091]

Етап 6-4:

Цей етап є етапом отримання сполуки (6-4) шляхом зняття захисту ацеталевої групи сполуки (6-6).

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються при знятті захисту альдегідної групи, такі умови описані, наприклад, у документі T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 293-329.

[0092]

Етап 6-5:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (6-8) із сполуки (6-7) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 6-1).

[0093]

Етап 6-6:

Цей етап є етапом отримання сполуки (6-3) шляхом зняття захисту гідроксильної захисної групи сполуки (6-8). Гідроксильна захисна група, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень.

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються при знятті захисту спиртової захисної групи, такі умови описані, наприклад, у документі T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 17-245.

[0094]

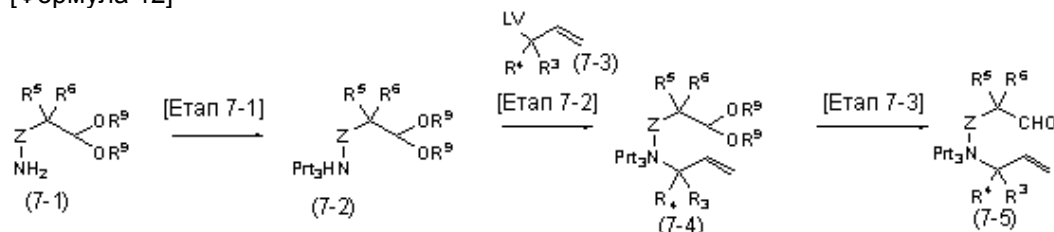
Етап 6-7:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (6-3) із сполуки (6-9) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання ((Етап 1-3) або (Етапи 2B-1 та 2)).

[0095]

7. Загальний метод одержання 7:

[Формула 12]



У формулі, R<sup>9</sup> представляє C1-6 алкілну групу, або обидва R<sup>9</sup> разом можуть утворювати кільце, Prt<sub>3</sub> представляє захисну групу, таку як 2,4-діметоксибензильна група, а Z, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Z та LV такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 7 - це спосіб одержання сполуки (7-5), за якою сполука (5-1) використовується у якості вихідного матеріалу для Загальної методики одержання 5, де Y - це атом азоту.

Кожна зі сполук (7-1) та (7-3) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0096]

Етап 7-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (7-2) шляхом захисту аміно групи сполуки (7-1).

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються у захисті аміно групи, такі умови описані, наприклад, у документі T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 494-572 та J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508.

[0097]

Етап 7-2:

Цей етап є етапом отримання сполуки (7-4) шляхом N-реакції алкіляції сполуки (7-2) зі сполукою (7-3).

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у N-реакції алкіляції сполуки (7-2) (такі умови описані у J. Med. Chem. 2007, 50, 5493-5508). У цій реакції, сполука (7-4) може бути отримана додаванням основи, такої як порошкоподібний гідроксид натрію до розчину сполуки (7-2) у толуолі, та наступного реагування суміші із сполукою (7-3), наприклад. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють розчинники, як от толуол, THF, DMF та диметил сульфоксид. Реакція може бути виконана спричиненням взаємодії від 1 до 5 еквівалентів відповідної основи у присутності такого розчинника. Приклади основи, що використовується, охоплюють гідроксид натрію, гідроксид калію, гідрид натрію, гідрид калію та t-бутоксикалій. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин. Температура реакції зазвичай становить від -20 °C до 100 °C.

Кращий результат у цій реакції, такий як підвищений вихід може бути досягнутий додаванням солі, такої як йодид тетрабутиламонію.

[0098]

Етап 7-3:

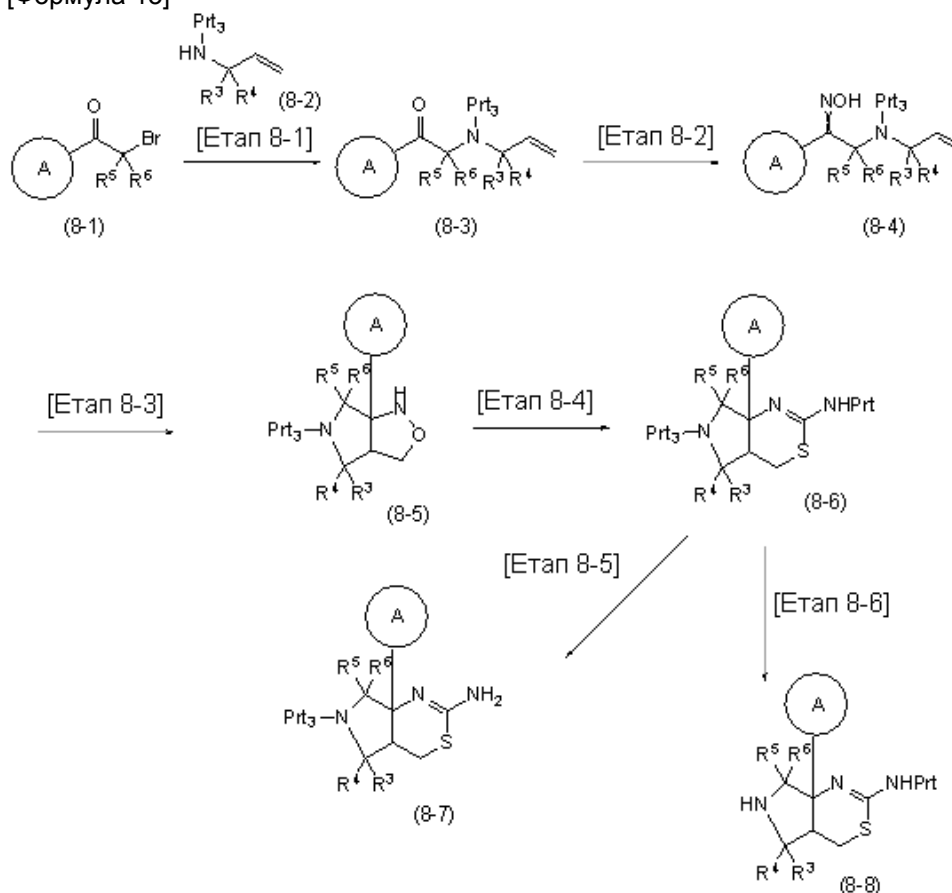
Цей етап є етапом отримання сполуки (7-5) шляхом зняття захисту ацеталевої групи сполуки (7-4).

Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються при знятті захисту альдегідної групи, зазначені умови описані у такому документі, як T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 293-329.

[0099]

8. Загальний метод одержання 8:

[Формула 13]



5 У формулі, Prt представляє захисну групу, таку як бензоїльна група, ацетильна група або 8-флуоренметилоксикарбонільна група (Fmoc група), Prt<sub>3</sub> представляє захисну групу, таку як 2,4-діметоксибензильна група, та Кільце A, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> та R<sup>6</sup>, як описано вище.

Загальний метод одержання 8 - це етапи способу одержання сполук загальних формул (8-7) та (8-8), що є синтетичними проміжними сполуками сполуки (I) відповідно до даного винаходу у загальній методиці одержання 5, де Y - це атом азоту, а Z - це простий зв'язок. Такі сполуки можуть бути одержані із сполуки (8-1) у якості вихідної сировини шляхом здійснення етапів зазначених вище.

Сполука (8-1) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання. Сполука (8-2) може бути одержана з доступного на ринку продукту способом відомим фахівцям, та далі може бути одержана способом описаним у Прикладах одержання серед Прикладів.

[0100]

Етап 8-1:

20 Цей етап є етапом отримання сполуки (8-3) шляхом реакції сполуки (8-1) зі сполукою (8-2). Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у N-реакції алкіляції аміно сполуки (такі умови описані у J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 та J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812). У цій реакції, сполука (8-3) може бути отримана шляхом реагування сполуки (8-1) зі сполукою (8-2) у розчиннику, такому як дихлорометан у присутності основи, такої як N,N-діізопропілетиламін, наприклад. Розчинник, що використовується у реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника охоплюють дихлорометан, THF, ацетонітрил та DMF. Реакція може бути виконана спричиненням взаємодії від 1 до 10 еквівалентів відповідної основи у такому розчиннику. Приклади основи, що використовується, охоплюють N,N-діізопропілетиламін, триетиламін, карбонат натрію та карбонат калію. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від точки кригоутворення до 50 °C.

[0101]

Етап 8-2:

Цей етап є етапом отримання сполуки (8-4) шляхом оксимування сполуки (8-3).

Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції оксимування сполуки карбонілу, такі умови описані у J. Med. Chem. 2002, 45, 3794-3804 та J. Med. Chem. 2000, 43, 3808-3812.

А саме, сполука (8-4) може бути отримана шляхом реагування сполуки(8-3) з гідроксиламіном або сіллю гідроксиламіну (такою як гідрохлорид гідроксиламіну або сульфат гідроксиламіну) у присутності основи або у відсутності основи, наприклад. Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють органічні розчинники, як от етанол, метанол, тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан та дихлорометан, та суміші таких розчинників та вода. Приклади основи, що використовується, охоплюють карбонат натрію, карбонат калію, ацетат натрію, піридин, гідроксид натрію, цезій гідроксид, барій гідроксид та 2,6-лутидин. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 24 годин, та переважно від 5 хвилин до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від 0 °C до температури флегми розчинника, та більш переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника.

[0102]

20 Этап 8-3:

Цей етап є етапом отримання сполуки (8-5) шляхом піддавання сполуки оксиму (8-4) 1,3-реакції диполярного циклоприєднання.

Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які звичайно використовуються у 1,3-реакції диполярного циклоприєднання, такі умови описані у J. Org. Chem. 1993, 58, 4538-4546 та Tetrahedron Letters, Vol. 29, No. 41, pp 5312-5316.

А саме, сполука (8-5) може бути отримана шляхом нагрівання сполуки (8-4) зі зворотним холодильником з толуолом у якості розчинника, наприклад. Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють органічні розчинники, як от толуол, ксилол та хлоробензол. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 24 годин, та переважно від 5 хвилин до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить від 0 °C до температури флегми розчинника, та більш переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника.

Переважні результати, як от підвищений вихід та скорочений час реакції може бути досягнутий шляхом додавання кислоти Льюїса, як от хлорид цинку у якості домішки, наприклад.

35 Переважні результати, як от скорочений час реакції та підвищений вихід може бути одержаний шляхом проведення такої реакції із використанням мікрохвильового реактора.

[0103]

Етап 8-4:

40 Сполука (8-6) може синтезуватись із сполуки (8-5) з використанням серії способів описаних у зазначеному вище способі одержання (від (Етапу 5-4) до (Етапу 5-6)).

[0104]

Етап 8-5:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (8-7) із сполуки (8-6) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 5-7).

45 [0105]

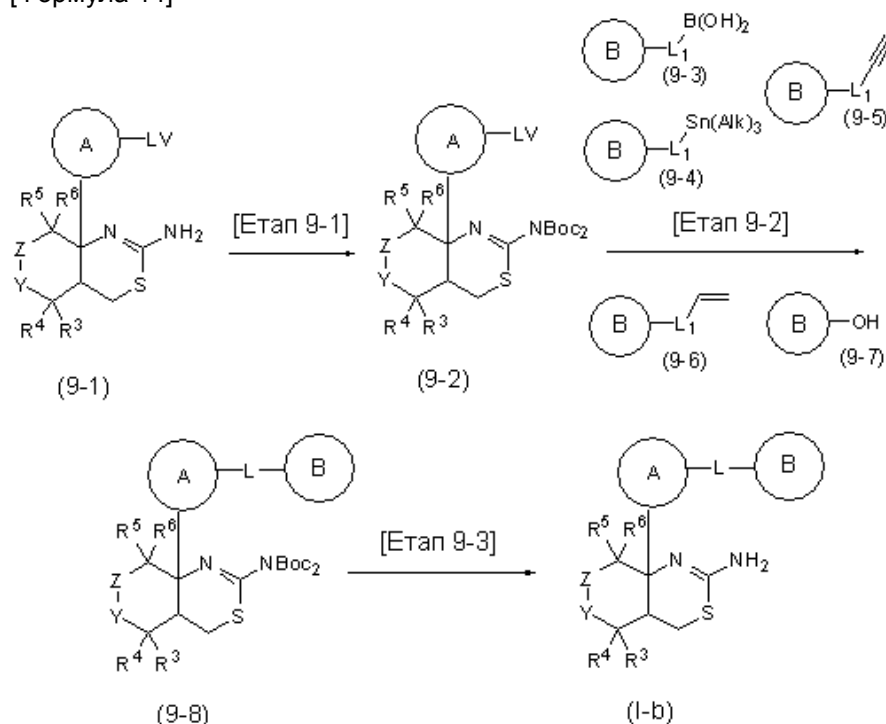
Етап 8-6:

Цей етап є етапом отримання сполуки (8-8) шляхом зняття захисту аміно групи сполуки (8-6). Аміно захисна група, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень. Коли  $\text{Prt}_3$  - це 2,4-діметоксибензильна група, наприклад, цей етап може бути здійснений у тих самих умовах, які зазвичай використовуються (зазначені умови описані у такому документі, як Tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991). Коли  $\text{Prt}_3$  - це 2,4-діметоксибензильна група на цьому етапі, розчинник, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Наприклад, розчинником реакції першої стадії може бути метилен хлорид або хлороформ, а розчинником другої стадії реакції може бути метанол. Температура реакції на цьому етапі зазвичай становить від 0 °C до кімнатної температури. Час реакції на цьому етапі не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 24 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин.

[0106]

9. Загальний метод одержання 9:

[Формула 14]



5 У формулі,  $L_1$  представляє простий зв'язок або C1-6 алкіленову групу у сполуках (9-3) та (9-4) та представляє простий зв'язок або C1-4 алкіленову групу у сполуках (9-5), а (9-6),  $L$  представляє простий зв'язок, атом кисню, C1-6 алкіленову групу, C2-6 алкеніленову групу або C2-6 алкініленову групу,  $Alk$  представляє C1-6 алкільну груп, а Кільце  $A$ , Кільце  $B$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ ,  $Y$ ,  $Z$  та  $LV$  такі, як описано вище.

10 Загальний метод одержання 9 - це спосіб одержання сполуки (I-b) загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, де  $L$  - це простий зв'язок, атом кисню, C1-6 алкіленова група, C2-6 алкеніленова група або C2-6 алкініленова група та  $R^1$  та  $R^2$  - атоми водню, із сполуки (9-1) у якості вихідної сировини шляхом зазначених вище етапів.

[0107]

15 Сполука (9-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 1, Загальний метод одержання 5 або комбінація Загальної методики одержання 1 та Спосіб 2В Загальної методики одержання 2, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання. Кожна зі сполук (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) та (9-7) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також  
20 бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0108]

Етап 9-1:

25 Цей етап є етапом отримання сполуки (9-2) шляхом ді-*t*-бутоксикарбоніляції сполуки (9-1). Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються у *t*-бутоксикарбоніляції сполуки аміду, такі умови описані у T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 642-643 та J. Org. Chem. 2005, 70, 2445-2454. Сполука (9-2) може бути отримана шляхом реагування сполуки(9-1) з ді-трет-бутил дикарбонатом з використанням 4-диметиламінопіридину у якості основи у розчиннику, такої як THF, наприклад.

30 Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють органічні розчинники, як от тетрагідрофуран, 1,4-діоксан, 1,2-діметоксиетан, дихлорометан, DMF та ацетонітрил, та розчинники з їх суміші. Приклади основи, що використовується, охоплюють триетиламін, 4-диметиламінопіридин, DBU та їх суміші. Використовується каталітична кількість до надлишку, та більш переважно від 0.1 до 5 еквівалентів основи по відношенню до сполуки (9-1). Використовується два еквіваленти до надлишку, та більш переважно від 2 до 10 еквівалентів дикарбонату ді-трет-бутилу по відношенню до сполуки (9-1). Час реакції не має особливих

обмежень та зазвичай становить від 5 хвилин до 24 годин, та переважно від 5 хвилин до 12 годин. Температура реакції зазвичай становить  $-20^{\circ}\text{C}$  до температури флегми розчинника, та більш переважно  $0^{\circ}\text{C}$  до температури флегми розчинника.

[0109]

5       Етап 9-2:

Цей етап є етапом отримання сполуки (9-8) реакцією сполучення сполуки (9-2) зі сполукою (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) або (9-7) з використанням перехідного металу. Така реакція може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються для реакції сполучення з використанням перехідного металу (як от реакція Сузукі-Міяура, реакція Стілле, реакція

10       Соногашіра, реакція Хека або реакція синтезу арил ефіру Бухвальда і т.п.).  
 Приклади реакції Сузукі-Міяура охоплюють реакції, описані у документах, як наприклад J. Org. Chem. 2007, 72, 7207-7213, J. Am. Chem. Soc. 2000, 122, 4020-4028 та J. Org. Chem. 2007, 72, 5960-5967. Приклади реакції сполучення Стілле охоплюють реакцію, описану у документах, як наприклад J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 3093-3100. Приклади реакції Соногашіра охоплюють  
 15       реакції, описані у документах, як наприклад J. Org. Chem. 2007, 72, 8547-8550 та J. Org. Chem. 2008, 73, 234-240. Приклади реакції Хека охоплюють реакцію, описану у такому документі, як наприклад J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 16900-16911. Приклади реакції синтезу арил ефіру Бухвальда та ін. охоплюють реакцію, описану у такому документі, як наприклад Buckwald, S. L. et al., J Am Chem Soc (1999) 121 (18), 4369-4378. Металоорганічні каталізатори, що  
 20       використовуються у цій реакції не мають особливих обмежень. Переважні приклади металоорганічних каталізаторів охоплюють металеві каталізатори, як от тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладій (II) дихлорид, біс(трет-бутилфосфін)паладій (0), паладій (II) ацетат та [1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан]нікель (II), та суміші таких металевих  
 25       каталізаторів. Кількість металоорганічних каталізаторів, що використовуються, становить від 0.001 до 0.5 еквівалентів відносно до вихідної сировини. Кількість сполуки (9-3), (9-4), (9-5), (9-6) або (9-7), що використовується не має особливих обмежень та зазвичай становить від 1 до 5 еквівалентів по відношенню до сполуки (9-2). Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника  
 30       охоплюють бензол, толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, тетрагідрофуран, 1,2-діметоксиетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил та пропіонітрил. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника, та переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника, наприклад. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить  
 35       від 0.5 до 48 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у присутності основи або солі. Така основа або сіль не має особливих обмежень. Переважні приклади основи або солі охоплюють основи або солі, як от карбонат натрію, карбонат калію, барій гідроксид, карбонат цезію, фосфат калію, фторид калію та їх розчини, та триетиламін, N,N-діізопропилетиламін, літій хлорид та йодид міді (I).

[0110]

Етап 9-3:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-b) із сполуки (9-8) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-4).

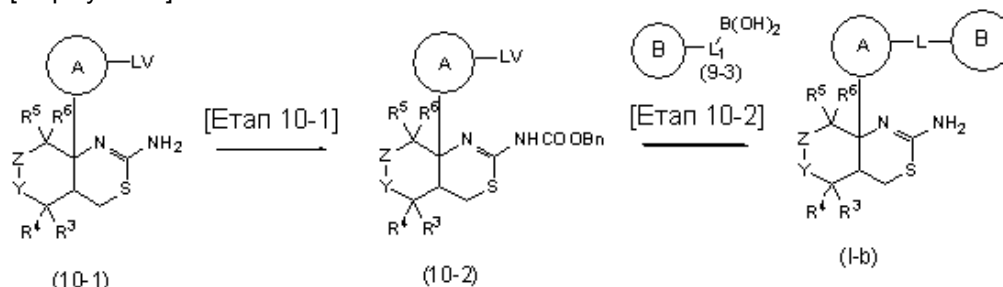
[0111]

45       Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де принаймні один з  $R^1$  та  $R^2$  - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , може бути отримана наступним реагуванням сполуки (I-b) одержаною загальною  
 50       методикою одержання 9 з відповідною галоїдною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.  
 55

[0112]

10. Загальний метод одержання 10:

[Формула 15]



5 У формулі, кільце А, кільце В, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, Z, Y, L<sub>1</sub>, L та LV такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 10 - це спосіб одержання сполуки (I-b) загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, де L - це простий зв'язок та R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> - атоми водню, із сполуки (10-1).

10 Сполука (10-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 1, Загальну методику одержання 5 або комбінацію Загальної методики одержання 1 та Способу 2В Загальної методики одержання 2, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання.

[0113]

Етап 10-1:

15 Цей етап є етапом отримання сполуки (10-2) бензилоксикарбоніляцією сполуки (10-1).

Реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються бензилоксикарбоніляції аміно сполуки, зазначені умови описані у такому документі, як T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 531-537. Сполука (10-2) може бути отримана шляхом реагування сполуки(10-1) з бензил хлороформат у змішаному розчиннику 1,4-діоксану та насичений розчин бікарбонату натрію, наприклад.

[0114]

Етап 10-2:

25 Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-b) із сполуки (10-2) у якості вихідної сировини з використанням такого способу як реакція Сузукі-Міяура, що описано у зазначеному вище способі одержання (Етап 9-2).

[0115]

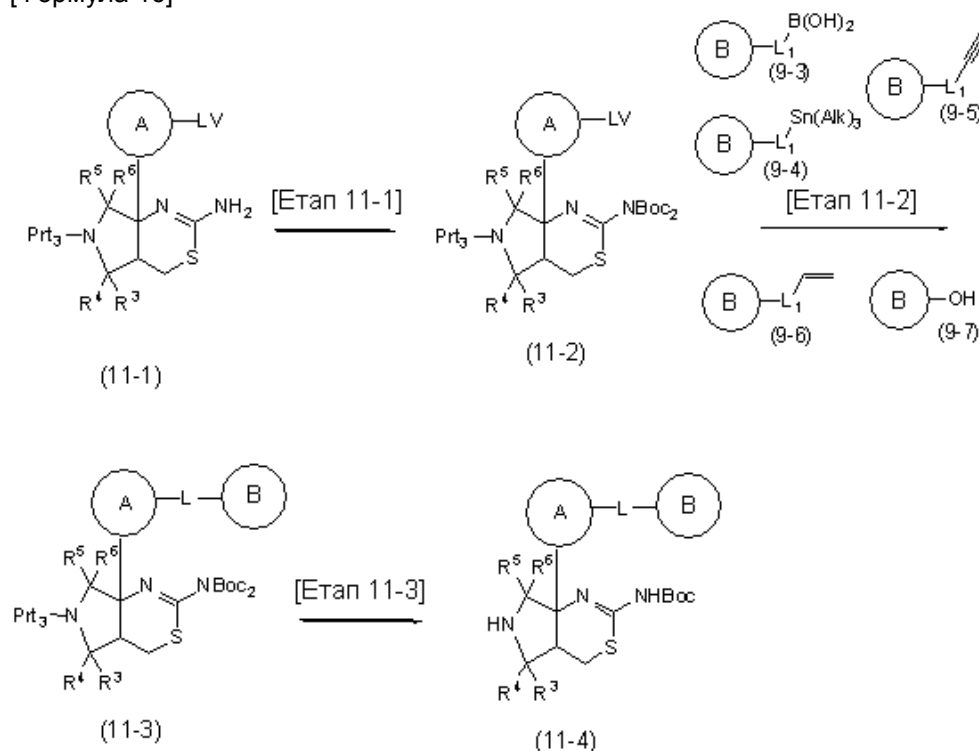
30 Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де принаймні один з R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> - це C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>1-6</sub> алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>6-14</sub> арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>1-6</sub> алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>6-14</sub> арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α або 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, може бути отримана шляхом наступного реагування сполуки (I-b) одержаної загальною методикою одержання 10 з відповідною галоїдною сполукою, такою як C<sub>1-6</sub> алкіл галід.



[0116]

11. Загальний метод одержання 11:

[Формула 16]



5 У формулі, кільце А, кільця В,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{L}_1$ ,  $\text{L}$ ,  $\text{LV}$ ,  $\text{Alk}$  та  $\text{Prt}_3$  такі, як описано вище.

У Загальній методиці одержання 11 показано Загальний метод одержання 9 у випадку коли  $\text{Y}$  - це атом азоту та  $\text{Z}$  - це простий зв'язок у загальній формулі. Цей спосіб є способом одержання сполуки (11-4), що є синтетичною проміжною сполукою сполуки (I) відповідно до даного винаходу із сполуки (11-1).

10 Сполука (11-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 5 або Загальну методику одержання 8, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання.

[0117]

Етап 11-1:

15 Цей етап є етапом синтезу сполуки (11-2) із сполуки (11-1) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 9-1).

[0118]

Етап 11-2:

20 Цей етап є етапом синтезу сполуки (11-3) із сполуки (11-2) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 9-2).

[0119]

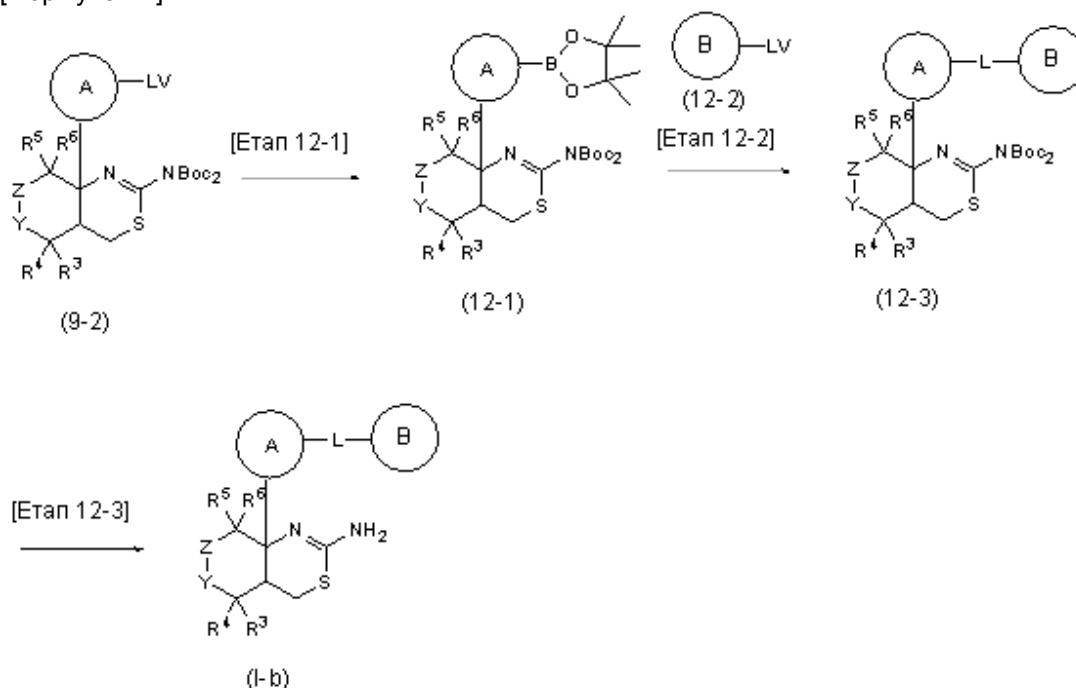
Етап 11-3:

Цей етап є етапом отримання сполуки (11-4) шляхом зняття захисту аміно групи сполуки (11-3). Аміно захисна група, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень. Коли  $\text{Prt}_3$  - це 2,4-діметоксибензильна група, наприклад, цей етап може бути здійснений у тих самих умовах, які зазвичай використовуються (зазначені умови описані у такому документі, як Tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991). На цьому етапі, коли  $\text{Prt}_3$  - це 2,4-діметоксибензильна група, зняття захисту однієї  $\text{Boc}$  групи може відбуватись одночасно зі зняттям захисту 2,4-діметоксибензильної групи. На цьому етапі, коли  $\text{Prt}_3$  - це 2,4-діметоксибензильна група, розчинник, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Наприклад, розчинником реакції першого етапу може бути метилен хлорид або хлороформ, а розчинником реакції другого етапу може бути метанол. Температура реакції на цьому етапі - це зазвичай від  $0^\circ\text{C}$  до кімнатної температури. Час реакції на цьому етапі не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 24 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин.

[0120]

12. Загальний метод одержання 12:

[Формула 17]



5 У формулі, кільце А, кільця В,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , Y, Z, L та LV такі, як описано вище.

Загальний метод одержання 12 - це спосіб одержання сполуки (I-b) загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, де L - це простий зв'язок, а  $R^1$  та  $R^2$  - атоми водню, із сполуки (9-2).

10 Сполука (9-2) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 9, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання. Сполука (12-2) може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0121]

Етап 12-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (12-1) шляхом реакції сполучення сполуки (9-2) з використанням перехідного металу.

20 Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції сполучення з використанням перехідного металу, такі умови описані у Org. Lett. 2007, Vol. 9, No. 4, 558-562 та Bioorg. Med. Chem, 14 (2006) 4944-4957. А саме, сполука (12-1) може бути отримана шляхом реагування сполуки(9-2) з біс(пінаколато)дибораном в умовах нагрівання у розчиннику, як от DMF у присутності каталізатору, як от ацетат калію або [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладій (II) дихлорид, наприклад.

25 Металоорганічні каталізатори, що використовуються у цій реакції не мають особливих обмежень. Переважні приклади металоорганічних каталізаторів охоплюють металеві каталізатори, як от дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]паладій (II) дихлорид, біс(трет-бутилфосфін)паладій (0), паладій (II) ацетат та [1,3-біс(дифенілфосфіно)пропан]нікель (II). Кількість металоорганічних каталізаторів, що використовуються, становить біля від 0.001 до 0.5 еквівалентів відносно до вихідної сировини. Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію. Переважні приклади розчинника охоплюють бензол, толуол, ксилол, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, диметил сульфоксид, тетрагідрофуран, 1,2-діметоксиетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил та пропіонітрил. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника, та переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника, наприклад. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у присутності основи. Така основа не має особливих обмежень. Переважні приклади основи охоплюють такі основи, як ацетат калію, ацетат натрію, карбонат натрію, карбонат калію, карбонат цезію, фосфат калію, фторид калію, триетиламін та N,N-діізопропілетиламін.

5 [0122]

Етап 12-2:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (12-3) із сполуки (12-1) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 9-2).

[0123]

10 Этап 12-3:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-b) із сполуки (12-3) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-4).

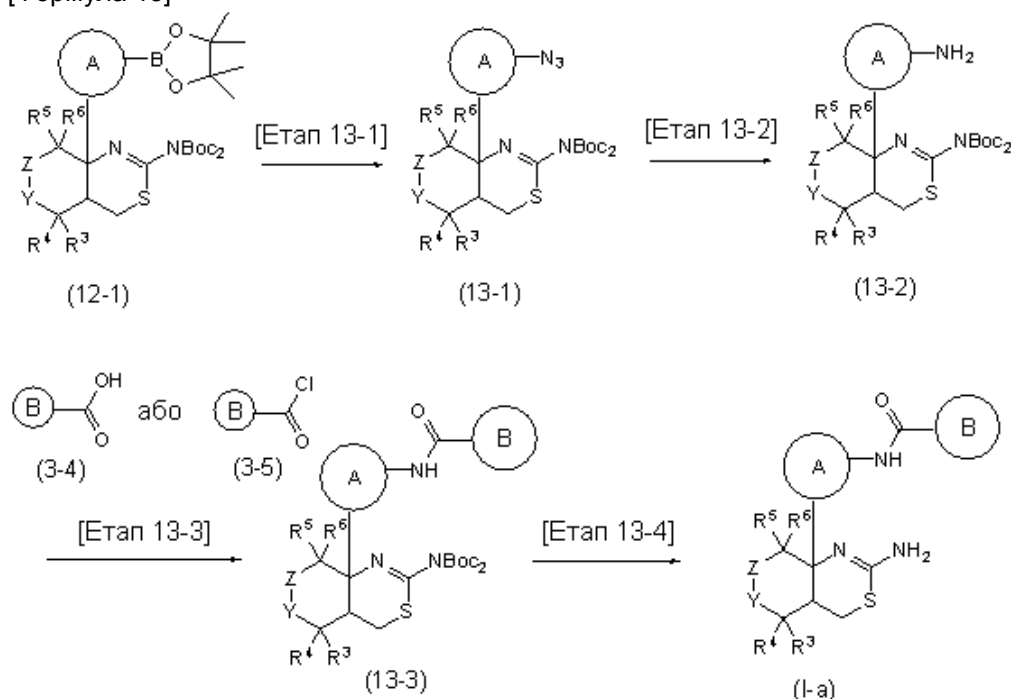
[0124]

15 Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де принаймні один з  $R^1$  та  $R^2$  - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3 -  
20 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , може бути отримана шляхом наступного реагування сполуки (I-b) одержаною загальною методикою одержання 12 з відповідною галоїдною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.

25 [0125]

13. Загальний метод одержання 13:

[Формула 18]



У формулі, кільце А, кільце В,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $R^6$ , Y та Z такі, як описано вище.

30 Загальний метод одержання 13 - це спосіб одержання сполуки (I-a) загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, де L - це  $-NHCO-$ , а  $R^1$  та  $R^2$  - атоми водню, із сполуки (12-1).

Сполука (12-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 12, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання.

35 [0126]

Етап 13-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (13-1) реакцією сполуки (12-1) з натрій азиду у присутності мідного каталізатору.

Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які описані у Org. Lett. 2007, Vol. 9, No. 5, 761-764 та Tetrahedron Lett. 2007, 48, 3525-3529, наприклад. А саме, сполука (13-1) може бути отримана шляхом реагування сполуки (12-1) з натрій азид при кімнатній температурі з використанням розчинника, як от метанол у присутності каталізатору, як от мідь (II) ацетат, наприклад.

Каталізатор, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень. Переважні приклади каталізатору охоплюють металеві каталізатори, як от мідь (II) ацетат, мідь (II) сульфат, йодид міді (I) та мідь (I) хлорид. Кількість каталізатору, що використовується не має особливих обмежень та зазвичай становить біля від 0.1 до 0.5 еквівалентів відносно до вихідної сировини. Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчиненим в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють метанол, N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, тетрагідрофуран, 1,2-діметоксиетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил, пропіонітрил та дихлорометан. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника, та переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника, наприклад. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 100 годин, та переважно від 1 до 72 годин.

Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у атмосфері кисню.

[0127]

Етап 13-2:

Цей етап є етапом отримання сполуки (13-2) реакцією відновлення сполуки азиду (13-1). Реакція на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які описані у J. Org. Chem. 2003, 68, 4693-4699, наприклад. А саме, сполука (13-2) може бути отримана шляхом розчинення сполуки (13-1) у розчиннику, як от метанол, та реагування розчину з борогідридом натрію, наприклад.

[0128]

Етап 13-3:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (13-3) із сполуки (13-2) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-3).

[0129]

Етап 13-4:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-a) із сполуки (13-3) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-4).

[0130]

Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де принаймні один з  $R^1$  та  $R^2$  - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , може бути отримана шляхом наступного реагування сполуки (I-a) одержаної загальною методикою одержання 13 з відповідною галоїдною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.

[0131]

Альтернативно, -NHCO- у L у сполуці (I-a) даного винаходу може бути перетворена у -NR<sup>e</sup>CO- (де R<sup>e</sup> - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ) шляхом наступного реагування сполуки (I-a) одержаної загальною методикою одержання 13 з відповідною галоїдною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.

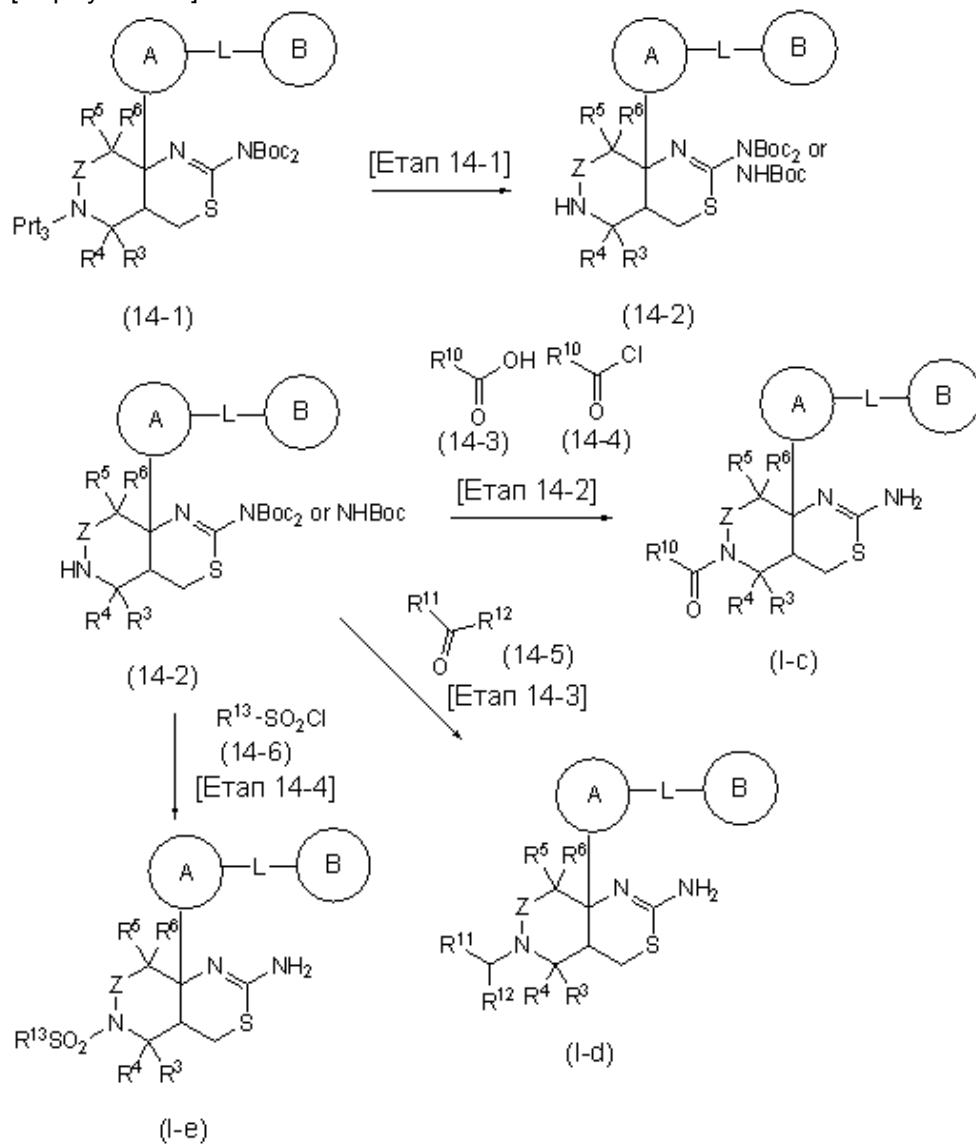
[0132]

Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де L - це -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>-, може бути отримана з використанням відповідної сульфоніл галоїдної сполуки замість сполуки (3-4) або (3-5), що використовується у загальній методиці одержання 13.

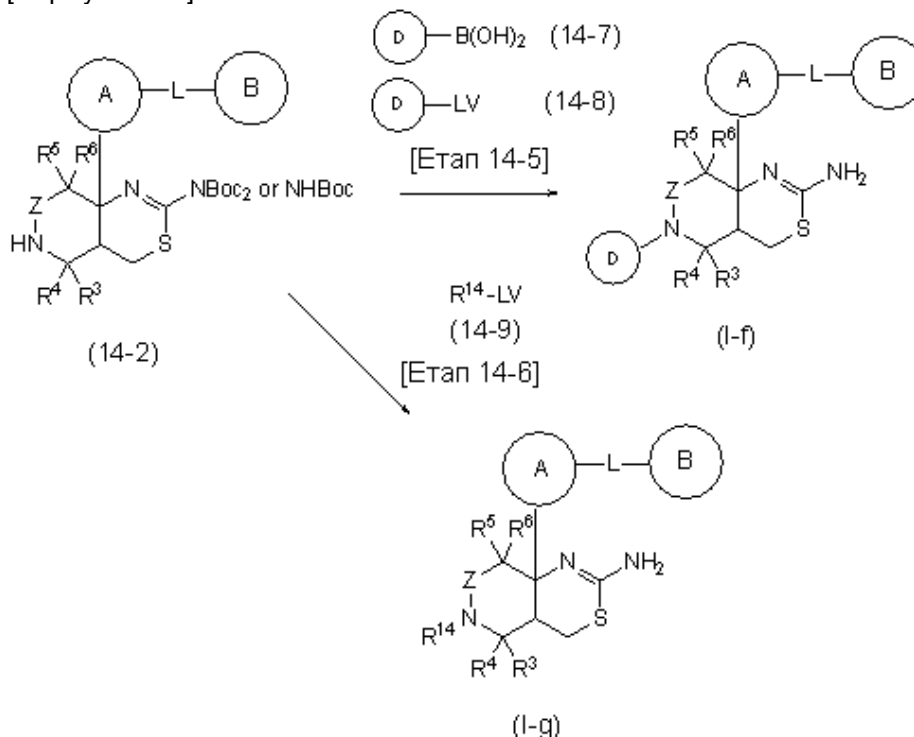
[0133]

14. Загальний метод одержання 14:

[Формула 19-1]



[Формула 19-2]



У формулі, кільце А, кільця В, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup>, R<sup>6</sup>, L, Z, Prt<sub>3</sub> та LV такі, як описано вище; кільце D - це C<sub>6-14</sub> арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α або 5 - 6-членна гетероарильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α; R<sup>10</sup> - це C<sub>6-14</sub> арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>3-8</sub> циклоалкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α або 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α; R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> кожен з яких незалежно один від одного - атом водню, C<sub>6-14</sub> арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>3-8</sub> циклоалкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α або 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, або R<sup>11</sup> та R<sup>12</sup> разом можуть утворювати кільце; R<sup>13</sup> - це C<sub>6-14</sub> арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>3-8</sub> циклоалкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α, C<sub>1-6</sub> алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α або 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α; та R<sup>14</sup> представляє C<sub>7-12</sub> арилалкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників α.

Загальний метод одержання 14 - це спосіб одержання сполук з (I-c) по (I-g) загальної формули (I) відповідно до даного винаходу, де Y - це атом азоту, а R<sup>1</sup> та R<sup>2</sup> - атоми водню, із сполуки (14-1).

Сполука (14-1) може бути одержана з доступного на ринку продукту застосовуючи загальну методику одержання 5, Загальний метод одержання 8, Загальний метод одержання 9, Загальний метод одержання 10, Загальний метод одержання 11, Загальний метод одержання 12 або їх комбінація, та може також бути одержана способом описаним у Прикладах одержання.

Кожна зі сполук (14-3), (14-4), (14-5), (14-6), (14-7), (14-8) та (14-9) може бути доступною на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, може також бути виготовлена з доступного на ринку продукту способом, відомим фахівцям, та може бути також виготовлена способом описаним у Прикладах одержання.

[0134]

Етап 14-1:

Цей етап є етапом отримання сполуки (14-2) шляхом зняття захисту аміно групи сполуки (14-1).

5 Реакція може бути виконана у тих самих умовах, які зазвичай використовуються для зняття захисту захисної групи аміно сполуки, зазначені умови описані у такому документі, як T. W. Green та P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Chemistry, Third Edition", John Wiley & Sons, P. 494-572.

10 Аміно захисна група, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень. Коли  $\text{Pr}_3\text{t}$  - це 2,4-діметоксибензильна група, наприклад, цей етап може бути здійснений у тих самих умовах, які зазвичай використовуються (зазначені умови описані у такому документі, як Tetrahedron Vol. 47, No. 26, pp 4591-4602, 1991). Зняття захисту однієї Boc групи може відбуватись одночасно зі зняттям захисту 2,4-діметоксибензильної групи. Розчинник, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Наприклад, розчинником реакції першого етапу може бути метилен хлорид або хлороформ, та розчинником реакції другого етапу може бути метанол. Температура реакції на цьому етапі - це зазвичай від 0 °C до кімнатної температури. Час реакції на цьому етапі не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 24 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин.

20 Коли  $\text{Pr}_3\text{t}$  - це бензилоксикарбонільна група, сполука (14-2) може бути отримана шляхом зняття захисту сполуки (14-1) шляхом гідрогенізації з використанням паладій-вуглеця у якості каталізатора у розчиннику, такого як спирт, наприклад.

[0135]

Етап 14-2:

25 Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-c) із сполуки (14-2) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання ((Етап 3-3) та (Етап 3-4)).

[0136]

Етап 14-3:

30 Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-d) за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-4) після реакції відновлюваного амінування сполуки (14-2) зі сполукою (14-5).

35 Реакція відновлюваного амінування може бути виконана у тих самих умовах, які звичайно використовуються у реакції відновлюваного амінування сполуки карбонілу зі сполукою аміну. Реакція відновлення на цьому етапі не має особливих обмежень. Приклади реакції відновлення охоплюють реакцію відновлюваного амінування із використанням відновника, як от боран або комплексна сполука гідриду бору. Приклади реакції відновлюваного амінування із використанням комплексної сполуки гідриду бору охоплюють спосіб описаний у документі, як от J. Org. Chem. 1996, 61, 3849. Приклади комплексної сполуки гідриду бору, що може використовуватись, охоплюють борогідрид натрію, ціаноборогідрид натрію та триацетоксиборогідрид натрію.

40 Коли комплексна сполука гідриду бору використовується у якості відновника, розчинник не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Типові приклади розчинника, що може використовуватись охоплюють метанол, етанол, тетрагідрофуран, N,N-диметилформамід, дихлорометан та 1,2-дихлороетан. Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у присутності кислоти. Така кислота не має особливих обмежень. Переважні приклади кислоти охоплюють мінеральні кислоти, як от хлористоводнева кислота, органічні кислоти, як от оцтова кислота, та Кислоти Льюїса, як от хлорид цинку, комплекс бор трифторид-диетил ефіру та титан (IV) тетраізопропоксид.

50 [0137]

Етап 14-4:

55 Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-e) за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-4) після сульфонування аміно групи сполуки (14-2). Для сульфонування застосовують реакцію із використанням похідного сульфонілу хлориду, відому фахівцям.

[0138]

Етап 14-5:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-f) за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання (Етап 3-4) після реакції сполучення сполуки (14-2) зі сполукою (14-7)

або (14-8). Реакція, як от з'єднання з використанням комплексу перехідного металу або таке інше або нуклеофільне ароматичне заміщення (SNAg реакція) використовується на цьому етапі.

[0139]

Реакція сполучення на цьому етапі може бути здійснена у тих самих умовах, які описані у Org. Lett. 2007, Vol. 9, No. 5, 761-764 та Org. Lett. 2003, Vol. 5, No. 23, 4397-4400, наприклад. А саме, реакція з'єднання може бути виконана шляхом реагування сполуки(14-2) зі сполукою (14-7) при температурі від кімнатної до 50 °C з використанням розчинника, як от дихлорометан у присутності молекулярного сита 4A та каталізатора, як от мідь (II) ацетат, наприклад.

Каталізатор, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень. Переважні приклади каталізатору охоплюють металеві каталізатори, як от мідь (II) ацетат, мідь (II) сульфат, йодид міді (I) та мідь (I) хлорид. Кількість каталізатору, що використовується не має особливих обмежень та зазвичай становить біля від 0.1 до 0.5 еквівалентів відносно до вихідної сировини. Розчинник, що використовується у цій реакції не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Переважні приклади розчинника охоплюють N,N-диметилформамід, 1-метил-2-піролідон, тетрагідрофуран, 1,2-діметоксигетан, 1,4-діоксан, ацетонітрил, пропіонітрил та дихлорометан. Температура реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від точки кригоутворення до температури флегми розчинника, та переважно від кімнатної температури до температури флегми розчинника, наприклад. Час реакції не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 100 годин, та переважно від 1 до 72 годин.

Кращий результат, такий як підвищений вихід може бути досягнутий здійсненням цієї реакції у атмосфері кисню.

[0140]

Коли цей етап - це з'єднання з використанням комплексу перехідного металу або таке інше у якості каталізатора, реакція може бути виконана з використанням сполуки (14-2) та сполуки (14-8), що є похідним арил галіду, похідним гетероарил галід, похідним арилокси трифторометансульфонату або похідне гетероарилокси трифторометансульфонату у тих самих умовах, які звичайно використовуються (зазначені умови описані у такому документі, як Org. Lett. 2002, Vol. 4, No. 4, 581). Похідне галіду арилу, гетеропохідне галіду арилу, похідне арилокси трифторометансульфонату або похідне гетероарилокси трифторометансульфонату, що використовується на цьому етапі може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, та може також бути одержане з доступного на ринку продукту способом відомим фахівцям. Приклади комплексу перехідного металу, що використовується на цьому етапі охоплюють дихлорбіс(трифенілфосфін)паладій (II), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0), трис(дібензиліденацетон)паладій (0) та комплекс мідь-діол ліганду. У цій реакції, ліганд фосфору (як от переважно трифенілфосфін, три-о-толилфосфін, три-трет-бутилфосфін, 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил або 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен) може бути додані у подальшому для отримання переважних результатів (як от знижена температура реакції, скорочений час реакції та підвищений вихід). Коли комплекс перехідного металу, що використовується - це паладій комплекс, реакція на цьому етапі переважно виконується у атмосфері азоту або аргону. Розчинник, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Наприклад, коли у якості комплексу перехідного металу використовується паладієвий комплекс, N,N-диметилформамід, N-метил-2-піролідон, 1,4-діоксан, толуол, ксилол або таке інше може використовуватись. Коли у якості комплексу перехідного металу використовується мідь-діоловий комплекс, 2-пропанол або таке інше може використовуватись. Температура реакції на цьому етапі - це зазвичай від кімнатної температури до температури флегми розчинника. Час реакції на цьому етапі не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 72 годин, та переважно від 0.5 до 24 годин.

[0141]

Коли цей етап - це нуклеофільне ароматичне заміщення (SNAg реакція), реакція може бути виконана з використанням сполуки (14-2) та сполуки (14-8), що є похідним галіду арилу, гетеропохідним галіду арилу, похідним арилокси трифторометансульфонату або похідним гетероарилокси трифторометансульфонату у присутності основи у тих самих умовах, які звичайно використовуються. Похідне галіду арилу, гетеропохідне галіду арилу, похідне арилокси трифторометансульфонату або похідне гетероарилокси трифторометансульфонату, що використовується на цьому етапі може бути доступним на ринку продуктом, що використовується у готовому вигляді, та може також бути одержане з доступного на ринку продукту способом відомим фахівцям. Нуклеофільне ароматичне заміщення (SNAg реакція), що



використовується на цьому етапі може бути здійснене у тих самих умовах, які зазвичай використовуються (як от умови відповідно до способів описаних у таких документах як Org. Prep. Proced. int. 39 (2007) 4, 399-402, Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 9, 2409-2413 та Bioorg. Med. Chem. Lett. 15 (2005) 3, 719-723). Розчинник, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень за умови, що він не інгібує реакцію та дозволяє вихідному матеріалу бути розчинним в ньому до певної міри. Приклади розчинника, що може використовуватись охоплюють N,N-диметилформамід, N-метил-2-піролідон, диметил сульфоксид та ацетонітрил. Основа, що використовується на цьому етапі не має особливих обмежень. Приклади основи охоплюють карбонат калію, карбонат натрію, гідрид натрію та тетрабутиламоній фторид. Переважно використовуються карбонат калію, карбонат натрію та тетрабутиламоній фторид. Температура реакції на цьому етапі зазвичай становить від кімнатної температури до температури флегми розчинника. Час реакції на цьому етапі не має особливих обмежень та зазвичай становить від 0.5 до 24 годин, та переважно від 0.5 до 12 годин.

[0142]

Етап 14-6:

Цей етап є етапом синтезу сполуки (I-g) із сполуки (14-2) у якості вихідної сировини за допомогою способу описаного у зазначеному вище способі одержання ((Етап 8-1) та (Етап 3-4)).

[0143]

Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, де принаймні один з  $R^1$  та  $R^2$  - це  $C_{1-6}$  алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$  алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$  арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , 3 - 10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$  або 5 - 10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників обраних з групи замісників  $\alpha$ , може бути отримана шляхом наступного реагування будь-якої зі сполук з (I-c) по (I-g) одержаної загальною методикою одержання 14 з відповідною галогідною сполукою, такою як  $C_{1-6}$  алкіл галід.

[0144]

Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу, одержана таким способом, може бути перетворена у фармацевтично прийнятну сіль звичайним способом у разі необхідності. Сіль може бути одержана способом, у якому відповідно комбінуються способи, що зазвичай використовуються у сфері органічної синтетичної хімії і тому подібне. Типові приклади способу охоплюють нейтралізаційне титрування вільного розчину сполуки даного винаходу з розчином кислоти. Сполука формули (I) відповідно до даного винаходу може бути перетворена у сольват у разі необхідності шляхом піддавання сполуки реакції утворення сольвату по суті відмін.

[0145]

Конденсоване похідне амінодигідротіазину або його фармацевтично прийнятна сіль або його сольват відповідно до даного винаходу має надзвичайно високий інгібуючий ефект щодо вироблення  $A\beta$  або інгібуючий ефект щодо BACE1 та є надзвичайно корисним у якості профілактичного або терапевтичного агенту при нейродегенеративних хворобах спричинених  $A\beta$  та віднесених до Слабоумства альцгеймеровського типу.

[0146]

Конденсоване похідне амінодигідротіазину або його фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до даного винаходу може бути одержаний звичайним способом. Переважні приклади випускних форм охоплюють таблетки, таблетки з покриттям, як от таблетки з плівковим покриттям та таблетки з цукровим покриттям, дрібні гранули, гранули, порошки, капсули, сиропи, пастилки, інгалянти, супозиторії, розчини для ін'єкцій, мазі, очні краплі, краплі до носу, краплі до вух, припарки та лосьйони.

Такі тверді препарати, як таблетки, капсули, гранули та порошки можуть містити загалом від 0.01 до 100 wt%, та переважно 0. від 1 до 100 wt% конденсованого похідного амінодигідротіазину або його фармацевтично прийнятної солі або її сольвату відповідно до даного винаходу у якості діючої речовини.

[0147]

Діюча речовина одержується шляхом звичайного змішування фармацевтичних компонентів та додавання звичайних наповнювачів, дезінтегрантів, в'язучих, мастил, фарбників та коректорів, а за потребою також, наприклад, стабілізаторів, емульгаторів, абсорбентів, поверхнево активних речовин, регуляторів pH, консервантів та антиоксидантів шляхом звичайних способів. Прикладами таких компонентів можуть слугувати тваринні та рослинні олії,

як от соєва олія, бичаче сало та синтетичний гліцерид; вуглеводні, як от рідкий парафін, жир з акулячої печінки та твердий парафін; ефірні олії, як от октилдодецилміристат та ізопропилміристат; вищі спирти, як от цетостеариловий спирт та бегеновий спирт; силіконова смола; силіконова олія; ПАР, як от поліоксиетилефір жирної кислоти, гліцериновий ефір жирної кислоти, сорбітановий ефір жирної кислоти, поліоксиетиленсорбітанефір жирної кислоти, поліоксиетилен-гідрогенована касторова олія та блок-сополімер поліоксиетилен-поліоксипропілену; водорозчинні полімери, як от гідроксиетилцелюлоза, поліакрилова кислота, карбоксивініловий полімер, поліетиленгліколь, полівінілпіролідон та метилцелюлоза; нижчі спирти, як от етанол та ізопропанол; багатоатомні спирти, як от гліцерин, пропіленгліколь, діпропіленгліколь та сорбітол; сахари, як от глюкоза та сахароза; неорганічні порошки, як от кремневий ангідрид, магнійалюмосилікат та алюмосилікат; і очищена вода. Приклади наповнювачів – лактоза, кукурудзяний крохмаль, сахароза, глюкоза манітол, сорбітол, кристалічна целюлоза та двооксид кремнію. Приклади в'язучих – полівініловий спирт, поливінілєтер, метилцелюлоза, етилцелюлоза, гуміарабік, трагакант, желатин, шелак, гідроксипропилметилцелюлоза, гідроксипропилцелюлоза, полівінілпіролідон, блокполімер поліпропіленгліколь-поліоксиетилену та меглюмін. Приклади дезінтегранта – крохмаль, агар, порошок желатину, кристалічна целюлоза, карбонат кальцію, бікарбонат натрію, цитрат кальцію, декстрин, пектин та кальційкарбоксиметилцелюлоза. Приклади мастила – стеарат магнію, тальк, поліетиленгліколь, кремнезем та гідрогенована рослинна олія. Фарбник може бути будь-який, дозволений для фармацевтичних виробів. Приклади коректора – порошок какао, ментол, дезодорант, Emplast, м'ятна олія, малайська камфора та порошок кориці. Очевидно, що інгредієнти не обмежені зазначеними вище домішками.

[0148]

Наприклад, препарат орального введення одержують змішуванням конденсованого похідного амінодигідротіазину або його фармацевтично прийнятної солі або його сольовату, відповідно до даного винаходу, у якості діючої речовини, з наповнювачем, а за потреби також в'язучим, дезінтегрантом, мастилом, фарбником та коректором та іншим, з наступним формуванням суміші у порошок, дрібні гранули, гранули, таблетки, таблетки з покриттям або капсули відомим способом. Таблетки або гранули за потреби можуть мати покриття, наприклад, з цукру.

Наприклад, сироп або препарат для ін'єкцій роблять з регулятором рН, солюбілізатором та ізотонізуючим агентом, стабілізатором тощо, у звичайний спосіб. У якості ін'єкції може застосовуватись підготовлений завчасно розчин, або може використовуватись порошок або порошок, що містить відповідну домішку, що розчинена перед застосуванням. Ін'єкція може містити зазвичай від 0.01 до 100 wt%, та переважно від 0.1 до 100 wt% діючої речовини. Далі, рідкий препарат для орального введення, як от суспензія або сироп можуть містити зазвичай від 0.01 до 100 wt%, та переважно від 0.1 до 100 wt% діючої речовини.

Наприклад, препарат для зовнішнього нанесення можна виробити звичайним способом без обмежень. Основою може слугувати будь-який матеріал, застосований для фармацевтичних та квазіфармацевтичних виробів, косметики та подібного. Приклади основного матеріалу охоплюють матеріали, як от тваринні та рослинні олії, мінеральні олії, ефірні олії, воски, вищі спирти, жирні кислоти, силіконові олії, ПАР, фосфоліпіди, спирти, багатоатомні спирти, водорозчинні полімери, глинясті мінерали та очищена вода. За потреби додають регулятор рН, антиоксидант, хелатуючий агент, консервант та фунгіцид, фарбник, запашник тощо. Також можна примішувати компоненти, що дають різні лікувальні ефекти, як от підсилювач кровотоку, бактерицид, протизапалювальний засіб, активатор клітин, вітамін, амінокислоту, зволожувач або кератолітичний агент.

[0149]

Дозування конденсованого похідного амінодигідротіазину або його фармацевтично прийнятної солі або її сольовату, відповідно до даного винаходу, розрізняється у залежності від важкості симптомів, статі, віку, маси тіла, шляху введення, виду солі та особливостей захворювання. Звичайно, діючу речовину вводять дорослим орально у дозі від 30 мкг до 10 г, переважно від 100 мкг до 5 г, оптимально від 100 мкг до 1 г на добу, а шляхом ін'єкції дорослим – від біля 30 мкг до 1 г, переважно від 100 мкг до 500 мг, оптимально від 100 мкг до 300 мг на добу однією або кількома порціями.

Переважний варіант здійснення винаходу

[0150]

Далі винахід описується докладно з посиланням на приклади, приклади одержання та випробувальні приклади. Втім, даний винахід ними не обмежений. У прикладах вживаються

наступні скорочення, що є звичайними скороченнями відомими фахівцям. Деякі скорочення наведені нижче.

THF: Тетрагідрофуран

DMF: N,N-Диметилформамід

5 TFA: Трифторооцтова кислота

EDC·HCl: 1-Етил-3-(3-диметиламінопропил)карбодімід гідрохлорид

рTLC: Препаративна тонкошарова хроматографія

LC-MS: Рідинна хроматографічна мас-спектрометрія

PyBOP: Бензотриазол-1-ілокситрис(піролідино)фосфоній гексафторофосфат

10 Pd2DBA3: Трис(дібензиліденацетон)діпаладій

Pd(t-Bu3P)2: Біс(три-*t*-бутилфосфін)паладій

Хімічні зсуви у спектрах протонного ядерного магнітного резонансу фіксуються у δ одиницях (ppm) відносно тетраметилсилану та константи взаємодії фіксуються у Hertz (Hz). Моделі визначаються як s: синглет, d: дублет, t; триплет, br; широкий.

15 [0151]

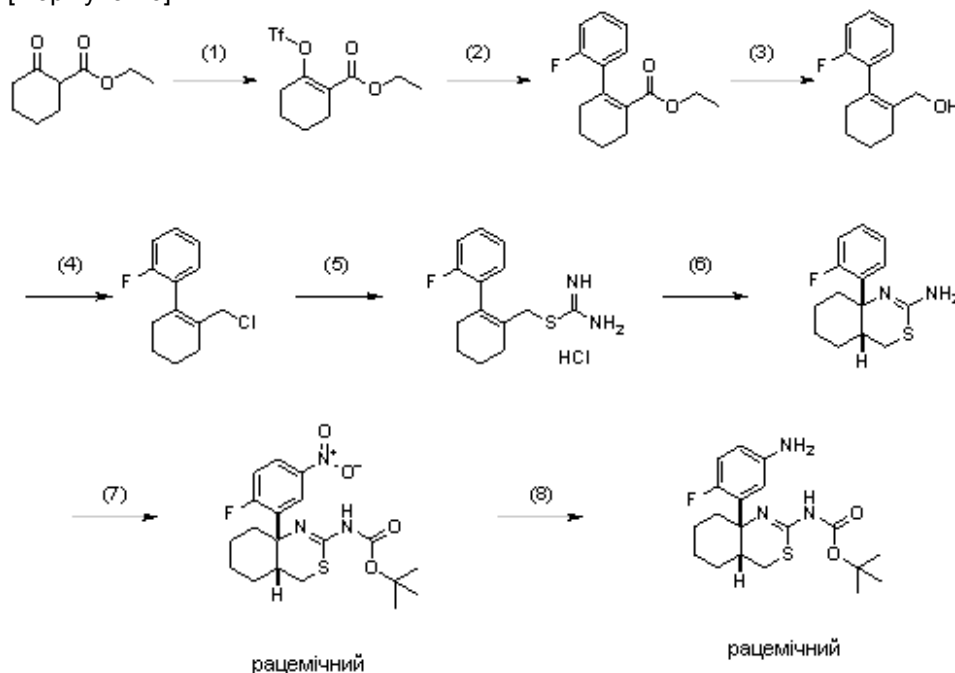
Термін "кімнатна температура" у наступних прикладах та прикладах одержання зазвичай відноситься до температури від біля 10 °C до біля 35 °C. "%" означає wt%, якщо не зазначено інше.

[0152]

20 Приклад одержання 1

Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 20]



25 (1) Синтез етил 2-трифторометансульфонілоксициклогекс-1-енкарбоксилату

Діізопропилетиламін (38.0 mL) додають до розчину етил 2-оксоциклогексанкарбоксилату (8.00 g) у дихлорометані (100 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Після перемішування при такій самій температурі протягом 10 хвилин, додають трифторометансульфоновий ангідрид (8.80 mL). Суміш перемішують усю ніч з поступовим нагріванням до кімнатної температури. Суміш промивають водою та потім промивають 5% розчином цитринової кислоти (150 mL) двічі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку у якості сирого продукту (15.5 g). Сирий продукт використовується для наступної реакції без подальшого очищення.

35 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.66 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 4.28 (q, J = 7.2 Hz, 2H).

[0153]

(2) Синтез етил 2-(2-фторофеніл)циклогекс-1-енкарбоксилату

Етанол (100 mL) додають до розчину етил 2-трифторометансульфонілоксициклогекс-1-енкарбоксилату одержаного за Прикладом одержання 1-(1) (17.0 g) у толуолі (200 mL). Додають 2-Фторофенілборну кислоту (7.74 g) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (1.60 g). Додають розчин 1 N карбонату натрію (55.3 mL), із наступним заміщенням реакційної атмосфери азотом.

5 Реакційний розчин нагрівають до 80 °C та перемішують протягом восьми годин. Після повернення до кімнатної температури, надлишок етанолу випарюють під зниженим тиском та осад екстрагують з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації, а фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку

10 (10.5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.87 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.75 (m, 4H), 2.36 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 3.89 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.99-7.08 (m, 3H), 7.22 (m, 1H).

[0154]

(3) Синтез [2-(2-фторофеніл)циклогекс-1-енил]метанолу

15 Алюмогідрид літію (1.90 g) додають до відновлювальної колби, а також додають THF (300 mL) у крижаній ванні. Розчин етил 2-(2-фторофеніл)циклогекс-1-енкарбоксилату одержаний у Прикладі одержання 1-(2) (10.3 g) у THF (100 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі, та суміш перемішують протягом однієї години. Вода (1.90 mL), 5 N розчин гідроксиду натрію (1.90 mL) та вода (5.70 mL) послідовно додають до реакційного розчину. Безводний сульфат магнію далі додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом.

20 Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією, а фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (8.88 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (dt, J = 2.0, 5.2 Hz, 1H), 1.75 (br, 4H), 2.25 (br, 2H), 2.30 (br, 2H), 3.86 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.04 (t, J = 9.2 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 2H), 7.22 (m, 1H).

[0155]

(4) Синтез 1-(2-хлорометилциклогекс-1-енил)-2-фторобензолу

N,N-Діізопропилетиламін (14.7 mL) додають до розчину [2-(2-фторофеніл)циклогекс-1-енил]метанолу одержаного у Прикладі одержання 1-(3) (8.88 g) у дихлорометані (300 mL). Метансульфоніл хлорид (4.00 mL) додають по краплинах до реакційного розчину у крижаній ванні. Реакційний розчин поступово нагрівають до кімнатної температури та перемішують усю ніч. До реакційного розчину додають воду, із наступною екстракцією з хлороформ. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.88 g).

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.75 (brs, 4H), 2.27 (m, 4H), 3.89 (brs, 2H), 7.03-7.29 (m, 4H).

[0156]

(5) Синтез 2-[2-(2-фторофеніл)циклогекс-1-енилметил]ізотіосечовина гідрохлориду

Тіосечовину (2.09 g) додають до розчину 1-(2-хлорометилциклогекс-1-енил)-2-фторобензолу одержаного у Прикладі одержання 1-(4) (5.88 g) у етанолі (200 mL). Реакційний розчин нагрівають до 80 °C та перемішують протягом 270 хвилин. Тіосечовину (399 мг) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при такій самій температурі протягом однієї години. Після охолодження до кімнатної температури, розчинник випарюють під зниженим тиском. Диетил ефір та етил ацетат додають до осажденного сиропу. Білу тверду речовину відфільтровують шляхом обробки ультразвуком. Після відстоювання при кімнатній температурі протягом 30 хвилин супернатант видаляється. Далі, тверду речовину промивають диетил ефіром та супернатант видаляється знову. Одержану тверду речовину висушують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (6.38 g).

40

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.69 (s, 4H), 2.20 (s, 2H), 2.21 (s, 2H), 3.60 (s, 2H), 7.17 (dt, J = 2.0, 7.6 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.38 (m, 1H), 9.04 (brs, 3H).

[0157]

(6) Синтез (±)-(4aR\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Гідрохлорид 2-[2-(2-Фторофеніл)циклогекс-1-енилметил]ізотіосечовини одержаний у Прикладі одержання 1-(5) (6.38 g) розчиняють у TFA (32.0 mL) при температурі кригоутворення, та додають по краплинах трифторометансульфонову кислоту (6.40 mL) при такій самій температурі. Реакційний розчин перемішують усю ніч з поступовим нагріванням до кімнатної температури. Реакційний розчин наливають у кригу, розбавляють диетил ефіром та потім нейтралізують бікарбонат натрієм. Утворену реакційну суміш екстрагують з етил ацетатом, та сушать органічний шар над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється

55

60

шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сирий продукт. Сирий продукт очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.58 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47-1.83 (m, 7H), 2.26 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.70 (ddd, J = 4.0, 6.8, 12.0 Hz, 1H), 2.86 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 7.01 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.08 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.28 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H).

[0158]

(7) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку, одержану у Прикладі одержання 1-(6) (3.50 g) додають до концентрованої сірчаної кислоти (25.0 mL) у крижаній ванні. Димлячу азотну кислоту (питома вага: 1.53, 800 μL) додають по краплинах до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при такій самій температурі протягом 30 хвилин. Реакційну суміш наливають у кригу та нейтралізують 5 N розчином гідроксиду натрію. Утворену тверду речовину збирають шляхом фільтрації через скляний фільтр та промивають водою. Тверду речовину розчиняють у змішаному розчиннику THF та етил ацетату, та сушать розчин над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат випарюють під зниженим тиском при кімнатній температурі або нижче одержуючи сирий продукт реакційної проміжної сполуки. Триетиламін (9.20 mL) додають до розчину сирого продукту у THF (100 mL). Ді-трет-бутил дикарбонат (8.64 g) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням протягом двох днів. насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.70 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.65-1.88 (m, 7H), 2.23 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.83 (m, 2H), 7.23 (m, 1H), 8.20 (m, 2H).

[0159]

(8) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

10% паладій-вуглецю (15.8 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 1-(7) (58.0 мг) у метанолі (14.5 mL). Атмосферу реакційної системи замінюють воднем, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційний розчин фільтрують через целіт та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сирий продукт цільової сполуки (58.0 мг). Одержаний сирий продукт використовується для наступної реакції без подальшого очищення.

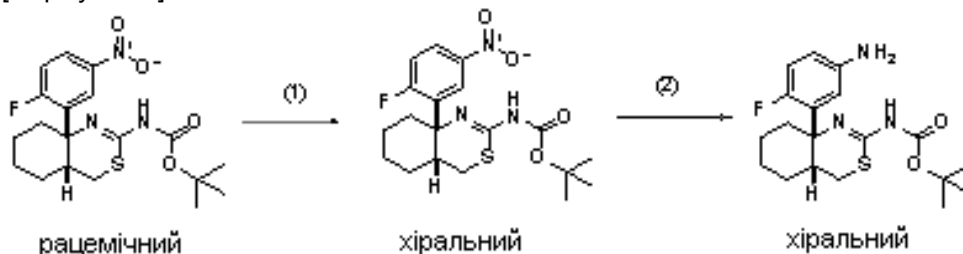
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.64-1.87 (m, 7H), 2.35 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.88 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.54 (m, 2H), 6.85 (m, 1H).

[0160]

Приклад одержання 2

Синтез трет-бутил [(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 21]



(1) Синтез трет-бутил (+)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку, одержану у Прикладі одержання 1-(7) (80.0 мг), оптично розділений із застосуванням CHIRALPAK™ OJ-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 20 мл/хв). Компоненти, що мають час затримки від 9.38 до 18.3 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (433 mg; >99% ee) з рацемату (1.00 g).

[0161]

(2) Синтез трет-бутил [(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

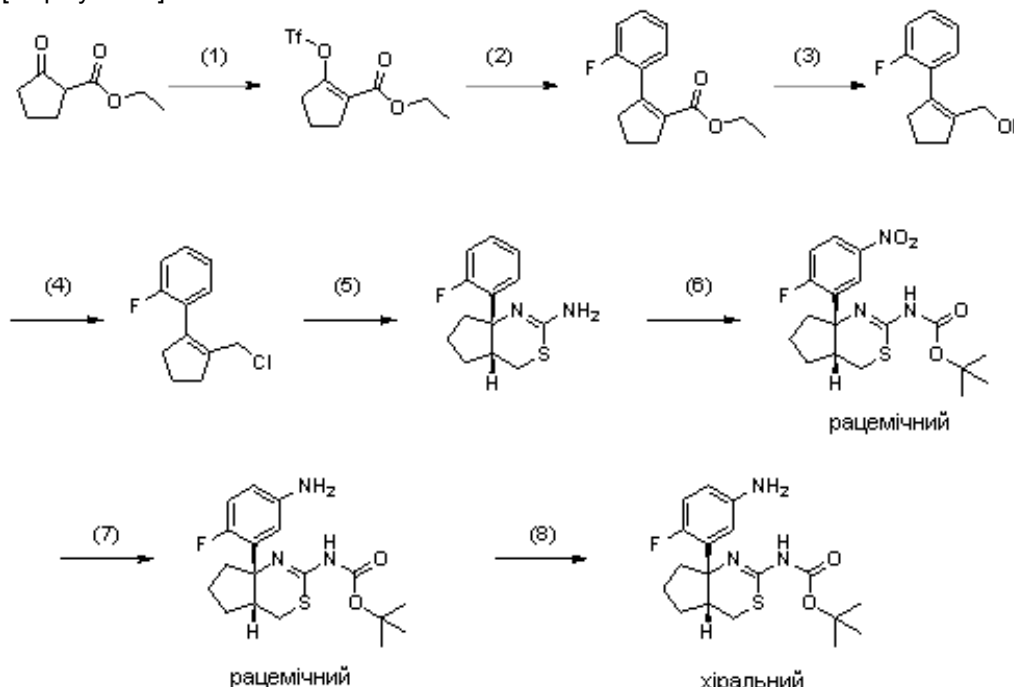
Розчин дитіоніту натрію (923 мг) у воді (20.0 mL) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 2-(1) (433 мг) у етанолі (100 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують протягом 30 хвилин, та потім етанол випарюють під зниженим тиском при кімнатній температурі або нижче. Осад нейтралізують розчином бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (111 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.57-2.05 (m, 7H), 2.36 (dt, J = 4.4, 14.4 Hz, 1H), 2.47 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.90 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.64 (s, 2H), 6.55 (m, 2H), 6.85 (m, 1H).

[0162]

Приклад одержання 3

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідротіазин-2-іл]карбамат  
[Формула 22]



(1) Синтез етил 2-трифторометансульфонілоксициклопент-1-енкарбоксилату

N,N-Діізопропілетиламін (27.2 mL) додають до розчину етил 2-оксоциклопентанкарбоксилату (5.00 g) у дихлорометані (100 mL) при -78 °C протягом 10 хвилин. Трифторометансульфоновий ангідрид (5.92 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Реакційний розчин перемішують усю ніч з поступовим нагріванням до кімнатної температури. До реакційної суміші додають воду, з наступним промиванням 5% розчином лимонної кислоти (150 mL) двічі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та додають толуол (200 mL) до фільтрату. Дихлорометан випарюють під зниженим тиском при кімнатній температурі або нижче одержуючи розчин цільової сполуки у толуолі. Сполуку використовують для наступної реакції без подальшого очищення.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.72 (m, 4H), 4.27 (q, J = 6.0 Hz, 2H).

[0163]

(2) Синтез етил 2-(2-фторофеніл)циклопент-1-енкарбоксилату

2-Фторобензолборна кислота (4.48 g) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (740 мг) додають до розчину етил 2-трифторометансульфонілоксициклопент-1-енкарбоксилату, одержаного у Прикладі одержання 3-(1), у толуолі. Потім, етанол (100 mL) та 1 N розчин карбонату натрію (32 mL) додають до реакційного розчину, із наступним заміщенням атмосфери реакції азотом.

Реакційний розчин нагрівають до 85 °C та перемішують усю ніч. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (7.60 g).

ESI-MS;  $m/z$  235 [M+H].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 2.02 (m, 2H), 2.83 (t,  $J = 7.6$  Hz, 4H), 4.05 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.10 (dt,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.19-7.29 (m, 2H).

[0164]

(3) Синтез [2-(2-фторофеніл)циклопент-1-енил]метанола

Розчин етил 2-(2-фторофеніл)циклопент-1-енкарбоксилату одержаний у Прикладі одержання 3-(2) (7.60 g) у THF (100 mL) додають по краплинах до суспензії алюмогідриду літію (1.34 g) у THF (300 mL) у крижаній ванні. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом однієї години. Потім воду (1.35 mL), 5 N розчин гідроксиду натрію (1.35 mL) та воду (4.05 mL) послідовно додають по краплинах у крижаній ванні. Безводний сульфат магнію додають до утвореної реакційної суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Реакційну суміш фільтрують через целіт та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (6.50 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.34 (dt,  $J = 1.6, 5.8$  Hz, 1H), 2.00 (m, 2H), 2.65 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 4.15 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 7.03-7.27 (m, 4H).

[0165]

(4) Синтез 1-(2-хлорометилциклопент-1-енил)-2-фторобензолу

N,N-Діізопропілетиламін (17.2 mL) додають до розчину [2-(2-фторофеніл)циклопент-1-енил]метанола одержаного у Прикладі одержання 3-(3) (6.50 g) у дихлорометані (300 mL) у крижаній ванні. Метансульфоніл хлорид (2.88 mL) додають до реакційного розчину при такій самій температурі. Потім, реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують усю ніч. До реакційної суміші додають воду, із наступною екстракцією з хлороформ. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (7.23 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.02 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 7.07 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 2H).

[0166]

(5) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Тіосечовину (2.60 g) додають до розчину 1-(2-хлорометилциклопент-1-енил)-2-фторобензолу одержаного у Прикладі одержання 3-(4) (7.20 g) у етанолі (100 mL), та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом п'яти годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та випарюють розчинник під зниженим тиском. Залишковий сироп промивають гептаном, із наступною сушкою під зниженим тиском. Трифторооцтову кислоту (50.0 mL) та трифторометансульфонову кислоту (10.0 mL) додають до осаду у крижаній ванні. Потім, реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом чотирьох днів. Реакційний розчин наливають у кригу, розбавляють ефіром та потім нейтралізують бікарбонатом натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.98 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.69-1.95 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.74 (dd,  $J = 4.0, 12.4$  Hz, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.94 (dd,  $J = 3.2, 12.4$  Hz, 1H), 7.00 (ddd,  $J = 1.6, 8.4, 12.8$  Hz, 1H), 7.09 (ddd,  $J = 1.2, 7.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.33 (ddd,  $J = 2.0, 8.4, 8.8$  Hz, 1H).

[0167]

(6) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 3-(5) (1.00 g) розчиняють у сірчаній кислоті (6.00 mL) у крижаній ванні. Димлячу азотну кислоту (215  $\mu\text{L}$ , питома вага: 1.53) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі, із наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Реакційну суміш наливають у кригу та нейтралізують 5 N розчином гідроксиду натрію. Утворену тверду речовину збирають шляхом фільтрації через скляний фільтр та потім розчиняють у змішаному розчиннику THF та етил ацетату. Розчин сушать над безводним

сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат випарюють під зниженим тиском одержуючи реакційну проміжну сполуку. Триетиламін (2.77 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (2.47 g) додають до розчину проміжної сполуки у THF (50 mL), із наступним перемішуванням протягом двох днів. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційної суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.00 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.80-2.16 (m, 5H), 2.52 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.97 (m, 2H), 7.22 (m, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.25 (m, 1H).

[0168]

(7) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Насичений розчин хлориду амонію (2.10 mL) та залізний порошок (905 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(6) (800 мг) у етанолі (21.0 mL), та суміш перемішують з нагріванням зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (545 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 1.87-2.08 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.70 (dd, J = 4.4, 14.0 Hz, 1H), 3.02 (dd, J = 3.4, 14.0 Hz, 1H), 3.03 (m, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.59 (dd, J = 2.6, 7.0 Hz, 1H), 6.85 (dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 1H).

[0169]

(8) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

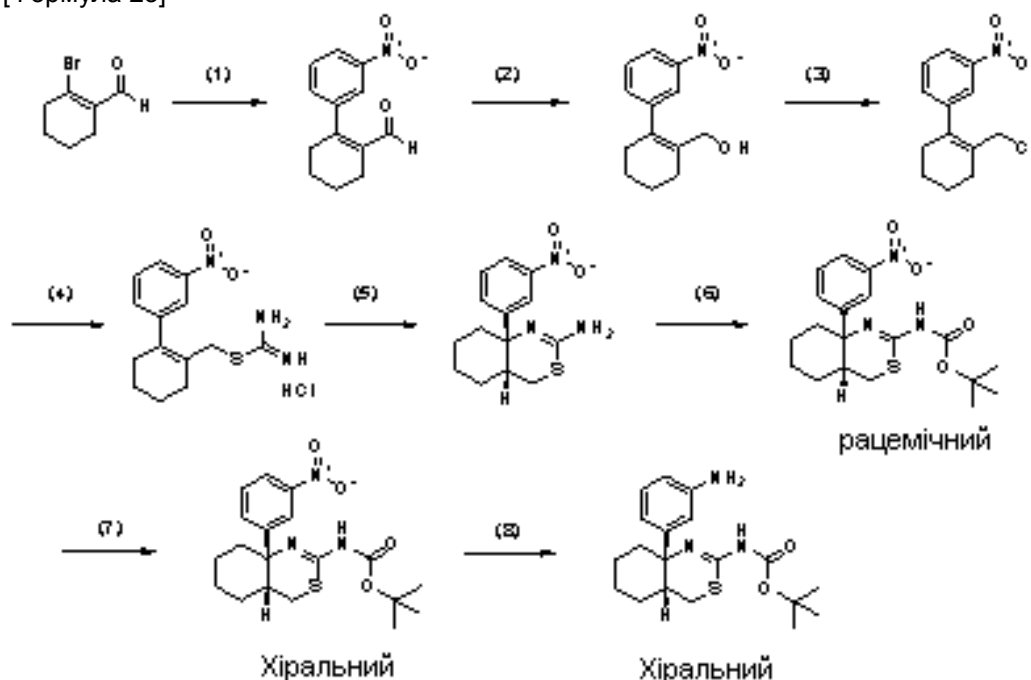
Сполуку, одержану у Прикладі одержання 3-(7) (50 мг), оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 9:1, швидкість потоку: 20 mL/min), та збирають компоненти, що мають час затримки від 17.1 до 22.8 хвилин. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (200 mg; >99% ee) з 500 mg рацемату.

[0170]

Приклад одержання 4

Синтез трет-бутил [(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-амінофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 23]



(1) Синтез 2-(3-нітрофеніл)циклогекс-1-енкарбальдегіду

Етанол (11.1 mL) додають до розчину 2-бromoциклогекс-1-енкарбальдегіду (2.22 g) у толуолі (22.2 mL). До суміші додають 3-Нітрофенілборну кислоту (2.34 g),



тетракіс(трифенілфосфін)паладій (270 мг) та 1 N розчин карбонату натрію (14.0 mL). Атмосфера реакційної системи заміщена азотом. Потім, реакційний розчин перемішують з нагріванням зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.00 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.76 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 8.14 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 9.46 (s, 1H).

[0171]

(2) Синтез [2-(3-нітрофеніл)циклогекс-1-енил]метанолу

Церій хлорид гептагідрат (1.22 g) додають до змішаного розчину 2-(3-нітрофеніл)циклогекс-1-енкарбальдегіду, що одержаний у Прикладі одержання 4-(1) (630 мг), у метанолі (60.0 mL) та THF (20.0 mL) у крижаній ванні. Борогідрид натрію (130 мг) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, із наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційної суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сирий продукт. Одержаний сирий продукт очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (610 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.28 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 1.77 (m, 4H), 2.30 (s, 4H), 3.93 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 7.50 (m, 2H), 8.04 (m, 1H), 8.11 (dt, J = 2.0, 7.2 Hz, 1H).

[0172]

(3) Синтез 1-(2-хлорометилциклогекс-1-енил)-3-нітробензолу

N,N-Діізопропілетиламін (3.64 mL) додають до розчину [2-(3-нітрофеніл)циклогекс-1-енил]метанолу, що одержаний у Прикладі одержання 4-(2) (1.67 g) у дихлорометані (109 mL) у крижаній ванні. Потім додають по краплинах метансульфоніл хлорид (668 μL). Реакційну суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують усю ніч. До реакційної суміші додають воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.56 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.78 (m, 4H), 2.32 (s, 4H), 3.86 (s, 2H), 7.54 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 (m, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.15 (m, 1H).

[0173]

(4) Синтез гідрохлориду 2-[2-(3-нітрофеніл)циклогекс-1-енилметил]ізотіосечовини

Тіосечовину (495 мг) додають до розчину 1-(2-хлорометилциклогекс-1-енил)-3-нітробензолу, що одержаний у Прикладі одержання 4-(3) (1.56 g), у етанолі (71.6 mL), та суміш перемішують з нагріванням зі зворотним холодильником протягом чотирьох годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Залишкову тверду речовину промивають ефіром одержуючи цільову сполуку (2.04 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.70 (s, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.30 (s, 2H), 3.68 (s, 2H), 7.65 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.19 (ddd, J = 1.6, 2.4, 8.4 Hz, 1H), 9.02 (brs, 3H).

[0174]

(5) Синтез (±)-(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Трифторометансульфонову кислоту (1.00 mL) додають до розчину гідрохлориду 2-[2-(3-нітрофеніл)циклогекс-1-енилметил]ізотіосечовини, що одержаний у Прикладі одержання 4-(4) (2.04 g) у TFA (10.0 mL), у крижаній ванні. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, із наступним перемішуванням усю ніч. Далі трифторометансульфонову кислоту (1.00 mL) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням протягом двох днів. Після підтвердження завершення реакції, реакційну суміш обережно наливають у змішаний розчин насиченого розчину бікарбонату натрію та ефіру у крижаній ванні. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, а органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації, а фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сирий продукт. Одержаний сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.62 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47-1.86 (m, 8H), 2.23 (ddd, J = 4.0, 6.4, 11.6 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.78 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.49 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (ddd, J = 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 1.2, 2.4, 8.0 Hz, 1H), 8.19 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[0175]

- 5 (6) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Триетиламін (3.08 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 4-(5) (1.62 g) у THF (30.0 mL). Ді-трет-бутил дикарбонат (1.33 g) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом трьох днів. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.28 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.95 (m, 8H), 1.54 (s, 9H), 2.46 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 2.74 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 7.57 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H).

[0176]

- 15 (7) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 4-(6) (70.0 мг) розчиняють у етанолі (1.2 mL) та оптично розділюють з CHIRALPAK™ OJ-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 20 mL/min). Компоненти, що мають час затримки від 12.0 до 21.51 хвилин збирають одержуючи the title (-)-ізомер. Таку операцію повторюють одержуючи цільовий (-)-ізомер (144 мг) з 290 mg вихідної сировини.

[0177]

- 25 (8) Синтез трет-бутил [(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-амінофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Насичений розчин дитіоніту натрію (879 мг) додають до розчину трет-бутил (-)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату (395 мг) у етанолі (20 mL) при кімнатній температурі. Далі, після перемішування при кімнатній температурі протягом 10 хвилин, етанол (10 mL) додають до реакційного розчину. Після перемішування при кімнатній температурі протягом п'яти хвилин, додають воду (10 mL). Реакційний розчин нагрівають до 40 °C та перемішують протягом 30 хвилин. Після підтвердження завершення реакції, реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури. Надлишок етанолу у реакційному розчині випарюють під зниженим тиском та потім водний шар екстрагують з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (110 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.61-1.99 (m, 8H), 2.38 (dd, J = 2.4, 13.2 Hz, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.89 (dd, J = 4.8, 13.2 Hz, 1H), 3.74 (s, 2H), 6.60 (m, 2H), 6.66 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 7.6 Hz, 1H).

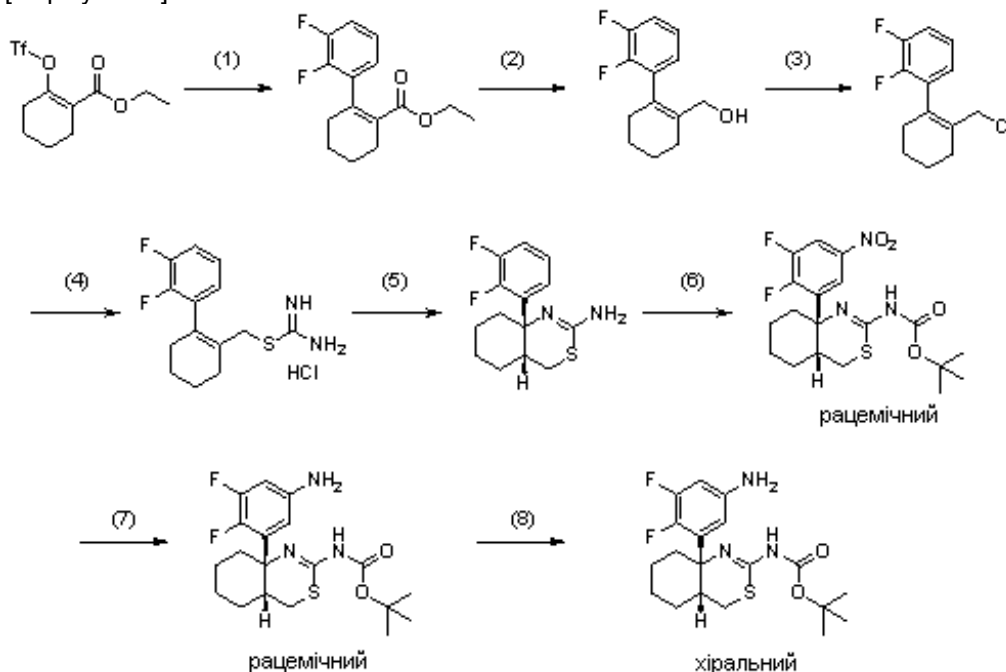
[0178]

Приклад одержання 5

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2,3-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

45

[Формула 24]



(1) Синтез етил 2-(2,3-дифторофеніл)циклогекс-1-енкарбоксилату

Цільову сполуку (675 мг) одержують з етил 2-трифторометансульфонілоксициклогекс-1-енкарбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 1-(1) (1.00 g) та 2,3-дифторофенілборної кислоти (627 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(2).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.76 (m, 4H), 2.34 (m, 2H), 2.46 (m, 2H), 3.92 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 6.82 (m, 1H), 7.02 (m, 2H).

[0179]

(2) Синтез [2-(2,3-дифторофеніл)циклогекс-1-енил]метанолу

Цільову сполуку (490 мг) одержують з етил 2-(2,3-дифторофеніл)циклогекс-1-енкарбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 5-(1) (675 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(3).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (dt, J = 1.6, 5.8 Hz, 1H), 1.75 (m, 4H), 2.24 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 3.86 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.87 (m, 1H), 7.04 (m, 2H).

[0180]

(3) Синтез 1-(2-хлорометилциклогекс-1-енил)-2,3-дифторобензолу

Цільову сполуку (588 мг) одержують з [2-(2,3-дифторофеніл)циклогекс-1-енил]метанолу, що одержаний у Прикладі одержання 5-(2) (490 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(4).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.77 (s, 4H), 2.29 (brs, 4H), 3.85 (s, 2H), 6.96 (m, 1H), 7.07 (m, 2H).

[0181]

(4) Синтез 2-[2-(2,3-дифторофеніл)циклогекс-1-енилметил]ізотіосечовина гідрохлориду

Цільову сполуку (635 мг) одержують з 1-(2-хлорометилциклогекс-1-енил)-2,3-дифторобензолу, що одержаний у Прикладі одержання 5-(3) (588 мг) та тіосечовини (193 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(5).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm): 1.67 (s, 4H), 2.19 (s, 2H), 2.20 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 6.97 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 8.99 (s, 3H).

[0182]

(5) Синтез (±)-(4aR\*,8aS\*)-8a-(2,3-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (447 мг) одержують з гідрохлориду 2-[2-(2,3-дифторофеніл)циклогекс-1-енилметил]ізотіосечовини, що одержаний у Прикладі одержання 5-(4) (635 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(6).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48-1.81 (m, 7H), 2.22 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.66 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 7.03 (m, 3H).

[0183]

(6) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(2,3-дифторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (530 мг) одержують з  $(\pm)$ -(4aR\*,8aS\*)-8a-(2,3-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 5-(5) (420 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(7).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.54-1.90 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.58 (dd,  $J$  = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 8.05 (m, 2H).

[0184]

(7) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2,3-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (174 мг) одержують з трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(2,3-дифторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 5-(6) (530 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 3-(7).

ESI-MS;  $m/z$  398  $[\text{M}+\text{H}]$ .

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.63-1.92 (m, 7H), 2.31 (m, 1H), 2.51 (dd,  $J$  = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 6.29 (m, 1H), 6.42 (ddd,  $J$  = 2.8, 6.0, 11.2 Hz, 1H).

[0185]

(8) Синтез трет-бутил  $(-)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2,3-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

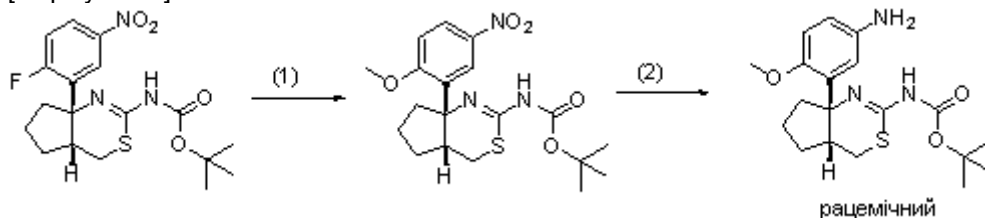
Трет-Бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2,3-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 5-(7) (150 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 20 mL/min). Компоненти, що мають час затримки 9.13 to 12.4 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (42 мг).

[0186]

Приклад одержання 6

Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-метоксифеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 25]



(1) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-метокси-5-нітрофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

28% розчин метоксиду натрію у метанолі (100  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки, одержаної у Прикладі одержання 3-(6) (97 мг), у метанолі (2.0 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години та перемішують при 45  $^{\circ}\text{C}$  протягом п'яти годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (75.8 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 1.75-2.36 (m, 6H), 2.82-2.91 (m, 1H), 3.13-3.22 (m, 1H), 3.22-3.29 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 7.02 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d,  $J$  = 2.8 Hz, 1H), 8.23 (dd,  $J$  = 9.2, 2.8 Hz, 1H).

[0187]

(2) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-метоксифеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Залізо (83.1 мг) та насичений розчин хлориду амонію (168  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 6-(1) (75.8 мг) у етанолі (1.68 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником при зовнішній температурі 100  $^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хвилин. Після охолодження до кімнатної температури, етил ацетат додають до реакційного розчину. Нерозчинну речовину відфільтровують. Воду додають до фільтрату, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують. Осад очищують NH-хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (50 мг).

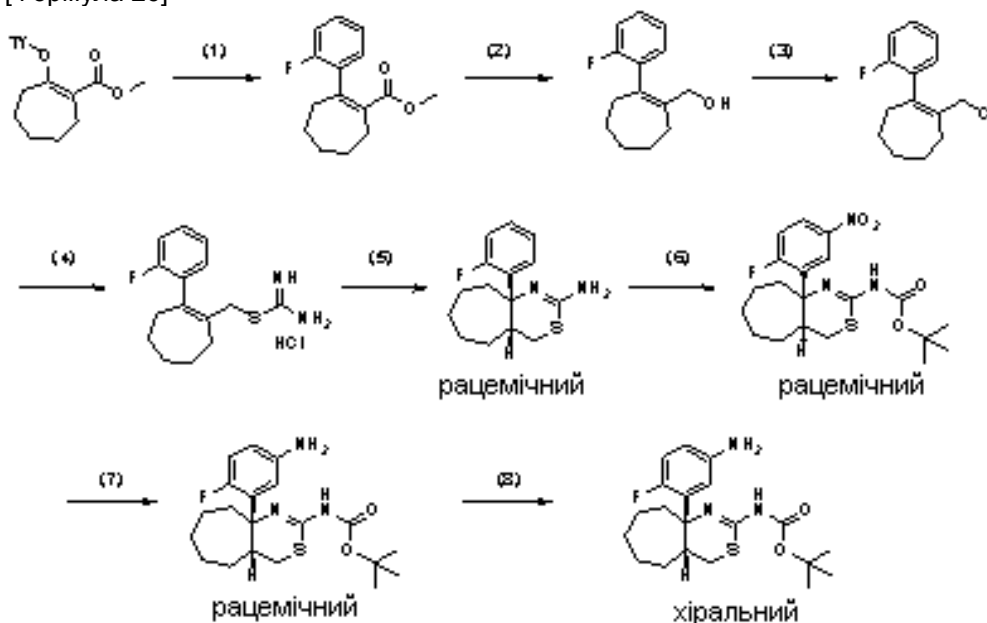
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 1.78-2.15 (m, 5H), 2.49-2.61 (m, 1H), 2.67-2.74 (dd,  $J = 13.1, 4.3$  Hz, 1H), 3.09-3.16 (dd,  $J = 13.1, 4.3$  Hz, 1H), 3.16-3.25 (m, 1H), 3.42-3.54 (brs, 2H), 3.79 (s, 3H), 6.59-6.62 (m, 2H), 6.73-6.77 (m, 1H).

[0188]

5 Приклад одержання 7

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат

[Формула 26]



10 (1) Синтез метил 2-(2-фторофеніл)-циклопепт-1-енкарбоксилат

Цільову сполуку (10.2 g) одержують з метил 2-трифторометансульфонілоксициклопепт-1-енкарбоксилату одержаного відповідно до Прикладу одержання 1-(1) (16.0 g) та 2-фторофенілборної кислоти (4.50 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(2).

ESI-MS;  $m/z$  249  $[\text{M}+\text{H}]$ .

[0189]

15 (2) Синтез [2-(2-фторофеніл)-циклопепт-1-енил]метанолу

Цільову сполуку (4.50 g) одержують з метил 2-(2-фторофеніл)-циклопепт-1-енкарбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 7-(1) (10.2 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(3).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.21 (dt,  $J = 2.0, 6.0$  Hz, 1H), 1.56-1.67 (m, 4H), 1.84 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 3.89 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 7.21 (m, 1H).

[0190]

20 (3) Синтез 1-хлорометил-2-(2-фторофеніл)-циклопептену

Цільову сполуку (1.56 g) одержують з [2-(2-фторофеніл)-циклопепт-1-енил]метанолу, що одержаний у Прикладі одержання 7-(2) (2.10 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(4).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55-1.68 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 3.92 (d,  $J = 3.2$  Hz, 2H), 7.05 (ddd,  $J = 1.6, 8.0, 9.6$  Hz, 1H), 7.11 (dt,  $J = 1.2, 7.2$  Hz, 1H), 7.20 (dt,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.26 (m, 1H).

[0191]

30 (4) Синтез 2-[2-(2-фторофеніл)-циклопепт-1-енилметил]ізотіосечовина гідрохлориду

Цільову сполуку (2.01 g) одержують з 1-хлорометил-2-(2-фторофеніл)-циклопептену, що одержаний у Прикладі одержання 7-(3) (1.56 g) та тіосечовини (507 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(5).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (m, 4H), 1.77 (m, 2H), 2.37 (m, 4H), 3.65 (m, 2H), 7.11 (dt,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.19 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.35 (m, 1H), 8.99 (s, 3H).

[0192]

(5) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,9aS\*)-9a-(2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (1.35 g) одержують з гідрохлориду 2-[2-(2-фторофеніл)-циклогепт-1-енилметил]ізотіосечовини, що одержаний у Прикладі одержання 7-(4) (2.00 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(6).

ESI-MS; m/z 279 [M+H].

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.48-1.89 (m, 9H), 2.40 (m, 1H), 2.50 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 3.6, 12.0 Hz, 1H), 7.00 (ddd, J = 1.6, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.07 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.24 (m, 2H).

[0193]

10 (6) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідро-циклогепта[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (1.83 g) одержують з ( $\pm$ )-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідро-циклогепта[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 7-(5) (1.35 g), відповідно до способу з Прикладу одержання 1-(7).

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50-1.98 (m, 9H), 1.54 (s, 9H), 2.38 (m, 1H), 2.53 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 2.70 (3.2, 9.6 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 7.23 (m, 1H), 8.19 (m, 2H).

[0194]

(7) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідроциклогепта[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

20 Цільову сполуку (1.36 g) одержують з трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідро-циклогепта[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 7-(6) (1.83 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 3-(7).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.57-1.99 (m, 9H), 2.45 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 3.64 (s, 2H), 6.53 (m, 2H), 6.84 (m, 1H).

[0195]

25 (8) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідроциклогепта[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

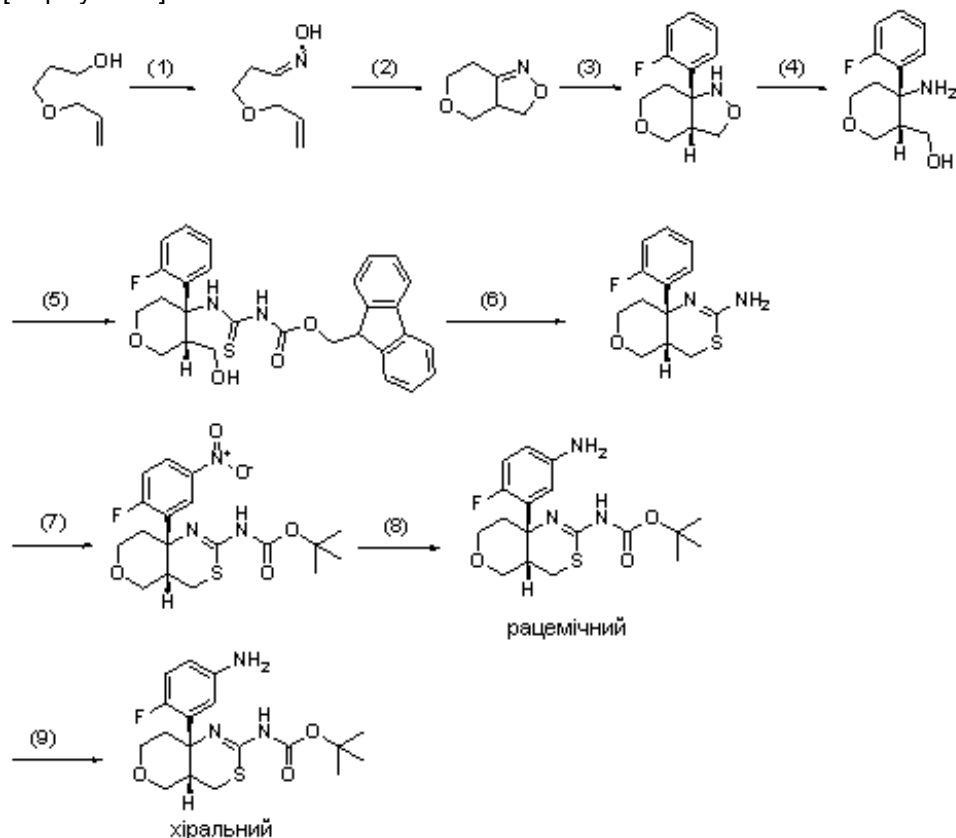
30 Трет-Бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідроциклогепта[d][1,3]тіазин-2-іл]карбам ат, одержаний у Прикладі одержання 7-(7) (140 мг), оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 10 mL/min). Компоненти, що мають час затримки 14.3 to 17.9 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (60 мг).

[0196]

Приклад одержання 8

35 Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтаден-2-іл]карбамату

[Формула 27]



(1) Синтез 3-алілокси-пропіональдегід оксиму

Розчин, що містить оксаліл хлориду (5.45 mL) у дихлорометані (130 mL) охолоджують до -78 °C у атмосфері азоту. Розчин, що містить диметил сульфоксид (4.85 mL) у дихлорометані (5 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом 10 хвилин, розчин, що містить 3-алілокси-пропан-1-ол (4.99 g) у дихлорометані (5 mL) додають по краплинах до реакційного розчину. Після перемішування при такій самій температурі протягом однієї години, триетиламін (20.4 mL) додають до реакційного розчину. Охолоджувальна баня видаляється. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Насичений водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та органічний шар відокремлюють. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад розчиняють у етанолі (100 mL) та воді (10 mL). Ацетат натрію (12 g) та гідроксиламін сульфат (8.02 g) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Потім, насичений розчин хлориду натрію та етил ацетату додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію знову. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.47-2.52 (m, 1H), 2.65-2.70 (m, 1H), 3.58-3.62 (m, 2H), 3.98-4.01 (m, 2H), 5.17-5.22 (m, 1H), 5.24-5.31 (m, 1H), 5.85-5.96 (m, 1H), 6.86 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H), 7.50 (t, J = 5.6 Hz, 0.5H).

[0197]

(2) Синтез (±)-3а,4,6,7-тетрагідро-3Н-пірано[4,3-с]ізоксазолу

5% розчин гіпохлориту натрію (63.2 mL) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 8-(1) (5.5 g) у дихлорометані (200 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Вода та бісульфіт натрію (10 g) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Органічний шар відокремлюють та промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію.

Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.33 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.47-2.56 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 2.8, 14.0 Hz, 1H), 3.23-3.47 (m, 3H), 3.73 (dd, J = 2.4, 10.4 Hz, 1H), 4.26 (dd, J = 2.4, 11.2 Hz, 1H), 4.34 (dd, J = 6.8, 10.8 Hz, 1H), 4.47 (dd, J = 8.0, 10.8 Hz, 1H).

[0198]

(3) Синтез (±)-(3aS\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-гексагідро-пірано[4,3-c]ізоксазолу

Розчин n-бутиллітію у гексані (2.77 M; 18.9 mL) додають по краплинах до розчину, що містить 2-бромфторобензол (9.61 g) у тетрагідрофуран/толуолі (35 mL/115 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом однієї години. Комплекс бор трифторид-диетил ефіру (6.6 mL) додають по краплинах до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 8-(2) (3.33 g) у толуолі (235 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Одержаний спочатку розчин 2-фторофеніллітію додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом однієї години, водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та очищують осад колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.1 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.90-1.95 (m, 1H), 2.42-2.50 (m, 1H), 3.05-3.11 (m, 1H), 3.54-3.60 (m, 1H), 3.67-3.87 (m, 4H), 3.98 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.27-7.32 (m, 1H), 7.73-7.78 (m, 1H).

[0199]

(4) Синтез (±)-[(3R\*,4S\*)-4-аміно-4-(2-фторофеніл)-тетрагідропіран-3-іл]метанолу

Порошок цинку (19.1 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 8-(3) (5.1 g), у оцтовій кислоті (130 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт та концентрують фільтрат. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію. Органічні шари далі відділяють екстракцією від водного шару з етил ацетатом чотири рази. Органічні шари комбінують та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (5.1 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.45 (d, J = 14.0 Hz, 1H), 2.52-2.58 (m, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 3.54 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 3.89-3.96 (m, 4H), 7.07 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H), 7.57-7.61 (m, 1H).

[0200]

(5) Синтез (±)-9H-флуорен-9-ілметил({[(3R\*,4S\*)-4-(2-фторофеніл)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піран-4-іл]аміно}карбонотіол)карбамату

Флуоренилметилоксикарбоніл ізотіоціанат (7.02 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 8-(4) (5.1 g) у дихлорометані (100 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (10.03 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64-1.66 (brm, 1H), 2.45-2.55 (brm, 1H), 2.59-2.67 (m, 1H), 3.49-3.52 (brm, 1H), 3.67-3.87 (m, 4H), 4.00-4.04 (m, 2H), 4.24-4.27 (m, 1H), 4.50-4.59 (m, 2H), 7.05 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H), 7.26-7.46 (m, 6H), 7.56-7.59 (m, 2H), 7.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.96 (brs, 1H), 10.6 (brs, 1H).

[0201]

(6) Синтез (±)-(4aS\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іламіну

Концентровану хлористоводневу кислоту (5 mL) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 8-(5) (10 g) у метанолі (200 mL), та реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду та відокремлюють органічний шар. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у ацетонітрилі (200 mL). Піперидин (20 mL) додають до розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом



двох годин. Реакційний розчин концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.17 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.53 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.65-2.73 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.98-3.10 (m, 1H), 3.69-3.80 (m, 3H), 3.88 (dd, J = 4.4, 10.8 Hz, 1H), 4.55 (brs, 2H), 7.04 (dd, J = 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.09-7.13 (m, 1H), 7.21-7.32 (m, 2H).

[0202]

(7) Синтез трет-бутил (±)-(4aS\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Димлячу азотну кислоту (682 μL) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(6) (2.08 g) у концентрованій сірчаній кислоті (30 mL) при температурі кригоутворення. Після перемішування реакційного розчину при такій самій температурі протягом 30 хвилин, реакційний розчин наливають у крижану воду. Середовище реакційної суміші роблять лужним 5 N розчином гідроксиду натрію. Хлороформ додають до суміші, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад розчиняють у тетрагідрофурані (120 mL). Триетиламін (6.6 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (6.5 g) додають до розчину, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 17 годин. насичений розчин хлориду натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.7 g).

ESI-MS; m/z 412 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.64-1.70 (m, 1H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 3.05-3.15 (brm, 1H), 3, 60-3, 93 (m, 4H), 7.22-7.28 (m, 1H), 8.18-8.22 (m, 2H).

[0203]

(8) Синтез трет-бутил (±)-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Залізний порошок (5.28 g) та насичений водний розчин хлориду амонію (18.6 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(7) (4.7 g) у етанолі (150 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім додають залізний порошок (5.28 g). Реакційний розчин далі нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім ще додають залізний порошок (5.28 g). Реакційний розчин далі нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин розбавляють етил ацетатом та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (3.48 g).

ESI-MS; m/z 382 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.55-1.66 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.71-3.94 (m, 4H), 6.53-6.59 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H).

[0204]

(9) Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 8-(8) (75 mg) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 10 mL/min), та збирають компоненти, що мають час затримки від 31.8 до 38.3 хвилин. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (444 mg; >99% ee) з 1 g рацемату.

ESI-MS; m/z 382 [M<sup>+</sup>+H].

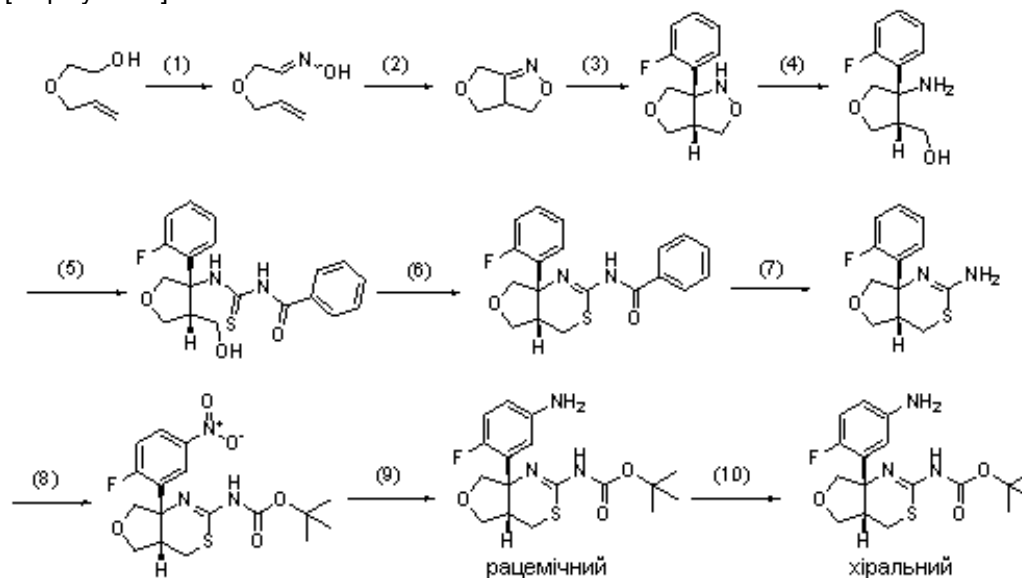
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.55-1.66 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 2.72-2.81 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.71-3.94 (m, 4H), 6.53-6.59 (m, 2H), 6.88 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H).

[0205]

Приклад одержання 9

Синтез трет-бутил [(4aS\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 28]



(1) Синтез алілокси-ацетальдегід оксиму

Розчин, що містить оксаліл хлорид (27.3 mL) у дихлорометані (600 mL) охолоджують до -78 °C у атмосфері азоту. Розчин, що містить диметил сульфоксид (24.3 mL) у дихлорометані (50 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом 10 хвилин, розчин, що містить 2-алілоксиетанол (25 g) у дихлорометані (50 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом однієї години, триетиламін (102 mL) додають до реакційного розчину. Охолоджувальна баня видаляється. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Насичений водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину. Органічний шар відокремлюють та промивають насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у етанолі (500 mL) та воді (50 mL). Ацетат натрію (60.2 g) та гідроксиламін сульфат (40.2 g) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Потім, воду та етил ацетат додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (13.2 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.00-4.04 (m, 2H), 4.09-4.11 (m, 1H), 4.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 5.21-5.25 (m, 1H), 5.27-5.35 (m, 1H), 5.85-5.95 (m, 1H), 6.92 (t, J = 4.0 Hz, 0.5 H), 7.51 (t, J = 5.6 Hz, 0.5H).

[0206]

(2) Синтез (±)-3a,4-дигідро-3H,6H-фууро[3,4-c]ізоксазолу

5% розчин гіпохлориту натрію (170 mL) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 9-(1) (13.2 g) у дихлорометані (400 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом шести годин. Вода та бісульфіт натрію (7.95 g) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Потім, органічний шар відокремлюють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.8 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.65 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H), 4.00 (dd, J = 12.0, 8.0 Hz, 1H), 4.17-4.29 (m, 2H), 4.40-4.49 (m, 2H), 4.59 (dd, J = 9.2, 8.0 Hz, 1H).

[0207]

(3) Синтез (±)-(3aS\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)тетрагідрофууро[3,4-c]ізоксазолу

2.77 M розчин n-бутиллітію у гексані (30.7 mL) додають по краплинах до розчину, що містить 2-бромфторобензол (15.6 g) у тетрагідрофурані/толуолі (50 mL/150 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом однієї години. Комплекс бор трифторид-диетил ефіру (10.7 mL) додають по краплинах до розчину, що містить

сполуку одержану у Прикладі одержання 9-(2) (4.8 g) у толуолі (350 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Одержаний спочатку 2-фторофеніллітій додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом однієї години, водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.6 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.39-3.45 (m, 1H), 3.52-3.62 (brm, 1H), 3.84-3.92 (brm, 2H), 3.98 (brd, J = 9.2 Hz, 1H), 4.16 (ddd, J = 2.4, 6.4, 11.2 Hz, 1H), 4.50-4.58 (brm, 1H), 5.11 (brs, 1H), 7.06 (ddd, J = 1.2, 8.4, 11.6 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 1.2, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.25-7.31 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 1H).

[0208]

(4) Синтез (±)-[(3R\*,4S\*)-4-аміно-4-(2-фторофеніл)тетрагідрофуран-3-іл]метанолу

Цинк (порошок: 21 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 9-(3) (5.6 g) у оцтовій кислоті (140 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію. Органічні шари відокремлюють від водного шару екстракцією етил ацетатом тричі. Органічні шари комбінують та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (5.46 g).

ESI-MS; m/z 212 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.81-2.88 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 6.8, 12.0 Hz, 1H), 3.92 (dd, J = 3.2, 8.8 Hz, 1H), 3.94-4.00 (m, 2H), 4.07 (dd, J = 8.4, 9.2 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.4 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 1.2, 7.6, 8.0 Hz, 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.53 (dt, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H).

[0209]

(5) Синтез (±)-1-бензоіл-3-[(3S\*,4R\*)-3-(2-фторофеніл)-4-гідроксиметил-тетрагідрофуран-3-іл]тіосечовини

Сполуку одержану у Прикладі одержання 9-(4) (2.5 g) додають до розчину бензоіл ізотіоціанату (2.13 g) у дихлорометані (75 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом трьох годин. Реакційний розчин концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.19 g).

ESI-MS; m/z 397 [M<sup>+</sup>+Na].

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.83 (dd, J = 4.4, 6.8 Hz, 1H), 3.15-3.22 (m, 1H), 3.81 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 3.89-3.95 (m, 1H), 4.01-4.07 (m, 1H), 4.13-4.17 (m, 1H), 4.43 (dd, J = 2.8, 9.6 Hz, 1H), 4.69 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.04 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.0 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 1.2, 8.0, 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.33 (m, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (td, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (td, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 1.6, 6.4 Hz, 1H), 8.90 (brs, 1H), 11.8 (brs, 1H).

[0210]

(6) Синтез (±)-N-[(4aS\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід

Трифенілфосфін (7.08 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(5) (3.89 g) та тетрабромід вуглецю (8.95 g) у дихлорометані (100 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин охолоджують до 0 °C, перемішують протягом 20 хвилин та потім нагрівають до кімнатної температури. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Потім, до реакційного розчину додають воду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.93 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.90 (dd, J = 4.8, 13.6 Hz, 1H), 3.23 (dd, J = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.39-3.46 (m, 1H), 4.06 (dd, J = 2.8, 9.2 Hz, 1H), 4.22-4.25 (m, 2H), 4.44 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13 (ddd, J = 1.2, 8.4, 12.4 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 1.2, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 7.33-7.52 (m, 5H), 8.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

[0211]

(7) Синтез (±)-(4aS\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(6) (2.08 g) та 1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ену (1.6 mL) у метанолі (20 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом п'яти годин. Після охолодження реакційний розчин до кімнатної температури, розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад піддають хроматографії з силіка

5

гелем. Одержаний сирий продукт суспендують у диетил ефірі. Утворену тверду речовину збирають шляхом фільтрації одержуючи цільову сполуку (1.19 g).

ESI-MS;  $m/z$  253 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.83 (dd,  $J = 5.2, 12.4$  Hz, 1H), 2.99-3.08 (m, 2H), 3.82 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 2H), 4.44 (brs, 2H), 4.49 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.05 (ddd,  $J = 1.6, 8.0, 12.0$  Hz, 1H), 7.13 (ddd,  $J = 1.2, 7.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.22-7.30 (m, 1H), 7.46 (dt,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H).

10

[0212]

(8) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aS\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Димлячу азотну кислоту (293  $\mu$ L) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(7) (1.19 g) у концентрованій сірчаній кислоті (20 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин та потім наливають у крижану воду. Реакційну суміш нейтралізують 5 N розчином гідроксиду натрію. Хлороформ додають до суміші, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад розчинюють у тетрагідрофурані (50 mL). Триетиламін (2.62 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (2.58 g) додають до розчину, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 18 годин. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.68 g).

15

20

25

ESI-MS;  $m/z$  398 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.51 (s, 9H), 2.74-2.99 (brm, 2H), 3.15-3.44 (brm, 1H), 3.72-3.85 (brm, 1H), 4.17-4.19 (m, 2H), 4.37 (dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz, 1H), 7.21-7.29 (m, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H), 8.35 (dd,  $J = 7.2, 2.8$  Hz, 1H).

30

[0213]

(9) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aS\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Залізний порошок (1.89 g) та насичений водний розчин хлориду амонію (5 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(8) (1.68 g) у етанолі (50 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин розбавляють етил ацетатом та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до осаду та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.54 g).

35

40

ESI-MS;  $m/z$  368 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 2.75 (dd,  $J = 4.4, 13.2$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 3.2, 13.2$  Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.62 (brs, 2H), 3.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.41 (dd,  $J = 0.8, 9.2$  Hz, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 3.2, 6.4$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.4, 12.4$  Hz, 1H).

45

[0214]

(10) Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 9-(9) (50 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 10 mL/min), та компоненти, що мають час затримки 23.від 1 до 26.3 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (220 mg; >99% ee) з 600 mg рацемату.

55

ESI-MS;  $m/z$  368 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 2.75 (dd,  $J = 4.4, 13.2$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 3.2, 13.2$  Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 1H), 3.62 (brs, 2H), 3.84 (d,  $J = 7.6$  Hz, 1H), 4.14-4.17 (m, 2H), 4.41 (dd,  $J = 0.8, 9.2$  Hz, 1H), 6.55-6.59 (m, 1H), 6.65 (dd,  $J = 3.2, 6.4$  Hz, 1H), 6.87 (dd,  $J = 8.4, 12.4$  Hz, 1H).

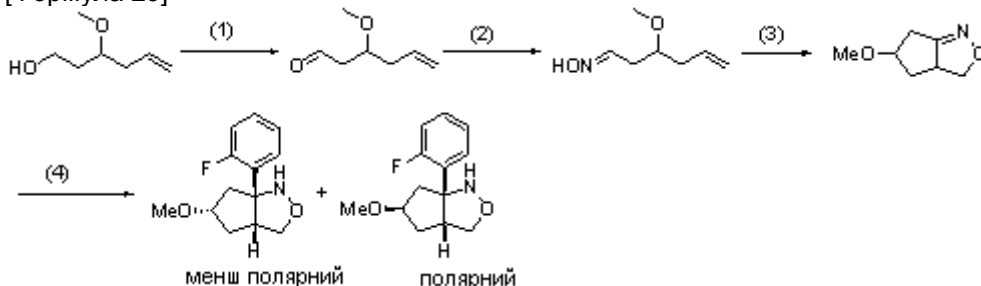
60

[0215]

Приклад одержання 10

Синтез (3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідроциклопента[с]ізоксазол та (3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідроциклопента[с]ізоксазолу

5 [Формула 29]



(1) Синтез 3-метокси-5-гексенал

Диметил сульфоксид (0.612 mL) додають по краплинах до розчину оксаліл хлориду (0.652 mL) у дихлорометані (15 mL) при  $-55^{\circ}\text{C}$ , та перемішують суміш при  $-70^{\circ}\text{C}$  протягом 10 хвилин. Розчин 3-метокси-5-гексенолу (Tetrahedron, 61, 3183-3194 (2005)) (660 мг) у дихлорометані (5 mL) додають по краплинах до розчину при  $-60^{\circ}\text{C}$ , та перемішують суміш при  $-60^{\circ}\text{C}$  протягом 15 хвилин. Триетиламін (4.95 mL) додають по краплинах до розчину при  $-60^{\circ}\text{C}$ , та реакційний розчин перемішують при  $-60^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційний розчин наливають у воду, із наступною екстракцією з дихлорометан. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку, що містить дихлорометан та триетиламін (3.0 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.24-2.70 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.76-3.86 (m, 1H), 5.00-5.40 (m, 2H), 5.70-5.90 (m, 1H), 9.80 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

[0216]

(2) Синтез 3-метокси-5-гексенал оксиму

Суміш 3-метокси-5-гексеналу (3.0 g, змішану з дихлорометаном та триетиламіном), гідроксиламін сульфатом (990 мг) та ацетатом натрію (624 мг) у етанолі (6.5 mL)-води (0.65 mL) перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин наливають у крижану воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (500 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.22-2.48 (m, 3H), 2.52-2.68 (m, 1H), 3.37 та 3.38 (s, total 3H), 3.40-3.54 (m, 1H), 5.05-5.20 (m, 2H), 5.72-5.90 (m, 1H), 6.86 та 7.48 (t,  $J = 5.6$  Hz, total 1H), 7.80 та 8.22 (brs, total 1H).

[0217]

(3) Синтез 5-метокси-3a,4,5,6-тетрагідро-3H-циклопента[с]ізоксазолу

Розчин гіпохлориту натрію (5% активний хлор, 9.36 mL) додають по краплинах до розчину 3-метокси-5-гексенал оксиму (450 мг) у дихлорометані (20 mL) при  $0^{\circ}\text{C}$ , та перемішують суміш при  $0^{\circ}\text{C}$  до кімнатної температури протягом 1.5 годин. Реакційний розчин наливають у крижану воду, із наступною екстракцією з дихлорометаном. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під нормальним тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи менш полярну цільову сполуку (230 мг) та більш полярну цільову сполуку (150 мг).

Низькополярна цільова сполука

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54-1.68 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.46-2.56 (m, 1H), 2.72-2.84 (m, 1H), 3.30-3.34 (m, 3H), 3.72-3.80 (m, 1H), 3.92-4.06 (m, 1H), 4.26-4.32 (m, 1H), 4.54-4.61 (m, 1H).

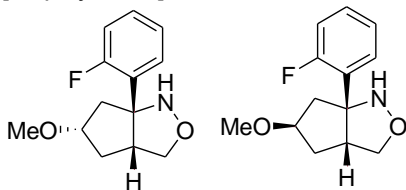
Більш полярна цільова сполука

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.45-1.60 (m, 1H), 2.40-2.55 (m, 2H), 2.83 (dd,  $J = 8.4, 18.0$ , 1H), 3.35 (s, 3H), 3.55-3.70 (m, 1H), 3.75-3.85 (m, 1H), 4.20-4.33 (m, 1H), 4.50-4.60 (m, 1H).

[0218]

(4) Синтез (3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідроциклопента[с]ізоксазол та (3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідроциклопента[с]ізоксазолу

[Формула 30]



n-Бутиллітій (2.77 M, 2.29 mL) додають по краплинах до розчину 2-бромфторобензолу (1.22 g) у толуолі (20 mL)-тетрагідрофурані (6 mL) при  $-78^{\circ}\text{C}$ , та перемішують суміш при такій самій температурі протягом однієї години. Комплекс бор трифторид-диетил ефіру (0.797 mL) додають по краплинах до розчину 5-метокси-3a,4,5,6-тетрагідро-3H-циклопента[с]ізоксазолу (427 mg, суміш більш полярної та менш полярної сполуки) у толуолі (30 mL) при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Одержаний спочатку розчин 2-фторофеніллітію додають по краплинах до розчину при від  $-78^{\circ}\text{C}$  до  $-60^{\circ}\text{C}$ . Реакційний розчин перемішують при  $-78^{\circ}\text{C}$  протягом однієї години. Розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при  $-78^{\circ}\text{C}$ , із наступним нагріванням до кімнатної температури протягом однієї години. Реакційний розчин екстрагують з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирій продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи менш полярну цільову сполуку (5S, 247 mg) та більш полярну цільову сполуку (5R, 275 mg).

Менш полярна цільова сполука (5S)

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95-2.17 (m, 2H), 2.17-2.32 (m, 2H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.69 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 4.05-4.15 (m, 1H), 4.39 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.90-7.32 (m, 3H), 7.94 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H).

Більш полярна цільова сполука (5R)

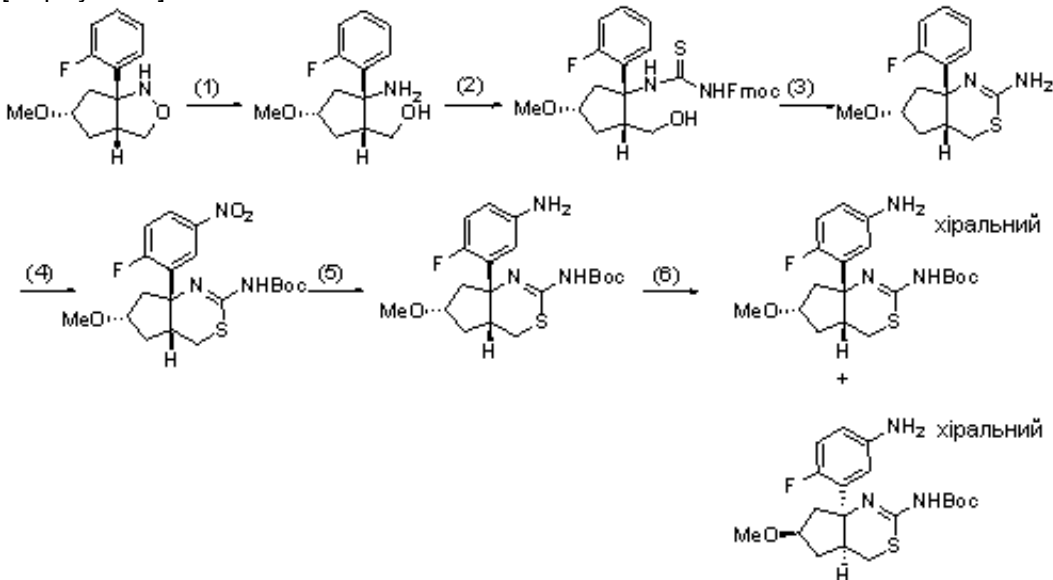
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00-2.26 (m, 3H), 2.34-2.44 (m, 1H), 3.26-3.38 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.69 (brs, 1H), 4.08-4.22 (m, 2H), 7.06 (dd,  $J = 8.0, 12.0$  Hz, 1H), 7.12 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.16-7.32 (m, 1H), 7.58-7.72 (m, 1H).

[0219]

Приклад одержання 11

Синтез трет-бутил [(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомер та (-)-ізомеру)

[Формула 31]



(1) Синтез [(1R\*,2S\*,4S\*)-2-аміно-2-(2-фторофеніл)-4-метоксициклопентил]метанолу

Цинк (533 mg) додають до розчину (3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідроциклопента[с]ізоксазол (247 mg) у оцтовій кислоті (5 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Цинк (500 mg) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом трьох годин. Цинк видаляється шляхом фільтрації та фільтрат наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний

агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (245 мг).

ESI-MS;  $m/z$  240  $[M^+ + H]$ .

[0220]

5 (2) Синтез 9H-флуорен-9-ілметил ( $[(1S^*, 2R^*, 4S^*)-1-(2\text{-фторофеніл})-2\text{-}(\text{гідроксиметил})-4\text{-метоксициклопентил}]\text{аміно}]\text{карбонотіоїл}]\text{карбамату}$

Розчин  $[(1R^*, 2S^*, 4S^*)-2\text{-аміно-2-}(\text{2-фторофеніл})-4\text{-метоксициклопентанил}]\text{метанолу}$  (225 мг) та флуоренилметилоксикарбоніл ізотіоціанату (316 мг) у дихлорометані (18 mL) перемішують при кімнатній температурі протягом трьох днів. Реакційний розчин очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (330 мг).

ESI-MS;  $m/z$  543  $[M^+ + Na]$ .

[0221]

(3) Синтез  $[(4aR^*, 6S^*, 7aS^*)-7a\text{-}(2\text{-фторофеніл})-6\text{-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента}][d][1,3]\text{тіазин-2-іл}]\text{аміну}$

15 Розчин 9H-флуорен-9-ілметил ( $[(1S^*, 2R^*, 4S^*)-1-(2\text{-фторофеніл})-2\text{-}(\text{гідроксиметил})-4\text{-метоксициклопентил}]\text{аміно}]\text{карбонотіоїл}]\text{карбамату}$  (330 мг) у метанолі (20 mL)-концентрованій хлористоводневій кислоті (1 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Ацетонітрил (10 mL) та піперидин (1 mL) додають до осаду при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (170 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98-2.10 (m, 2H), 2.14-2.24 (m, 1H), 2.58-2.68 (m, 1H), 2.77 (dd,  $J = 4.8, 12.8$  Hz, 1H), 2.91 (dd,  $J = 3.2, 12.8$  Hz, 1H), 2.98 (dd,  $J = 8.4, 14.4$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 4.10-4.22 (m, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.0, 12.4$  Hz, 1H), 7.09 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.17-7.35 (m, 2H).

[0222]

(4) Синтез трет-бутил  $[(4aR^*, 6S^*, 7aS^*)-7a\text{-}(2\text{-фторо-5-нітрофеніл})-6\text{-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента}][d][1,3]\text{тіазин-2-іл}]\text{карбамату}$

30 Димлячу азотну кислоту (0.02 mL) додають до розчину  $[(4aR^*, 6S^*, 7aS^*)-7a\text{-}(2\text{-фторофеніл})-6\text{-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента}][d][1,3]\text{тіазин-2-іл}]\text{аміну}$  (151 мг) у концентрованій сірчаній кислоті (2 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційний розчин наливають у 5 N розчин гідроксиду натрію-крижаної води, із наступною екстракцією етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Триетиламін (0.301 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (176 мг) додають до розчину одержаного сирого продукту у тетрагідрофурані (10 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (118 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52 (s, 9H), 2.00-2.25 (m, 2H), 2.25-2.40 (m, 1H), 2.70-2.95 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 4.10-4.20 (m, 1H), 7.14-7.30 (m, 1H), 8.12-8.26 (m, 2H).

[0223]

45 (5) Синтез трет-бутил  $[(4aR^*, 6S^*, 7aS^*)-7a\text{-}(5\text{-аміно-2-фторофеніл})-6\text{-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента}][d][1,3]\text{тіазин-2-іл}]\text{карбамату}$

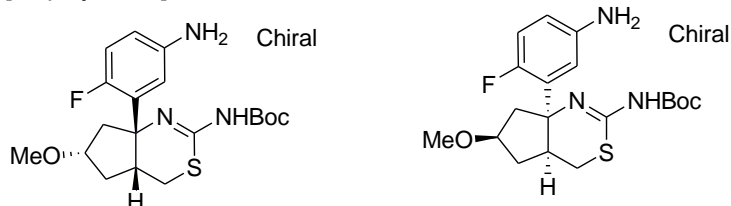
50 Розчин трет-бутил  $[(4aR^*, 6S^*, 7aS^*)-7a\text{-}(2\text{-фторо-5-нітрофеніл})-6\text{-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента}][d][1,3]\text{тіазин-2-іл}]\text{карбамату}$  (118 мг) та заліза (133 мг) у етанолі (8 mL)-а насиченому розчині хлориду амонію (0.303 mL) перемішують при 87 °C протягом 30 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та потім наливають у воду-етил ацетат, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (83 мг).

ESI-MS;  $m/z$  396  $[M^+ + H]$ .

[0224]

60 (6) Синтез трет-бутил  $[(4aR^*, 6S^*, 7aS^*)-7a\text{-}(5\text{-аміно-2-фторофеніл})-6\text{-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента}][d][1,3]\text{тіазин-2-іл}]\text{карбамат}$  ((+)-ізомер та (-)-ізомеру)

[Формула 32]



Трет-Бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат (83 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ ADH, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 10 mL/min). Компоненти, що мають час затримки 14 to 17.5 хвилин збирають одержуючи цільовий (+)-ізомер (44 mg; >99% ee). Компоненти, що мають час затримки від 17.5 до 23 хвилин збирають одержуючи цільовий (-)-ізомер (45 mg; 95% ee). Характеристики (-)-сполуки такі, як показано нижче.

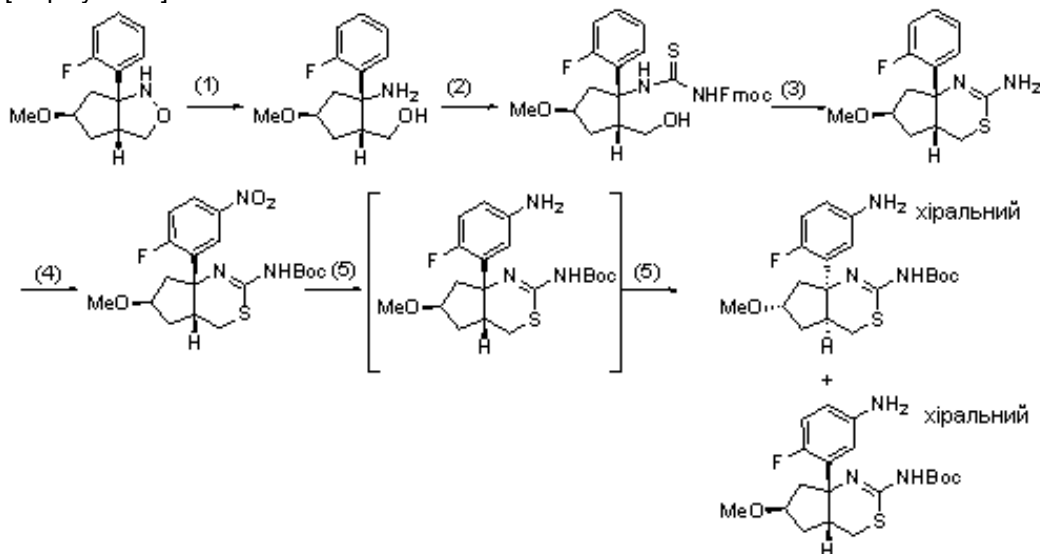
обертання площини поляризації світла (-)  
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 1.92-2.08 (m, 1H), 2.13 (ddd, J = 6.4, 6.4, 12.0 Hz, 1H), 2.25-2.35 (m, 1H), 2.69 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 2.80-3.05 (m, 3H), 3.29 (s, 3H), 3.63 (brs, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 6.54 (ddd, J = 3.2, 3.6, 8.4 Hz, 1H), 6.59 (dd, J = 3.2, 7.2 Hz, 1H), 6.84 (dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 1H).

[0225]

Приклад одержання 12

Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомер та (-)-ізомеру)

[Формула 33]



(1) Синтез [(1R\*,2S\*,4R\*)-2-аміно-2-(2-фторофеніл)-4-метоксициклопентил]метанолу

Цинк (533 мг) додають до розчину (3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідроциклопента[с]ізоксазолу (275 мг) у оцтовій кислоті (5.57 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Ще цинк (500 мг) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом трьох годин. Цинк видаляється шляхом фільтрації та фільтрат наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (270 мг).

ESI-MS; m/z 240 [M<sup>+</sup>+H].

[0226]

(2) Синтез 9H-флуорен-9-ілметил ([[(1S\*,2R\*,4R\*)-1-(2-фторофеніл)-2-(гідроксиметил)-4-метоксициклопентил]аміно]карбонатіоіл)карбамату

Розчин [(1R\*,2S\*,4R\*)-2-аміно-2-(2-фторофеніл)-4-метоксициклопентил]метанолу (250 мг) та флуоренилметилоксикарбоніл ізотіоціанату (351 мг) у дихлорометані (20 mL) перемішують при кімнатній температурі протягом трьох днів. Реакційний розчин очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (340 мг).



ESI-MS; m/z 543 [M<sup>+</sup>+Na].

[0227]

(3) Синтез [(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

Розчин 9Н-флуорен-9-ілметил (((1S\*,2R\*,4R\*)-1-(2-фторофеніл)-2-(гідроксиметил)-4-метоксициклопентил)аміно)карбонотіоїл)карбамату (340 мг) у метанолі (20 mL)-концентрованій хлористоводневій кислоті (1 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Ацетонітрил (10 mL) та піперидин (2 mL) додають до осаду при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (130 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.87 (ddd, J = 3.6, 9.2, 13.2 Hz, 1H), 2.20-2.38 (m, 2H), 2.64 (dd, J = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 2.73 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 2.95 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.05-3.15 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.87-4.00 (m, 1H), 7.02 (dd, J = 7.6, 12.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17-7.33 (m, 2H).

[0228]

(4) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

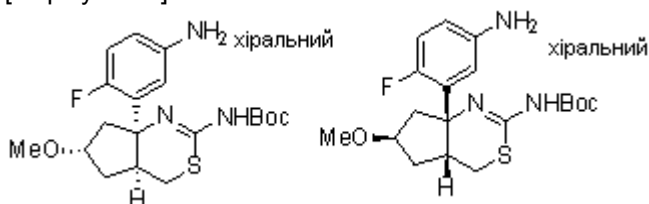
Димлячу азотну кислоту (0.0193 mL) додають до розчину (4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (146 мг) у концентрованій сірчаній кислоті (2 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційний розчин наливають у 5 N розчин гідроксиду натрію-крижаної води, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Триетиламін (0.291 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (170 мг) додають до розчину одержаного сирого продукту у тетрагідрофурані (9.67 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (198 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.92-2.06 (m, 1H), 2.30-2.45 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 6.0, 12.8 Hz, 1H), 2.68-2.80 (m, 1H), 2.80-3.00 (m, 1H), 3.18-3.36 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.90-4.10 (m, 1H), 7.00-7.40 (m, 1H), 8.05-8.30 (m, 2H).

[0229]

(5) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомер та (-)-ізомеру)

[Формула 34]



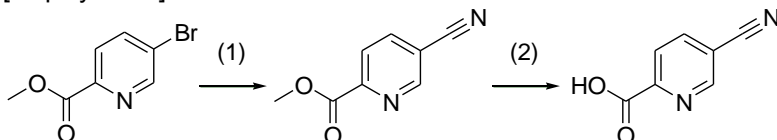
Розчин трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату (198 мг) та залізо (223 мг) у етанолі (13.4 mL)-а насиченому розчині хлориду амонію (0.508 mL) перемішують при 87 °C протягом 30 хвилин. Реакційний розчин наливають у етил ацетат-воду при кімнатній температурі, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову (±)-суміш (118 мг).

Одержане оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> ADH, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 5:5, швидкість потоку: 10 mL/min). Компоненти, що мають час затримки від 8 до 11 хвилин збирають одержуючи цільовий (+)-ізомер (52 mg; >95% ee). Компоненти, що мають час затримки від 17.5 до 23 хвилин збирають одержуючи цільовий (-)-ізомер (52 mg; >95% ee). Характеристики (-)-ізомеру цільової сполуки такі, як показано нижче. обертання площини поляризації світла (-).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52 (s, 9H), 1.90-2.02 (m, 1H), 2.26-2.44 (m, 2H), 2.65 (dd,  $J = 6.0, 13.6$  Hz, 1H), 2.70 (dd,  $J = 3.6, 13.6$  Hz, 1H), 3.03 (dd,  $J = 3.6, 13.6$  Hz, 1H), 3.20-3.36 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.62 (brs, 2H), 4.00-4.10 (m, 1H), 6.45-6.66 (m, 2H), 6.86 (dd,  $J = 8.4, 12.0$  Hz, 1H).

[0230]

- 5 Приклад одержання 13  
Синтез 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти  
[Формула 35]



Синтез метил 5-ціанопіридин-2-карбоксилату

- 10 Суміш метил 5-бромопіридин-2-карбоксилату (2.8 g) та ціаніду міді (3.6 g) у NMP (30 mL) нагрівають з перемішуванням при 170 °C протягом 1.5 годин. До реакційного розчину додають воду при кімнатній температурі, та нерозчинну речовину видаляють шляхом фільтрації. Фільтрат екстрагують з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем (етил ацетат-гептанова система) одержуючи цільову сполуку (920 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.06 (s, 3H), 8.16 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.27 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.01 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

[0231]

Синтез 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти

- 20 Розчин сполуки Прикладів одержання 13-(1) (920 mg) та 5 N розчин гідроксиду натрію (2.26 mL) у етанолі (30 mL) перемішують при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. 5 N хлористоводневу кислоту (5.2 mL) додають до реакційного розчину при кімнатній температурі, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (800 mg).

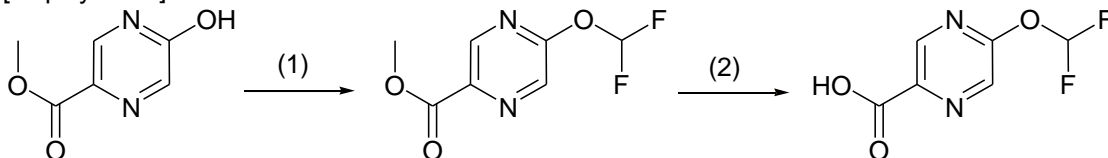
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 9.12-9.18 (m, 1H).

[0232]

Приклад одержання 14

Синтез 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти

[Формула 36]



(1) Синтез метил 5-дифторометоксипіразин-2-вуглецькислату

- 35 Карбонат калію (8.82 g) та натрій хлоридифтороацетат (6.53 g) додають до розчину сполуки (CAS 13924-95-3) (3.3 g) у DMF (42.8 mL). Реакційний розчин перемішують при 100 °C протягом 30 хвилин, та потім насичений водний розчин хлориду амонію додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та насичений розчин хлориду натрію та потім сушать над сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (928 mg).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.04 (s, 3H), 7.49 (t,  $J = 71.2$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.92 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H).

[0233]

(2) Синтез 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти

- 45 Воду (1.54 mL) та 5 N розчин гідроксиду натрію (492 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 14-(1) (250 mg) у THF (4.60 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом п'яти хвилин та потім розчин 2 N хлористоводневої кислоти додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічні шари промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім сушать над сульфатом магнію.

Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім розчинник концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (200 мг).

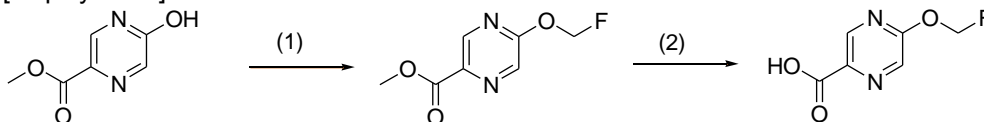
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.51 (t,  $J = 71.2$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.04 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H).

5 [0234]

Приклад одержання 15

Синтез 5-фторометоксипіразин-2-карбонової кислоти

[Формула 37]



10 (1) Синтез метил 5-фторометоксипіразин-2-карбоксилату

Фторометил толуол-4-сульфонат (Journal of Labelled Compounds & Radiopharmaceuticals, 46 (6), 555-566; 2003) (344 мг) та карбонат цезію (824 мг) додають до розчину метил 5-гідроксипіразин-2-карбоксилату (130 мг) у N,N-диметилформаміді (2.0 mL). Реакційний розчин перемішують при 70 °C протягом п'яти годин та 30 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. До реакційного розчину додають воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (18.0 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.03 (s, 3H), 6.14 (d,  $J = 51.2$  Hz, 2H), 8.42 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.94 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H).

20 [0235]

(2) Синтез 5-фторометоксипіразин-2-карбонової кислоти

Калій триметилсіланолат (18.6 мг) додають до розчину метил 5-фторометоксипіразин-2-карбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 15-(1) (18.0 мг) у тетрагідрофурані (1.0 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та водний шар відокремлюють. Водний шар роблять кислотним застосовуючи 1 M хлористоводневу кислоту, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи сирий продукт цільової сполуки (10.2 мг). Сполуку використовують для наступної реакції без подальшого очищення.

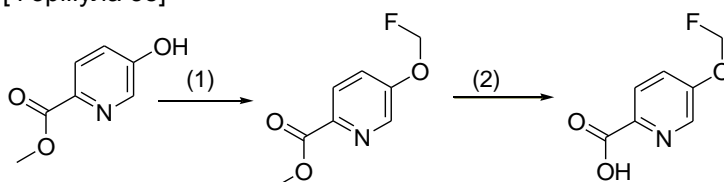
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.16 (d,  $J = 50.8$  Hz, 2H), 8.34 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 9.05 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

[0236]

Приклад одержання 16

35 Синтез 5-фторометоксипіридин-2-карбонової кислоти

[Формула 38]



(1) Синтез метил 5-фторометоксипіридин-2-карбоксилату

40 Розчин, що містить фторометил толуол-4-сульфонат (233 мг) у DMF додають до розчину, що містить метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилат (100 мг) та карбонат цезію (532 мг) у DMF (5 mL). Реакційний розчин перемішують при 70 °C протягом трьох годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури. Етил ацетат та насичений водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (51 мг).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (s, 3H), 5.80 (d,  $J = 45.1$  Hz, 2H), 7.51 (ddd,  $J = 0.8, 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 8.16 (d,  $J = 0.4, 8.8$  Hz, 1H), 8.54 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H).

[0237]

50 (2) Синтез 5-фторометоксипіридин-2-карбонової кислоти

5 N гідроксид натрію (81  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину, що містить метил 5-фторометоксипіридин-2-карбоксилат (50 мг) у тетрагідрофурані/воді (2 mL, 3/1), та перемішують суміш при кімнатній

температурі протягом 10 хвилин. Воду (1 mL) додають до реакційного розчину, із наступним перемішуванням протягом 20 хвилин. Реакційний розчин роблять кислотним застосовуючи 5 N хлористоводневу кислоту. Етил ацетат та насичений розчин хлориду натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують одержуючи цільову сполуку (22.6 мг).

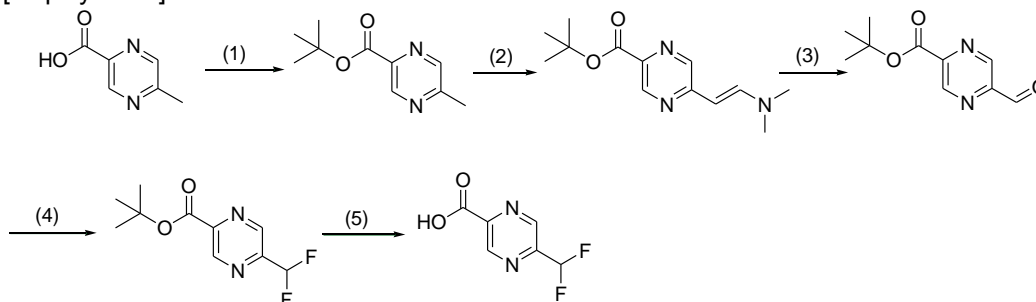
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 5.81 (d, J = 53.2 Hz, 2H), 7.61 (ddd, J = 0.8, 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 2.4 Hz, 1H).

[0238]

Приклад одержання 17

Синтез 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти

[Формула 39]



(1) Синтез t-бутил 5-метилпіразин-2-карбоксилату

Комплекс бор трифторид-диетил ефіру (91.7 μL) додають по краплинах до суспензії 2-метилпіразин-5-карбонової кислоти (1 g) та трет-бутилу 2,2,2-трихлороацетимідату (4.75 g) у тетрагідрофурані (20 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, із наступним перемішуванням протягом двох годин. Насичений розчин хлориду натрію та етил ацетату додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.4 g).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65 (s, 9H), 2.65 (s, 3H), 8.57 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[0239]

(2) Синтез t-бутил 5-((E)-2-диметиламіно-вініл)-піразин-2-карбоксилату

Суміш t-бутил 5-метилпіразин-2-карбоксилату (1.35 g), N,N-диметилформаміду (25 mL) та N,N-диметилформамід диметилацеталу (25 mL) перемішують при 130 °C протягом п'яти годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та розбавляють етил ацетатом. Суміш промивають насиченим розчином хлориду натрію тричі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (648 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63 (s, 9H), 3.00 (s, 6H), 5.16 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[0240]

(3) Синтез t-бутил 5-формилпіразин-2-карбоксилат

Натрій періодат (1.67 g) додають до розчину t-бутил 5-((E)-2-диметиламіно-вініл)-піразин-2-карбоксилат (645 мг) у 50% тетрагідрофурані-воді (26 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (249 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.68 (s, 9H), 9.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 10.2 (s, 1H).

[0241]

(4) Синтез t-бутил 5-дифторометилпіразин-2-карбоксилату

[Біс(2-метоксиетил)аміно]сірчанний трифторид (662 μL) додають по краплинах до розчину t-бутил 5-формилпіразин-2-карбоксилату (249 мг) у дихлорометані (12 mL) у атмосфері азоту при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують протягом двох годин доки

поступово не буде досягнута кімнатна температура. Насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетату додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад

очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (175 мг).  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.67 (s, 9H), 6.75 (t,  $J = 54.4$  Hz, 1H), 9.02 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 9.25 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H).

[0242]

(5) Синтез 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти

Трифторооцтову кислоту (1 mL) додають до розчину *t*-бутил 5-дифторометилпіразин-2-карбоксилату (175 мг) у дихлорометані (1 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом п'яти годин. Ефір та 5 N гідроксид натрію додають до реакційного розчину. Водний шар відокремлюють та роблять кислотним викоритсовуючи 5 N хлористоводневу кислоту. Етил ацетат додають до водного шару, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують одержуючи цільову сполуку (100 мг).

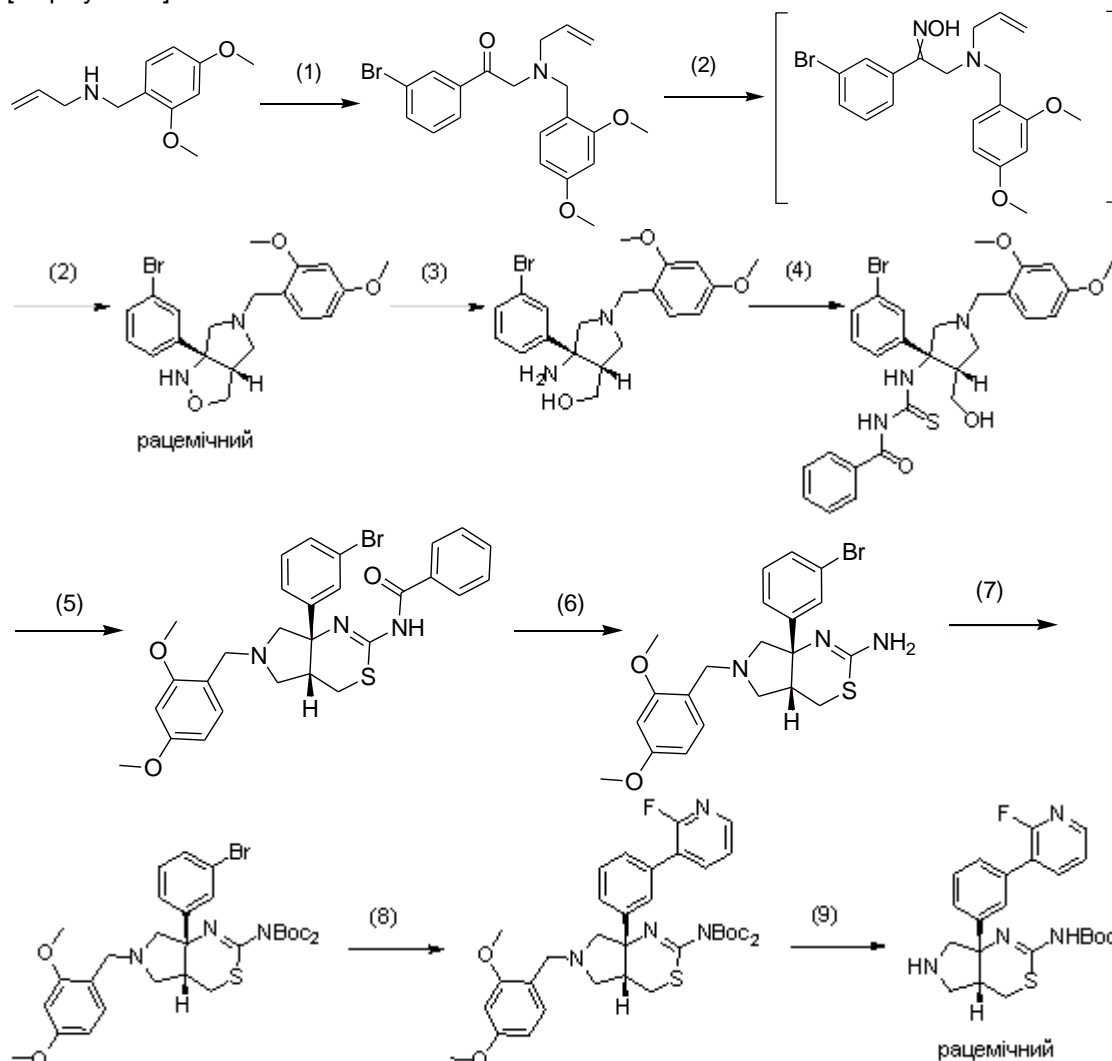
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 6.80 (t,  $J = 54.4$  Hz, 1H), 9.02 (s, 1H), 9.47 (s, 1H).

[0243]

Приклад одержання 18

Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-{[4aR\*,7aS\*]-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл}карбамату

[Формула 40]



(1) Синтез 2-[аліл(2,4-діметоксибензил)аміно]-1-(3-бромфеніл)етанону

3-Бромфенацил бромід (20.9 g) розчиняють у дихлорометані (400 mL). Після досягнення температури кригоутворення розчин *N,N*-діізопропілетиламіну (14.3 mL) та аліл(2,4-

діметоксибензил)аміну (18.7 g) розчинюють у дихлорометані (50 mL) та додають по краплинах. Реакційний розчин поступово нагрівають до кімнатної температури підчас занурювання у крижаний водяній бані, та перемішують протягом приблизно 20 годин. Хлороформ, насичений розчин бікарбонату натрію та насичений розчин хлориду натрію послідовно додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію (2 g). Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сирий продукт. Продукт піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (29.88 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.22-3.27 (m, 2H), 3.62 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 5.12-2.28 (m, 2H), 5.87-6.00 (m, 1H), 6.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.44 (dd, J = 2.4, 8 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.22-7.32 (m, 1H), 7.60-7.68 (m, 1H), 7.80-7.87 (m, 1H), 8.07 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

[0244]

(2) Синтез (3aS\*,6aR\*)-6a-(3-бромовеніл)-5-(2,4-діметоксибензил)-гексагідропіроло[3,4-c]ізоксазолу

Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(1) (29.8 g) розчинюють у етанолі (475 mL). Гідроксиамін гідрохлорид (10.3 g) та ацетат натрію (12.1 g) додають до розчину, та суміш нагрівають з перемішуванням при 90 °C. Після п'яти годин, реакційний розчин охолоджують та потім фільтрують. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат додають до осаду, та суміш послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію (2 g). Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сполуку оксиму (31.3 g). Сполуку оксиму (31.3 g) розчинюють у толуолі (600 mL). Розчин нагрівають зі зворотним холодильником у атмосфері азоту протягом восьми годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та потім концентрують під зниженим тиском. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (19 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.44 (brs, 1H), 2.65 (brs, 1H), 2.91 (brs, 1H), 2.97-3.14 (m, 2H), 3.50-3.62 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.47 (brs, 1H), 5.42 (brs, 1H), 6.44-6.50 (m, 2H), 7.15-7.22 (m, 2H), 7.33-7.40 (m, 1H), 7.42-7.49 (m, 1H), 7.69-7.74 (m, 1H).

[0245]

(3) Синтез (±)-[(3S\*,4R\*)-4-аміно-4-(3-бромовеніл)-1-(2,4-діметоксибензил)піролідін-3-іл]метанолу

Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(2) (19 g) розчинюють у оцтовій кислоті (230 mL). Цинк (30 g) додають до розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 20 годин, реакційний розчин фільтрують через целіт. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. 5 N розчин гідроксиду натрію та хлороформ додають до осаду, із наступною фільтрацією через целіт. Фільтрат відокремлюють. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (19.1 g).

ESI-MS; m/z 421 [M+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.44-2.53 (m, 1H), 2.68-2.77 (m, 3H), 2.97 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 3.62-3.82 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H) 6.44 (m, 2H), 7.18-7.29 (m, 2H), 7.34-7.40 (m, 1H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[0246]

(4) Синтез (±)-1-бензоіл-3-[(3R\*,4S\*)-3-(3-бромовеніл)-1-(2,4-діметоксибензил)-4-гідроксиметилпіролідін-3-іл]тіосечовини

Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(3) (2.29 g) розчинюють у дихлорометані (50 mL). Бензоіл ізотіоціанат (807 μL) додають до розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 11 годин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.96 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.20 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.63-3.83 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.87-3.99 (m, 2H), 6.44-6.52 (m, 2H), 7.18 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.33-7.38 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.49-7.57 (m, 2H), 7.61-7.70 (m, 2H), 7.84-7.91 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 11.7 (s, 1H).

[0247]

(5) Синтез (±)-N-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромовеніл)-6-(2,4-діметоксибензил)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 18-(4) (1.43 g) та піридину (810  $\mu\text{L}$ ) у дихлорометані (55 mL) охолоджують до  $-50^\circ\text{C}$ . Трифторометансульфоновий ангідрид (1.1 mL) додають по краплинах до розчину, та суміш поступово нагрівають до  $0^\circ\text{C}$ . Після однієї години та 30 хвилин, реакційний розчин охолоджують до  $-20^\circ\text{C}$ , розбавлений з хлороформ та промивають насиченим розчином бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.30 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.73 (dd,  $J = 4.4, 13.6$  Hz, 1H), 2.90 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.92-3.18 (m, 4H), 3.38 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.40 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 6.44 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.18-7.30 (m, 2H), 7.40-7.54 (m, 5H), 7.68-7.72 (m, 1H), 8.17-8.26 (m, 2H).

[0248]

(6) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромовеніл)-6-(2,4-діметоксибензил)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

1,8-Діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (684  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 18-(5) (1.3 g) у метанолі (22 mL), та суміш нагрівають зі зворотним холодильником. Після чотирьох годин та 30 хвилин, реакційний розчин залишають охолоджуватись та потім концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад суспендують у *t*-бутил метил ефірі та збирають шляхом фільтрації одержуючи цільову сполуку (837 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.52-2.68 (m, 3H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 4.0, 12.8$  Hz, 1H), 3.06-3.14 (m, 1H), 3.39 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.64 (d,  $J = 10$  Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.48 (brs, 2H), 6.44-6.50 (m, 2H), 7.13-7.19 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H), 7.46-7.52 (m, 1H), 7.70-7.74 (m, 1H).

[0249]

(7) Синтез  $(\pm)$ -ді-*t*-бутил[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромовеніл)-6-(2,4-діметоксибензил)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]іміодикарбонату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(6) (1.14 g) розчиняють у THF (45 mL) та DMF (20 mL). Ді-*t*-бутил дикарбонат (3.23 g) та 4-диметиламінопіридин (2.11 g) послідовно додають до розчину, та потім суміш перемішують при кімнатній температурі. Після приблизно 17 годин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають хроматографії з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (1.33 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.56 (s, 18H), 2.54 (d,  $J = 10$  Hz, 1H), 2.60-2.80 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.10-3.18 (m, 1H), 3.53-3.70 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 6.42-6.54 (m, 2H), 7.16-7.22 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.46-7.53 (m, 1H), 7.64 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H).

[0250]

(8) Синтез  $(\pm)$ -ді-*t*-бутил{(4aR\*,7aS\*)-6-(2,4-діметоксибензил)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)веніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]іміодикарбонату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(7) (1.33 g) розчиняють у THF (25 mL). 2-Фторопіридин-3-борну кислоту (848 мг), фторид калію (495 мг), Pd2DBA3 (172 мг) та Pd(*t*-Bu3P)2 (195 мг) додають до розчину, та перемішують суміш у атмосфері азоту при кімнатній температурі. Після 3.5 годин, реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом та фільтрують через NH силіка гель (80 mL). Одержане далі промивають з етил ацетатом:гептан = 1:1 (500 mL). Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають хроматографії з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (1.15 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52 (s, 18H), 2.63 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 2.68-2.87 (m, 3H), 3.00-3.07 (m, 1H), 3.13-3.20 (m, 1H), 3.60-3.69 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 6.40-6.52 (m, 2H), 7.22-7.29 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 1H), 7.38-7.50 (m, 2H), 7.53-7.59 (m, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.87-7.94 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H).

[0251]

(9) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)веніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Триетиламін (387  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 18-(8) (411.00 мг) у дихлорометані (20.00 mL). Суміш в достатній мірі охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту, та потім трифторооцтовий ангідрид (344  $\mu\text{L}$ ) повільно додають. Після



завершення додавання, суміш перемішують протягом трьох годин та 30 хвилин. Розчинник випарюють з суміші під зниженим тиском, та потім осад розчиняють у метанолі (30 mL). Також додають 5 N водний розчин гідроксиду калію (1.6 mL) та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин та 30 хвилин. Реакційну суміш розбавляють з хлороформом та потім промивають насиченим розчином хлориду натрію. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (122 мг).

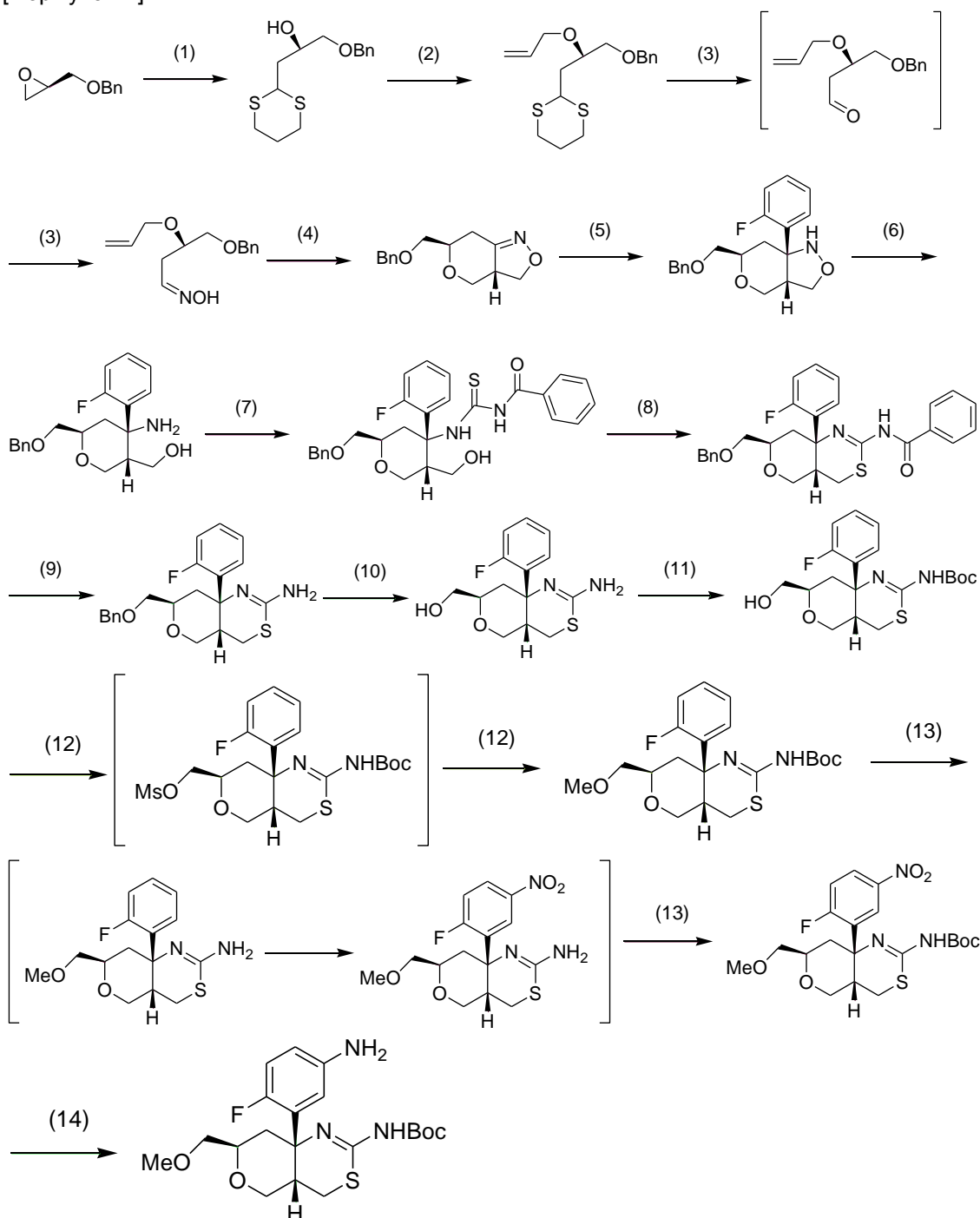
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.58 (s, 9H), 2.73-2.78 (m, 1H), 2.91-2.95 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.24 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 3.34-3.45 (m, 2H), 3.53 (d,  $J = 12.0$  Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.42-7.46 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 3H), 7.85-7.89 (m, 1H), 8.22-8.24 (m, 1H)

[0252]

Приклад одержання 19

Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метоксиметил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

[Формула 41]





## (1) Синтез (R)-1-бензилокси-3-[1,3]дитіан-2-іл-пропан-2-ол

Розчин, що містить 1,3-дитіан (11 g) у THF (190 mL) охолоджують до -70 °C. Розчин n-Бутиллітію (2.64 M у гексані, 35 mL) додають до реакційного розчину, та потім суміш нагрівають до -30 °C та перемішують протягом однієї години. Реакційний розчин охолоджують до -70 °C, та розчин, що містить бензил (R)-(-)-гліцидил ефір (16.5 g) у THF (18 mL) додають по краплинах. Охолоджувальну баню видаляють та суміш поступово нагрівають до кімнатної температури. Після перемішування усю ніч, насичений розчин хлориду амонію, розсол та t-бутил метил ефір додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (22.1 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.78-2.00 (m, 3H), 2.08-2.16 (m, 1H), 2.42-2.46 (m, 1H), 2.79-2.96 (m, 4H), 3.38 (dd, J = 6.8, 9.6 Hz, 1H), 3.52 (dd, J = 3.4, 9.6 Hz, 1H), 4.10-4.18 (m, 1H), 4.24-4.30 (m, 1H), 4.56 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H).

[0253]

## (2) Синтез 2-((R)-2-алілокси-3-бензилокси-пропил)-[1,3]дитіану

Розчин (R)-1-бензилокси-3-[1,3]дитіан-2-іл-пропан-2-ол (22.1 g) у THF (300 mL) охолоджують до 0 °C. 60% гідрид натрію (4.35 g) додають, із наступним перемішуванням. Після 12 хвилин, аліл бромід (10 mL) додають та потім крижана баня видаляється. Суміш далі перемішують при кімнатній температурі. Після перемішування усю ніч, реакційний розчин додають до суміші криги та t-бутил метил ефіру, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсолем та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають хроматографії з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (24.7 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.80-2.16 (m, 4H), 2.76-2.92 (m, 4H), 3.51 (dd, J = 2, 4.8 Hz, 2H), 3.78-3.88 (m, 1H), 4.04-4.11 (m, 1H), 4.12-4.22 (m, 2H), 4.55 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 5.12-5.19 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 5.88-6.00 (m, 1H), 7.27-7.39 (m, 5H).

[0254]

## (3) Синтез (R)-3-алілокси-4-бензилокси-бутиральдегід оксиму

Карбонат калію (5.14 g) та метил йодид (4.90 mL) додають до змішаного розчину 2-((R)-2-алілокси-3-бензилокси-пропил)-[1,3]дитіану (12 g) у ацетонітрилі (27 mL) та воді (4.5 mL), та потім суміш перемішують при 40 °C. Після чотирьох годин, воду (3 mL) та метил йодид (2 mL) додають до реакційного розчину. Після наступних трьох годин, метил йодид (1 mL) додають до реакційного розчину. Після перемішування протягом восьми годин сумарно, воду та t-бутил метил ефір додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсолем. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи сирий (R)-3-алілокси-4-бензилокси-бутиральдегід (біля 10 g). Сирий продукт використовується для наступної реакції без подальшого очищення. Гідроксиламін гідрохлорид (4.29 g) та ацетат натрію (4.92 g) послідовно додають до розчину етанолу (60 mL) та води (15 mL). Зазначений вище альдегід (10 g) додають до суміші, із наступним перемішуванням протягом 20 годин. насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетату додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та розсол та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.74 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.41-2.55 (m, 1H), 2.59-2.74 (m, 1H), 3.47-3.60 (m, 2H), 3.68-3.82 (m, 1H), 4.02-4.19 (m, 2H), 4.52-4.58 (m, 2H), 5.14-5.20 (m, 1H), 5.23-5.32 (m, 1H), 5.84-5.98 (m, 1H), 6.87 (t, J = 5.4 Hz, 0.5H) 7.24-7.40 (m, 5H), 7.48 (t, J = 6.2 Hz, 0.5H).

[0255]

## (4) Синтез (3aS,6R)-6-бензилоксиметил-3a,4,6,7-тетрагідро-3H-пірано[4,3-c]ізоксазолу

Гіпохлорит натрію (5% водний розчин, 42 mL) додають по краплинах до розчину, що містить оксим синтезований на попередньому етапі (5.74 g) у дихлорометані (120 mL) при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням протягом однієї години. Розчин тіосульфату натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском

одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.49 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.27-2.39 (m, 1H), 2.70-2.78 (m, 1H), 3.30-3.52 (m, 2H), 3.53-3.62 (m, 3H), 3.74 (dd, J = 8.4, 10.4 Hz, 1H), 4.40 (dd, J = 6.0, 10.0 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 8.4, 10.0 Hz, 1H), 4.61 (s, 2H), 7.27-7.39 (m, 5H).

[0256]

(5) Синтез (3aS,6R,7aS)-6-бензилоксиметил-7a-(2-фторофеніл)-гексагідропірано[4,3-c]ізоксазолу

THF (10 mL) та толуол (90 mL) додають до 2-бромфторобензолу (4.14 mL) у атмосфері азоту, та суміш охолоджують до -78 °C. n-Бутиллітій (2.64 M розчин у гексані, 13.8 mL) повільно додають до розчину. Після перемішування при такій самій температурі протягом 10 хвилин, комплекс бор трифторид-диетил ефіру (4.57 mL) та розчин, що містить ізоксазол синтезований на попередньому етапі (4.49 g) у толуолі (10 mL) послідовно додають по краплинах. Суміш далі перемішують при такій самій температурі протягом чотирьох годин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, із наступним нагріванням до кімнатної температури. Потім, етил ацетат та воду додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсолем та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем та NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.73 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.81 (dd, J = 3.2, 15.2 Hz, 1H), 2.28 (dd, J = 12.4, 15.2 Hz, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.40-3.85 (m, 6H), 4.08-4.19 (m, 1H), 4.58 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.10-7.17 (m, 1H), 7.22-7.39 (m, 6H), 7.83-7.92 (m, 1H).

[0257]

(6) Синтез [(3R,4S,6R)-4-аміно-6-бензилоксиметил-4-(2-фторофеніл)-тетрагідропіран-3-іл]метанолу

Ізоксазол синтезований на попередньому етапі (5.73 g) розчиняють у оцтовій кислоті (70 mL). Цинк (11 g) додають до розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 15 годин, реакційний розчин фільтрують через целіт та промивають з метанолом. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. 2 N розчин гідроксиду натрію та хлороформ додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (6.08 g). Сполуку використовують для наступної реакції без подальшого очищення.

ESI-MS; m/z 346 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44 (dd, J = 2.4, 13.6 Hz, 1H), 2.37 (dd, J = 11.6, 13.6 Hz, 1H), 2.49-2.58 (m, 1H), 3.41-3.59 (m, 4H), 3.99-4.16 (m, 3H), 4.59 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 7.01-7.09 (m, 1H), 7.14-7.20 (m, 1H), 7.24-7.36 (m, 6H), 7.57-7.63 (m, 1H).

[0258]

(7) Синтез 1-бензоіл-3-[(2R,4S,5R)-2-бензилоксиметил-4-(2-фторофеніл)-5-гідроксиметил-тетрагідропіран-4-іл]тіосечовини

Амін синтезований на попередньому етапі (6.08 g) розчиняють у дихлорометані (60 mL). Бензоіл ізотіоціанат (2.58 mL) додають до розчину, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 15 годин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (7.83 g).

ESI-MS; m/z 509 [M<sup>+</sup>+H], 531 [M<sup>+</sup>+Na].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.25-2.50 (m, 1H), 3.50-3.90 (m, 5H), 3.90-4.05 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 4.61 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 7.02-7.10 (m, 1H), 7.13-7.20 (m, 1H), 7.24-7.44 (m, 7H), 7.50-7.57 (m, 2H), 7.61-7.68 (m, 1H), 7.85-7.91 (m, 2H), 8.90 (s, 1H), 11.7 (s, 1H).

[0259]

(8) Синтез N-[(4aS,7R,8aS)-7-бензилоксиметил-8a-(2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідр-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]бензаміду

Тіосечовину синтезовану на попередньому етапі (7.83 g) розчиняють у метанолі (100 mL) та концентрованій хлористоводневій кислоті (3 mL). Розчин нагрівають зі зворотним холодильником при 95 °C. Після чотирьох годин, реакційний розчин залишають охолоджуватись та потім концентрують під зниженим тиском. Хлороформ, 5 N розчин гідроксиду натрію та розсол додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (10 g). Сполуку використовують для наступної реакції без подальшого очищення.

ESI-MS; m/z 491 [ $M^+ + H$ ].

[0260]

(9) Синтез (4aS,7R,8aS)-7-бензилоксиметил-8a-(2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іламіну

5 Сполуку одержану у Прикладі одержання 19-(8) (10 g) розчиняють у метанолі (60 mL). DBU (5 mL) додають до розчину, та суміш нагрівають зі зворотним холодильником при 95 °C. Після п'яти годин, реакційний розчин залишають охолоджуватись та концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат, насичений розчин бікарбонату натрію та розсол додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію.

10 Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад піддають хроматографії з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (6.42 g).

ESI-MS; m/z 387 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.67 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 2.36-2.46 (m, 1H), 2.52-2.60 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.4, 12.4 Hz, 1H), 2.94-3.02 (m, 1H), 3.42-3.58 (m, 2H), 3.79-3.99 (m, 3H), 4.40-4.70 (m, 4H), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.20-7.36 (m, 7H).

[0261]

(10) Синтез [(4aS,7R,8aS)-2-аміно-8a-(2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-7-іл]метанолу

20 Концентровану хлористоводневу кислоту (35 mL) додають до сполуки одержаної у Прикладі одержання 19-(9) (6.42 g), та суміш нагрівають зі зворотним холодильником при 125 °C. Після двох годин, реакційний розчин залишають охолоджуватись. *t*-Бутил метил ефір додають та відокремлюють органічний шар. Хлороформ та 5 N розчин гідроксиду натрію додають до водного шару, та відокремлюють органічний шар. Органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат

25 під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (4.16 g).

ESI-MS; m/z 297 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.64 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 2.53-2.62 (m, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.93-3.03 (m, 1H), 3.54-3.69 (m, 2H), 3.78-3.91 (m, 3H), 4.55 (brs, 2H), 6.99-7.07 (m, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.20-7.32 (m, 2H).

[0262]

(11) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8a-(2-фторофеніл)-7-гідроксиметил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

35 THF (100 mL), метанол (50 mL) та триетиламін (2.80 mL) додають до сполуки одержаної у Прикладі одержання 19-(10) (3.8 g). Ді-*t*-бутил дикарбонат (3.7 g) додають до реакційної суміші, із наступним перемішуванням. Після перемішування усю ніч, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії та осаджують з використанням ефіру одержуючи цільову сполуку (5.35 g).

ESI-MS; m/z 397 [ $M^+ + H$ ].

40  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.63 (dd, J = 2.0, 14.0 Hz, 1H), 1.98 (brs, 1H), 2.46-2.58 (m, 2H), 2.86 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 3.04-3.16 (m, 1H), 3.54-3.74 (m, 2H), 3.76-3.89 (m, 1H), 3.96 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.21-7.36 (m, 2H).

[0263]

(12) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8a-(2-фторофеніл)-7-метоксиметил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

45 Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 19-(11) (613 mg) у дихлорометані (15 mL) охолоджують на кризі. Триетиламін (432  $\mu$ L) та метансульфоніл хлорид (144  $\mu$ L) додають до розчину. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом однієї години. Потім, дихлорометан та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію.

50 Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи сполуку мезилу. Сполуку мезилу розчиняють у метанолі (10 mL), із наступним кригоутворенням. Метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 1.7 mL) додають до розчину, та перемішують суміш при кімнатній температурі. Після однієї години, реакційний розчин нагрівають до 70 °C. Після біля трьох годин, метоксид натрію (28% розчин у метанолі, 5 mL) далі додають та суміш далі перемішують протягом чотирьох годин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись. Потім, хлороформ та насичений розчин бікарбонату натрію додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсолом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад

60 піддають хроматографії з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (262 mg).

ESI-MS;  $m/z$  411 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.67 (dd,  $J = 2.0, 13.6$  Hz, 1H), 1.98 (brs, 1H), 2.46-2.56 (m, 2H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.07-3.16 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.40-3.52 (m, 2H), 3.86-4.01 (m, 3H), 7.04-7.12 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.25-7.36 (m, 2H).

5 [0264]

(13) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-7-метоксиметил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 19-(12) (262 мг) розчинюють у дихлорометані (3 mL), із наступним кригоутворенням. TFA (1 mL) додають також, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після чотирьох годин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. TFA (1 mL) додають до осаду, із наступним кригоутворенням. Концентровану сірчану кислоту (0.5 mL) додають до розчину. Потім, димлячу азотну кислоту (37  $\mu$ L) додають та перемішують суміш протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у воду. Хлороформ та 5 N розчин гідроксиду натрію обережно додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад (239 мг) розчинюють у THF (3 mL) та метанолі (1 mL), та потім триетиламін (200  $\mu$ L) додають. Ді-*t*-бутил дикарбонат (215 мг) розчинюють у THF (2 mL), та цей розчин додають до зазначеного вище розчину. Після 18 годин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії одержуючи цільову сполуку (256 мг).

ESI-MS;  $m/z$  456 [ $M^+ + H$ ].

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.66-1.73 (m, 1H), 2.26-2.42 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 2.8, 13.2$  Hz, 1H), 2.74-2.84 (m, 1H), 3.00-3.12 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.36-3.50 (m, 2H), 3.72-4.02 (m, 3H), 7.18-7.32 (m, 1H), 8.12-8.24 (m, 2H).

25 [0265]

(14) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метоксиметил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 19-(13) (255 мг) розчинюють у етанолі (9 mL). Насичений розчин хлориду амонію (0.9 mL) та залізний порошок (440 мг) додають також, та суміш нагрівають при 90 °C протягом 40 хвилин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись та фільтрують через целіт. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до фільтрату, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем та далі осаджують з використанням *t*-бутил метил ефіру та гексану одержуючи цільову сполуку (151 мг).

ESI-MS;  $m/z$  426 [ $M^+ + H$ ].

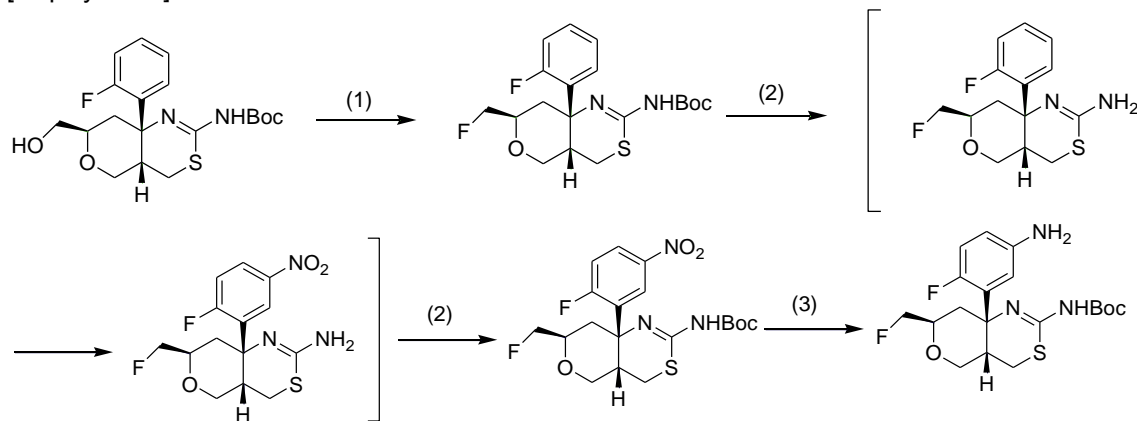
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.63 (dd,  $J = 2.0, 14.0$  Hz, 1H), 2.44-2.55 (m, 2H), 2.92 (dd,  $J = 4.0, 13.2$  Hz, 1H), 3.04-3.13 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.38-3.49 (m, 2H), 3.64 (brs, 2H), 3.86-4.00 (m, 3H), 6.50-6.60 (m, 2H), 6.87 (dd,  $J = 8.4, 12.0$  Hz, 1H).

40 [0266]

Приклад одержання 20

Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-фторометил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

45 [Формула 42]



(1) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-7-фторометил-8a-(2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Перфторобутансульфоніл фторид (990  $\mu\text{L}$ ), триетиламін тригідрофторид (842  $\mu\text{L}$ ) та триетиламін (2.2 mL) послідовно додають до суміші сполуки одержаної у Прикладі одержання 19-(11) (1 g) у ацетонітрилі (15 mL) та THF (4 mL), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після біля 22 годин, насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину. Органічний шар екстрагують від хлороформу та промивають розсолон. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають хроматографії з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (307 мг).

ESI-MS;  $m/z$  399 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.69 (dd,  $J = 2.0, 13.6$  Hz, 1H), 2.48-2.60 (m, 2H), 2.85 (dd,  $J = 4.4, 13.2$  Hz, 1H), 3.04-3.18 (m, 1H), 3.85-4.08 (m, 3H), 4.32-4.44 (m, 1H), 4.45-4.56 (m, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 1H), 7.24-7.37 (m, 2H).

[0267]

(2) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-7-фторометил-8а-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4а,7,8,8а-тетрагідро-4Н,5Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 20-(1) (307 мг) розчиняють у дихлорометані (3 mL), із наступним кригоутворенням. TFA (1 mL) додають також, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після чотирьох годин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. TFA (1 mL) додають до одержаного осаду, із наступним кригоутворенням. Концентровану сірчану кислоту (0.5 mL) додають до розчину. Потім, димлячу азотну кислоту (42  $\mu\text{L}$ ) додають та перемішують суміш протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у воду. Хлороформ та 5 N розчин гідроксиду натрію обережно додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад (260 мг). Осад (260 мг) розчиняють у THF (3 mL) та метанолі (1 mL), та потім триетиламін (200  $\mu\text{L}$ ) додають. Ді-і-бутил дикарбонат (285 мг) розчиняють у THF (2 mL), та розчин додають до зазначеного вище розчину. Після 18 годин, етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії одержуючи цільову сполуку (292 мг).

ESI-MS;  $m/z$  444 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.66-1.74 (m, 1H), 2.27-2.48 (m, 1H), 2.57 (dd,  $J = 2.8, 13.6$  Hz, 1H), 2.72-2.88 (m, 1H), 2.98-3.16 (m, 1H), 3.76-4.04 (m, 3H), 4.30-4.56 (m, 2H), 4.45-4.56 (m, 1H), 7.18-7.29 (m, 1H), 8.12-8.25 (m, 2H).

[0268]

(3) Синтез трет-бутил [(4aS,7R,8aS)-8а-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-фторометил-4а,7,8,8а-тетрагідро-4Н,5Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 20-(2) (290 мг) розчиняють у етанолі (10 mL). Насичений розчин хлориду амонію (1 mL) та залізний порошок (490 мг) додають також, та суміш нагрівають при 90 °C протягом 40 хвилин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись та фільтрують через целіт. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до фільтрату, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають колонковій хроматографії одержуючи цільову сполуку (186 мг).

ESI-MS;  $m/z$  414 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

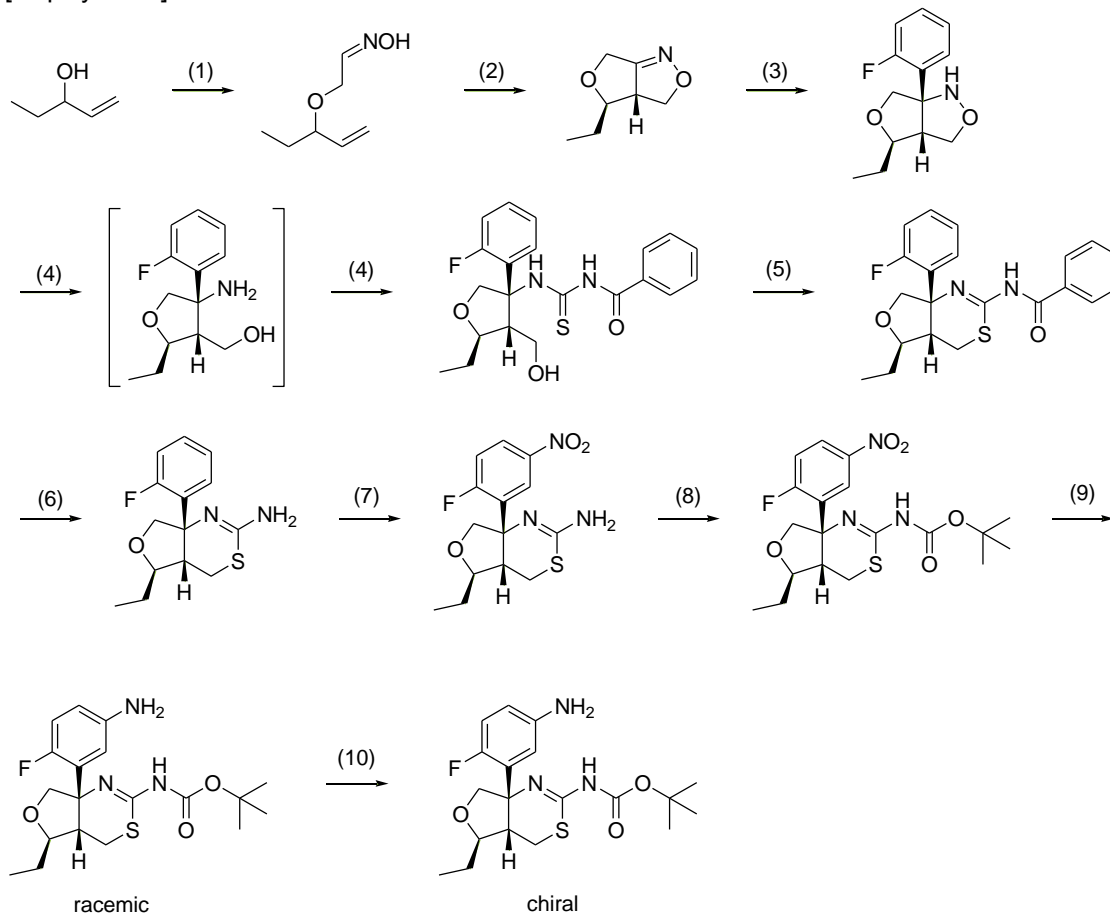
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.58-1.72 (m, 1H), 2.47-2.60 (m, 2H), 2.93 (dd,  $J = 4.0, 13.2$  Hz, 1H), 3.03-3.12 (m, 1H), 3.65 (brs, 2H), 3.87-4.03 (m, 3H), 4.33-4.43 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 6.48-6.60 (m, 2H), 6.83-6.92 (m, 1H).

[0269]

Приклад одержання 21

Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7а-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-етил-4а,5,7,7а-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4- $d$ ][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 43]



(1) Синтез (1-етилалілокси)ацетальдегід оксиму

Розчин 1-пентен-3-олу (15.0 mL) у N-метил-2-піролідоні (292 mL) охолоджують до 0 °C у атмосфері азоту. Гідрид натрію (60%, 6.42 g) та бромоацетальдегід диетил ацетал (31.6 g) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, та перемішують суміш при 80 °C протягом 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при 0 °C, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим бікарбонатом натрію та насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад розчиняють у гептані. Розчин фільтрують через силікагель з використанням 30% етил ацетату/гептану та концентрують під зниженим тиском. Мурашину кислоту (100 mL), гідроксиламін гідрохлорид (15.2 g) та ацетат натрію (24.0 g) додають до осаду, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох днів. Етил ацетат та насичений розчин хлориду натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.30 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.88-0.92 (m, 3H), 1.55-1.63 (m, 2H) 3.59-4.36 (m, 3H), 5.19-5.24 (m, 2H), 5.61-5.68 (m, 1H), 6.90-6.92 (m, 0.5H), 7.48-7.50 (m, 0.5H).

[0270]

(2) Синтез (3aR\*,4R\*)-4-етил-3a,4-дигідро-3H,6H-фуоро[3,4-c]ізоксазолу

5% розчин гіпохлориту натрію (53.6 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 21-(1) (4.30 g) у дихлорометані (95.7 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 30 хвилин. Розчин бісульфіту натрію додають до реакційного розчину при такій самій температурі. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.02 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.92 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.56-1.83 (m, 2H), 3.74-3.78 (m, 2H), 3.97-4.02 (m, 1H), 4.44-4.57 (m, 3H).

[0271]

(3) Синтез (3aR\*,4R\*,6aS\*)-4-етил-6a-(2-фторофеніл)тетрагідрофурано[3,4-с]ізоксазолу

Розчин n-бутиллітію у гексані (2.60 M; 12.2 mL) додають по краплинах до розчину, що містить 2-бромфторобензол (3.62 mL) у тетрагідрофурані/толуолі (5.80 mL/58.0 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Комплекс бор трифторид-диетил ефіру (3.92 mL) та розчин, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 21-(2) (2.02 g) у толуолі (20 mL) додають по краплинах до реакційного розчину послідовно при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом 40 хвилин, водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, із наступним нагріванням до кімнатної температури. Вода та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.39 g).

ESI-MS; m/z 238 [M<sup>+</sup> +H].

[0272]

(4) Синтез 1-бензоіл-3-[(3S\*,4R\*,5R\*)-5-етил-3-(2-фторофеніл)-4-гідроксиметил-тетрагідрофуран-3-іл]тіосечовини

Порошок цинку (9.35 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 21-(3) (3.39 g) у оцтовій кислоті (59.8 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт та концентрують фільтрат. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Бензоіл ізотіоціанат (2.12 mL) додають до розчину, що містить осад у дихлорометані (43.2 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.83 g).

ESI-MS; m/z 402 [M<sup>+</sup> +H].

[0273]

(5) Синтез N-[(4aS\*,5R\*,7aS\*)-5-етил-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фурано[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Піридин (2.15 mL) та трифторометансульфоновий ангідрид (3.20 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(4) (4.11 g) у дихлорометані (18.0 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.53 g).

ESI-MS; m/z 385 [M<sup>+</sup> +H].

[0274]

(6) Синтез (4aS\*,5R\*,7aS\*)-5-етил-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фурано[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(5) (3.53 g) та метоксид натрію (28% розчин у метанолі; 3.67 mL) у метанолі (23.4 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Після охолодження реакційний розчин до кімнатної температури, розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (1.21 g).

ESI-MS; m/z 281 [M<sup>+</sup> +H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.06 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 1.62-1.73 (m, 2H), 2.62-2.75 (m, 2H), 3.05-3.09 (m, 1H), 3.79-3.81 (m, 1H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.57-4.59 (m, 1H), 7.01-7.24 (m, 3H), 7.40-7.44 (m, 1H).

[0275]

(7) Синтез (4aS\*,5R\*,7aS\*)-5-етил-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фурано[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Димлячу азотну кислоту (215 μL) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(6) (1.21 g) у концентрованій сірчаній кислоті (21.6 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин та потім наливають у крижану воду. Реакційну суміш нейтралізують 5 N розчином

гідроксиду натрію. Суміш екстрагують з етил ацетатом двічі. Органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.41 g).

ESI-MS;  $m/z$  326 [ $M^+ + H$ ].

5 [0276]

(8) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-5-етил-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

10 Сполуку одержану у Прикладі одержання 21-(7) (1.34 g) розчиняють у дихлорометані (20.4 mL). Триетиламін (2.41 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (1.88 g) додають до розчину, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.41 g).

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.52-1.65 (m, 2H), 2.66-2.70 (m, 2H), 2.91-2.93 (m, 1H), 3.78-3.79 (m, 1H), 4.25-4.26 (m, 1H), 4.46-4.48 (m, 1H), 7.20-7.22 (m, 1H), 8.21-8.29 (m, 2H).

[0277]

(9) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-етил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

20 Насичений розчин хлориду амонію (3.1 mL) та залізний порошок (1.48 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(8) (1.41 g) у етанолі (33.1 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт. Етил ацетат та вода додають до фільтрату, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (920 mg).

25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.06 (t,  $J = 7.6$  Hz, 3H), 1.46-1.71 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 2.63-2.67 (m, 1H), 2.84-2.85 (m, 1H), 3.07-3.09 (m, 1H), 3.62 (br, 2H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.27-4.28 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 1H), 6.55-6.63 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H).

30 [0278]

(10) Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-етил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

35 Сполуку одержану у Прикладі одержання 21-(9) (50 mg) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> OJ-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1, швидкість потоку: 10 mL/min), та компоненти, що мають час затримки від 19 до 25 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (365 mg; >99% ee) з 920 mg рацемату.

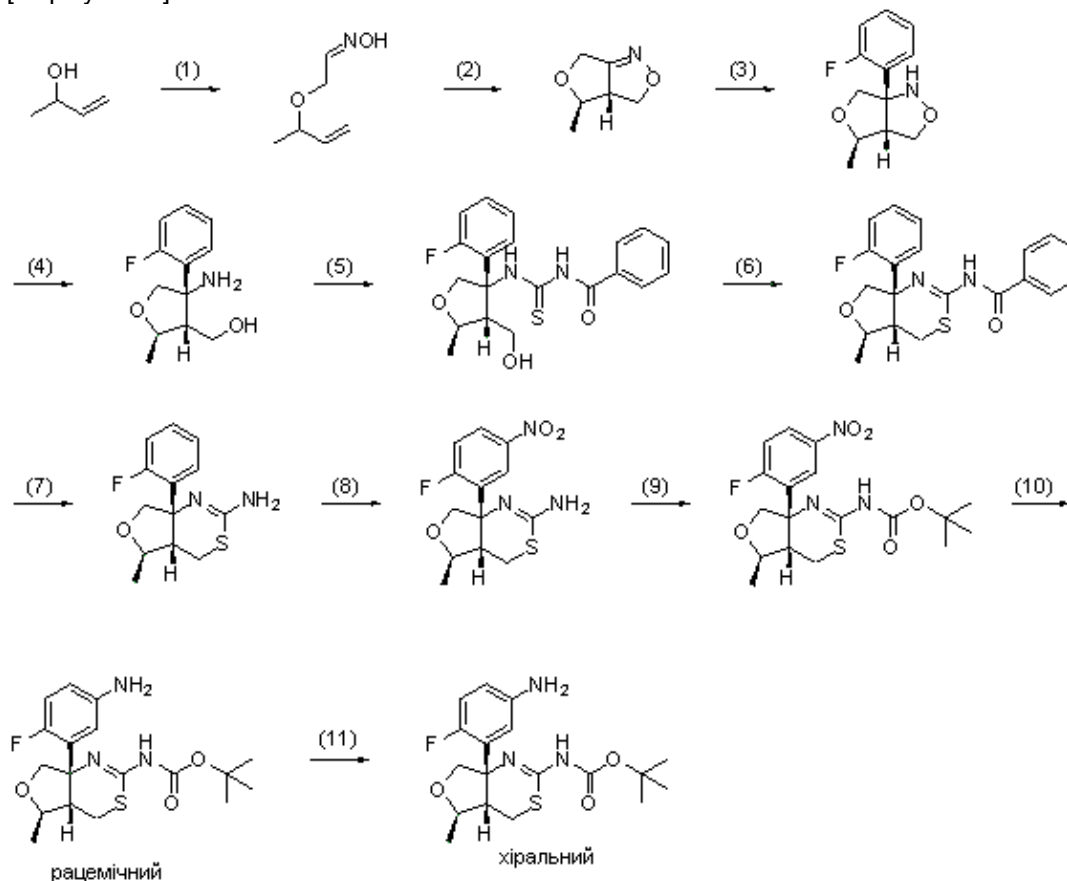
[0279]

Приклад одержання 22

40 Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату



[Формула 44]



## (1) Синтез (1-метилалілокси)ацетальдегід оксиму

Розчин 3-бутен-2-олу (5.00 g) у N-метил-2-піролідоні (70.0 mL) охолоджують до 0 °C у атмосфері азоту. Гідрид натрію (60%, 3.33 g) та бромоацетальдегід диетил ацетал (15.0 g) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, та перемішують суміш при 60 °C протягом 30 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при 0 °C, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим бікарбонатом натрію та насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад розчиняють у гептані. Розчин фільтрують через силікагель та концентрований під зниженим тиском. Мурашину кислоту (30.0 mL) та воду (10.0 mL) додають до осаду, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Гідроксиламін гідрохлорид (5.78 g) та ацетат натрію (11.4 g) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом п'яти днів. Етил ацетат та насичений розчин хлориду натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.29 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.26-1.29 (m, 3H), 3.85-4.36 (m, 3H), 5.17-5.24 (m, 2H), 5.68-5.77 (m, 1H), 6.90 (t, J = 3.6 Hz, 0.5H), 7.49 (t, J = 6.0 Hz, 0.5H).

[0280]

## (2) Синтез (3aR\*,4R\*)-4-метил-3a,4-дигідро-3H,6H-фуоро[3,4-c]ізоксазолу

5% розчин гіпохлориту натрію (87.1 g) додають по краплинах до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 22-(1) (7.55 g) у дихлорометані (168 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 30 хвилин. Розчин бісульфіту натрію додають до реакційного розчину при такій самій температурі. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.95 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37 (d, J = 5.6 Hz, 3H), 3.75-3.80 (m, 2H), 3.90-4.00 (m, 1H), 4.40-4.57 (m, 3H).

[0281]

(3) Синтез (3aR\*,4R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-4-метилтетрагідрофуоро[3,4-c]ізоксазолу

Розчин n-бутиллітію у гексані (2.60 M; 6.05 mL) додають по краплинах до розчину, що містить 2-бромфторобензол (1.79 mL) у тетрагідрофурані/толуолі (2.88 mL/28.8 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Комплекс бор трифторид-диетил ефіру (1.94 mL) та розчин, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 22-(2) (1.00 g) у толуолі (10 mL) додають по краплинах до реакційного розчину послідовно при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом однієї години, водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.60 g).

ESI-MS; m/z 224 [M<sup>+</sup> +H].

[0282]

(4) Синтез [(2R\*,3R\*,4S\*)-4-аміно-4-(2-фторофеніл)-2-метил-тетрагідрофуран-3-іл]метанолу

Порошок цинку (4.69 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 22-(3) (1.60 g) у оцтовій кислоті (30.0 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 17 годин. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт та концентрують фільтрат. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.57 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.20-2.22 (m, 1H), 3.76-3.86 (m, 2H), 4.04-4.10 (m, 1H), 4.31-4.38 (m, 2H), 7.06-7.26 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 1H).

[0283]

(5) Синтез 1-бензоіл-3-[(3S\*,4R\*,5R\*)-3-(2-фторофеніл)-4-гідроксиметил]-5-метил-тетрагідрофуран-3-іл]тіосечовини

Бензоіл ізотіоціанат (1.25 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 22-(4) (1.57 g) у дихлорометані (21.0 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.43 g).

ESI-MS; m/z 389 [M<sup>+</sup> +H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 2.61-2.62 (m, 2H), 2.85-2.86 (m, 1H), 3.95-4.07 (m, 2H), 4.41-4.44 (m, 1H), 4.68 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.00-7.30 (m, 3H), 7.52 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.72 (m, 2H), 7.85-7.87 (m, 2H), 8.88 (br, 1H).

[0284]

(6) Синтез N-[(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Трифторометансульфоновий ангідрид (1.55 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(5) (1.43 g) у піридині (7.0 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (780 мг).

ESI-MS; m/z 371 [M<sup>+</sup> +H].

[0285]

(7) Синтез (4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(6) (3.02 g) та метоксиду натрію (28% розчин у метанолі; 3.14 mL) у метанолі (20 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Після охолодження реакційного розчину до кімнатної температури, розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (980 мг).

ESI-MS; m/z 267 [M<sup>+</sup> +H].

[0286]

(8) Синтез (4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Димлячу азотну кислоту (199  $\mu$ L) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(7) (980 мг) у концентрованій сірчаній кислоті (36.6 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин та потім наливають у крижану воду. Реакційну суміш нейтралізують 5 N розчином гідроксиду натрію. Суміш екстрагують з етил ацетатом двічі. Органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.02 g).

ESI-MS; m/z 312 [ $M^+$  +H].

[0287]

(9) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 22-(8) (1.02 g) розчиняють у дихлорометані (15.5 mL). Триетиламін (1.83 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (1.43 g) додають до розчину, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.68 g).

ESI-MS; m/z 412 [ $M^+$  +H].

[0288]

(10) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Насичений розчин хлориду амонію (2.7 mL) та залізний порошок (1.25 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(9) (1.15 g) у етанолі (27 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт. Етил ацетат та воду додають до фільтрату, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.01 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.39-1.50 (m, 3H), 1.50 (s, 9H), 2.64-2.74 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.61 (br, 2H), 3.82-3.84 (m, 1H), 4.43-4.56 (m, 2H), 6.58-6.60 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H).

[0289]

(11) Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 22-(10) (50 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> OJ-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 9:1, швидкість потоку: 10 mL/min), та компоненти, що мають час затримки 19 to 30 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (363 mg; >99% ee) з 1.01 g рацемату.

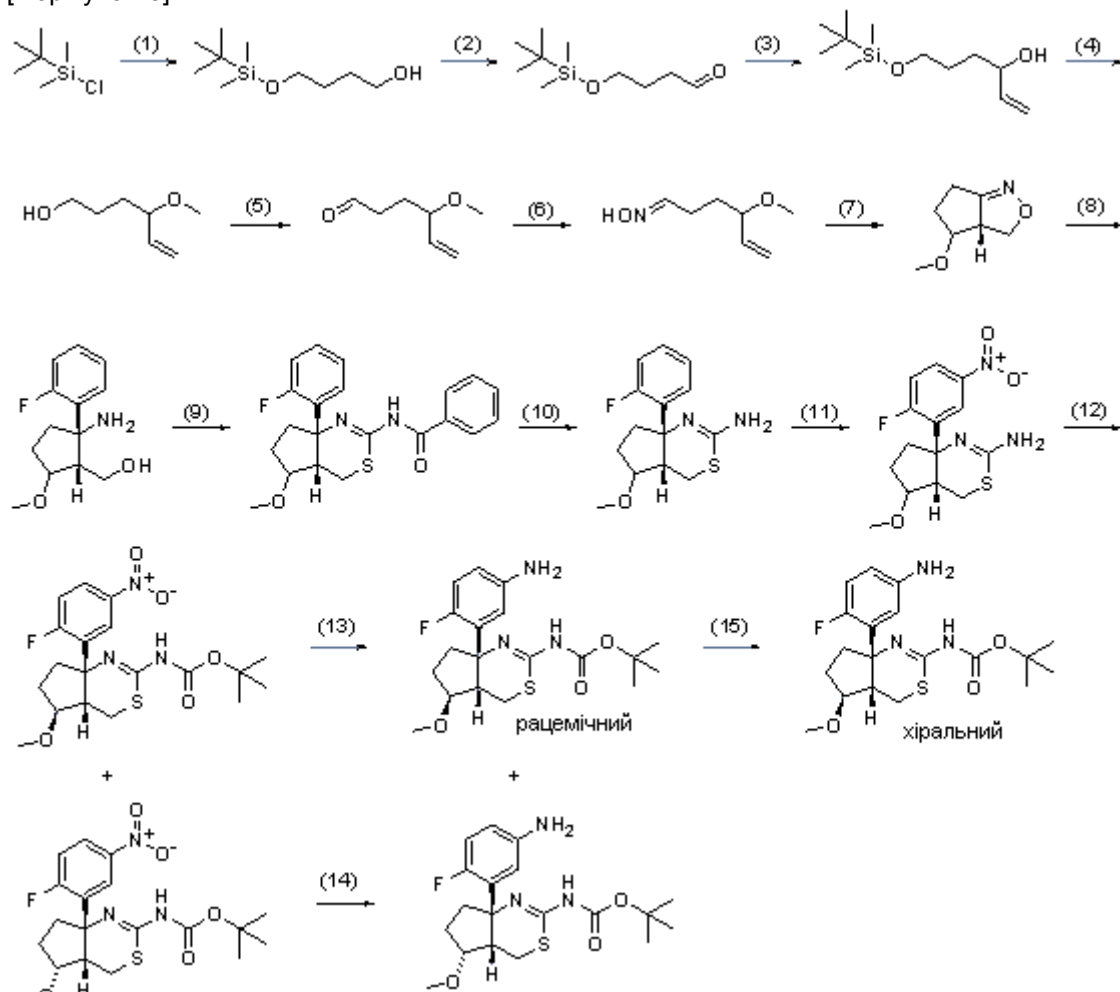
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.38 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.64-2.68 (m, 1H), 2.73-2.75 (m, 1H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.62 (br, 2H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.42-4.45 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H).

45

[0290]

Приклад одержання 23

[Формула 45]



## 5 (1) Синтез 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутан-1-ол

Імідазол (6.77 g) додають до розчину, що містить 1,4-бутандіол (58.8 mL) у DMF (60.0 mL) при кімнатній температурі. Розчин трет-бутилдиметилсілілу хлориду (10.0 g) у дихлорометані (5.0 mL) додають по краплинах, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом трьох годин. До реакційного розчину додають диетил ефір та воду. Органічний шар відокремлюють, промивають водою та насичений розчин хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат одержуючи цільову сполуку (13.4 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.62-1.68 (m, 4H), 3.64-3.69 (m, 4H).

[0291]

## 15 (2) Синтез 4-(трет-бутилдиметилсиланилокси)бутиральдегіду

Диметилсульфоксид (23.1 mL), N,N-діізопропілетиламін (45.4 mL) та асірчаний триоксид-піридин комплекс (36.3 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(1) (13.3 g) у дихлорометані (162 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 20 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину при такій самій температурі. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Диетил ефір та розчин 2 N хлористоводневої кислоти додають до осаду. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через силікагель та концентрують фільтрат одержуючи цільову сполуку (12.0 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.05 (s, 6H), 0.89 (s, 9H), 1.83-1.89 (m, 2H), 2.49-2.62 (m, 2H), 3.64-3.67 (m, 2H), 9.79 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

[0292]

(3) Синтез 6-(трет-бутилдиметилсиланилокси)-гекс-1-ен-3-олу

Розчин вінілмагній хлориду у THF (1.38 M, 51.6 mL) додають по краплинах до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(2) (12.0 g) у THF (138 mL) при -78 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 10 хвилин. насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при такій самій температурі, із наступним додаванням етил ацетату та розчину 2 N хлористоводневої кислоти. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через силіка гель та концентрують фільтрат одержуючи цільову сполуку (13.5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.07 (s, 6H), 0.90 (s, 9H), 1.63-1.66 (m, 4H), 3.65-3.68 (m, 2H), 4.15-4.17 (m, 1H), 5.09-5.11 (m, 1H), 5.22-5.27 (m, 1H), 5.85-5.87 (m, 1H).

[0293]

(4) Синтез 4-метокси-гекс-5-ен-1-олу

Метил йодид (10.9 mL) та гідрид натрію (60%, 2.34 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(3) (13.5 g) у N-метил-2-піролідоні (146 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 60 °C протягом 30 хвилин. Насичений водний розчин хлориду амонію та диетил ефір додають до реакційного розчину при 0 °C. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через силіка гель та концентрують фільтрат одержуючи осад. Ацетил хлорид (15 mL) додають по краплинах до метанолу (135 mL) при 0 °C, та суміш додають до зазначеного вище осаду. Реакційний розчин концентрують та одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.52 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64-1.68 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.55-3.65 (m, 3H), 5.18-5.23 (m, 2H), 5.63-5.72 (m, 1H).

[0294]

(5) Синтез 4-метокси-гекс-5-енал

Диметил сульфоксид (12.0 mL), N,N-діізопропілетиламін (29.5 mL) та сірчаний триоксид-піридин комплекс (20.2 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(4) (5.52 g) у дихлорометані (84.8 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 20 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину при такій самій температурі. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Диетил ефір та розчин 2 N хлористоводневої кислоти додають до осаду. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат одержуючи цільову сполуку (3.85 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.84-1.91 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 2H), 3.26 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 5.61-5.70 (m, 1H), 9.76 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

[0295]

(6) Синтез 4-метокси-гекс-5-енал оксиму

Ацетат натрію (4.92 g) та гідроксиламін гідрохлорид (3.13 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(5) (3.85 g) у метанолі (60.0 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом трьох годин. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину. Органічний шар відокремлюють, промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат одержуючи цільову сполуку (3.40 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.75-1.82 (m, 2H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.42-2.48 (m, 1H), 3.27-3.29 (m, 3H), 3.52-3.58 (m, 1H), 5.20-5.25 (m, 2H), 5.61-5.71 (m, 1H), 6.75 (t, J = 5.6 Hz, 0.5H), 7.43 (t, J = 5.2 Hz, 0.5H).

[0296]

(7) Синтез 4-метокси-3а,4,5,6-тетрагідро-3Н-циклопента[с]ізоксазолу

Цільову сполуку (1.30 g) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(6) (3.40 g) відповідно до Приклад одержання 22-(2).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.18-2.70 (m, 5H), 3.26-3.28 (m, 3H), 3.42-3.79 (m, 1H), 3.96-4.20 (m, 1H), 4.35-4.68 (m, 1H).

[0297]

(8) Синтез [2-аміно-2-(2-фторофеніл)-5-метокси-циклопентил]метанолу

Розчин n-бутиллітію у гексані (2.60 M; 7.07 mL) додають по краплинах до розчину, що містить 2-бромфторобензол (2.09 mL) у тетрагідрофурані/толуолі (3.36 mL/33.6 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Комплекс бор трифторид-диетилового ефіру (2.27 mL) та розчин, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(7) (1.30 g) у толуолі (10 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом 40 хвилин, водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, із наступним нагріванням до кімнатної температури. Вода та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та осад розчиняють у етил ацетат-гептані. Розчин фільтрують через силіка гель та концентрують. Оцтову кислоту (31.0 mL) та порошок цинку (5.02 g) додають при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт та концентрують фільтрат. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.41 g).

ESI-MS; m/z 240 [M<sup>+</sup> +H].

[0298]

(9) Синтез N-[7a-(2-фторофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Бензоїл ізотіоціанат (0.871 mL) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(8) (1.41 g) у дихлорометані (19.6 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та осад розчиняють у етил ацетат-гептан. Розчин фільтрують через силіка гель та концентрують. Дихлорометан (24.0 mL), піридин (1.16 mL) та трифторометансульфоновий ангідрид (2.20 mL) додають при -78 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 30 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з дихлорометаном. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.71 g).

ESI-MS; m/z 385 [M<sup>+</sup> +H].

[0299]

(10) Синтез 7a-(2-фторофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (681 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(9) (1.71 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 22-(7).

ESI-MS; m/z 281 [M<sup>+</sup> +H].

[0300]

(11) Синтез 7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (506 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(10) (681 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 22-(8).

ESI-MS; m/z 326 [M<sup>+</sup> +H].

[0301]

(12) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5S\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат та трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату.

Більш полярну цільову сполуку (283 мг) та менш полярну цільову сполуку (135 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(11) (506 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 22-(9).

Більш полярна цільова сполука (трет-бутил [(4aS\*,5S\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.87-2.10 (m, 5H), 2.66-2.90 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H).

Менш полярна цільова сполука (трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50 (s, 9H), 1.81-2.45 (m, 5H), 2.88-3.01 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.11-4.13 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 8.19-8.28 (m, 2H).

5 [0302]

(13) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (244 мг) одержують з більш полярної сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(12) (283 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 22-(10).

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 1.52-2.15 (m, 5H), 2.75-3.00 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.10-4.15 (m, 1H), 6.54-6.57 (m, 2H), 6.83-6.86 (m, 1H).

[0303]

(14) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

15 Цільову сполуку (79.0 мг) одержують з менш полярної сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(12) (100 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 22-(10).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.49 (s, 9H), 1.57-2.20 (m, 4H), 2.45-2.49 (m, 1H), 2.86-3.03 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.98-4.00 (m, 1H), 6.54-6.55 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H).

[0304]

20 (15) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

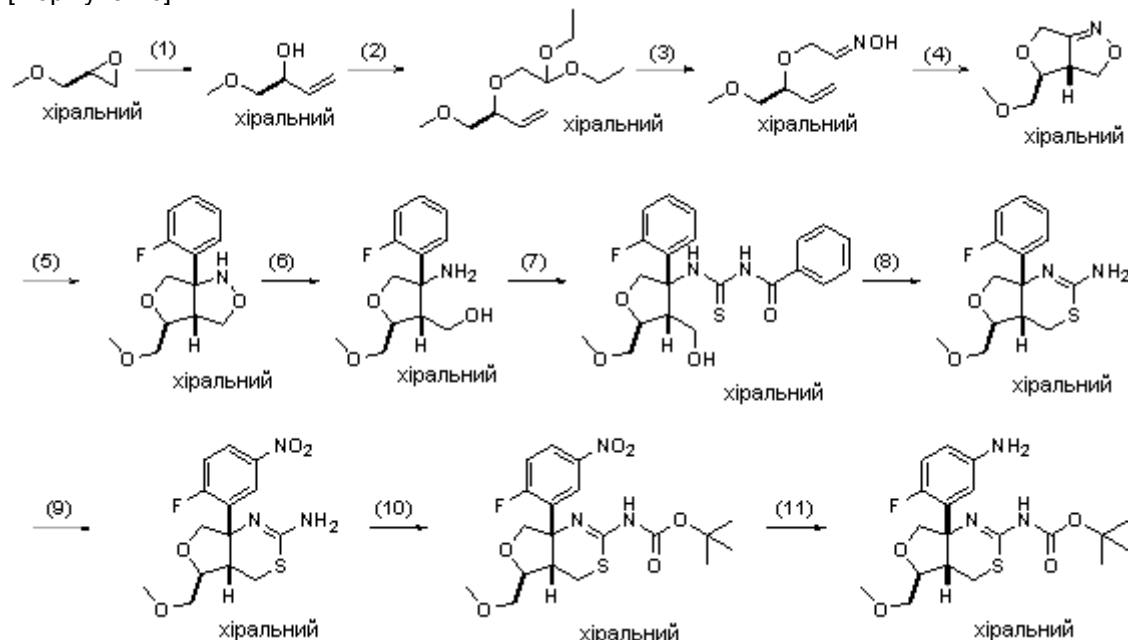
Сполуку одержану у Прикладі одержання 23-(13) (50 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ OJ-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1 -> 0:1 (gradient, 30 min), швидкість потоку: 10 mL/min), та компоненти, що мають час затримки 14 to 20 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (89 mg; >99% ee) з 244 mg рацемату.

[0305]

Приклад одержання 24

30 трет-Бутил [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метоксиметил-4,5,7,7a-тетрагідро-4H-футо[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат

[Формула 46]



(1) Синтез (S)-1-метокси-бут-3-ен-2-ол

35 Розчин йодиду триметилсульфонію (50.0 g) у толуолі (200 mL) нагрівають зі зворотним холодильником з використанням Dean-Stark trap протягом однієї години та концентрують. Осад розчиняють у THF (444 mL), та розчин n-BuLi у гексані (2.6 M; 94.0 mL) додають по краплинах при -15 °C. Після перемішування при такій самій температурі протягом 30 хвилин, (S)-гліцидил метил ефір (7.31 mL) додають по краплинах та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин. До реакційного розчину додають воду при 0 °C, із наступною екстракцією з 40 диетил ефіром. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну

речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (3.30 g).

[0306]

(2) Синтез (S)-3-(2,2-діетокси-етокси)-4-метокси-бут-1-ен

5 Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(1) (5.00 g) у N-метил-2-піролідоні (98.0 mL) охолоджують до 0 °C. Гідрид натрію (60%, 2.16 g) та бромоацетальдегід диетил ацетал (8.86 g) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, та перемішують суміш при 100 °C протягом двох годин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при 0 °C, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим бікарбонатом натрію та насичують водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (5.82 g).

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91-1.26 (m, 6H), 3.37 (s, 3H), 3.38-4.00 (m, 5H), 4.63-4.67 (m, 1H), 5.25-5.35 (m, 2H), 5.70-5.74 (m, 1H).

[0307]

(3) Синтез ((S)-1-метоксиметил-алілокси)-ацетальдегід оксиму

20 Мурашину кислоту (35.1 mL), гідроксиламін гідрохлорид (2.83 g) та ацетат натрію (4.46 g) додають до сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(2) (5.82 g), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Етил ацетат та насичений розчин хлориду натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.00 g).

25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.34-3.51 (m, 4H), 3.93-4.23 (m, 3H), 4.33-4.46 (m, 1H), 5.31-5.38 (m, 2H), 5.69-5.78 (m, 1H), 6.98 (t, J = 3.6 Hz, 0.5H), 7.53 (t, J = 4.8 Hz, 0.5H).

[0308]

(4) Синтез (3aR,4S)-4-метоксиметил-3a,4-дигідро-3H,6H-фуоро[3,4-c]ізоксазолу

30 Цільову сполуку (870 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(3) (2.00 g) відповідно до Приклад одержання 22-(2).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.38-3.55 (m, 4H), 3.41 (s, 3H), 3.97-4.13 (m, 2H), 4.48-4.58 (m, 2H).

[0309]

35 (5) Синтез (3aR,4S,6aS)-6a-(2-фторофеніл)-4-метоксиметилтетрагідрофуоро[3,4-c]ізоксазолу  
Цільову сполуку (940 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(4) (870 мг) відповідно до Приклад одержання 22-(3).

ESI-MS; m/z 254 [M<sup>+</sup> +H].

[0310]

40 (6) Синтез [(2S,3R,4S)-4-аміно-4-(2-фторофеніл)-2-метоксиметилтетрагідрофуран-3-іл]метанолу

Цільову сполуку (850 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(5) (940 мг) відповідно до Приклад одержання 22-(4).

ESI-MS; m/z 256 [M<sup>+</sup> +H].

45 [0311]

(7) Синтез 1-бензоїл-3-[(3S,4R,5S)-3-(2-фторофеніл)-4-гідроксиметил-5-метоксиметилтетрагідрофуран-3-іл]тіосечовини

Цільову сполуку (1.22 g) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(6) (850 мг) відповідно до Прикладу одержання 22-(5).

50 ESI-MS; m/z 441 [M<sup>+</sup> +Na].

[0312]

(8) Синтез (4aS,5S,7aS)-7a-(2-фторофеніл)-5-метоксиметил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

55 Піридин (0.66 mL) та трифторометансульфоновий ангідрид (0.983 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(7) (1.22 g) у дихлорометані (5.80 mL) при -78 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 10 хвилин. насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з дихлорометаном. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад фільтрують через силіка гель з використанням етил ацетату та гептану та концентрують під зниженим тиском. Розчин



метоксиду натрію (28% розчин у метанолі; 1.08 mL) у метанолі (7.00 mL) додають до осаду, із наступним нагріванням зі зворотним холодильником протягом 2.5 годин. Після охолодження реакційного розчину до кімнатної температури, розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (231 мг).

5 ESI-MS;  $m/z$  297 [ $M^+ + H$ ].

[0313]

(9) Синтез (4aS,5S,7aS)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метоксиметил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

10 Цільову сполуку (211 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(8) (231 мг) відповідно до Прикладу одержання 22-(8).

ESI-MS;  $m/z$  342 [ $M^+ + H$ ].

[0314]

(10) Синтез трет-бутил [(4aS,5S,7aS)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-метоксиметил-4,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

15 Цільову сполуку (144 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(9) (211 мг) відповідно до Прикладу одержання 22-(9).

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52 (s, 9H), 2.68-2.77 (m, 1H), 2.88-2.93 (m, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.44-3.62 (m, 2H), 3.97-3.99 (m, 1H), 4.46-4.52 (m, 2H), 7.14-7.17 (m, 1H), 8.21-8.30 (m, 2H).

[0315]

20 (11) трет-Бутил [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метоксиметил-4,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (86 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(10) (114 мг) відповідно до Приклад одержання 22-(10).

25  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.50 (s, 9H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.12-3.13 (m, 2H), 3.56 (s, 3H), 3.58-3.65 (m, 2H), 3.81-3.82 (m, 1H), 4.49-4.51 (m, 2H), 6.56-6.63 (m, 2H), 6.84-6.89 (m, 1H).

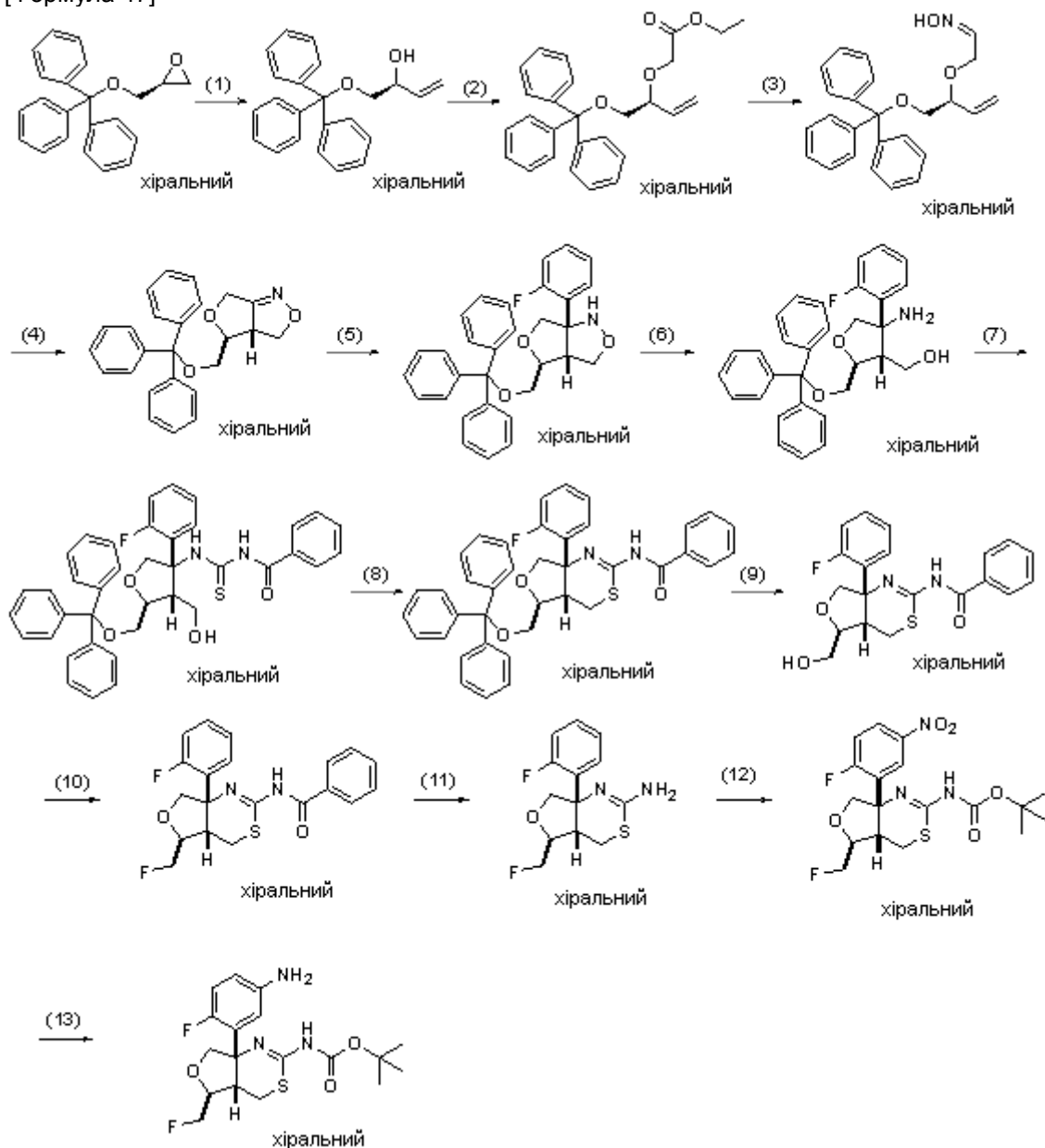
[0316]

Приклад одержання 25

Синтез трет-бутил [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-фторометил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

30

[Формула 47]



## (1) Синтез (S)-1-тритилоксибут-3-ен-2-ол

Розчин  $n\text{-BuLi}$  у гексані (2.6 M; 182 mL) додають по краплинах до розчину йодиду триметилсульфонію (96.8 g) у THF (800 mL) при  $-30\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Після перемішування при  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 20 хвилин, (S)-тритил гліцидил ефір (50.0 g) додають при такій самій температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До реакційного розчину додають воду, із наступною екстракцією з диетил ефіром. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (52.0 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.09-3.13 (m, 1H), 3.20-3.23 (m, 1H), 4.26-4.29 (m, 1H), 5.14-5.32 (m, 2H), 5.76-5.84 (m, 1H), 7.23-7.45 (m, 15H).

[0317]

## (2) Синтез етил ((S)-1-тритилоксиметилалілокси)ацетату

Гідрид натрію (60%, 6.18 g) та бромоетил ацетат (17.1 mL) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 25-(1) (25.5 g) у N-метил-2-піролідоні (210 mL) при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . Суміш перемішують при  $50\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом 18 годин та перемішують при  $100\text{ }^{\circ}\text{C}$  протягом однієї години. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину при  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ , із наступною екстракцією з диетил ефіром. Органічний шар сушать над безводним сульфатом

магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (15.5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.98-4.27 (m, 5H), 5.28-5.33 (m, 2H), 5.74-5.76 (m, 1H), 7.20-7.47 (m, 15H).

5 [0318]

(3) Синтез ((S)-1-третилоксиметилалілокси)ацетальдегід оксиму

Розчин діізобутилалюміній гідриду у толуолі (1.0 M; 55.2 mL) додають по краплинах до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 25-(2) (15.5 g) у дихлорометані (74.0 mL) при -78 °C. Суміш перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин.

10 Розчин 2 N хлористоводневої кислоти додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з дихлорометаном. Органічний шар промивають насиченим розчином бікарбонату натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Метанол (70.0 mL), ацетат натрію (6.04 g) та гідроксиламін гідрохлорид (3.84 g) додають до осаду при кімнатній температурі, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 15 хвилин. До реакційного розчину додають етил ацетат та воду, відокремлюють органічний шар та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (11.3 g).

15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.08-3.12 (m, 1H), 3.24-3.26 (m, 1H), 3.81-4.42 (m, 4H), 20 5.23-5.30 (m, 2H), 5.70-5.72 (m, 1H), 6.95-6.96 (m, 0.5H), 7.21-7.47 (m, 15H), 7.52-7.53 (m, 0.5H).

[0319]

(4) Синтез (3aR,4S)-4-третилоксиметил-3a,4-дигідро-3H,6H-фуоро[3,4-c]ізоксазолу

5% розчин гіпохлориту натрію (52.2 mL) додають по краплинах до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 25-(3) (11.3 g) у дихлорометані (100 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 30 хвилин. Розчин бісульфіту натрію додають до реакційного розчину при такій самій температурі. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.20 g).

30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.21-3.35 (m, 1H), 3.37-3.40 (m, 1H), 3.93-4.07 (m, 3H), 4.47-4.57 (m, 3H), 7.23-7.42 (m, 15H).

[0320]

(5) Синтез (3aR,4S,6aS)-6a-(2-фторофеніл)-4-третилоксиметилтетрагідрофуоро[3,4-c]ізоксазолу

35 Розчин n-бутиллітію у гексані (2.60 M; 10.4 mL) додають по краплинах до розчину, що містить 2-бромфторобензол (2.93 mL) у тетрагідрофурані/толуолі (10.8 mL/108 mL) у атмосфері азоту при -78 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Бор трифторид-диетил ефір комплекс (3.33 mL) та розчин, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 25-(4) (5.20 g) у толуолі (50 mL) додають по краплинах до реакційного розчину послідовно при такій самій температурі. Після перемішування при такій самій температурі протягом 40 хвилин, водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, із наступним нагріванням до кімнатної температури. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (6.23 g).

45 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.24-3.49 (m, 3H), 3.91-3.98 (m, 2H), 4.07-4.35 (m, 3H), 7.00-7.62 (m, 19H).

[0321]

50 (6) Синтез [(2S,3R,4S)-4-аміно-4-(2-фторофеніл)-2-третилоксиметил-тетрагідрофуран-3-іл]метанолу

Порошок цинку (8.44 g) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 25-(5) (6.22 g) у оцтовій кислоті (50.0 mL) при кімнатній температурі. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт та концентрують фільтрат. Етил ацетат та розчин бікарбонату натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (4.10 g).

60

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.63-2.65 (m, 1H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.92-3.97 (m, 2H), 4.15-4.26 (m, 1H), 4.37-4.41 (m, 1H), 7.00-7.52 (m, 19H).

[0322]

(7) Синтез 1-бензоїл-3-[(3S,4R,5S)-3-(2-фторофеніл)-4-гідроксиметил-5-тритилоксиметил-тетрагідрофуран-3-іл]тіосечовини

Бензоїл ізотіоціанат (1.37 mL) додають до розчину, що містить сполуку одержану у Прикладі одержання 25-(6) (4.10 g) у дихлорометані (16.0 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.32 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.19-3.36 (m, 3H), 3.79-4.05 (m, 3H), 4.57-4.58 (m, 2H), 7.03-7.89 (m, 24H), 8.89 (br, 1H).

[0323]

(8) Синтез N-[(4aS,5S,7aS)-7a-(2-фторофеніл)-5-тритилокси-4,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Піридин (2.01 mL) та трифторометансульфоновий ангідрид (2.25 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(7) (4.32 g) у дихлорометані (27.7 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 20 хвилин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з дихлорометаном. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.52 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.65-2.69 (m, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 3.32-3.47 (m, 3H), 4.08-4.10 (m, 1H), 4.55-4.58 (m, 2H), 7.11-7.52 (m, 22H), 8.15-8.17 (m, 2H).

[0324]

(9) Синтез N-[(4aS,5S,7aS)-7a-(2-фторофеніл)-5-гідроксиметил-4,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Мурашину кислоту (15.0 mL) та диетил ефір (15.0 mL) додають до сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(8) (3.52 g) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом восьми годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Мурашину кислоту (20 mL) додають при кімнатній температурі, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 15 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Розчин триетиламіну у метанолі (10%; 20.0 mL) додають при кімнатній температурі, із наступним нагріванням зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують. Етил ацетат та розсол додають, та відокремлюють органічний шар та висушують над безводним сульфатом магнію. Нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.72 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.80-2.84 (m, 1H), 3.25-3.29 (m, 1H), 3.40-3.44 (m, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.94-3.98 (m, 1H), 4.08-4.11 (m, 1H), 4.13-4.57 (m, 2H), 7.12-7.53 (m, 7H), 8.14-8.16 (m, 2H).

[0325]

(10) Синтез N-[(4aS,5S,7aS)-5-фторометил-7a-(2-фторофеніл)-4,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Триетиламін (3.52 mL), триетиламін тригідрофторид (1.37 mL) та перфторобутансульфоніл фторид (1.45 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(9) (1.62 g) у ацетонітрилі (16.2 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 20 хвилин. Реакційний розчин очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (920 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.81-2.85 (m, 1H), 3.28-3.31 (m, 1H), 3.41-3.43 (m, 1H), 4.05-4.07 (m, 1H), 4.55-4.74 (m, 4H), 7.12-7.54 (m, 7H), 8.12-8.14 (m, 2H).

[0326]

(11) Синтез (4aS,5S,7aS)-5-фторометил-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(10) (970 мг) та метоксид натрію (28% розчин у метанолі; 0.965 mL) у метанолі (6.43 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом 14 годин. Після охолодження реакційного розчину до кімнатної температури, розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (310 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.76-2.80 (m, 1H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.47-4.63 (m, 4H), 7.00-7.16 (m, 2H), 7.27-7.44 (m, 2H).

[0327]

(12) Синтез трет-бутил [(4aS,5S,7aS)-5-фторометил-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Димлячу азотну кислоту (55  $\mu$ L) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(11) (310 мг) у концентрованій сірчаній кислоті (5.53 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 10 хвилин та потім наливають у крижану воду. Реакційну суміш нейтралізують 5 N розчин гідроксиду натрію. Суміш екстрагують з етил ацетатом двічі. Органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та осад розчиняють у дихлорометані (5.40 mL). Триетиламін (0.602 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (471 мг) додають до розчину. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском, та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (419 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.56 (s, 9H), 2.70-2.74 (m, 1H), 2.96-2.99 (m, 1H), 3.18-3.19 (m, 1H), 3.84-3.85 (m, 1H), 4.47-4.70 (m, 4H), 7.22-7.24 (m, 1H), 8.20-8.31 (m, 2H).

[0328]

(13) Синтез трет-бутил [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-фторометил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Насичений розчин хлориду амонію (1.0 mL) та залізний порошок (436 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(12) (419 мг) у етанолі (10 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин та потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт. Етил ацетат та воду додають до фільтрату, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та нерозчинну речовину видаляють фільтрацією. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (291 мг).

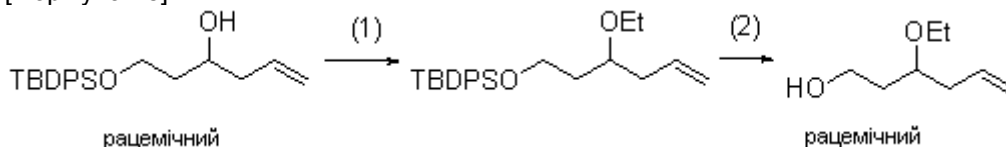
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.51 (s, 9H), 3.10-3.21 (m, 2H), 3.62 (br, 1H), 3.85-3.86 (m, 1H), 4.15-4.66 (m, 4H), 6.56-6.62 (m, 2H), 6.85-6.92 (m, 1H).

[0329]

Приклад одержання 26

Синтез 3-етокси-5-гексен-1-олу

[Формула 48]



(1) Синтез трет-бутил-(3-етокси-5-гексенилокси)дифенілсилану

Розчин 1-(трет-бутил-дифенілсиланілокси)-5-гексен-3-олу (Tetrahedron, 57, 4023-4034 (2001)) (5.0 g) та етил йодид (2.03 mL) у THF (10 mL) додають по краплинах до суспензії гідриду натрію (60%, 1.85 g) у THF (40 mL) при 50 °C протягом 10 хвилин. Реакційний розчин перемішують при 50 °C протягом однієї години. Етил йодид (6.0 mL) додають до розчину при 50 °C, та перемішують суміш при 60 °C протягом 1.5 годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та наливають у крижану воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.1 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.05 (s, 9H), 1.14 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.66-1.80 (m, 2H), 2.22-2.30 (m, 2H), 3.36-3.86 (m, 5H), 5.00-5.10 (m, 2H), 5.74-5.88 (m, 1H), 7.30-7.46 (m, 6H), 7.60-7.74 (m, 4H).

[0330]

(2) Синтез 3-етокси-5-гексен-1-олу

Тетрабутиламоній фторид (1 M розчин у THF, 13 mL) додають до розчину трет-бутил-(3-етокси-5-гексенилокси)дифенілсилану (4.1 g) у THF (40 mL) при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням протягом однієї години. Реакційний розчин концентрують. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.1 g).

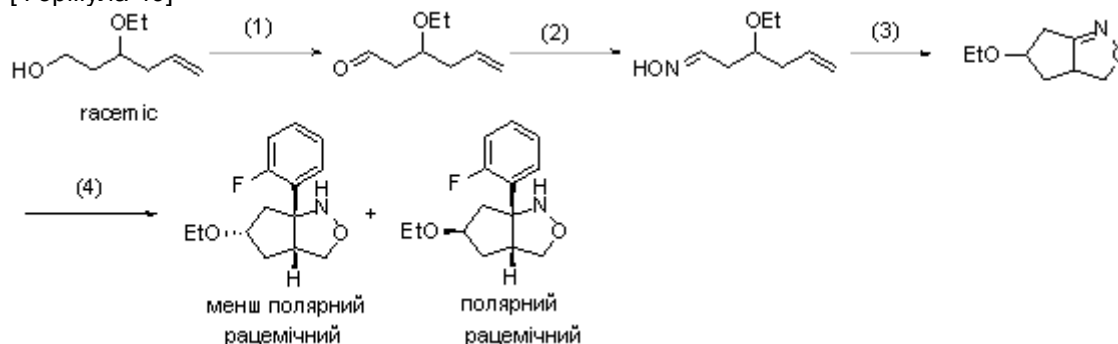
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.20 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.68-1.82 (m, 2H), 2.22-2.44 (m, 2H), 2.70 (s, 1H), 3.36-3.88 (m, 5H), 5.00-5.16 (m, 2H), 5.70-5.90 (m, 1H).

[0331]

Приклад одержання 27

Синтез (3aR\*,5S\*,6aS\*)-5-етокси-6а-(2-фторофеніл)гексагідроциклопента[с]ізоксазол та (3aR\*,5R\*,6aS\*)-5-етокси-6а-(2-фторофеніл)гексагідроциклопента[с]ізоксазолу

5 [Формула 49]



Менш полярну цільову сполуку та більш полярну цільову сполуку одержують шляхом обробки 3-етокси-5-гексен-1-олу відповідно до способу з Прикладу одержання 10-(1) до (4).

10 Менш полярна цільова сполука ((3aR\*,5S\*,6aS\*)-5-етокси-6а-(2-фторофеніл)гексагідроциклопента[с]ізоксазол)  
ESI-MS; m/z 252 [M<sup>+</sup>+H].

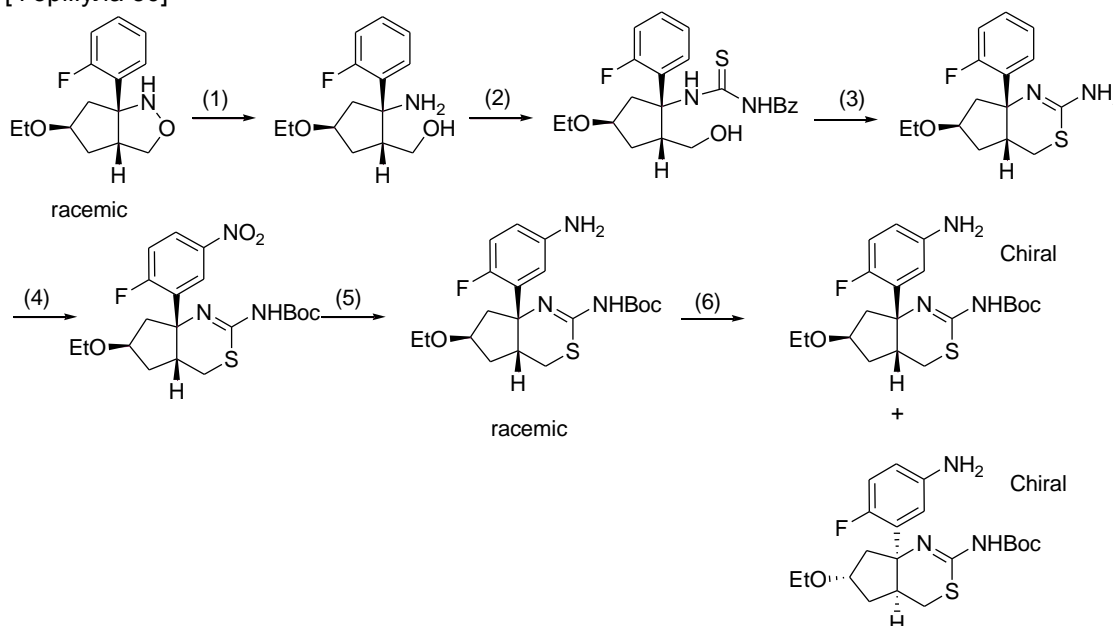
Більш полярна цільова сполука ((3aR\*,5R\*,6aS\*)-5-етокси-6а-(2-фторофеніл)гексагідроциклопента[с]ізоксазол)  
ESI-MS; m/z 252 [M<sup>+</sup>+H].

15 [0332]

Приклад одержання 28

Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7а-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-етокси-4,4а,5,6,7,7а-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомер та (-)-ізомеру)

[Формула 50]



(1) Синтез [(1R\*,2S\*,4R\*)-2-аміно-4-етокси-2-(2-фторофеніл)циклопентил]метанолу

20 Цинк (3.68 g) додають до розчину (3aR\*,5R\*,6aS\*)-5-етокси-6а-(2-фторофеніл)гексагідроциклопента[с]ізоксазолу (540 мг) у оцтовій кислоті (15 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та цинк видаляють шляхом  
25 фільтрації. Фільтрат екстрагують з етил ацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (540 мг).

ESI-MS; m/z 254 [M<sup>+</sup>+H].

30

[0333]

(2)

Синтез

N-(((1S\*,2R\*,4R\*)-4-етокси-1-(2-фторофеніл)-2-

(гідроксиметил)циклопентил]аміно)карбонотіоїл)бензаміду

Бензоїл ізотіоціанат (0.345 mL) додають до розчину аміну синтезованого на попередньому етапі (540 мг) у дихлорометані (9 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (180 мг).

ESI-MS; m/z 439 [M<sup>+</sup>+Na].

[0334]

(3)

Синтез

(4aR\*,6S\*,7aS\*)-6-етокси-7a-(2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-

гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

Розчин тіосечовини одержаний на попередньому етапі (180 мг) у метанолі (20 mL)-концентрованої хлористоводневої кислоти (0.7 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та потім наливають у охолоджений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи циклізовану сполуку (94 мг). DBU (0.2 mL) додають до розчину of циклізованої сполуки у метанолі (10 mL), із наступним нагріванням зі зворотним холодильником протягом чотирьох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (69 мг).

ESI-MS; m/z 295 [M<sup>+</sup>+H].

[0335]

(4)-(6)

Синтез трет-бутил

[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-етокси-4,4a,5,6,7,7a-

гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомеру та (-)-ізомеру)

Цільову (-)-сполуку одержують шляхом обробки циклізованої сполуки одержаної на попередньому етапі відповідно до способу з Етапів від (4) до (5) Прикладу одержання 12. Оптичне розділення виконують з використанням CHIRALPAK<sup>TM</sup> ADH, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 10 mL/min). Компоненти, що мають час затримки від 7 до 10 хвилин збирають одержуючи цільовий (+)-ізомер. Компоненти, що мають час затримки від 16 до 19 хвилин збирають одержуючи цільовий (-)-ізомер. (-)-ізомер використовують протягом синтезу хіральної сполуки у Прикладі.

Характеристики (-)-ізомеру такі як зазначено вище.

обертання площини поляризації світла (-)

ESI-MS; m/z 410 [M<sup>+</sup>+H].

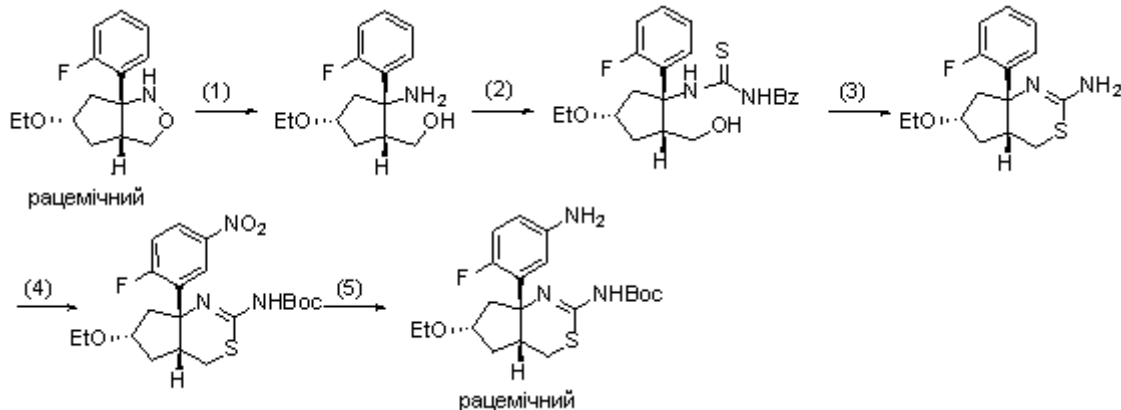
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 1.90-2.05 (m, 1H), 2.25-2.45 (m, 2H), 2.60-2.75 (m, 2H), 3.03 (dd, J = 3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.46 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.62 (brs, 2H), 4.10-4.20 (m, 1H), 6.51-6.58 (m, 2H), 6.86 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H).

[0336]

Приклад одержання 29

Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-етокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 51]



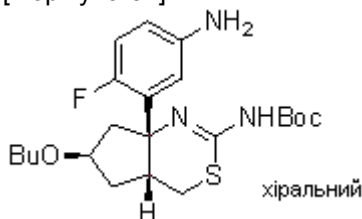
Цільову сполуку одержують шляхом обробки (3aR\*,5S\*,6aS\*)-5-етокси-6a-(2-фторофеніл)гексагідроциклопента[с]ізоксазолу одержаного у Прикладі одержання 27 відповідно до способу з Прикладу одержання 28-(1) to (3) та Прикладу одержання від 11-(4) до (5).

ESI-MS;  $m/z$  410 [ $M^+ + H$ ].

[0337]

Приклад одержання 30

- Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-бутокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату  
5 [Формула 52]



Цільову сполуку одержують шляхом обробки 1-(трет-бутил-дифенілсиланілокси)-5-гексен-3-олу та йодобутану відповідно до способу Прикладів одержання від 26 по 29.

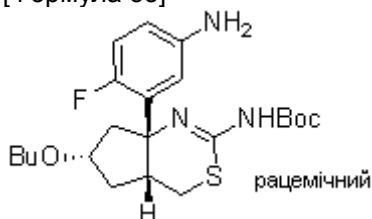
- 10  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.92 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.32-1.42 (m, 2H), 1.52 (s, 9H), 1.48-1.60 (m, 2H), 1.85-2.05 (m, 1H), 2.20-2.45 (m, 2H), 2.55-2.75 (m, 2H), 3.03 (d,  $J = 13.2$  Hz, 1H), 3.20-3.45 (m, 3H), 3.62 (s, 2H), 4.05-4.20 (m, 1H), 6.50-6.60 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H).

ESI-MS  $m/z$  438 [ $M^+ + H$ ]

[0338]

- 15 Приклад одержання 31

Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-бутокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату  
[Формула 53]



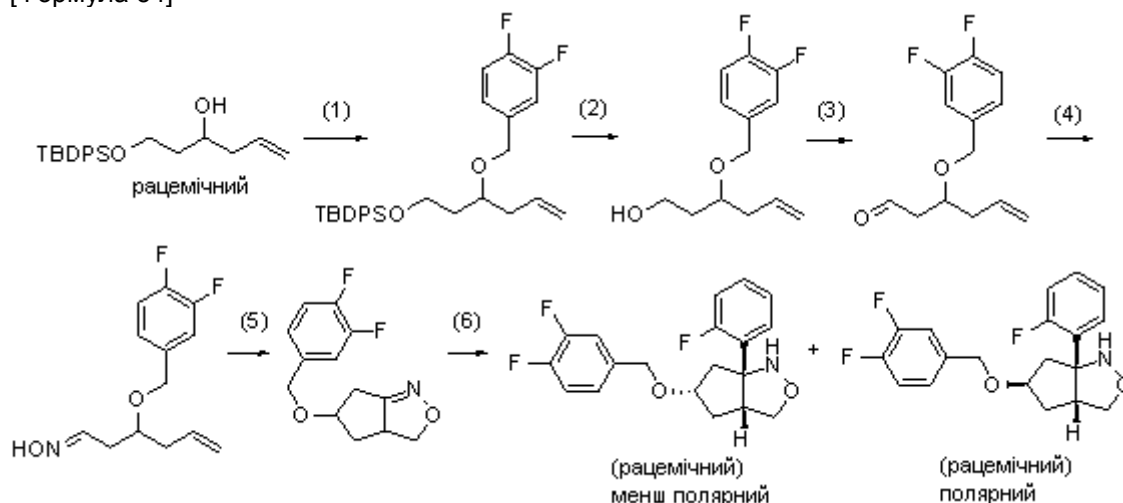
Цільову сполуку одержують шляхом обробки 1-(трет-бутил-дифенілсиланілокси)-5-гексен-3-олу та йодобутану відповідно до способу Прикладів одержання від 26 до 29.

ESI-MS  $m/z$  438 [ $M^+ + H$ ]

[0339]

Приклад одержання 32

- 25 Синтез (3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-(3,4-дифторобензил)окси-гексагідроциклопента[с]ізоксазол та (3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-(3,4-дифторобензил)окси-гексагідроциклопента[с]ізоксазолу  
[Формула 54]



- 30 Цільову сполуку одержують шляхом обробки 1-(трет-бутил-дифенілсиланілокси)-5-гексен-3-олу та 3,4-дифторобензил броміду відповідно до способу з Прикладу одержання від 26-(1) до (2) та Прикладу одержання від 10-(1) до (4).



Менш полярна цільова сполука ((3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-(3,4-дифторобензил)окси-гексагідроциклопента[с]ізоксазол);

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00-2.20 (m, 2H), 2.20-2.40 (m, 2H), 3.02 (brs, 1H), 3.31 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 3.73 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.30 (s, 1H), 4.30-4.55 (m, 2H), 4.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 6.90-8.00 (m, 7H).

Більш полярна цільова сполука ((3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-(3,4-дифторобензил)окси-гексагідроциклопента[с]ізоксазол);

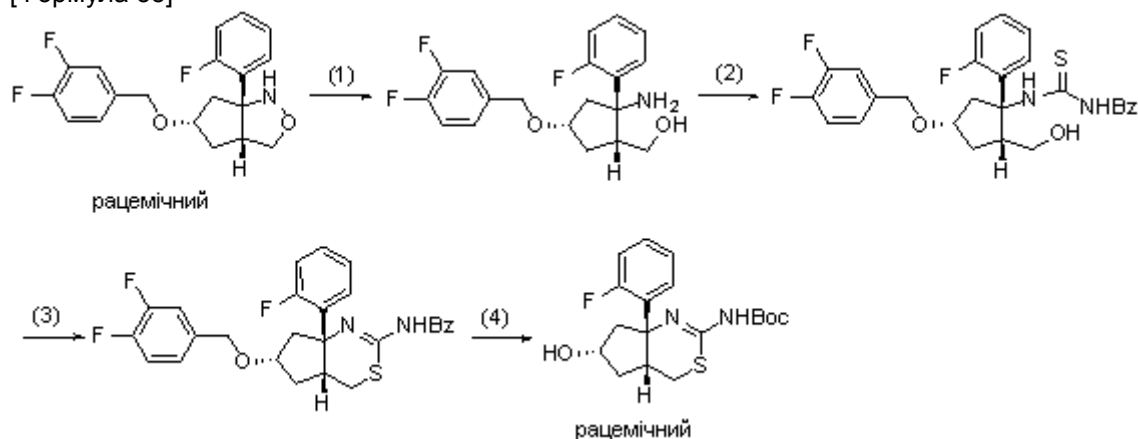
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00-2.28 (m, 2H), 2.32 (dd, J = 8.8, 13.6 Hz, 1H), 2.41 (dd, J = 5.6, 13.6 Hz, 1H), 3.30-3.45 (m, 1H), 3.73 (brs, 1H), 4.13 (brs, 1H), 4.25-4.40 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 6.94-7.32 (m, 6H), 7.56-7.66 (m, 1H).

[0340]

Приклад одержання 33

Синтез трет-бутил [(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 55]



(1) Синтез

[(1R\*,2S\*,4S\*)-2-аміно-2-(2-фторофеніл)-4-(3,4-дифторобензилокси)циклопентил]метанолу

Цинк (3.0 g) додають до розчину (3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-(3,4-дифторобензилокси)-гексагідроциклопента[с]ізоксазолу (620 мг) у оцтовій кислоті (25 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин. Насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетату додають до реакційного розчину, та цинк видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат екстрагують з етил ацетатом. Екстракт сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (630 мг).

ESI-MS; m/z 352 [M<sup>+</sup>+H].

[0341]

(2) Синтез

N-(((1S\*,2R\*,4S\*)-1-(2-фторофеніл)-2-(гідроксиметил)-4-(3,4-дифторобензилокси)циклопентил)аміно)карбонотіоїл)бензаміду

Бензоїл ізотіоціанат (0.362 mL) додають до розчину аміну синтезованого на попередньому етапі (630 мг) у дихлорометані (20 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (550 мг).

ESI-MS; m/z 537 [M<sup>+</sup>+Na].

[0342]

(3) Синтез N-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-(3,4-дифторобензилокси)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)бензаміду

Концентровану хлористоводневу кислоту (1.7 mL) додають до розчину тіосечовини синтезованої на попередньому етапі (550 мг) у метанолі (50 mL), та суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись та потім наливають у охолоджений на кризі розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (480 мг).

ESI-MS; m/z 497 [M<sup>+</sup>+H].

[0343]

(4) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Розчин сполуки аміду одержаної на попередньому етапі (135 мг) у концентрованій хлористоводневій кислоті (20 mL) нагрівають зі зворотним холодильником протягом чотирьох годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та наливають у охолоджений на кризі розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад розчиняють у THF (3.3 mL). Триетиламін (0.0525 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (49.3 мг) додають та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (64 мг).

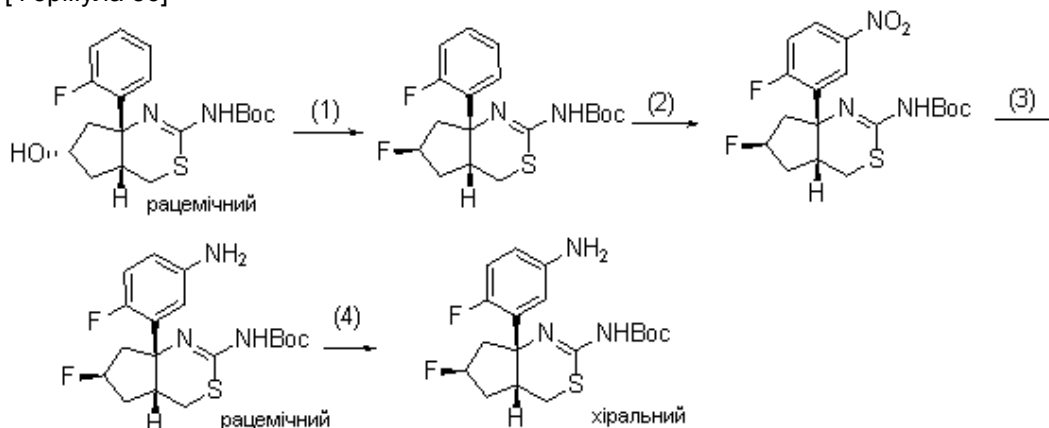
ESI-MS; m/z 367 [M<sup>+</sup>+H].

[0344]

Приклад одержання 34

Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомер та (-)-ізомеру)

[Формула 56]



(1) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-фторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Біс(2-метоксиетил)сірчаній трифторид (0.0564 mL) додають до розчину трет-бутил [(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату (51 мг) у дихлорометані (2 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 1.5 годин. До реакційного розчину додають воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Цільову сполуку (51 мг) одержують шляхом видалення сушильного агенту та концентрації під зниженим тиском.

ESI-MS; m/z 369 [M<sup>+</sup>+H].

[0345]

(2) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-фторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

TFA (1.0 mL) додають до розчину трет-бутил ефіру, що одержаний на попередньому етапі (51 мг), у дихлорометані (2.0 mL) при кімнатній температурі, та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у охолоджений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється, із наступною концентрацією під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи сполуку аміну (34 мг). Димлячу азотну кислоту (4.48 μL) додають до розчину сполуки аміну (34 мг) у концентрованій сірчаній кислоті (1.5 mL) при 0 °C, та перемішують суміш при 0 °C протягом 30 хвилин. Реакційний розчин наливають у 5 N розчин гідроксиду натрію-крижаної води, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним

сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Триетиламін (44.2  $\mu$ L) та ді-трет-бутил дикарбонат (41.6 мг) додають до розчину одержаного сирого продукту у THF (5 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (27 мг).

ESI-MS;  $m/z$  414 [ $M^+ + H$ ].

[0346]

(3) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Розчин нітро сполуки одержаної на попередньому етапі (27 мг) та заліза (60 мг) у етанолі (1.25 mL) та насичений розчин хлориду амонію (0.1 mL) перемішують при 87 °C протягом 30 хвилин. Після повернення реакційного розчину до кімнатної температури, залізо видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат наливають у воду-етил ацетат, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (23 мг).

ESI-MS;  $m/z$  384 [ $M^+ + H$ ].

[0347]

(4) Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат ((+)-ізомеру та (-)-ізомеру)

Трет-Бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат (46 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ ADH, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 10 mL/min). Одержують 15 mg компонентів, що мають час затримки від 15 до 20 хвилин. Також одержують 11 mg компонентів, що мають час затримки від 28 до 33 хвилин.

Сполука одержана з компонентів, що мають час затримки від 28 до 33 хвилин використовують протягом синтезу хіральної сполуки у Прикладі.

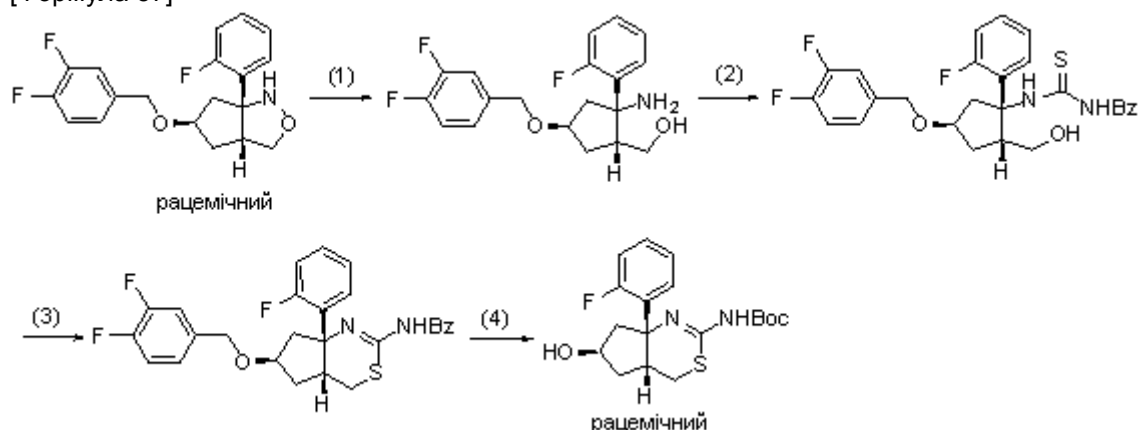
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.51 (s, 9H), 2.10-2.30 (m, 1H), 2.30-2.55 (m, 2H), 2.73 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 2.92 (dd,  $J$  = 14.4, 32.4 Hz, 1H), 3.05 (d,  $J$  = 13.2 Hz, 1H), 3.33 (brs, 1H), 3.63 (brs, 2H), 5.02-5.45 (m, 1H), 6.45-6.60 (m, 2H), 6.80-6.95 (m, 1H).

[0348]

Приклад одержання 35

Синтез трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 57]



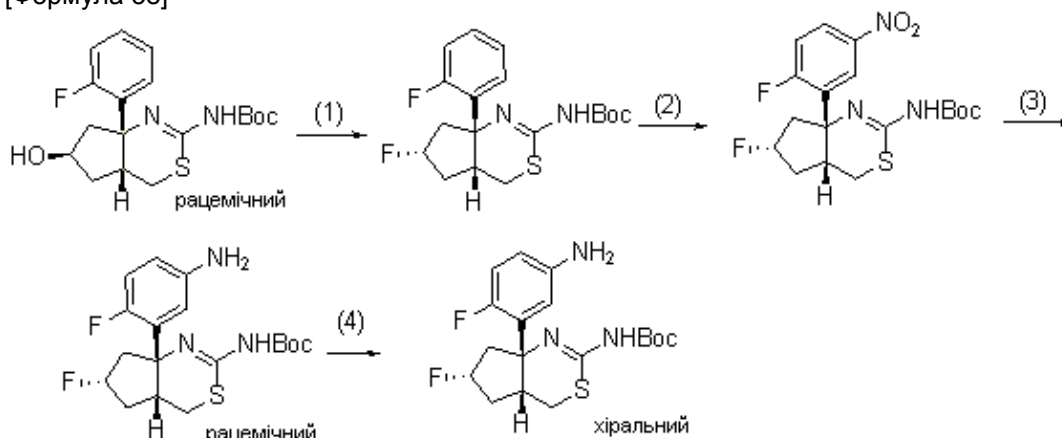
Цільову сполуку одержують шляхом обробки (3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(2-фторофеніл)-5-(3,4-дифторобензилокси)-гексагідроциклопента[c]ізоксазолу відповідно до способу з Прикладу одержання 33.

ESI-MS;  $m/z$  367 [ $M^+ + H$ ].

[0349]

Приклад одержання 36

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату  
[Формула 58]



Цільову сполуку одержують шляхом обробки трет-бутил [(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату відповідно до способу з Прикладу одержання 34. Оптичне розділення виконують з використанням CHIRALPAK™ ADH, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 10 mL/min). Компоненти, що мають час затримки від 18 до 23 хвилин збирають одержуючи цільовий (-)-ізомер.

Характеристики (-)-ізомеру такі як зазначено вище.

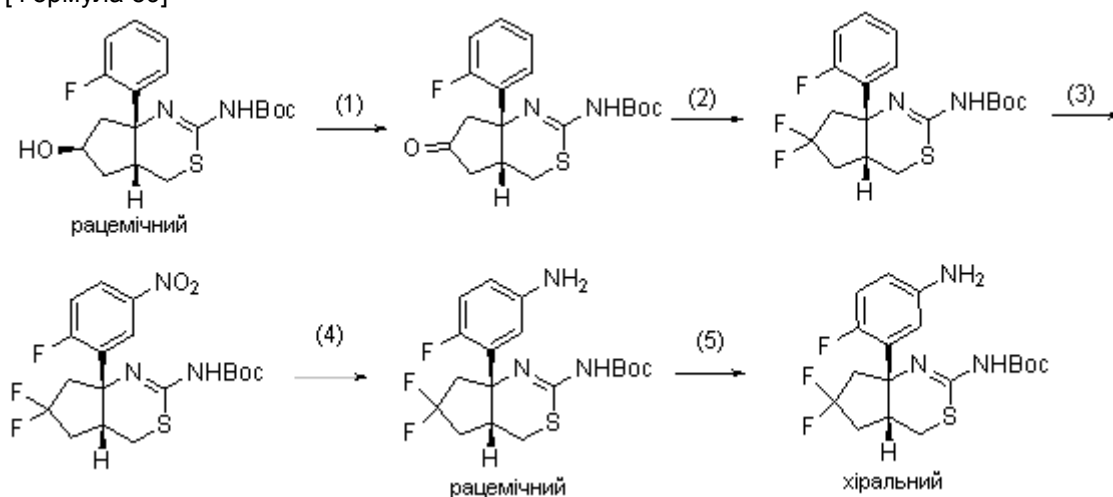
обертання площини поляризації світла (-)

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 2.10-2.60 (m, 3H), 2.70 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.75-3.10 (m, 3H), 3.64 (brs, 2H), 5.20-5.50 (m, 1H), 6.45-6.65 (m, 2H), 6.75-6.90 (m, 1H).

[0350]

Приклад одержання 37

Синтез трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6,6-дифторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату  
[Формула 59]



(1) Синтез трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-6-он-2-іл]карбамату

Диметил сульфоксид (0.014 mL) додають по краплинах до розчину оксаліл хлориду (0.0169 mL) у дихлорометані (5 mL) при -55 °C, та перемішують суміш при -70 °C протягом 10 хвилин. Розчин спирту одержаний у Прикладі одержання 33 (48 мг) у дихлорометані (5 mL) додають по краплинах до розчину при -60 °C, та перемішують суміш при -60 °C протягом 15 хвилин. Триетиламін (0.128 mL) додають по краплинах до розчину при -60 °C, та реакційний розчин перемішують при -60 °C до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Реакційний розчин наливають у воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (28 мг).

ESI-MS;  $m/z$  365 [ $M^+ + H$ ].

[0351]

(2) Синтез трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6,6-дифторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Біс(2-метоксиетил)аміно]сірчаний трифторид (1.42 mL) додають до розчину сполуки кетону одержаної на попередньому етапі (281 мг) у дихлорометані (3 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. До реакційного розчину додають крижану воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється, із наступною концентрацією під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (50 мг).

ESI-MS;  $m/z$  387 [ $M^+ + H$ ].

[0352]

(3)-(5) Синтез трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6,6-дифторо-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку одержують шляхом обробки дифторо сполуки одержаної у Прикладі одержання 37-(2) відповідно до способу з Прикладу одержання від 34-(2) до (4). Оптичне розділення виконують з використанням CHIRALPAK™ ADH, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 10 mL/min).

Сполуку одержану з компонентів, що мають час затримки від 18.5 до 21 хвилин використовують протягом синтезу хіральної сполуки у Прикладі.

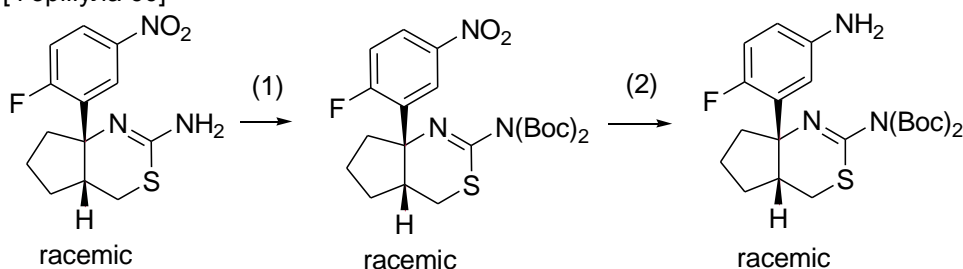
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52 (s, 9H), 2.30-2.76 (m, 4H), 2.98 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.10-3.30 (m, 2H), 3.63 (brs, 2H), 6.50 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 6.53-6.63 (m, 1H), 6.87 (dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 1H).

[0353]

Приклад одержання 38

Синтез ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату

[Формула 60]



(1) Синтез ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату

N,N-Диметиламінопіридин (721 мг) та ді-трет-бутил дикарбонат (1.03 g) додають до розчину [(4aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну, що одержаний у Прикладі одержання 3-(6) (350 мг), у дихлорометані (10 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин наливають у воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється, із наступною концентрацією під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (580 мг).

ESI-MS;  $m/z$  496 [ $M^+ + H$ ].

[0354]

(2) Синтез ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату

Розчин сполуки дііміду, що одержана на попередньому етапі (630 мг), та заліза (945 мг) у етанолі (10 mL) та насичений розчин хлориду амонію (1 mL) перемішують при 87 °C протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційного розчину до кімнатної температури, реакційний розчин наливають у етил ацетат та нерозчинна речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (380 мг).

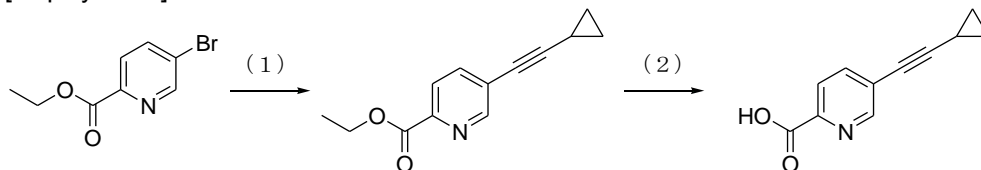
ESI-MS;  $m/z$  466 [ $M^+ + H$ ].

[0355]

Приклад одержання 39

Синтез 5-циклопропилетинил-піридин-2-карбонова кислота

[Формула 61]



5

(1) Синтез етил 5-циклопропилетинил-піридин-2-карбоксилату

Циклопропилацетилен (73.7  $\mu\text{L}$ ), мідь йодид (3.16 мг) та тетракіс (трифенілфосфін)паладій (9.59 мг) додають до розчину етил 5-бромопіридин-2-карбоксилату (95.5 мг) у діізопропіламіні (2 mL) при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 17 годин та п'яти хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з

10

NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (19.4 мг).  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.86-0.90 (m, 2H), 0.91-0.97 (m, 2H), 1.44 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 1.47-1.54 (m, 1H), 4.47 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.77 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 8.04 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 8.70 (dd,  $J = 2.0, 0.8$  Hz, 1H).

15

[0356]

(2) Синтез 5-циклопропилетинил-піридин-2-карбонової кислоти

5 М розчин гідроксиду натрію (36.6  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (19.4 мг) у етанолі (500  $\mu\text{L}$ ), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 40 хвилин. 5 М хлористоводневу кислоту (36.6  $\mu\text{L}$ ) додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та сушильний агент відфільтровують. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (18.7 мг).

20

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.87-0.92 (m, 2H), 0.94-1.00 (m, 2H), 1.48-1.55 (m, 1H), 7.86 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 8.0, 1.1$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 2.0, 1.1$  Hz, 1H).

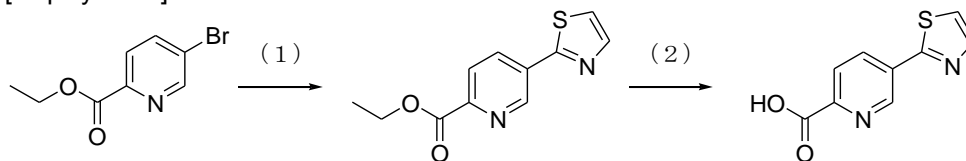
25

[0357]

Приклад одержання 40

Синтез 5-тіазол-2-іл-піридин-2-карбонової кислоти

[Формула 62]



30

(1) Синтез етил 5-тіазол-2-іл-піридин-2-карбоксилату

2-Трибутилстанілтїазол (325 мг) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (25 мг) додають до розчину етил 5-бромопіридин-2-карбоксилату (100 мг) у 1,4-діоксані (2 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 100 °C протягом восьми годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи цільову

35

сполуку (10 мг).  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.47 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H), 4.52 (q,  $J = 7.2$ , 2H), 7.50 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 7.99 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz, 1H), 8.39 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H), 9.31 (dd,  $J = 0.8, 2.2$  Hz, 1H).

[0358]

40

(2) Синтез 5-тіазол-2-іл-піридин-2-карбонової кислоти

5 М розчин гідроксиду натрію (17.1  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (10 мг) у етанолі (250  $\mu\text{L}$ ) при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням протягом 35 хвилин. 5 М хлористоводневу кислоту (17.1  $\mu\text{L}$ ) додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та сушильний агент відфільтровують. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (8.6 мг).

45

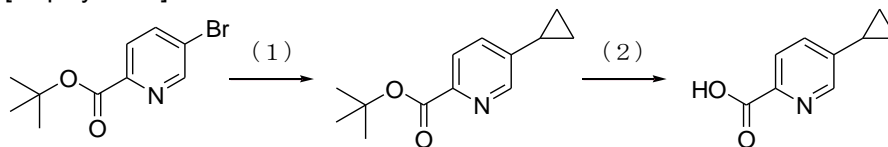
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 7.54 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.02 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.46-8.51 (m, 1H), 9.22-9.24 (m, 1H).

[0359]

Приклад одержання 41

Синтез 5-циклопропил-піридин-2-карбонової кислоти

[Формула 63]



5

(1) Синтез трет-бутил 5-циклопропил-піридин-2-карбоксилату

Циклопропилборну кислоту (43.2 мг), трициклогексилфосфін (10.9 мг), паладій ацетат (4.34 мг) та фосфат калію (288 мг) додають до змішаного розчину трет-бутил 5-бромопіридин-2-карбоксилату (100 мг) у толуолі (2 mL) та воді (100  $\mu$ L), та перемішують суміш при 100 °C протягом дев'яти годин та 30 хвилин. Після повернення до кімнатної температури, до реакційного розчину додають воду. Після екстракції з етил ацетатом, органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (11.6 мг).

10

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.76-0.82 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H), 1.63 (s, 9H), 1.91-2.00 (m, 1H), 7.36 (dd,  $J = 8.4, 2.4$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.51 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H).

15

[0360]

(2) Синтез 5-циклопропил-піридин-2-карбонової кислоти

Змішаний розчин сполуки одержаної на попередньому етапі (11.6 мг) у трифторооцтовій кислоті (333  $\mu$ L) та дихлорометані (666  $\mu$ L) залишають відстоюватись при кімнатній температурі протягом двох годин та 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (16.6 мг).

20

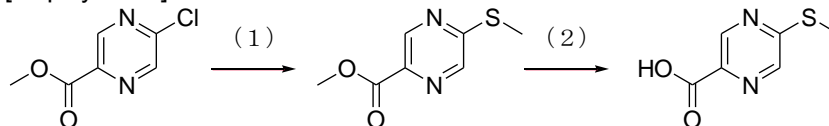
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.95-1.03 (m, 2H), 1.31-1.41 (m, 2H), 2.08-2.20 (m, 1H), 7.94 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.33 (brd,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.65 (brs, 1H).

[0361]

Приклад одержання 42

Синтез 5-метилсульфанил-піразин-2-карбонової кислоти

[Формула 64]



(1) Синтез метил 5-метилсульфанил-піразин-2-карбоксилату

Натрій метантіолат (44.6 мг) додають до розчину метил 5-хлоропіразин-2-карбоксилату (87 мг) у гексаметилфосфористому триаміді (1 mL) при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням протягом 13 годин та 30 хвилин. До реакційного розчину додають воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (6.8 мг).

30

35

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.63 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 8.53 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

[0362]

(2) Синтез 5-метилсульфанил-піразин-2-карбонової кислоти

Калій триметилсіланолат (6.15 мг) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (6.8 мг) у тетрагідрофурані (500  $\mu$ L) при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням протягом однієї години. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та водний шар відокремлюють. 1 M хлористоводневу кислоту додають до водного шару, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та сушильний агент відфільтровують. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (6.6 мг).

40

45

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.67 (s, 3H), 8.49 (brs, 1H), 9.17 (brs, 1H).

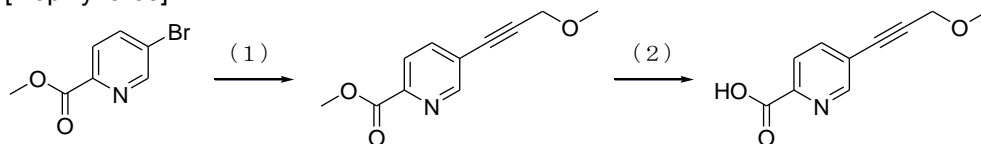


[0363]

Приклад одержання 43

Синтез 5-(3-метокси-пропин-1-іл)-піридин-2-карбонової кислоти

[Формула 65]



5

(1) Синтез метил 5-(3-метокси-пропин-1-іл)-піридин-2-карбоксилату

Біс(трифенілфосфін)паладій (II) хлорид (82.4 мг), мідь йодид (22.3 мг), метил пропаргіл ефір (828  $\mu$ L) та триетиламін (1.9 mL) додають до розчину метил 5-бromo-піридин-2-карбоксилату (423 мг) у тетрагідрофурани (10.6 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 19 годин та 50 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та воду додають до осаду. Після екстракції з етил ацетатом, органічний шар промивають розсолем та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (88.1 мг).

10

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.47 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 7.88 (dd,  $J = 8.0, 2.0$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 8.78 (dd,  $J = 2.0, 0.8$  Hz, 1H).

15

[0364]

(2) Синтез 5-(3-метокси-пропин-1-іл)-піридин-2-карбонової кислоти

Калій триметилсілілсіланолат (26.9 мг) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (33 мг) у тетрагідрофурани (1 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом однієї години та 20 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Воду та диетил ефір додають до осаду, та водний шар відокремлюють. 1 M хлористоводневої кислоти додають до водного шару, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та сушильний агент відфільтровують. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (25.4 мг).

25

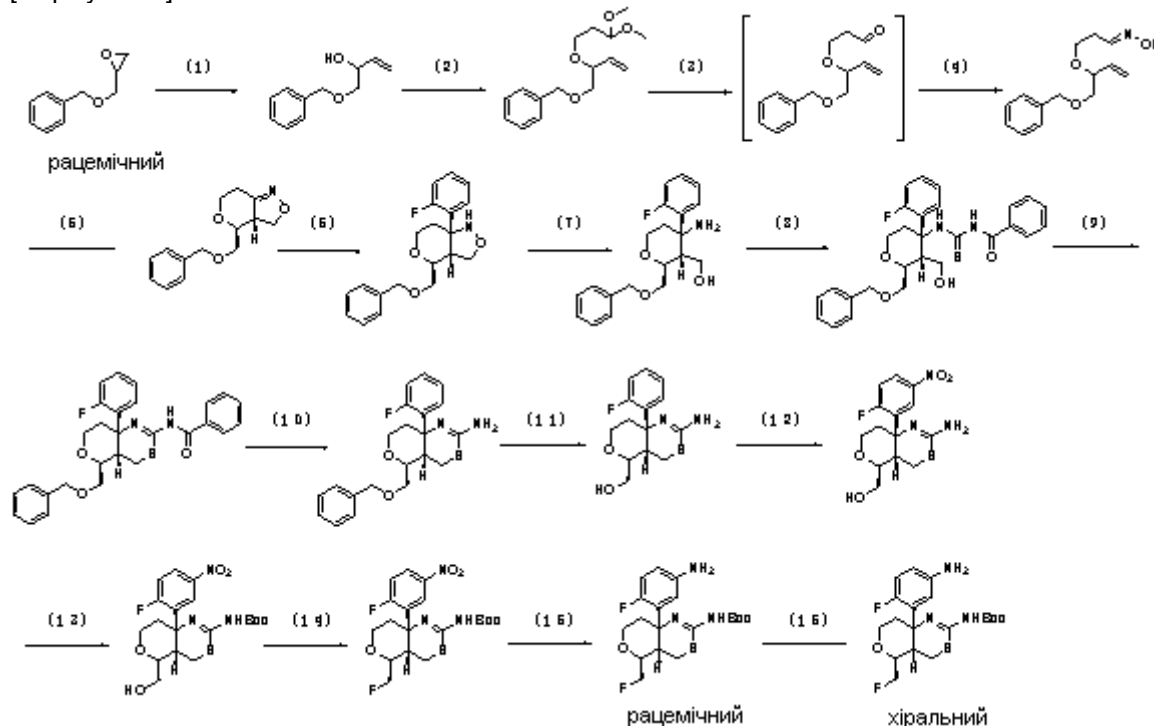
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.48 (s, 3H), 4.37 (s, 2H), 7.97 (dd,  $J = 8.0, 1.8$  Hz, 1H), 8.19 (dd,  $J = 8.0, 0.8$  Hz, 1H), 8.66 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H).

[0365]

Приклад одержання 44

Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-фторометил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

[Формула 66]



(1) Синтез 1-бензилокси-3-бутен-2-олу



2.64 М розчин n-бутиллітію у гексані (35.7 mL) додають до розчину йодиду триметилсульфонію (19.9 g) у тетрагідрофурані (300 mL) при -25 °C. Суміш перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин. Бензил гліцидил ефір (5.00 mL) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, та потім суміш нагрівають до кімнатної температури протягом двох годин та 50 хвилин. До реакційного розчину додають воду, із наступною екстракцією з диетил ефіром. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент відфільтровують та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (6.98 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.38 (dd, J = 9.6, 8.0 Hz, 1H), 3.55 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H), 4.32-4.40 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 5.18-5.23 (m, 1H), 5.33-5.40 (m, 1H), 5.79-5.89 (m, 1H), 7.28-7.40 (m, 5H).

[0366]

У даному Прикладі одержання від 44-(2) до (8), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання від 22-(1) до (5). Однак, 3-бромпропіональдегід диметил ацетал використовують замість бромоацетальдегід диетил ацеталу.

[0367]

У даному Прикладі одержання від 44-(9) до (11), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання від 19-(8) до (10).

[0368]

(12) Синтез [(4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-8а-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4а,7,8,8а-тетрагідро-4Н,5Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-5-іл]метанолу

Димлячу азотну кислоту (121 μL) додають до змішаного розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (720 мг) у трифторооцтовій кислоті (12 mL) та сірчаній кислоті (6 mL) при 0 °C, із наступним перемішуванням протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у кригу та 2 М розчин гідроксиду натрію додають при 0 °C. Після екстракції з етил ацетатом, органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент відфільтровують та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (908 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.68-1.77 (m, 1H), 2.56-2.67 (m, 1H), 2.73-2.79 (m, 2H), 2.90-3.00 (m, 1H), 3.67-3.75 (m, 1H), 3.77-3.92 (m, 3H), 3.93-4.00 (m, 1H), 7.19-7.26 (m, 1H), 8.16-8.22 (m, 1H), 8.24-8.28 (m, 1H).

[0369]

(13) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5S\*,8aS\*)-8а-(2-фторо-5-нітрофеніл)-5-гідроксиметил-4а,7,8,8а-тетрагідро-4Н,5Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Ді-трет-бутил дикарбонат (1.16 g) та триетиламін (1.48 mL) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (908 мг) у тетрагідрофурані (30 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом п'яти годин та 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (454 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.63-1.71 (m, 1H), 2.55-2.77 (m, 3H), 2.97-3.08 (m, 1H), 3.67-4.02 (m, 5H), 7.21-7.27 (m, 1H), 8.14-8.24 (m, 2H).

[0370]

(14) Синтез трет-бутил [(4aS\*,5S\*,8aS\*)-5-фторометил-8а-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4а,7,8,8а-тетрагідро-4Н,5Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

[Біс(2-метоксиетил)аміно]сірчанний трифторид (500 μL) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (398 мг) у дихлорометані (20 mL) при -78 °C, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 30 хвилин. Після цього, реакційний розчин перемішують при 0 °C протягом 30 хвилин та при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з хлороформ. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (414 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.56-2.80 (m, 3H), 3.05-3.16 (m, 1H), 3.64-4.03 (m, 3H), 4.55-4.75 (m, 2H), 7.22-7.28 (m, 1H), 8.15-8.24 (m, 2H).

[0371]

У даному Прикладі одержання 44-(15), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 20-(3).

[0372]

(16) Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5S\*,8aS\*)-8а-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-фторометил-4а,7,8,8а-тетрагідро-4Н,5Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану на попередньому етапі (33 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна

фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 8 mL/min), та компонент, що має час затримки від 20 до 27 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (174 mg; >99% ee) з 364 mg рацемату.

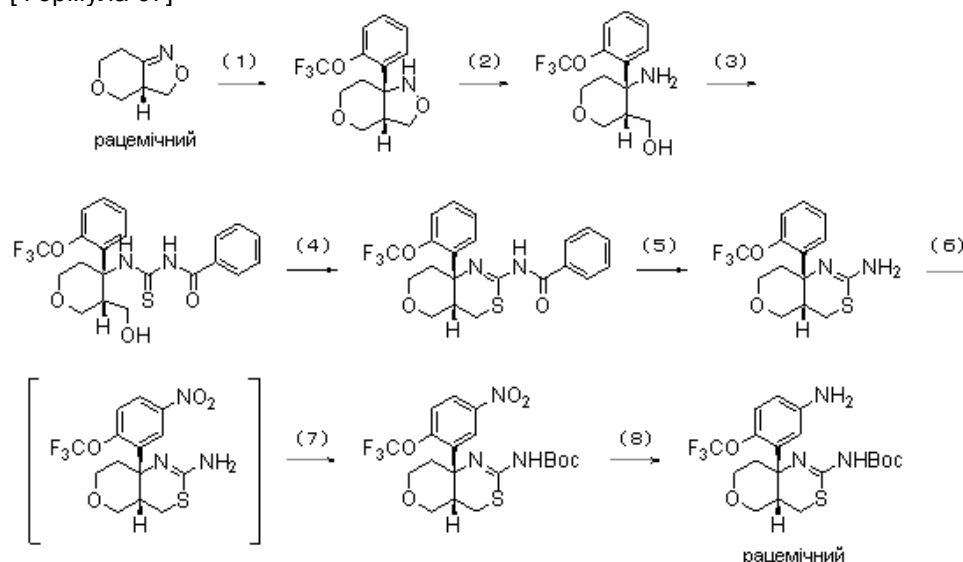
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.58-1.66 (m, 1H), 2.62-2.69 (m, 1H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.89-2.96 (m, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.66 (brs, 2H), 3.78-4.04 (m, 3H), 4.65 (dd, J = 47.6, 2.8 Hz, 2H), 6.52-6.61 (m, 2H), 6.85-6.93 (m, 1H).

[0373]

Приклад одержання 45

Синтез трет-бутил [(4aS\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-трифторометоксифеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

[Формула 67]



У даному Прикладі одержання 45, сполуку одержана у Прикладі одержання 8-(2) використовують у якості вихідного матеріалу.

У даному Прикладі одержання від 45-(1) до (3), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання від 22-(3) до (5). Однак, 1-бромо-2-трифторометоксибензол використовують замість 2-бромофторобензол.

[0374]

(4) Синтез N-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(2-трифторометоксифеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]бензаміду

Вуглець тетрабромід (542 mg) та трифенілфосфін (429 mg) додають до розчину сполуки одержаної на попередньому етапі (286 mg) у дихлорометані (6.41 mL) при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням протягом чотирьох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (52.4 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.65-1.75 (m, 1H), 2.55-2.64 (m, 1H), 2.77-2.95 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.80-4.03 (m, 4H), 7.27-7.55 (m, 7H), 8.22-8.27 (m, 2H).

[0375]

(5)-(8) Синтез трет-бутил [(4aS\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-трифторометоксифеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Цільову сполуку одержують шляхом синтезу у даному Прикладі одержання 45-(5) відповідно до Прикладу одержання 19-(9) та синтезу у даному Прикладі одержання 45-(6), (7) та (8) відповідно до Прикладу одержання 22-(8), (9) та (10).

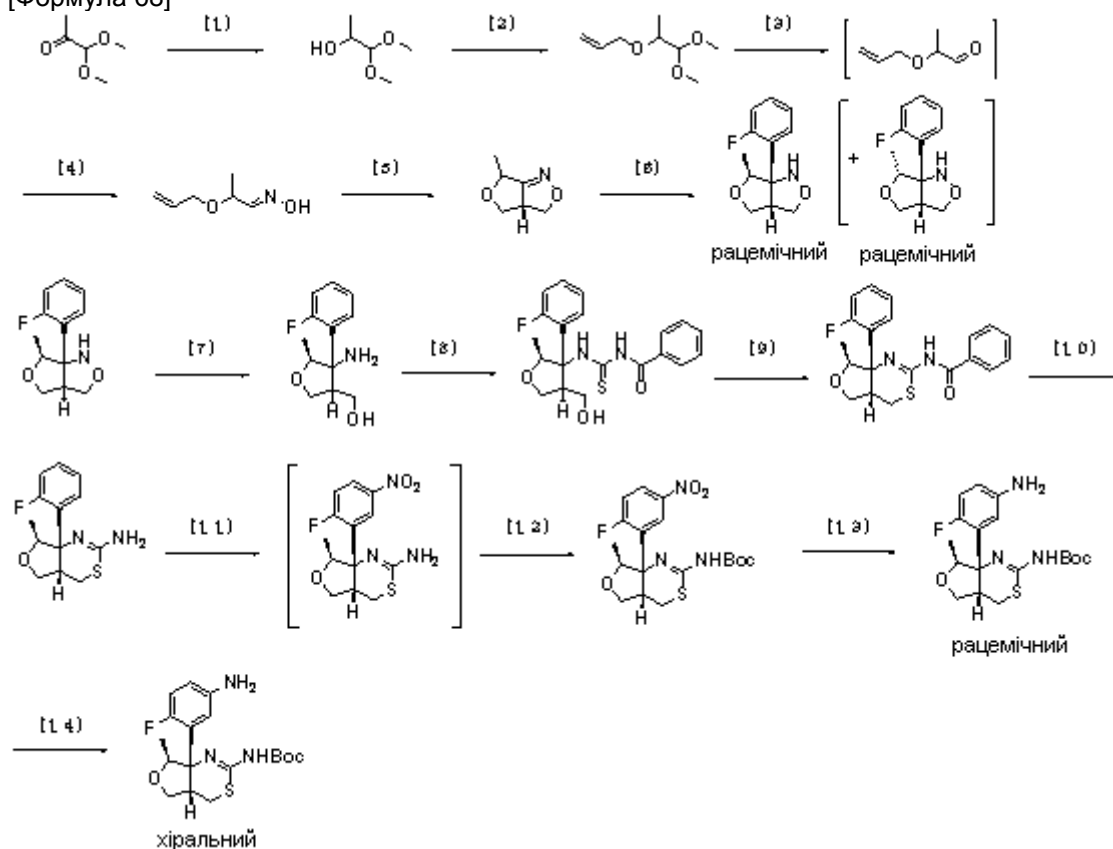
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.54-1.62 (m, 1H), 2.45-2.53 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 1H), 2.83-2.92 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 1H), 3.69-3.96 (m, 6H), 6.58-6.64 (m, 2H), 7.09-7.14 (m, 1H).

[0376]

Приклад одержання 46

Синтез трет-бутил (-)-[(6S\*,7S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату  
[Формула 68]

5



(1) Синтез 1,1-діметокси-пропан-2-олу

Борогідрид натрію додають до змішаного розчину пировиноградного альдегіду диметил ацеталу (10 mL) у метанолі (50 mL) та тетрагідрофурану (50 mL) при 0 °C, із наступним перемішуванням протягом 10 хвилин. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом однієї години та 20 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину. Після екстракції з диетил ефіром, органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент відфільтровують та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (9.86 g).

10

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.17 (brd, J = 3.2 Hz, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.46 (s, 3H), 3.72-3.80 (m, 1H), 4.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H).

15

[0377]

(2) Синтез 3-(2,2-діметокси-1-метил-етокси)-пропен

60% гідрід натрію (992 мг) додають до розчину 1,1-діметокси-пропан-2-олу (2.49 g) у диметилформаміді (50 mL) при 0 °C, із наступним перемішуванням протягом 15 хвилин. Аліл бромід (1.96 mL) додають при такій самій температурі, із наступним перемішуванням протягом 15 хвилин. Кригу додають до реакційного розчину, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.46 g).

20

25

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.16 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.43 (s, 3H), 3.45 (s, 3H), 3.48-3.54 (m, 1H), 4.03-4.14 (m, 2H), 4.18 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 5.14-5.19 (m, 1H), 5.25-5.32 (m, 1H), 5.87-5.98 (m, 1H).

[0378]

У даному Прикладі одержання 46-(3) та (4), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 24-(3).

30

[0379]

У даному Прикладі одержання 46-(5) то (9), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 22-(2) - (6).

[0380]

У даному Прикладі одержання 46-(10), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 19-(9).

[0381]

У даному Прикладі одержання 46-(11), (12) та (13), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 22-(8), (9) та (10).

[0382]

(14) Синтез трет-бутил (-)-[(6S\*,7S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Сполуку одержану на попередньому етапі (12 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 10 mL/min), та компонент, що має час затримки 16 - 21 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (112 mg; >99% ee) з 240 mg рацемату.

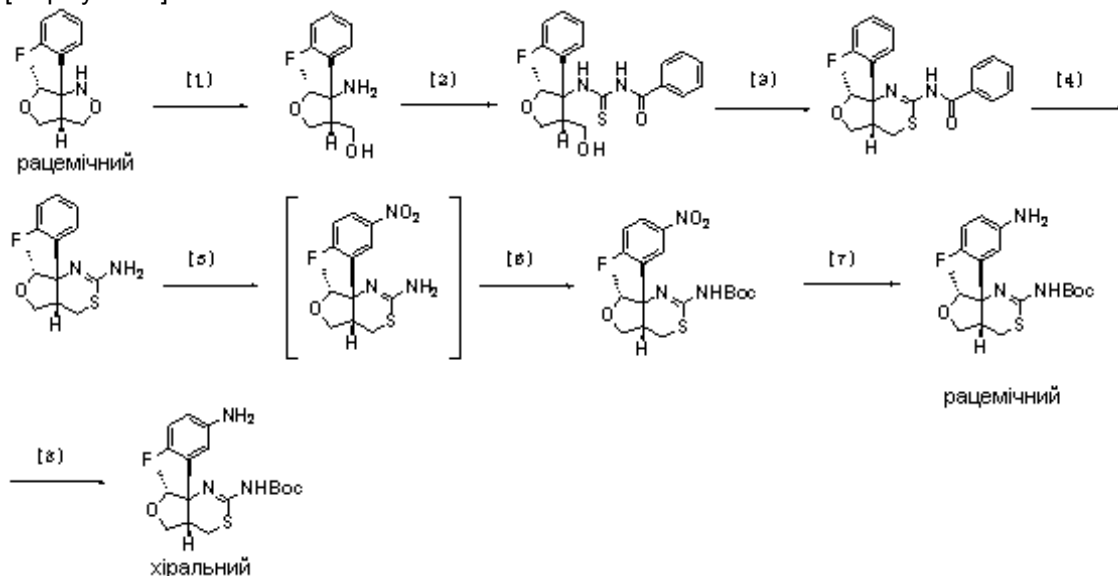
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.96 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.49 (s, 9H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.30-3.40 (m, 1H), 3.43-3.52 (m, 1H), 3.61 (brs, 2H), 4.10-4.19 (m, 1H), 4.20-4.38 (m, 2H), 6.56-6.64 (m, 2H), 6.87-6.94 (m, 1H).

[0383]

Приклад одержання 47

Синтез трет-бутил (-)-[(6R\*,7S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 69]



(1)-(8) Синтез трет-бутил (-)-[(6R\*,7S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

У даному Прикладі одержання, (3S\*,3aS\*,5R\*)-6a-(2-фторофеніл)-6-метилтетрагідрофуоро[3,4-c]ізоксазол одержаний у Прикладі одержання 46-(6) використовують у якості вихідного матеріалу.

Цільову сполуку одержують шляхом синтезу у даному Прикладі одержання 47-(1) - (8) відповідно до Прикладу одержання 46-(7) - (14).

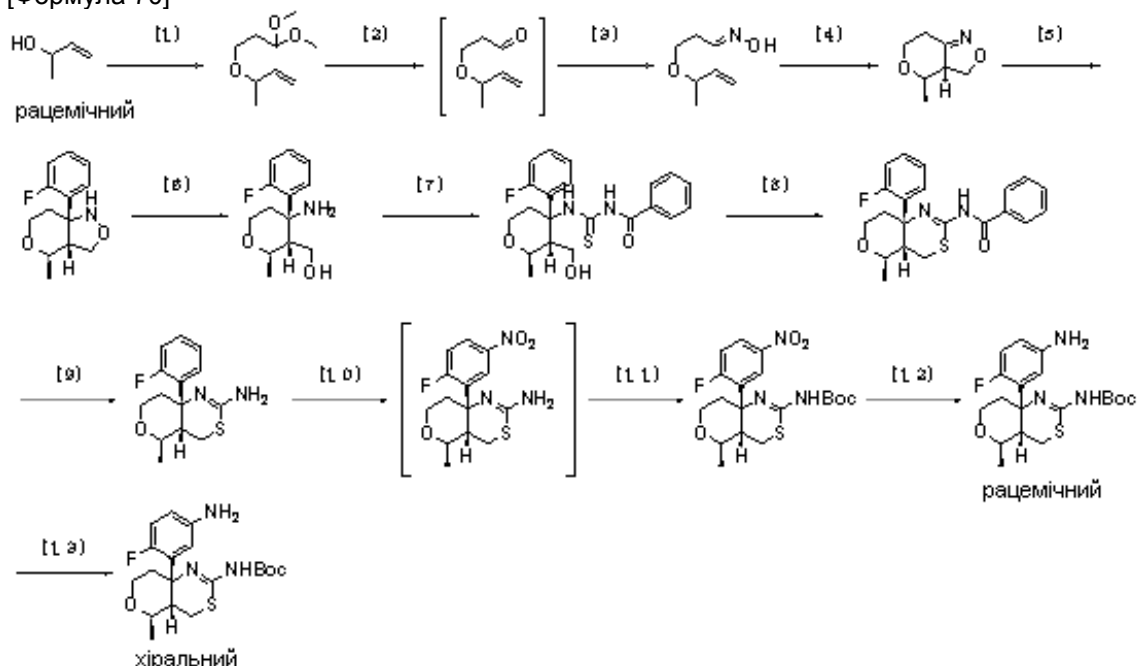
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.14 (brd, J = 6.4 Hz, 3H), 1.52 (s, 9H), 2.62-2.70 (m, 1H), 3.03-3.15 (m, 1H), 3.46-3.60 (m, 1H), 3.64 (brs, 2H), 4.10-4.23 (m, 2H), 4.56-4.65 (m, 1H), 6.55-6.62 (m, 1H), 6.63-6.67 (m, 1H), 6.83-6.90 (m, 1H).

[0384]

Приклад одержання 48

Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

[Формула 70]



У даному Прикладі одержання 48-(1) - (7), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 22-(1) - (5). Однак, 3-бромопропіональдегід диметил ацетал використовують замість бромоацетальдегід диетил ацеталу.

[0385]

У даному Прикладі одержання 48-(8) та (9), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 19-(8) та (9). у даному Прикладі одержання 48-(10), (11) та (12), синтез виконують відповідно до Прикладу одержання 22-(8), (9) та (10).

[0386]

(13) Синтез трет-бутил (-)-[(4aS\*,5R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-метил-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану на попередньому етапі (44 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ OJ-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 2:8, швидкість потоку: 10 mL/min), та компонент, що має час затримки 14 - 28 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (223 mg; >99% ee) з 700 mg рацемату.

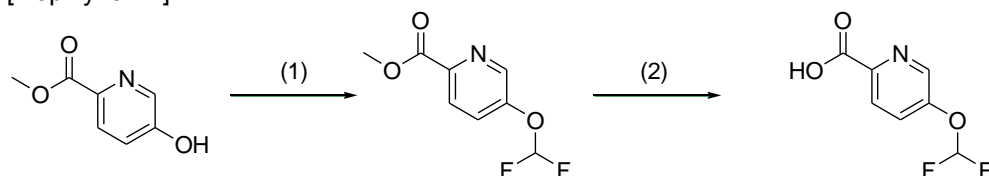
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 1.53 (s, 9H), 1.56-1.65 (m, 1H), 2.56-2.70 (m, 2H), 2.73-2.91 (m, 2H), 3.66 (brs, 2H), 3.75-3.97 (m, 3H), 6.53-6.59 (m, 2H), 6.84-6.91 (m, 1H).

[0387]

Приклад одержання 49

Синтез 5-дифторометоксипіридин-2-карбонової кислоти

[Формула 71]



(1) Синтез метил 5-дифторометоксипіридин-2-карбоксилату

Карбонат цезію (7.45 g) та 2-хлоро-2,2-дифторацетофенон (5.75 g) додають до розчину метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (2.5 g) у DMF, та перемішують суміш при 100 °C протягом трьох годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Водний розчин хлориду амонію та етил ацетат додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (760 mg).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.02 (s, 3H), 6.64 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H).

[0388]

(2) Синтез 5-дифторометоксипіридин-2-карбонової кислоти

2 N розчин гідроксиду натрію (3.74 mL) додають до розчину метил 5-дифторометоксипіридин-2-карбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 49-(1) (760 мг) у метанолі (15 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин роблять кислотним застосовуючи хлористоводневу кислоту. Насичений водний хлорид натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (482 мг).

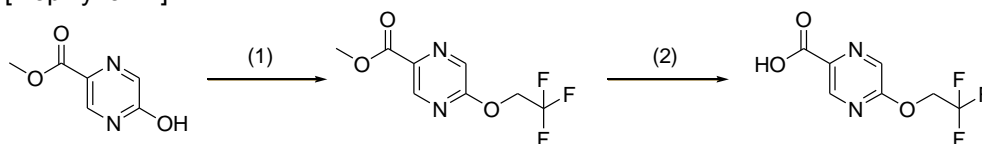
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 6.67 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.72 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0389]

Приклад одержання 50

Синтез 5-(2,2,2-трифтороетокси)піразин-2-карбонової кислоти

[Формула 72]



(1) Синтез метил 5-(2,2,2-трифтороетокси)піразин-2-карбоксилату

Карбонат цезію (2.96 g) та 2,2,2-трифтороетил трифторометансульфонат (1.57 g) додають до розчину метил 5-гідроксіпіразин-2-карбоксилату (700 мг) у DMF (20 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Водний розчин хлориду амонію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (197 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.02 (s, 3H), 4.85 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 8.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[0390]

(2) Синтез 5-(2,2,2-трифтороетокси)піразин-2-карбонової кислоти

5 N розчин гідроксиду натрію (3 mL) та етанолу (3 mL) додають до розчину метил 5-(2,2,2-трифтороетокси)піразин-2-карбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 50-(1) (197 мг), у THF (5 mL), та суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 15 хвилин. Після повернення до кімнатної температури, воду та етил ацетат додають та водний шар відокремлюють. Водний шар доводять до pH 1 з хлористоводневою кислотою, та етил ацетат додають до водного шару. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (87 мг).

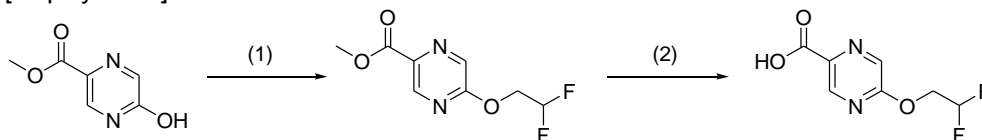
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.88 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[0391]

Приклад одержання 51

Синтез 5-(2,2-дифтороетокси)піразин-2-карбонової кислоти

[Формула 73]



(1) Синтез метил 5-(2,2-дифтороетокси)піразин-2-карбоксилату

Карбонат цезію (2.12 g) та 2-бromo-1,1-дифтороетан (939 мг) додають до розчину метил 5-гідроксіпіразин-2-карбоксилату (500 мг) у DMF (20 mL), та перемішують суміш при 80 °C протягом чотирьох годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Насичений водним хлоридом натрію та етил ацетат додають та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (145 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 4.02 (s, 3H), 4.64 (dt, J = 4.0, 13.2 Hz, 2H), 6.15 (tt, J = 4.0, 54.8 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.2 Hz, 1H).

[0392]

(2) Синтез 5-(2,2-дифтороетокси)піразин-2-карбонової кислоти

5 N розчин гідроксиду натрію (266  $\mu$ L) додають до розчину метил 5-(2,2-дифтороетокси)піразин-2-карбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 51-(1) (145 мг) у етанолі (4 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом однієї години. 5 N хлористоводневу кислоту додають до реакційного розчину для одержання кислотного розчину. Етил ацетат та розсол додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (92 мг).

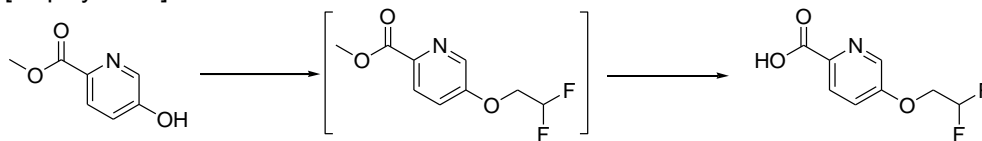
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.68 (dt,  $J = 4.0, 13.2$  Hz, 2H), 6.16 (tt,  $J = 4.0, 54.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.99 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H).

[0393]

Приклад одержання 52

Синтез 5-(2,2-дифтороетокси)піридин-2-карбонової кислоти

[Формула 74]



Карбонат цезію (423 мг) та 2-бромо-1,1-дифтороетан (189 мг) додають до розчину метил 5-гідроксипіридин-2-карбоксилату (100 мг) у DMF (4 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Насичений водний хлорид натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову проміжну сполуку. 5 N розчин гідроксиду натрію (262  $\mu$ L) додають до розчину одержаної проміжної сполуки у етанолі (5 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин роблять кислотним застосовуючи 5 N хлористоводневу кислоту (1 mL). Насичений водний хлорид натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (22.4 мг).

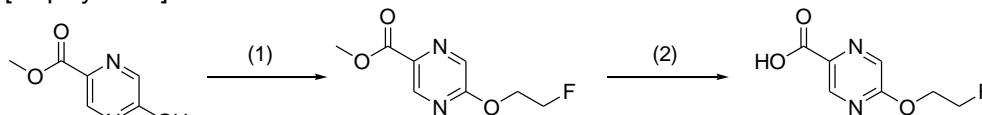
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.33 (dt,  $J = 4.0, 12.8$  Hz, 2H), 6.15 (tt,  $J = 4.0, 54.8$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 2.8, 8.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.34 (s, 1H).

[0394]

Приклад одержання 53

Синтез 5-(2-фтороетокси)піразин-2-карбонової кислоти

[Формула 75]



(1) Синтез метил 5-(2-фтороетокси)піразин-2-карбоксилату

Карбонат цезію (6.34 g) та 1-йодо-2-фтороетан (2.26 g) додають до розчину метил 5-гідроксипіразин-2-карбоксилату (1 g) у DMF (30 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 20 годин. Водний розчин хлориду амонію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (200 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.00 (s, 3H), 4.63-4.86 (m, 4H), 8.36 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.87 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

[0395]

(2) Синтез 5-(2-фтороетокси)піразин-2-карбонової кислоти

5 N розчин гідроксиду натрію (400  $\mu$ L) додають до розчину метил 5-(2-фтороетокси)піразин-2-карбоксилату, що одержаний у Прикладі одержання 53-(1) (200 мг), у етанолі (4 mL). Воду додають поки реакційний розчин не стане повністю розчиненим, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин роблять кислотним застосовуючи 5 N хлористоводневу кислоту. Насичений водний хлорид натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать

над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (150 мг).

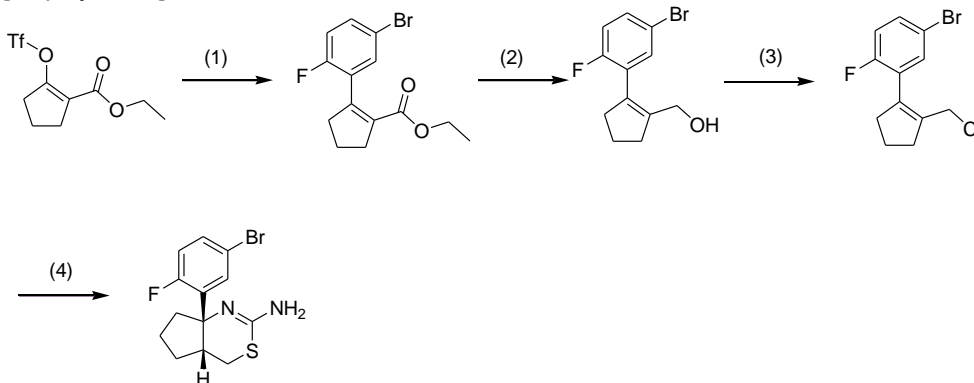
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 4.67-4.87 (m, 4H), 8.27 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 8.97 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H).

5 [0396]

Приклад одержання 54

Синтез

( $\pm$ )-(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-бромо-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну  
[Формула 76]



10

(1)-(4)

Синтез

( $\pm$ )-(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-бромо-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (4.03 g) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(1) (10 g) відповідно до Прикладу одержання 3, з використанням 5-бромо-2-фторофенілборної кислоти у зазначеному вище Етапі (2) та з використанням літій борогідриду з нагріванням зі зворотним холодильником замість алюмогідриду літію у Етапі (3).

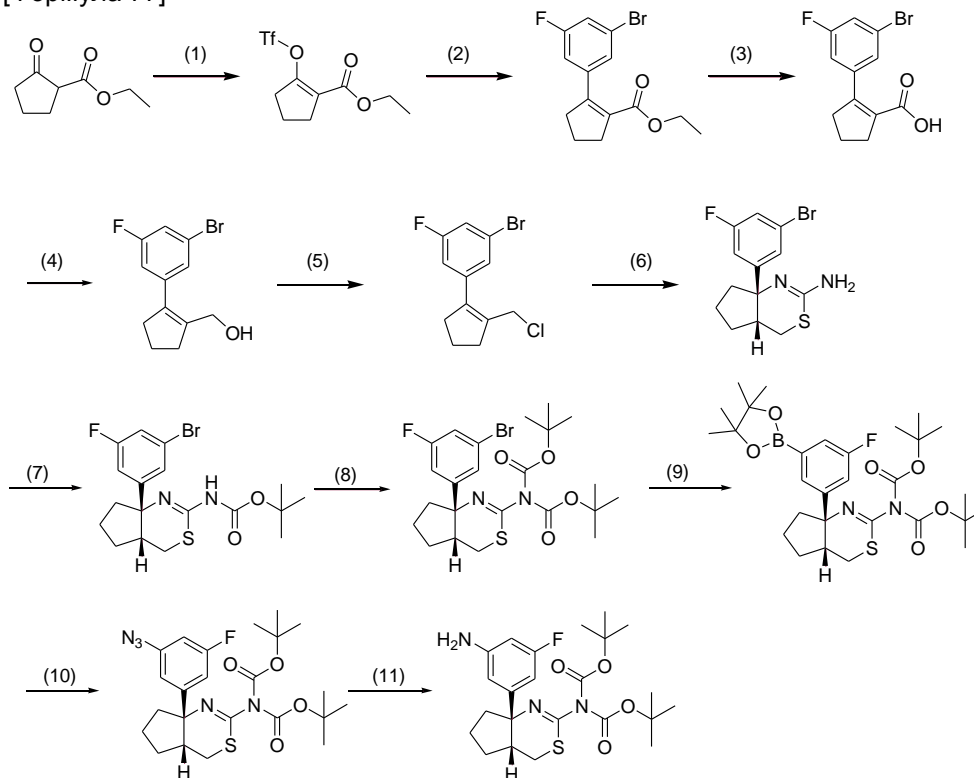
ESI-MS;  $m/z$  331 [ $M^+ + H$ ].

[0397]

Приклад одержання 55

Синтез

( $\pm$ )-ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-аміно-5-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату  
[Формула 77]



(1)-(2) Синтез етил 2-(3-бромо-5-фторофеніл)-циклопент-1-енкарбоксилату



Цільову сполуку (12.9 g) одержують з етил 2-оксоциклопентанкарбоксилату (6.8 g) відповідно до Прикладу одержання 3.

ESI-MS;  $m/z$  313 [ $M^+ + H$ ].

[0398]

5 (3) Синтез 2-(3-бромо-5-фторофеніл)-циклопент-1-енкарбонової кислоти

5 N розчин гідроксиду натрію (16.5 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(2) (12.9 g) у етанолі (130 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин. Етанол випарюють під зниженим тиском. Воду (100 mL) та ефір (150 mL) додають до осаду, та водний шар відокремлюють. Водний шар роблять кислотним застосовуючи 5 N хлористоводневу кислоту, та етил ацетат додають до водного шару. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Одержану тверду речовину промивають гептаном (150 mL) одержуючи цільову сполуку (10.58 g).

<sup>1</sup> H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.96-2.05 (m, 2H), 2.80-2.85 (m, 4H), 6.96-7.00 (m, 1H), 7.15-7.18 (m, 1H), 7.22-7.24 (m, 1H).

[0399]

(4) Синтез [2-(3-бромо-5-фторофеніл)циклопент-1-еніл]метанолу

Ізобутил хлороформат (5.08 mL) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(3) (10.6 g) та триетиламін (5.41 mL) у тетрагідрофурані (230 mL) у атмосфері азоту при -20 °C. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин, та потім одержану нерозчинну речовину видаляють фільтрацією через целіт. Фільтрат додають по краплинах до розчину борогідриду натрію у воді (2.81 g/162 mL) при від 0 до -10 °C. Суміш перемішують при такій самій температурі протягом двох годин та потім нагрівають до кімнатної температури. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 3 годин. Етил ацетат та насичений водним хлоридом натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (9.3 g).

<sup>1</sup> H-NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.93-2.05 (m, 2H), 2.66-2.76 (m, 4H), 4.30 (d,  $J = 2.8$  Hz, 2H), 6.89-6.92 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H).

[0400]

(5)-(6) Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (12.2 g) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(4) (9.3 g) відповідно до Прикладу одержання 3.

[0401]

ESI-MS;  $m/z$  331 [ $M^+ + H$ ].

(7) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Триетиламін (1.11 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (1.16 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(6) (1 g) у тетрагідрофурані (30 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.03 g).

ESI-MS;  $m/z$  431 [ $M^+ + H$ ].

[0402]

(8) Синтез (±)-ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромо-5-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату

4-Диметиламінопіридин (880 мг) та ді-трет-бутил дикарбонат (1.05 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(7) (1.03 g) у ацетонітрил (20 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин. Етил ацетат та насичений водним хлоридом натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають розсоллом знову та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.12 g).

ESI-MS;  $m/z$  531 [ $M^+ + H$ ].

[0403]

(9) Синтез (±)-ді-трет-бутил  $\{(4aR^*, 7aS^*)-7a-[3\text{-фторо-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборан-2-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл\}$ імідодикарбонату

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(8) (635 мг), біс(пінаcolato)диборан (3.04 g), ацетат калію (471 мг) та 1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен дихлоропаладію (II) (87.5 мг) у DMF (12 mL) перемішують у атмосфері азоту при 80 °C протягом п'яти годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію знову. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (692 мг).

ESI-MS; m/z 577  $[M^+ + H]$ .

[0404]

(10) Синтез (±)-ді-трет-бутил  $[(4aR^*, 7aS^*)-7a-(3\text{-азидо-5-фторофеніл})-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]$ імідодикарбонату

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(9) (695 мг), натрій азид (118 мг) та мідь (II) ацетат (44 мг) у метанолі (15 mL) перемішують при кімнатній температурі протягом 72 годин. Воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію двічі. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (370 мг).

ESI-MS; m/z 492  $[M^+ + H]$ .

[0405]

(11) Синтез (±)-ді-трет-бутил  $[(4aR^*, 7aS^*)-7a-(3\text{-аміно-5-фторофеніл})-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]$ імідодикарбонату

Воду (2 mL) та трифенілфосфін (257 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(10) (370 мг) у тетрагідрофурані (8 mL), та перемішують суміш при 60 °C протягом трьох годин. Реакційний розчин далі нагрівають зі зворотним холодильником протягом 40 годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (103 мг).

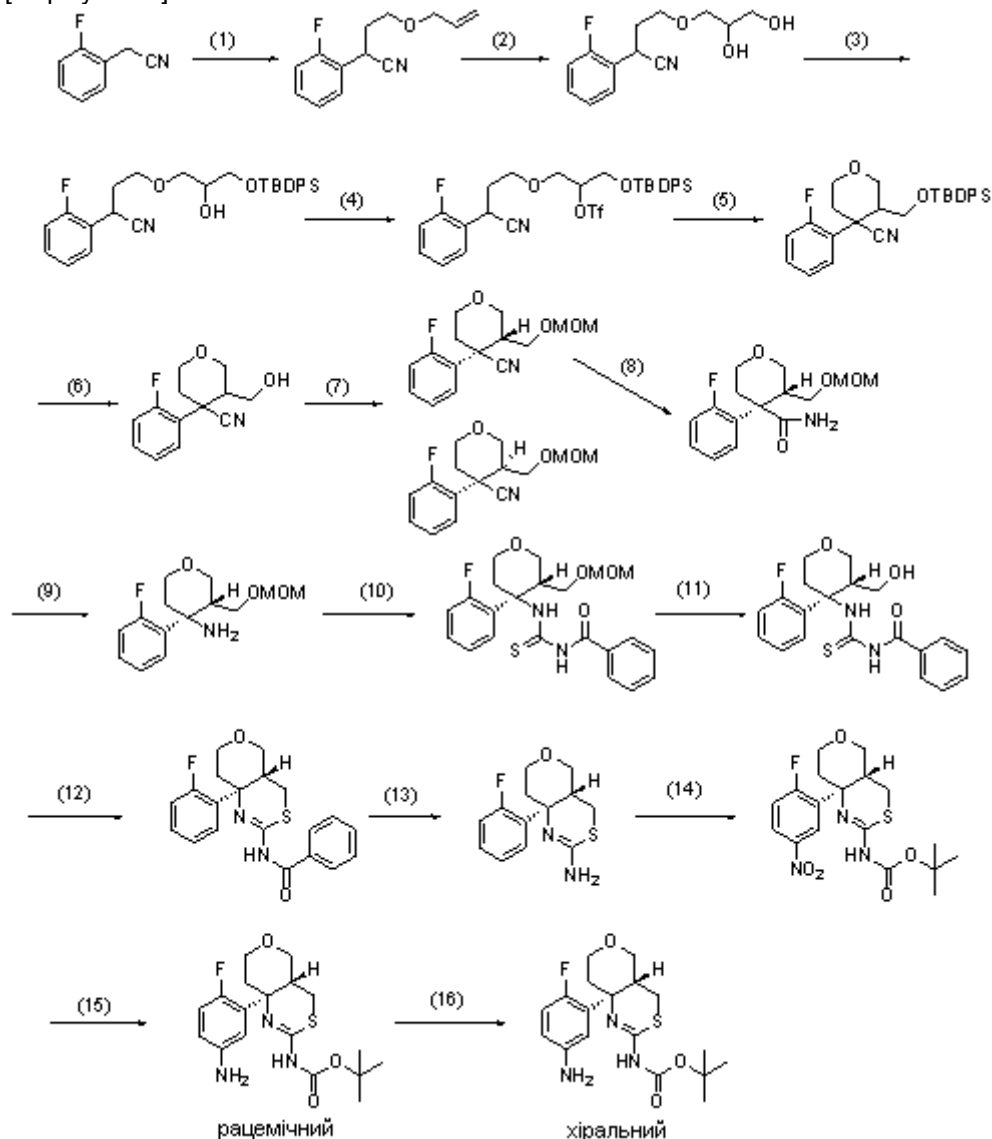
ESI-MS; m/z 466  $[M^+ + H]$ .

[0406]

Приклад одержання 56

Синтез трет-бутил  $(-)-[(4aS^*, 8aR^*)-8a-(5\text{-аміно-2-фторофеніл})-4,4a,7,8,8a\text{-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафта-2-іл}]$ карбамату

[Формула 78]



(1) Синтез 4-алілокси-2-(2-фторофеніл)бутиронітрилу

Калій трет-бутоксид (9.93 g) додають до розчину 2-фторофенілацетонітрилу (10 g), толуол-4-сульфонової кислоти 2-алілоксиетил ефіру (19 g) та 18-crown-6 (3.91 g) у тетрагідрофурані (400 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом 10 хвилин. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та далі перемішують протягом чотирьох годин. Водний розчин хлориду амонію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (10.9 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 3.46-3.52 (m, 1H), 3.60-3.66 (m, 1H), 3.99 (d,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.35 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 5.21-5.87 (m, 2H), 5.86-5.96 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.30-7.35 (m, 1H), 7.42-7.47 (m, 1H).

[0407]

(2) Синтез 4-(2,3-дигідрокси-пропокси)-2-(2-фторофеніл)-бутиронітрилу

Тетроксид осмію (2.5 wt% розчин у трет-бутил спирт, 15.6 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(1) (10.9 g) та 4-метилморфолін-4-оксиду (8.75 g) у ацетоні/воді (2/1, 390 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 15 годин. Бісульфіт натрію (5.18 g) додають до реакційного розчину, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом 20 хвилин. Етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію.

Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (10.5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.99-2.02 (m, 1H), 2.17-2.22 (m, 2H), 2.53-2.57 (m, 1H), 3.50-3.59 (m, 3H), 3.61-3.76 (m, 3H), 3.87-3.91 (m, 1H), 4.32 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H), 7.45-7.50 (m, 1H).

[0408]

(3) Синтез 4-[3-(трет-бутилдифенілсиланилокси)-2-гідроксипропокси]-2-(2-фторофеніл)бутиронітрилу

Імідазол (7.05 g) та трет-бутилдифенілхлоросилан (12.3 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(2) (10.5 g) у DMF (125 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Насичений водний хлорид натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію знову. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (16.4 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (s, 9H), 2.11-2.18 (m, 2H), 2.47-2.49 (m, 1H), 3.45-3.55 (m, 3H), 3.59-3.64 (m, 1H), 3.69-3.71 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.21-4.26 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.14-7.19 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 1H), 7.36-7.45 (m, 7H), 7.64-7.68 (m, 4H).

[0409]

(4) Синтез 1-(трет-бутил-дифеніл-силанилоксиметил)-2-[3-ціано-3-(2-фторофеніл)-пропокси]етил трифторометансульфонату

Розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(3) (16.4 g) та N,N-діізодіпропілетиламіну (17.4 mL) у дихлорометані (330 mL) охолоджують до -78 °C у атмосфері азоту. Трифторометансульфоновий ангідрид (8.28 mL) додають по краплинах до реакційного розчину при такій самій температурі. Реакційний розчин перемішують протягом шести годин поступово нагріваючи до кімнатної температури. Водний розчин хлориду амонію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують та осад очищують колонковою хроматографією одержуючи цільову сполуку (15.1 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.07 (s, 9H), 2.12-2.17 (m, 2H), 3.48-3.53 (m, 1H), 3.62-3.80 (m, 3H), 3.85-3.87 (m, 2H), 4.23-4.28 (m, 1H), 5.01-5.04 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 1H), 7.37-7.48 (m, 6H), 7.52-7.67 (m, 4H), 7.67-7.73 (m, 1H).

[0410]

(5) Синтез 3-(трет-бутилдифенілсиланилоксиметил)-4-(2-фторофеніл)-тетрагідропіран-4-карбонітрилу

Калій трет-бутоксид (2.98 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(4) (15.1 g) та 18-crown-6 (1.28 g) у тетрагідрофурані (250 mL) при температурі кригоутворення. Реакційний розчин перемішують при такій самій температурі протягом однієї години. Водний розчин хлориду амонію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (11.1 g).

ESI-MS; m/z 496 [M<sup>+</sup> + Na].

[0411]

(6) Синтез 4-(2-фторофеніл)-3-гідроксиметил-тетрагідропіран-4-карбонітрилу

Тетрабутиламоній фторид (1 M розчин у тетрагідрофуран, 46.9 mL) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(5) (11.1 g) у тетрагідрофурані (240 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 12 годин. Реакційний розчин концентрують, а етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до осаду. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.0 g).

ESI-MS; m/z 236 [M<sup>+</sup> + H].

[0412]

(7) Синтез  $(\pm)$ -(3R\*,4S\*)-4-(2-фторофеніл)-3-метоксиметоксиметил-тетрагідропіран-4-карбонітрилу

N,N-Діізопропилетиламін (14.8 mL) та хлорометил метил ефір (3.87 mL) додають до сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(6) (4 g) у дихлорометані (100 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин. Воду та хлороформ додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.65 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00 (d,  $J = 11.6$  Hz, 1H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2, 72 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 4.0, 9.6$  Hz, 1H), 3.19 (s, 3H), 3.62 (t,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 3.99-4.06 (m, 2H), 4.17 (d,  $J = 12.0$  Hz, 2H), 4.37-4.43 (m, 2H), 7.14-7.21 (m, 3H), 7.36-7.41 (m, 1H).

[0413]

(8) Синтез  $(\pm)$ -(3R\*,4S\*)-4-(2-фторофеніл)-3-метоксиметоксиметил-тетрагідропіран-4-карбоксаміду

Гідроксид калію (1.33 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(7) (1.65 g) у трет-бутил спирті (35 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом шести годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури. Етил ацетат та насичений водним хлоридом натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію знову. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрований під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.37 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.18-2.32 (m, 2H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.02 (dd,  $J = 3.2, 9.6$  Hz, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.58-3.72 (m, 2H), 3.99-4.15 (m, 3H), 4.44-4.48 (m, 2H), 5.30-5.55 (m, 2H), 7.04-7.10 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.29-7.35 (m, 2H).

[0414]

(9) Синтез  $(\pm)$ -(3R\*,4S\*)-4-(2-фторофеніл)-3-метоксиметоксиметил-тетрагідропіран-4-іламіну  
[Біс(трифтороацетокси)йодо]бензол (2.36 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(8) (1.37 g) у ацетонітрилі/воді (35 mL/15 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 18 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. 5 N гідроксид натрію та хлороформ додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (619 мг).

ESI-MS;  $m/z$  270 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0415]

(10) Синтез  $(\pm)$ -1-бензоїл-3-[(3R\*,4S\*)-4-(2-фторофеніл)-3-метоксиметоксиметил-тетрагідропіран-4-іл]тіосечовини

Бензоїл ізоціанат (412 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(9) (619 мг) у дихлорометані (15 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 15 годин. Реакційний розчин концентрують та осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (956 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.24-2.33 (m, 1H), 2.58 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.55 (dd,  $J = 1.6, 14.0$  Hz, 1H), 3.71-3.84 (m, 2H), 3.98-4.08 (m, 2H), 4.19 (d,  $J = 12.4$  Hz, 1H), 4.41-4.45 (m, 2H), 6.99-7.06 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.26-7.38 (m, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.63 (tt,  $J = 2.0, 7.2$  Hz, 1H), 7.84-7.87 (m, 2H), 8.76 (s, 1H), 11.7 (s, 1H).

[0416]

(11) Синтез  $(\pm)$ -1-бензоїл-3-[(3S\*,4S\*)-4-(2-фторофеніл)-3-гідроксиметил-тетрагідропіран-4-іл]тіосечовини

Концентровану хлористоводневу кислоту (1 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(10) (956 мг) у метанолі (20 mL). Реакційний розчин нагрівають зі зворотним холодильником протягом чотирьох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та водний бікарбонат натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (465 мг).

ESI-MS;  $m/z$  411 [ $\text{M}^+ + \text{Na}$ ].

[0417]

(12)-(15) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (58 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(11) (465 мг) відповідно до Прикладу одержання 9.

ESI-MS;  $m/z$  382 [ $M^+ + H$ ].

[0418]

(16) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 56-(15) (19 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 10 mL/min), та компонент, що має час затримки 15.3 - 18.3 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (23 mg; >99% ee) з 58 mg рацемату.

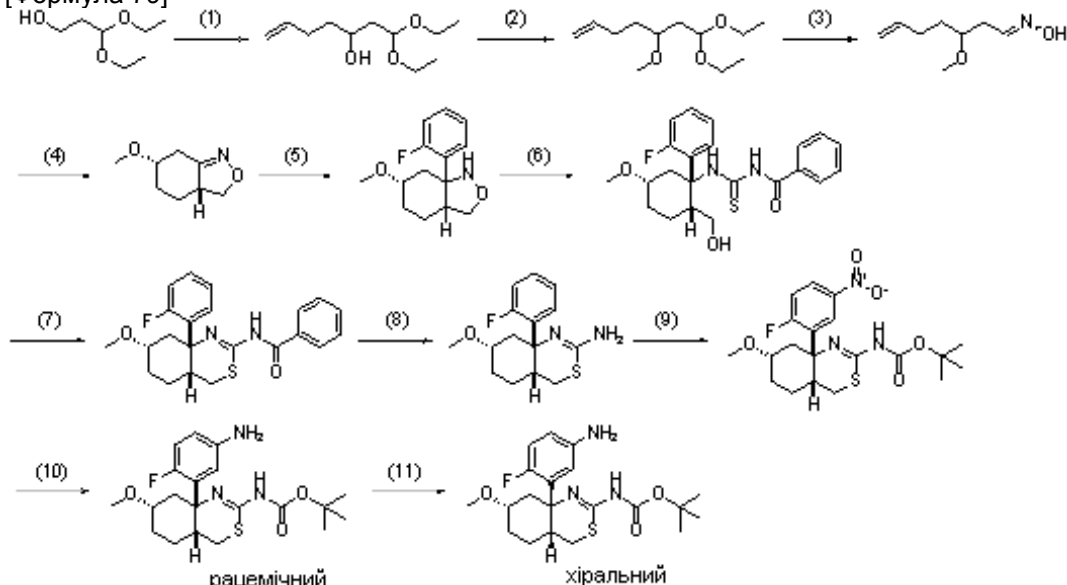
ESI-MS;  $m/z$  382 [ $M^+ + H$ ].

[0419]

Приклад одержання 57

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 79]



(1) Синтез 1,1-діетоксигепт-6-ен-3-олу

Розчин оксаліл хлориду (4.07 mL, питома вага: 1.455 g/cm<sup>3</sup>) у дихлорометані (200 mL) охолоджують до -78 °C у атмосфері азоту. Потім, розчин DMSO (6.62 mL, питома вага: 1.101 g/cm<sup>3</sup>) у дихлорометані (50 mL) повільно додають таким чином, що внутрішня температура не виходить за межі -60 °C. Після перемішування протягом 15 хвилин, розчин 3,3-діетокси-1-пропанолу у дихлорометані (50 mL) повільно додають таким чином, що внутрішня температура не виходить за межі -65 °C. Після перемішування далі протягом однієї години та 45 хвилин, TEA (25.9 mL) повільно додають. Суміш далі перемішують протягом 30 хвилин після додавання. Після нагрівання до кімнатної температури, насичений розчин хлориду амонію додають, із наступним перемішуванням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар промивають насиченим розчином хлориду амонію. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний осад суспендують у диетил ефірі, та тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском. THF (60 mL) додають до одержаного осаду, та суміш в достатній мірі охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Розчин 3-бутенілмагній бромід у THF (0.5 M, 100 mL) додають також таким чином, що внутрішня температура не виходить за межі 10 °C. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом 13 годин та 30 хвилин поступово нагріваючи до кімнатної температури. Воду повільно додають до реакційної системи, із наступним перемішуванням протягом деякого часу. Потім, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають, із наступним перемішуванням. Водний шар відокремлюють та потім одержаний органічний шар

послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Потім, осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (3.71 g).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19-1.25 (m, 6H), 1.50-1.64 (m, 2H), 1.77-1.79 (m, 2H), 2.10-2.24 (m, 2H), 3.18 (s, 1H), 3.49-3.58 (m, 2H), 3.62-3.78 (m, 2H), 3.83 (bs, 1H), 4.69-4.71 (m, 1H), 4.95-5.06 (m, 2H), 5.79-5.89 (m, 1H)

[0420]

(2) Синтез 7,7-діетокси-5-метоксигепт-1-ену

10 DMF (30 mL) додають до 1,1-діетокси-гепт-6-ен-3-олу, що одержаний у Прикладі одержання 57-(1) (3.07 g), та суміш охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Потім, гідрид натрію (60% 699 мг) додають, із наступним перемішуванням протягом 10 хвилин. Метил йодид (1.8 mL, питома вага: 2.28 g/cm<sup>3</sup>) додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години та 50 хвилин. Потім, суміш нагрівають до кімнатної температури та далі перемішують протягом однієї години та 30 хвилин. Гідрид натрію (60%, 300 мг) та метил йодид (0.9 mL, питома вага: 2.28 g/cm<sup>3</sup>) далі додають, із наступним перемішуванням протягом двох годин та 30 хвилин. Потім, воду та насичений розчин хлориду амонію повільно додають, із наступним перемішуванням протягом деякого часу. Після екстракції з етил ацетатом, органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, водою та розсолом. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (2.98 g).

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.19-1.23 (m, 6H), 1.56-1.63 (m, 2H), 1.70-1.84 (m, 2H), 2.08-2.14 (m, 2H), 3.31-3.37 (m, 4H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.62-3.71 (m, 2H), 4.66 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 4.94-5.06 (m, 2H), 5.76-5.88 (m, 1H)

[0421]

(3) Синтез 3-метоксигепт-6-енал оксиму

Розчин 80% мурашиної кислоти (30 mL) додають до 7,7-діетокси-5-метоксигепт-1-ену, що одержаний у Прикладі одержання 57-(2) (2.98 g), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 10 хвилин. Після наступного додавання розчину 75% етанолу (64 mL), додають ацетат натрію (3.75 g) та гідроксиламін гідрохлорид (1.92 g), із наступним перемішуванням протягом однієї години та 20 хвилин. Розчинник концентрують протягом приблизно 40 mL під зниженим тиском, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Одержаний органічний шар послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію (тричі), водою та розсолом. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.95 g).

40  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.51-1.74 (m, 2H), 2.08-2.16 (m, 2H), 2.35-2.68 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.38-3.46 (m, 1H), 4.96-5.08 (m, 2H), 5.76-5.86 (m, 1H), 6.84-6.86 та 7.47-7.49 (m, total 1H), 7.56 та 7.97 (br, total 1H)

[0422]

(4) Синтез (±)-(3aR\*,6S\*)-6-метокси-3,3a,4,5,6,7-гексагідробенз[с]ізоксазолу

45 Розчин гіпохлориту натрію (5%, 18.5 mL) додають до розчину 3-метоксигепт-6-енал оксиму, що одержаний у Прикладі одержання 57-(3) (1.95 g), у дихлорометані, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом однієї години та 10 хвилин. Надлишок гіпохлориту натрію розкладають з натрій тіосульфатом, із наступною екстракцією з хлороформом тричі. Одержані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (796 мг).

50  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (ddt, J = 2.0, 3.6, 14.0, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.05-2.13 (m, 1H), 2.20 (ddd, J = 1.6, 7.6, 11.2 Hz, 1H), 3.04 (td, J = 2.4, 14.8 Hz, 1H), 3.13-3.21 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.78 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (dd, J = 8.0, 11.2 Hz, 1H), 4.53 (dd, J = 7.6, 10.0 Hz, 1H)

[0423]

(5) Синтез (±)-(3aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-6-метоксиоктагідробенз[с]ізоксазолу

60 THF (3 mL) та толуол (20 mL) додають до 2-бромфторобензолу (1.23 mL, питома вага: 1.614 g/cm<sup>3</sup>) у атмосфері азоту, та суміш охолоджують до -78 °C. Розчин n-бутиллітію у гексані (3.9 mL, 2.63 M) повільно додають таким чином, що внутрішня температура підтримується при -60 °C або менше. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом 10 хвилин. Після

повільного додавання комплексу бор трифторид-диетил ефіру (1.29 mL), розчин ( $\pm$ )-(3aR\*,6S\*)-6-метокси-3,3a,4,5,6,7-гексагідробенз[с]ізоксазолу, одержаний у Прикладі одержання 57-(4) (796 мг), у толуолі (10 mL) повільно додають таким чином, що внутрішня температура підтримується при -60 °C або менше. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом однієї години та 50 хвилин. Насичений розчин хлориду амонію додають, із наступним нагріванням до кімнатної температури. Етил ацетат та воду додають, із наступним перемішуванням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (711 мг).

ESI-MS; m/z 252 [M+H]

[0424]

(6) Синтез ( $\pm$ )-1-бензоіл-3-[(1S\*,2R\*,5S\*)-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметил-5-метоксициклогексил]тіосечовини

( $\pm$ )-(3aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(2-Фторофеніл)-6-метоксиоктагідробенз[с]ізоксазол одержаний у Прикладі одержання 57-(5) (872 мг) розчиняють у оцтовій кислоті (20 mL). Потім, порошок цинку (2.27 g) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 14 годин та 10 хвилин. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрації через целіт, та потім целіт промивають з етил ацетатом. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у етил ацетаті. Потім, насичений розчин бікарбонату натрію додають, із наступним енергійним перемішуванням. Органічний шар відокремлюють та потім водний шар екстрагують знову з етил ацетатом двічі. Комбіновані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний осад розчиняють у дихлорометані (7 mL). Потім, бензоіл ізотіоціанат (524  $\mu$ L, питома вага: 1.21 g/cm<sup>3</sup>) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин та 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (453 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.67-1.76 (m, 2H), 2.05 (br, 3H), 2.26 (br, 2H), 2.63 (br, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.57 (br, 1H), 3.67 (br, 1H), 3.78 (br, 1H), 6.99-7.04 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.51-7.62 (m, 4H), 7.87-7.88 (m, 2H), 8.83 (s, 1H), 11.60 (s, 1H)

[0425]

(7) Синтез ( $\pm$ )-N-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Дихлорометан (20 mL) та піридин (264  $\mu$ L, питома вага: 0.978 g/cm<sup>3</sup>) додають до ( $\pm$ )-1-бензоіл-3-[(1S\*,2R\*,5S\*)-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметил-5-метоксициклогексил]тіосечовини, одержаної у Прикладі одержання 57-(6) (453 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 18-(5). Суміш охолоджують до -78 °C у атмосфері азоту та перемішують протягом 15 хвилин. Трифторометансульфоновий ангідрид (358  $\mu$ L, питома вага: 1.72 g/cm<sup>3</sup>) повільно додають до реакційного розчину. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом 15 хвилин та потім перемішують протягом однієї години нагріваючи до 0 °C. Після додавання етил ацетату, насичений розчин бікарбонату натрію додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар послідовно промивають водою та розсолу та висушують над безводним сульфатом магнію. Тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Після концентрації під зниженим тиском, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (268 мг).

ESI-MS; m/z 399 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.50-1.52 (m, 1H), 1.72 (tt, J = 3.2, 13.6 Hz, 1H), 2.18-2.30 (m, 3H), 2.43 (dd, J = 3.6, 15.2 Hz, 1H), 2.61 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.95-3.01 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.63 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.07 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.15 (dt, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.38-7.43 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 1H), 8.26 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 2H)

[0426]

(8) Синтез ( $\pm$ )-(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

( $\pm$ )-N-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(2-Фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід, одержаний у Прикладі одержання 57-(7) (268 мг), розчиняють у метанолі (8 mL). Потім, DBU (202  $\mu$ L, питома вага: 1.018 g/cm<sup>3</sup>) додають, та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом чотирьох годин та 15 хвилин. Потім, реакційний розчин перемішують при 64 °C протягом 13 годин та 30 хвилин. Після цього,



реакційний розчин перемішують з нагріванням зі зворотним холодильником протягом дев'яти годин та 30 хвилин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись до кімнатної температури та потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колунковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (150 мг).

5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.40 (m, 1H), 1.66-1.73 (m, 1H), 2.05-2.19 (m, 3H), 2.35-2.39 (m, 1H), 2.58-2.60 (m, 1H), 2.72-2.75 (m, 1H), 2.81-2.90 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.61 (br, 1H), 6.98-7.03 (m, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.20-7.23 (m, 1H), 7.38 (br, 1H)

[0427]

10 (9) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

TFA (1 mL) та концентровану сірчану кислоту (0.5 mL) додають до ( $\pm$ )-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 57-(8) (150 мг). Суміш в достатній мірі охолоджують у крижаній ванні та потім димлячу азотну кислоту (27.3  $\mu\text{L}$ ) повільно додають. Після завершення додавання, суміш 15 перемішують протягом 15 хвилин. Реакційний розчин розбавляють з дихлорометаном та потім повільно наливають у подрібнену кригу. 5 N розчин гідроксиду натрію додають поки реакційний розчин не стане лужним, із наступною екстракцією з дихлорометаном тричі. Одержані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видалається шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Потім, THF (2.5 mL), воду (2.5 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (170 мг) додають до осаду при кімнатній температурі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин. Етил ацетат та воду додають та потім водний шар відокремлюють. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видалається шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують 20 під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (138 мг).

ESI-MS;  $m/z$  440  $[\text{M}+\text{H}]$

[0428]

30 (10) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Етанол (5 mL), насичений розчин хлориду амонію (0.5 mL) та залізний порошок (175 мг) додають до трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 57-(9) (138 мг), та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. 35 Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, та потім тверда речовина видалається шляхом фільтрації через целіт. Фільтрат концентрують під зниженим тиском. Потім, осад суспендують у дихлорометані, та тверда речовина видалається шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (98 мг).

40  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.49 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.66-1.70 (m, 1H), 2.06-2.10 (m, 1H), 2.14-2.19 (m, 2H), 2.38 (dd,  $J = 3.6, 15.2$  Hz, 1H), 2.49-2.54 (m, 1H), 2.84-2.90 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.58-3.60 (m, 1H), 3.66 (br, 2H), 6.52-6.56 (m, 1H), 6.62 (dd,  $J = 2.8, 6.8$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 8.4, 12.4$  Hz, 1H)

[0429]

45 (11) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Трет-Бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 57-(10) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 85:15, швидкість потоку: 20 50 mL/min, наповнений розчином біля 10 mg у 0.5 mL етанолу протягом одного циклу). Компонент, що має час затримки 18.від 1 до 21.2 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (41 mg, >99% ee, обертання площини поляризації світла (-)).

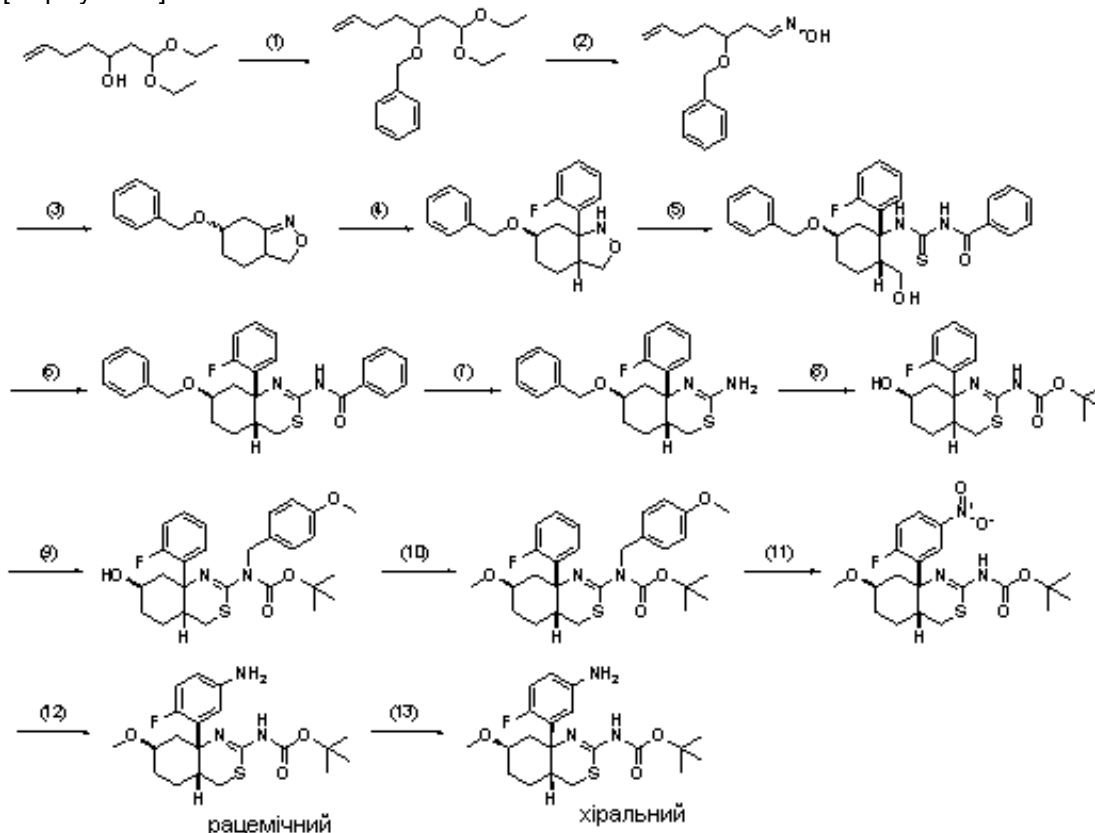
55  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43-1.46 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.67-1.70 (m, 1H), 2.06-2.18 (m, 3H), 2.36-2.39 (m, 1H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.86-2.89 (m, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.58 (br, 1H), 3.67 (br, 2H), 6.53-6.55 (m, 1H), 6.60-6.62 (m, 1H), 6.81-6.86 (m, 1H)

[0430]

Приклад одержання 58

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

5 [Формула 80]



(1) Синтез [1-(2,2-діетоксиетил)пент-4-енилоксиметил]бензолу

DMF (40 mL) та бензил бромід (2.4 mL, питома вага: 1.44 g/cm<sup>3</sup>) додають до 1,1-діетоксигепт-6-ен-3-олу, що одержаний у Прикладі одержання 57-(1) (3.71 g), та суміш охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Потім, гідрід натрію (60%, 883 мг) додають, із наступним перемішуванням протягом 60 хвилин. Бензил бромід (1.09 mL) далі додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години. Гідрід натрію (60%, 116 мг) далі додають, та перемішують суміш протягом однієї години та 50 хвилин поступово нагріваючи до кімнатної температури. Йодид тетрабутиламонію (680 мг) далі додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години та 10 хвилин. Воду та насичений розчин хлориду амонію повільно додають. Після перемішування протягом деякого часу, водний шар відокремлюють. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та потім фільтрат концентрують під зниженим тиском. Одержаний осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.06 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.19 (dt, J = 4.4, 7.2 Hz, 6H), 1.63-1.70 (m, 2H), 1.76-1.93 (m, 2H), 2.11-2.17 (m, 2H), 3.39-3.54 (m, 2H), 3.56-3.69 (m, 3H), 4.46-4.56 (m, 2H), 4.68 (dd, J = 4.0, 7.2 Hz, 1H), 4.95-4.97 (m, 1H), 4.99-5.05 (m, 1H), 5.82 (tdd, J = 6.8, 10.0, 16.8 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 7.32-7.36 (m, 4H)

[0431]

(2) Синтез 3-бензилоксигепт-6-енал оксиму

Цільову сполуку (3.53 g) одержують з [1-(2,2-діетоксиетил)-пент-4-енилоксиметил]бензолу, що одержаний у Прикладі одержання 58-(1) (3.71 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(3) без очищення колонковою хроматографією з силікагелем.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.59-1.81 (m, 2H), 2.11-2.23 (m, 2H), 2.42-2.51 (m, 1H), 2.65-2.68 (m, 1H), 3.64 (td, J = 6.0, 18.4 Hz, 1H), 4.50-4.58 (m, 2H), 4.95-5.04 (m, 2H), 5.73-5.85 (m, 1H), 6.86-6.89 та 7.48-7.51 (m, total 1H), 7.17 та 7.53 (br, total 1H), 7.29 (br, 1H), 7.34 (s, 4H)

[0432]

(3) Синтез 6-бензилокси-3,3а,4,5,6,7-гексагідробенз[с]ізоксазолу

Цільову сполуку (2.91 g) одержують з 3-бензилоксигепт-6-енал оксиму, що одержаний у Прикладі одержання 58-(2) (3.53 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(4).

5 ESI-MS; m/z 232 [M+H]

[0433]

(4) Синтез (±)-(3aR\*,6R\*,7aS\*)-6-бензилокси-7а-(2-фторофеніл)октагідробенз[с]ізоксазолу

10 Цільову сполуку (1.69 g) одержують з 6-бензилокси-3,3а,4,5,6,7-гексагідробенз[с]ізоксазолу, що одержаний у Прикладі одержання 58-(3) (2.91 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(5).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.49 (m, 1H), 1.59-1.69 (m, 1H), 1.98-2.05 (m, 1H), 2.12-2.17 (m, 1H), 2.22-2.35 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 3.67 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 5.77 (br, 1H), 7.03 (ddd, J = 1.6, 8.0, 12.4 Hz, 1H), 7.13 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.22-7.35 (m, 6H), 7.82 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H)

15 [0434]

(5) Синтез (±)-1-бензоїл-3-[(1S\*,2R\*,5R\*)-5-бензилокси-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметилциклогексил]тіосечовини

20 Цільову сполуку (2.26 g) одержують з (±)-(3aR\*,6R\*,7aS\*)-6-бензилокси-7а-(2-фторофеніл)октагідробенз[с]ізоксазолу, що одержаний у Прикладі одержання 58-(4) (1.69 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(6).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.70-1.76 (m, 1H), 1.83-1.87 (m, 1H), 2.14-2.25 (m, 3H), 2.42-2.45 (m, 2H), 3.66 (br, 2H), 3.84 (br, 1H), 4.49-4.64 (m, 2H), 6.94-7.14 (m, 5H), 7.22-7.28 (m, 1H), 7.29-7.32 (m, 2H), 7.40-7.49 (m, 3H), 7.55-7.60 (m, 3H), 8.57 (br, 1H), 11.57 (br, 1H)

[0435]

25 (6) Синтез (±)-N-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-7-бензилокси-8а-(2-фторофеніл)-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Цільову сполуку (1.81 g) одержують з (±)-1-бензоїл-3-[(1S\*,2R\*,5R\*)-5-бензилокси-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметилциклогексил]тіосечовини, одержаної у Прикладі одержання 58-(5) (2.26 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(7).

30 ESI-MS; m/z 475 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.59-1.69 (m, 1H), 1.78-1.85 (m, 1H), 1.97-2.10 (m, 1H), 2.27-2.32 (m, 2H), 2.41-2.47 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.78-3.86 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.24-7.28 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 6H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.49-7.54 (m, 1H) 8.24-8.27 (m, 2H).

35 [0436]

(7) Синтез (±)-(4aR\*,7R\*,8aS\*)-7-бензилокси-8а-(2-фторофеніл)-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

40 (±)-N-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-7-Бензилокси-8а-(2-фторофеніл)-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід одержаний у Прикладі одержання 58-(6) (1.81 g) розчиняють у метанолі (60 mL). Потім, DBU (1.14 mL, питома вага: 1.018 g/cm<sup>3</sup>) додають, та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом трьох годин. Потім, реакційний розчин перемішують при 64 °C протягом 14 годин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись до кімнатної температури та потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.20 g).45 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53-1.63 (m, 2H), 1.76-1.88 (m, 1H), 2.18-2.22 (m, 1H), 2.26-2.30 (m, 2H), 2.58 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.68-2.74 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.63-3.71 (m, 1H), 4.42 (br, 2H), 4.52-4.59 (m, 2H), 7.00-7.05 (m, 1H), 7.10 (dt, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.20-7.27 (m, 3H), 7.29-7.34 (m, 4H)

[0437]

50 (8) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8а-(2-фторофеніл)-7-гідрокси-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

55 (±)-(4aR\*,7R\*,8aS\*)-7-Бензилокси-8а-(2-фторофеніл)-4а,5,6,7,8,8а-гексагідро-4Н-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламін одержаний у Прикладі одержання 58-(7) (1.2 g) перемішують у концентрованій хлористоводневій кислоті (120 mL) з нагріванням зі зворотним холодильником протягом трьох годин та 10 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, та розчинник концентрують під зниженим тиском. Потім, 1 N розчин гідроксиду натрію (16.2 mL), THF (16 mL) та ді-трет-бутил дикарбонату (1.06 g) додають до осаду, та перемішують суміш при кімнатній температурі. Після однієї години та 30 хвилин, ді-трет-бутил дикарбонат (15 g) далі додають, із наступним перемішуванням протягом 12 годин та 30 хвилин. Етил ацетат та до реакційного розчину додають воду, із наступним перемішуванням. Потім, водний шар

відокремлюють. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.31 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.55-1.65 (m, 1H), 1.71-1.76 (m, 1H), 1.96-2.20 (m, 3H), 2.32-2.38 (m, 1H), 2.52-2.54 (m, 1H), 2.79-2.87 (m, 2H), 3.95-4.00 (m, 1H), 7.08 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.24-7.27 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 1H)

[0438]

(9) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]-(4-метоксибензил)карбамату

Трет-Бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 58-(8) (500 мг) розчинюють у DMF (10 mL), та суміш охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. р-Метоксибензил хлорид (161 μL, питома вага: 1.154 g/cm<sup>3</sup>) та карбонат калію (247 мг) додають також, із наступним перемішуванням протягом однієї години. Після цього, реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 19 годин. До реакційного розчину додають етил ацетат та воду, із наступним перемішуванням. Потім, водний шар відокремлюють. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, водою та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (541 мг).

ESI-MS; m/z 501 [M+H]

[0439]

(10) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]-(4-метоксибензил)карбамату

Трет-Бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]-(4-метоксибензил)карбамат одержаний у Прикладі одержання 58-(9) (541 мг) розчинюють у DMF (5 mL). Метил йодид (113 μL, питома вага: 2.28 g/cm<sup>3</sup>) додають та потім суміш охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Гідрид натрію (60%, 55 мг) додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години та 45 хвилин. Після цього, метил йодид (113 μL, питома вага: 2.28 g/cm<sup>3</sup>) та гідрид натрію (60%, 55 мг) додають, та суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом однієї години та 45 хвилин. Після цього, метил йодид (113 μL, питома вага: 2.28 g/cm<sup>3</sup>) далі додають, із наступним перемішуванням протягом 13 годин. До реакційного розчину додають етил ацетат та воду, із наступним перемішуванням. Потім, водний шар відокремлюють. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (409 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32-1.42 (m, 1H), 1.47-1.52 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.95-1.99 (m, 1H), 2.10-2.16 (m, 1H), 2.26-2.31 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.59-2.64 (m, 1H), 2.77 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.26 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.92-5.04 (m, 2H), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.96-7.05 (m, 3H), 7.18-7.23 (m, 1H), 7.31-7.34 (m, 2H)

[0440]

(11) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (283 мг) одержують з трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]-(4-метоксибензил)карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 58-(10) (409 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(9) з використанням 82.1 μL димлячої азотної кислоти (питома вага: 1.52 g/cm<sup>3</sup>, 2.6 еквіваленти відносно до вихідної сировини).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38-1.52 (m, 2H), 1.54 (s, 9H), 1.70-1.74 (m, 1H), 1.89-1.92 (m, 1H), 2.08-2.24 (m, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.74-2.81 (m, 2H), 3.35-3.39 (m, 4H), 7.20-7.25 (m, 1H), 8.12-8.21 (m, 2H)

[0441]

(12) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (221 мг) одержують з трет-бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що

одержаний у Прикладі одержання 58-(11) (283 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(10), де очищення виконують NH-колонковою хроматографією з силікагелем.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.30-1.49 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.70-1.77 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.42-3.47 (m, 1H), 3.65 (br, 2H), 6.49-6.57 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H)

[0442]

(13) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

трет-Бутил (±)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 58-(12) (221 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 70:30, швидкість потоку: 10 mL/min., що заряджений розчином біля 35 mg у 1 mL етанолу протягом одного циклу). Компонент, що має час затримки 17.8 - 23.7 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (93 mg, >99% ee, обертання площини поляризації світла (-)).

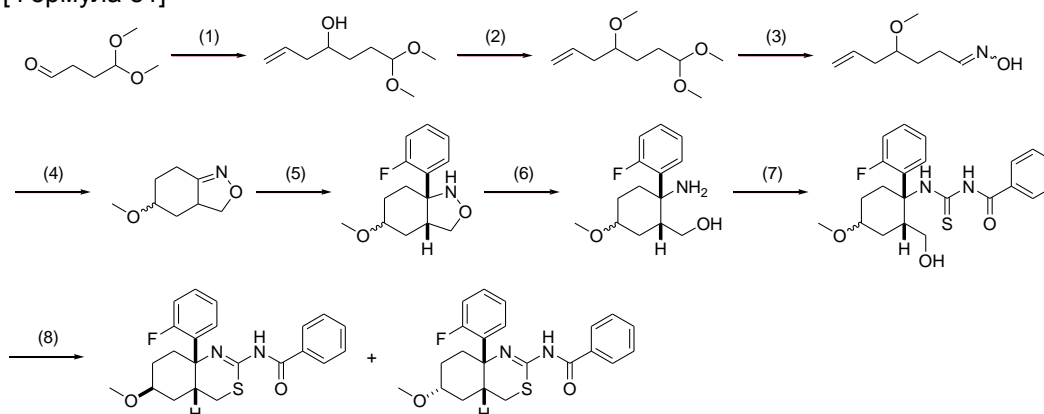
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.49 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.71-1.75 (m, 1H), 1.89-1.99 (m, 1H), 2.09-2.12 (m, 1H), 2.23-2.29 (m, 2H), 2.50-2.53 (m, 1H), 2.81-2.91 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.44-3.49 (m, 1H), 3.65 (br, 2H), 6.49-6.52 (m, 1H), 6.53-6.57 (m, 1H), 6.83-6.88 (m, 1H)

[0443]

Приклад одержання 59

Синтез (±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід та (±)-N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

[Формула 81]



(1) Синтез 7,7-діметоксигепт-1-ен-4-олу

4,4-Діметоксибутиральдегід (Org. Biomol. Chem. 4 (2006) 2158) (5.47 g) розчиняють у THF (55 mL), та розчин охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Потім, розчин алілмагній хлориду у THF (62.1 mL, 1 M) повільно додають. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом трьох годин. Після повільного додавання води, етил ацетат та насичений розчин хлориду амонію додають, із наступним перемішуванням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.55 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44-1.62 (m, 2H), 1.67-1.86 (m, 2H), 2.09 (d, J = 3.6, 1H), 2.14-2.23 (m, 1H), 2.24-2.32 (m, 1H), 3.34 (s, 6H), 3.63-3.69 (m, 1H), 4.38-4.41 (m, 1H), 5.11 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 5.13-5.16 (m, 1H), 5.78-5.89 (m, 1H)

[0444]

(2) Синтез 4,7,7-триметоксигепт-1-ену

7,7-Діметоксигепт-1-ен-4-ол одержаний у Прикладі одержання 59-(1) (6.16 g) розчиняють у 1-метил-2-піролідіноні (60 mL), та розчин охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Потім, гідрид натрію (60%, 2.12 g) додають, із наступним перемішуванням протягом 10 хвилин. Метил йодид (6.61 g, 2.28 g/cm<sup>3</sup>) далі додають та суміш далі перемішують протягом двох годин та 10 хвилин. Після повільного додавання води, етил ацетат додають, із наступним перемішуванням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над

безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.83 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47-1.76 (m, 4H), 2.20-2.33 (m, 2H), 3.20-3.26 (m, 1H), 3.32 (s, 6H), 3.34(s, 3H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 5.05-5.10 (m, 2H), 5.76-5.86 (m, 1H)

[0445]

(3) Синтез 4-метоксигепт-6-енал оксиму

Цільову сполуку (4.61 g) одержують з 4,7,7-триметоксигепт-1-ену, що одержаний у Прикладі одержання 59-(2) (5.83 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(3) без очищення колонковою хроматографією з силікагелем.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.62-1.73 (m, 2H), 2.21-2.36 (m, 3H), 2.46 (dt, J = 5.6, 8.0 Hz, 1H), 3.21-3.28 (m, 1H), 3.36 (d, J = 3.6 Hz, 3H), 5.06-5.13 (m, 2H), 5.70-5.86 (m, 1H), 6.74-6.77 та 7.43-7.46 (m, total 1H), 7.44 та 7.82 (br, total 1H)

[0446]

(4) Синтез 5-метокси-3,3a,4,5,6,7-гексагідробенз[с]ізоксазолу

Цільову сполуку (3.95 g) одержують з 4-метоксигепт-6-енал оксиму, що одержаний у Прикладі одержання 59-(3) (4.61 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(4).

ESI-MS; m/z 156 [M+H]

[0447]

(5) Синтез (±)-(3aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-5-метоксиоктагідробенз[с]ізоксазолу

Цільову сполуку (5.60 g) одержують з 5-метокси-3,3a,4,5,6,7-гексагідробенз[с]ізоксазолу, що одержаний у Прикладі одержання 59-(4) (3.95 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(5).

ESI-MS; m/z 252 [M+H]

[0448]

(6) Синтез (±)-[(1R\*,2S\*)-2-аміно-2-(2-фторофеніл)-5-метоксициклогексил]метанолу

(±)-(3aR\*,7aS\*)-7a-(2-фторофеніл)-5-метоксиоктагідробенз[с]ізоксазол одержаний у Прикладі одержання 59-(5) (5.60 g) розчиняють у оцтовій кислоті (128 mL). Потім, порошок цинку (14.1 g) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом восьми годин. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрації через целіт, та потім целіт промивають з етил ацетатом. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у етил ацетаті. Потім, насичений розчин бікарбонату натрію додають, із наступним енергійним перемішуванням. Органічний шар відокремлюють та потім водний шар екстрагують знову з етил ацетатом двічі. Комбіновані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію. Тверду речовину видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (5.49 g).

ESI-MS; m/z 254 [M+H]

[0449]

(7) Синтез (±)-1-бензоїл-3-[(1S\*,2R\*)-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметил-4-метоксициклогексил]тіосечовини

(±)-[(1R\*,2S\*)-2-Аміно-2-(2-фторофеніл)-5-метоксициклогексил]метанол одержаний у Прикладі одержання 59-(6) (5.49 g) розчиняють у дихлорометані (22 mL). Потім, бензоїл ізотіоціанат (3.04 mL, питома вага: 1.21 g/cm<sup>3</sup>) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 16 годин та 30 хвилин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (7.16 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51-1.70 (m, 3H), 1.84-2.19 (m, 2H), 2.27-2.30 (m, 1H), 2.57 (br, 1H), 3.39-3.42 (m, 3H), 3.56 (br, 2H), 3.67 (br, 1H), 7.04-7.15 (m, 2H), 7.43-7.63 (m, 5H), 7.88 (s, 2H), 8.90 (br, 1H), 11.53 (br, 1H)

[0450]

(8) Синтез (±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід та (±)-N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Цільові сполуки (±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід (3.11 g) та (±)-N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід (1.65 g) одержують з (±)-1-бензоїл-3-[(1S\*,2R\*)-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметил-4-метоксициклогексил]тіосечовини, одержаної у Прикладі одержання 59-(7) (7.16 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(7).

(±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-Фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід

ESI-MS; m/z 399 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 1.77-1.85 (m, 1H), 1.89-1.94 (m, 1H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.75 (dt, J = 4.0, 13.6 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 3.30-3.38 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.68 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.4 Hz, 1H), 7.14 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.28-7.35 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 2H)

(±)-N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-Фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід

ESI-MS; m/z 399 [M+H]

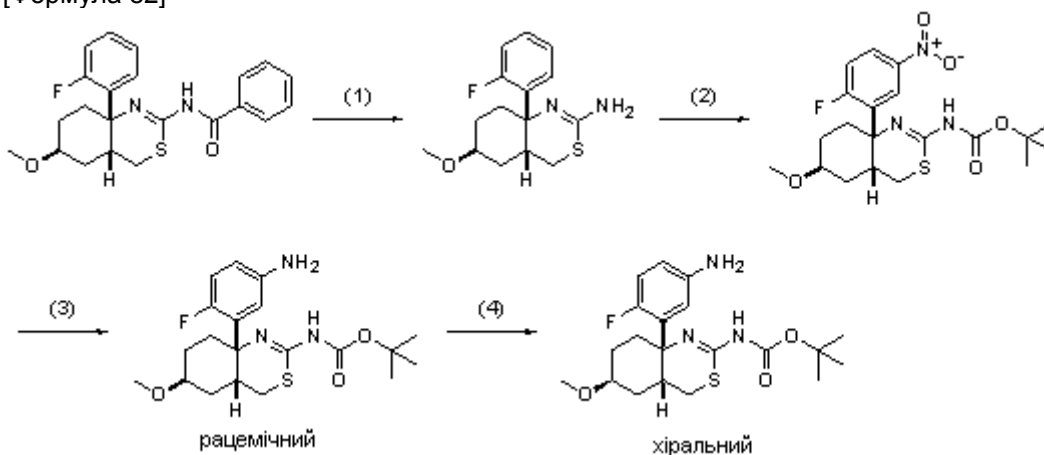
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.74 (m, 1H), 1.89-1.95 (m, 2H), 2.05-2.13 (m, 2H), 2.46 (dt, J = 3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.60 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.98-3.04 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.47-3.54 (m, 1H), 7.09 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.29-7.38 (m, 2H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.22-8.25 (m, 2H)

[0451]

Приклад одержання 60

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 82]



(1) Синтез (±)-(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

(±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-Фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід одержаний у Прикладі одержання 59-(8) (3.11 g) розчинюють у метанолі (100 mL). Потім, DBU (2.34 mL, питома вага: 1.018 g/cm<sup>3</sup>) додають, та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом двох годин та 15 хвилин. Потім, реакційний розчин перемішують при 64 °C протягом 13 годин та 30 хвилин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись до кімнатної температури та потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.96 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (td, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.81-1.91 (m, 2H), 2.49 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.61 (dt, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.90 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 3.09 (qd, J = 3.6, 12.4 Hz, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.60 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 7.02 (ddd, J = 1.6, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.06-7.10 (m, 1H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.25-7.29 (m, 1H)

[0452]

(2) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (1.37 g) одержують з (±)-(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 60-(1) (1 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(9).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.42-1.55 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.66-1.73 (m, 1H), 1.85-2.00 (m, 3H), 2.49-2.61 (m, 2H), 2.83-2.87 (m, 1H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.66 (br, 1H), 7.21-7.25 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 2H)

[0453]

(3) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (1.21 g) одержують з трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 60-(2) (2.56 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(10).

ESI-MS; m/z 410 [M+H]

[0454]

(4) Синтез трет-бутил  $(-)$ -[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

трет-Бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 60-(3) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 70:30, швидкість потоку: 10 mL/min, що заряджений розчином біля 50 mg у 2 mL етанолу протягом одного циклу). Компонент, що має час затримки 15.7 - 20.5 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (502 mg, >99% ee, обертання площини поляризації світла  $(-)$ ).

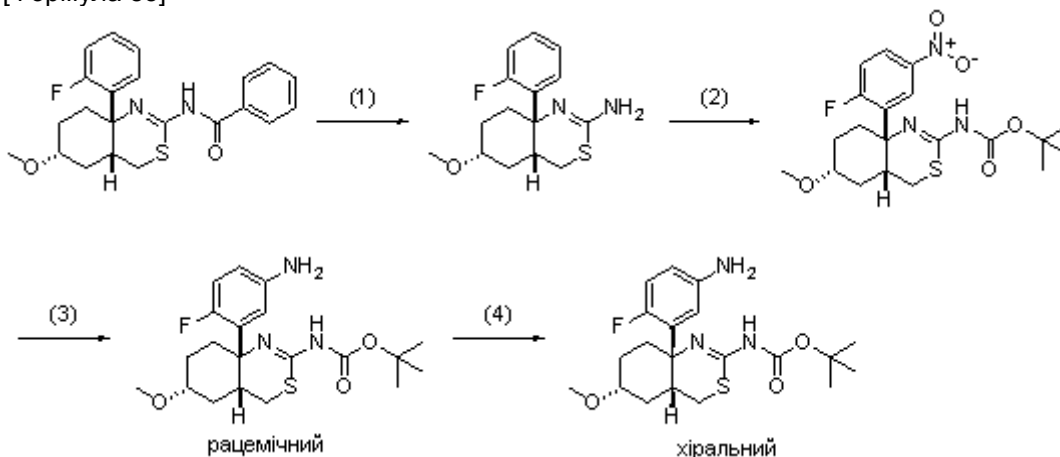
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.48-1.54 (m, 2H), 1.53 (s, 9H), 1.66-1.75 (m, 1H), 1.82-1.88 (m, 1H), 1.91-2.00 (m, 2H), 2.41-2.45 (m, 1H), 2.66-2.74 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.19-3.25 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 3.64-3.65 (m, 2H), 6.52-6.57 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H)

[0455]

Приклад одержання 61

Синтез трет-бутил  $(-)$ -[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 83]



(1) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

$(\pm)$ -N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-Фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензамід одержаний у Прикладі одержання 59-(8) (1.65 g) розчиняють у метанолі (60 mL). Потім, DBU (1.24 mL, питома вага: 1.018 g/cm<sup>3</sup>) додають, та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом 13 годин та 30 хвилин. Реакційний розчин залишають охолоджуватись до кімнатної температури та потім концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.16 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-1.74 (m, 2H), 1.80-1.90 (m, 2H), 1.94-2.01 (m, 1H), 2.27-2.35 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.71-2.77 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.36-3.49 (m, 4H), 4.46 (br, 2H), 7.01 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.10 (ddd, J = 1.2, 7.2, 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 1H)

[0456]

(2) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (1.27 g) одержують з  $(\pm)$ -(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 61-(1) (1.16 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(9).



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.55 (m, 1H), 1.54 (s, 9H), 1.77-1.87 (m, 2H), 1.99-2.08 (m, 2H), 2.21-2.27 (m, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.86-2.90 (m, 1H), 3.39-3.49 (m, 4H), 7.20-7.28 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 2H)

[0457]

5 (3) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (838 мг) одержують з трет-бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 61-(2) (1.27 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(10).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.46-1.54 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.77-1.86 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.41 (dt, J = 4.0, 6.4 Hz, 1H), 2.47-2.52 (m, 1H), 2.87-2.93 (m, 2H), 3.38-3.49 (m, 4H), 3.65 (br, 2H) 6.53-6.57 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 1H)

HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 70:30, швидкість потоку: 1 mL/min): 3.1 хвилин (обертання площини поляризації світла (+)), 4.3 хвилин (обертання площини поляризації світла (-))

[0458]

(4) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

20 трет-Бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 58-(12) (838 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 50:50, швидкість потоку: 10 mL/min, що заряджений розчином біля 16 mg у 2 mL етанолу протягом одного циклу). Компонент, що має довший час затримки серед двох основних компонентів збирають одержуючи цільову сполуку (335 mg, >99% ee, обертання площини поляризації світла (-)).

HPLC (CHIRALPAK™ AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 70:30, швидкість потоку: 1 mL/min): 4.3 хвилин

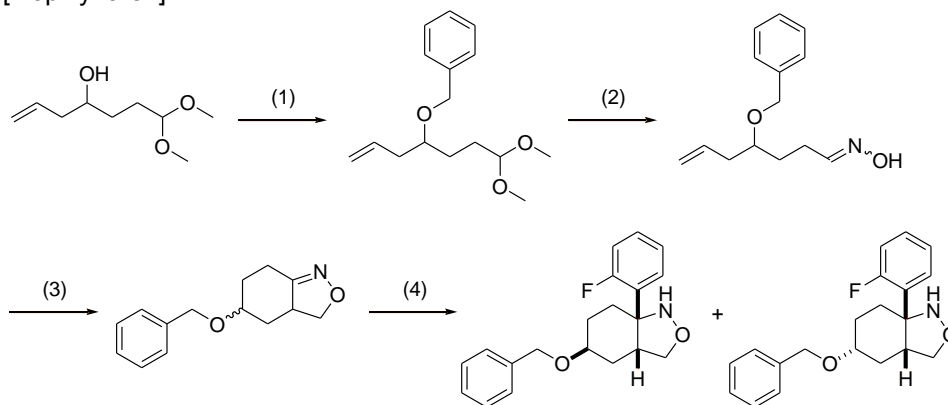
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.44-1.54 (m, 1H), 1.53 (s, 9H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.98-2.07 (m, 2H), 2.37-2.45 (m, 1H), 2.48-2.51 (m, 1H), 2.87-2.92 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.45-3.49 (m, 1H), 3.65 (br, 2H), 6.53-6.55 (m, 2H), 6.82-6.87 (m, 1H)

[0459]

Приклад одержання 62

35 Синтез (±)-(3aR\*,5S\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазол та (±)-(3aR\*,5R\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазолу

[Формула 84]



(1) Синтез [1-(3,3-діметоксипропил)-бут-3-енилоксиметил]бензолу

7,7-Діметоксигепт-1-ен-4-ол одержаний у Прикладі одержання 59-(1) (5.47 g) розчиняють у 1-метил-2-піролідіноні (35 mL). Бензил бромід (3.12 mL, питома вага: 1.44 g/cm<sup>3</sup>) додають та суміш в достатній мірі охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Гідрід натрію (60%, 2.12 g) додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години та 30 хвилин. Воді та насичений хлорид амонію повільно додають та потім етил ацетат додають, із наступним перемішуванням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Одержаний органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.14 g).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55-1.68 (m, 3H), 1.73-1.81 (m, 1H), 2.27-2.41 (m, 2H), 3.30 (d,  $J = 2.0$  Hz, 6H), 3.44-3.50 (m, 1H), 4.33-4.37 (m, 1H), 4.47-4.59 (m, 2H), 5.05-5.12 (m, 2H), 5.79-5.90 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 5H)

[0460]

5 (2) Синтез 4-бензилоксигепт-6-енал оксиму

Цільову сполуку (6.42 g) одержують з [1-(3,3-діметоксипропіл)-бут-3-енилоксиметил]бензолу, що одержаний у Прикладі одержання 62-(1) (7.78 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(3) без очищення колонковою хроматографією з силікагелем.

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.75 (m, 2H), 2.22-2.43 (m, 3H), 2.46-2.51 (m, 1H), 3.45-3.52 (m, 1H), 4.46-4.50 (m, 1H), 4.58-4.61 (m, 1H), 5.06-5.14 (m, 2H), 5.78-5.89 (m, 1H), 6.71-6.74 та 7.41-7.44 (m, total 1H), 7.16 та 7.53 (br, total 1H), 7.26-7.32 (m, 1H), 7.34-7.35 (m, 4H)

[0461]

(3) Синтез 5-бензилокси-3,3a,4,5,6,7-гексагідро-бенз[с]ізоксазолу

15 Цільову сполуку (5.66 g) одержують з 4-бензилоксигепт-6-енал оксиму, що одержаний у Прикладі одержання 62-(2) (6.42 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(4).

ESI-MS;  $m/z$  232  $[\text{M}+\text{H}]$

[0462]

(4) Синтез  $(\pm)$ -(3aR\*,5S\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазол та  $(\pm)$ -(3aR\*,5R\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазолу

20 Цільові сполуки  $(\pm)$ -(3aR\*,5S\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазол (5.04 g) та  $(\pm)$ -(3aR\*,5R\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазол (2.49 g) одержують з 5-бензилокси-3,3a,4,5,6,7-гексагідро-бенз[с]ізоксазолу, що одержаний у Прикладі одержання 62-(3) (5.66 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(5).

25  $(\pm)$ -(3aR\*,5S\*,7aS\*)-5-Бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазол  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63 (br, 2H), 1.76-1.80 (m, 1H), 1.87 (br, 1H), 2.10-2.15 (m, 1H), 2.58-2.64 (m, 1H), 3.21 (br, 1H), 3.66 (br, 2H), 3.81 (br, 1H), 4.56-4.63 (m, 2H), 5.95 (br, 1H), 7.02-7.07 (m, 1H), 7.11-7.15 (m, 1H), 7.23-7.31 (m, 2H), 7.35-7.43 (m, 4H), 7.82 (br, 1H)

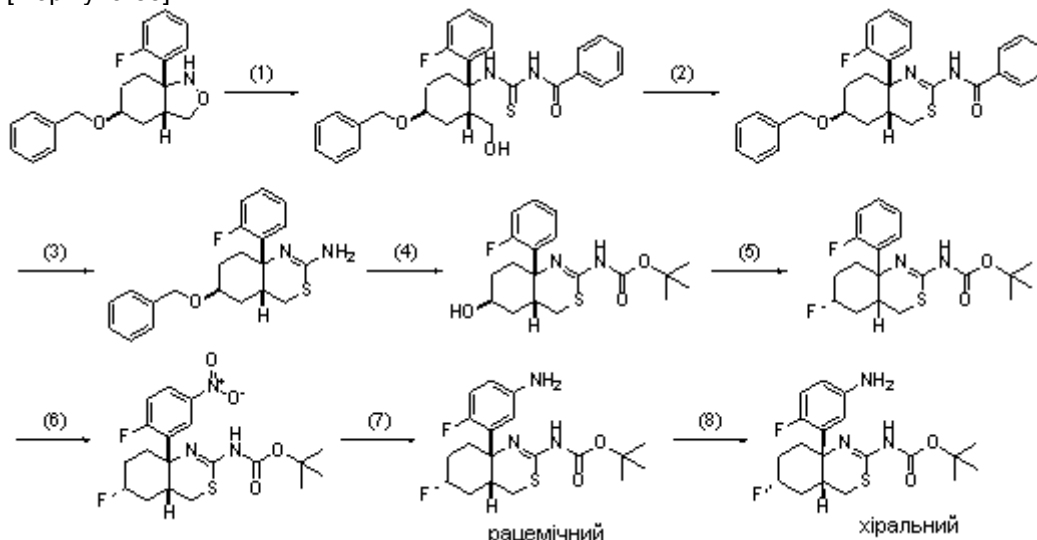
30  $(\pm)$ -(3aR\*,5R\*,7aS\*)-5-Бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазол  
 $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.54 (m, 2H), 1.99-2.05 (m, 1H), 2.07-2.13 (m, 1H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.28-2.36 (m, 1H), 2.99-3.05 (m, 1H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.64-3.74 (m, 2H), 4.61 (d,  $J = 1.6$  Hz, 2H), 6.00 (br, 1H), 7.01 (ddd,  $J = 1.2, 8.4, 12.4$  Hz, 1H), 7.13 (dt,  $J = 1.2, 7.6$  Hz, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 7.28-7.33 (m, 1H), 7.36-7.37 (m, 4H), 7.87 (dt,  $J = 1.6, 8.0$  Hz, 1H)

[0463]

35 Приклад одержання 63

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 85]



40 (1) Синтез  $(\pm)$ -1-бензоіл-3-[(1S\*,2R\*,4S\*)-4-бензилокси-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметилциклогексил]тіосечовини

Цільову сполуку (6.24 g) одержують з  $(\pm)$ -(3aR\*,5S\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазолу, що одержаний у Прикладі одержання 62-(4) (5.04 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(6).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.40-1.80 (m, 3H), 1.99-2.02 (m, 1H), 2.13-2.19 (m, 3H), 3.54-3.73 (m, 3H), 3.90 (s, 1H), 4.54-4.65 (m, 2H), 7.00-7.08 (m, 1H), 7.16 (br, 1H), 7.26-7.30 (m, 2H), 7.35-7.41 (m, 4H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.50-7.54 (m, 2H), 7.61-7.64 (m, 1H), 7.88 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 8.88 (br, 1H), 11.52 (br, 1H)

5 [0464]

(2) Синтез (±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Цільову сполуку (4.57 g) одержують з (±)-1-бензоіл-3-[(1S\*,2R\*,4S\*)-4-бензилокси-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметилциклогексил]тіосечовини, одержаної у Прикладі одержання 63-(1) (6.24 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(7).

10 ESI-MS; m/z 475 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.68 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 1.81-1.89 (m, 1H), 1.93-1.97 (m, 1H), 2.03-2.10 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 2.85-2.93 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 3.43-3.49 (m, 1H), 3.92 (s, 1H), 4.54-4.66 (m, 2H), 7.09-7.17 (m, 2H), 7.28-7.45 (m, 9H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.24-8.27 (m, 2H), 12.32 (br, 1H)

15 [0465]

(3) Синтез (±)-(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (3.96 g, чистий від <sup>1</sup>H-NMR: about 90%) одержують з (±)-N-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду, що одержаний у Прикладі одержання 63-(2) (4.58 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 61-(1).

20 ESI-MS; m/z 371 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54-1.72 (m, 1H), 1.74-1.83 (m, 2H), 1.84-1.88 (m, 1H), 1.90-1.97 (m, 1H), 2.48 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.76 (dt, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 2.87-2.91 (m, 1H), 3.18-3.24 (m, 1H), 3.84 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 4.54 (br, 2H), 4.51-4.66 (m, 2H), 7.04 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.4 Hz, 1H), 7.09 (dt, J = 1.6, 7.6 Hz, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.26-7.31 (m, 2H), 7.35-7.39 (m, 2H), 7.43-7.45 (m, 2H)

25 [0466]

(4) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (3.58 g) одержують з (±)-(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 63-(3) (3.96 g, чистий від <sup>1</sup>H-NMR: біля 90%) відповідно до способу з Прикладу одержання 58-(8).

35 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54-1.68 (m, 1H), 1.71-1.79 (m, 2H), 1.87-1.96 (m, 1H), 2.07-2.15 (m, 1H), 2.45 (dd, J = 2.8, 10.0 Hz, 1H), 2.82-2.91 (m, 2H), 3.31-3.45 (m, 2H), 4.29-4.33 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.15-7.19 (m, 1H), 7.29-7.34 (m, 2H)

[0467]

(5) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

трет-Бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 63-(4) (1.5 g) розчиняють у THF. Потім, перфторобутансульфоніл фторид (1.36 mL, питома вага: 1.682 g/cm<sup>3</sup>), комплекс триетиламін-тригідрофтористої кислоти (1.23 mL, питома вага: 0.989 g/cm<sup>3</sup>) та триетиламін (3.15 mL, питома вага: 0.73 g/cm<sup>3</sup>) послідовно додають при кімнатній температурі. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом 16 годин. Суміш нагрівають до 50 °C та далі перемішують протягом 24 годин. Перфторобутансульфоніл фторид (0.68 mL), комплекс триетиламін-тригідрофтористої кислоти (0.62 mL) та триетиламін (1.58 mL) далі послідовно додають до суміші, із наступним перемішуванням з нагріванням зі зворотним холодильником протягом восьми годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та концентрують під зниженим тиском. Потім, осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (106 мг).

45 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.84-1.89 (m, 2H), 2.06-2.13 (m, 3H), 2.39-2.47 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 4.69-4.90 (m, 1H), 7.04-7.11 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.27-7.34 (m, 2H)

50 [0468]

(6) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (406 мг) одержують з трет-бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у

60

Прикладі одержання 63-(5) (402 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(9) з використанням димлячої азотної кислоти (87.1  $\mu\text{L}$ , два еквіваленти відносно до вихідної сировини).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.06 (br, 3H), 2.18-2.27 (m, 1H), 2.56 (dd,  $J = 2.8, 12.8$  Hz, 1H), 2.75-2.80 (m, 1H), 2.87 (br, 1H), 4.66-4.86 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 8.14-8.22 (m, 2H)

[0469]

(7) Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (330 мг) одержують з трет-бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 63-(6) (406 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(10).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.04-2.11 (m, 3H), 2.38-2.47 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.89-2.95 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.68-4.88 (m, 1H), 6.51-6.57 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H)

HPLC (CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 80:20, швидкість потоку: 1 mL/min): 4.4 хвилини (обертання площини поляризації світла (+)), 6.8 хвилини (обертання площини поляризації світла (-))

[0470]

(8) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

трет-Бутил ( $\pm$ )-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 58-(12) (330 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 50:50, швидкість потоку: 10 mL/min, що заряджений розчином біля 40 мг у 1 mL етанолу протягом одного циклу). Компонент, що має час затримки 12.2 - 15.5 хвилин із двох основних компонентів збирають одержуючи цільову сполуку (155 mg, >99% ee, обертання площини поляризації світла (-)).

HPLC (CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 80:20, швидкість потоку: 1 mL/min): 7.0 хвилин

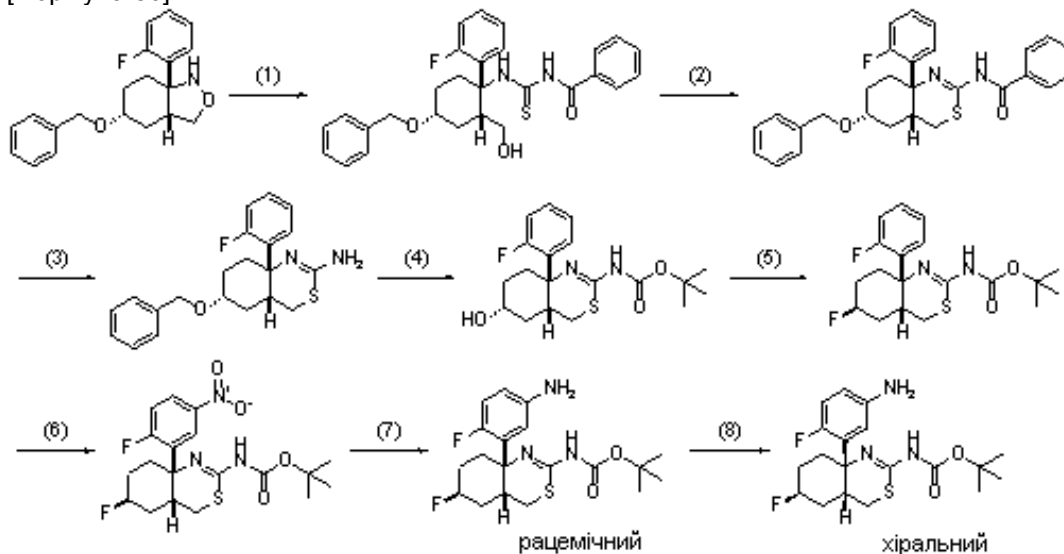
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.80-1.88 (m, 2H), 2.04-2.12 (m, 3H), 2.38-2.46 (m, 1H), 2.48-2.53 (m, 1H), 2.89-2.94 (m, 2H), 3.66 (br, 2H), 4.68-4.88 (m, 1H), 6.51-6.57 (m, 2H), 6.83-6.88 (m, 1H)

[0471]

35 Приклад одержання 64

Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 86]



40 (1) Синтез (±)-1-бензоіл-3-[(1S\*,2R\*,4R\*)-4-бензилокси-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметилциклогексил]тіосечовини

Цільову сполуку (3.13 g) одержують з (±)-(3aR\*,5R\*,7aS\*)-5-бензилокси-7a-(2-фторофеніл)-октагідробенз[с]ізоксазолу, що одержаний у Прикладі одержання 62-(4) (2.48 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(6).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.59-1.69 (m, 2H), 1.95-2.10 (m, 2H), 2.31-2.34 (m, 2H), 3.58-3.72 (m, 3H), 3.85 (br, 1H), 4.64 (s, 2H), 7.02-7.08 (m, 1H), 7.12-7.16 (m, 1H), 7.27-7.30 (m, 2H), 7.35-7.46 (m, 5H), 7.51-7.55 (m, 2H), 7.61-7.65 (m, 1H), 7.86-7.89 (m, 2H), 8.89 (br, 1H), 11.56 (br, 1H)

[0472]

(2) Синтез (±)-N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Цільову сполуку (2.03 g) одержують з (±)-1-бензоіл-3-[(1S\*,2R\*,4R\*)-4-бензилокси-1-(2-фторофеніл)-2-гідроксиметилциклогексил]тіосечовини, одержаної у Прикладі одержання 64-(1) (3.13 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(7).

ESI-MS; m/z 475 [M+H]

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.80 (q, J = 12.8 Hz, 1H), 1.93 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.01-2.17 (m, 3H), 2.42-2.49 (m, 1H), 2.59 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.93 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 3.00 (d, J = 10.8, 1H), 3.68-3.73 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 7.05-7.11 (m, 1H), 7.14-7.18 (m, 1H), 7.29-7.36 (m, 7H), 7.41-7.45 (m, 2H), 7.48-7.52 (m, 1H), 8.24 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 12.30 (br, 1H)

[0473]

(3) Синтез (±)-(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (1.50 g) одержують з (±)-N-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду, що одержаний у Прикладі одержання 64-(2) (2.03 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 58-(7).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64-1.77 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 2H), 1.88-1.94 (m, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.53-2.57 (m, 1H), 2.71-2.76 (m, 1H), 2.84-2.88 (m, 1H), 3.61-3.69 (m, 1H), 4.43 (br, 2H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.00 (ddd, J = 1.2, 8.0, 12.8 Hz, 1H), 7.07-7.11 (m, 1H), 7.19-7.24 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 2H), 7.33-7.39 (m, 4H)

[0474]

(4) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (1.59 g) одержують з (±)-(4aR\*,6R\*,8aS\*)-6-бензилокси-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну, що одержаний у Прикладі одержання 64-(3) (1.50 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 58-(8).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.62-1.73 (m, 1H), 1.80-2.02 (m, 4H), 2.42-2.54 (m, 2H), 2.80-2.84 (m, 1H), 2.93-2.99 (m, 1H), 3.90-3.98 (m, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 1H), 7.28-7.34 (m, 2H)

[0475]

(5) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

трет-Бутил (±)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(2-фторофеніл)-6-гідрокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 64-(4) (500 мг) розчиняють у THF. Потім, перфторобутансульфоніл фторид (0.43 mL, питома вага: 1.682 g/cm<sup>3</sup>), комплекс триетиламін-тригідрофтористої кислоти (0.39 mL, питома вага: 0.989 g/cm<sup>3</sup>) та триетиламін (0.99 mL, питома вага: 0.73 g/cm<sup>3</sup>) послідовно додають при кімнатній температурі. Після завершення додавання, суміш перемішують протягом 15 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском та потім осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (453 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.63-1.67 (m, 1H), 1.76-2.19 (m, 4H), 2.46-2.49 (m, 1H), 2.76-2.83 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 1H), 3.29-3.32 (m, 1H), 5.04 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 2H)

[0476]

(6) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (266 мг) одержують з трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 64-(5) (351 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(9), шляхом додавання ді-трет-бутил дикарбонату (401 мг), перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин, та потім додавання ді-трет-бутил дикарбонату (200 мг) знову.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54 (s, 9H), 1.65-1.68 (m, 1H), 1.77-1.91 (m, 1H), 1.98-2.14 (m, 3H), 2.54 (dd, J = 2.8, 12.8 Hz, 1H), 2.61-2.67 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.27 (br, 1H), 5.03 (d, J = 48.4 Hz, 1H), 7.23-7.28 (m, 1H), 8.18-8.23 (m, 2H)

[0477]

5 (7) Синтез трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (191 мг) одержують з трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-6-фторо-8a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбам ату, що одержаний у Прикладі одержання 64-(6) (266 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 57-(10).

10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.75-1.93 (m, 1H), 1.99-2.16 (m, 3H), 2.47 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.98 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.26-3.28 (m, 1H), 3.65 (br, 2H), 5.03 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H)

HPLC (CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 80:20, швидкість потоку: 1 mL/min): 3.3 хвилин (обертання площини поляризації світла (+)), 5.9 хвилин (обертання площини поляризації світла (-))

[0478]

(8) Синтез трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

20 трет-Бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 58-(12) (191 мг) оптично розділений із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 50:50, швидкість потоку: 10 mL/min, що заряджений розчином біля 6 mg у 2 mL етанолу протягом одного циклу). Компонент, що має час затримки 10.9 - 12.6 хвилин із двох основних компонентів збирають одержуючи цільову сполуку (72 mg, >99% ee, обертання площини поляризації світла (-)).

HPLC (CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd., 2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 80:20, швидкість потоку: 1 mL/min): 5.9 хвилин

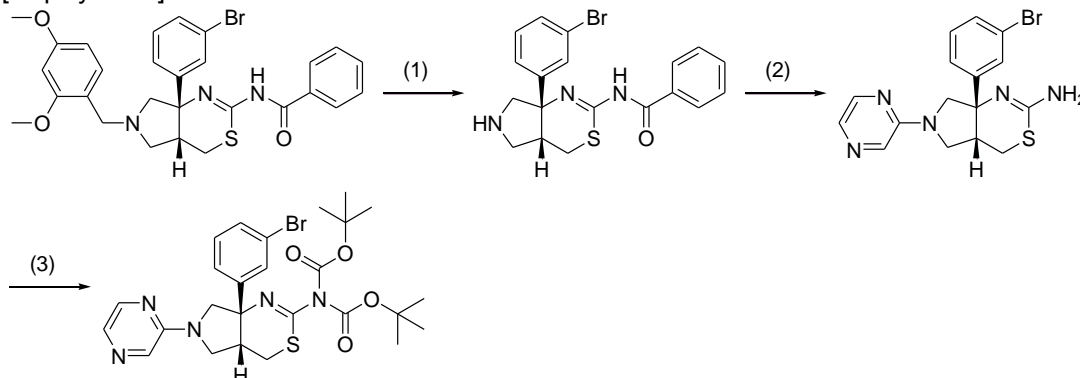
30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52 (s, 9H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.74-1.93 (m, 1H), 1.98-2.15 (m, 3H), 2.47 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.77 (t, J = 13.2 Hz, 1H), 2.97 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.26 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.72 (br, 2H), 5.02 (d, J = 48.0 Hz, 1H), 6.53-6.58 (m, 2H), 6.85-6.90 (m, 1H)

[0479]

Приклад одержання 65

Синтез (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромфеніл)-6-піразин-2-іл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

35 [Формула 87]



(1) Синтез (±)-N-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромфеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

40 Цільову сполуку (7.52 g) одержують з (±)-N-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромфеніл)-6-(2,4-діметоксибензил)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду, що одержаний у Прикладі одержання 18-(5) (14.5 g) відповідно до способу з Прикладу одержання 18-(9).

ESI-MS; m/z 416 [M+H]

[0480]

45 (2) Синтез (±)-N-(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромфеніл)-6-піразин-2-іл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

2-Хлоропіразин (2.14 mL, питома вага: 1.284 g/cm<sup>3</sup>) додають до (±)-N-[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромфеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду, що одержаний у Прикладі одержання 65-(1) (2 g), та суміш нагрівають до 90 °C та перемішують у атмосфері азоту. Після 13 годин, реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури. Хлороформ

та насичений розчин бікарбонату натрію додають, із наступною екстракцією з хлороформом тричі. Одержані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем. Метанол (9.6 mL) додають до суміші, що містить одержану сполуку N-арилу. Потім, розчин метоксиду натрію у метанолі (373  $\mu\text{L}$ , 25%, питома вага:  $0.945 \text{ g/cm}^3$ ) додають та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником. Після трьох годин та 50 хвилин, реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури. Хлороформ, насичений розчин бікарбонату натрію та розсол додають, із наступною екстракцією з хлороформом тричі. Одержані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (138 мг).

ESI-MS;  $m/z$  390  $[\text{M}+\text{H}]$

[0481]

(3) Синтез  $(\pm)$ -N,N-біс(t-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромовеніл)-6-піразин-2-іл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

$(\pm)$ -N-(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-Бромовеніл)-6-піразин-2-іл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламін одержаний у Прикладі одержання 65-(2) (138 мг) розчиняють у THF (10 mL). Потім, ді-трет-бутил дикарбонат (232 мг) та 4-диметиламінопіридин (151 мг) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі. Після 11 годин та 30 хвилин, реакційний розчин розбавляють з етил ацетатом. Потім, насичений розчин хлориду амонію додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Одержаний органічний шар послідовно промивають водою та розсол та висушують над безводним сульфатом магнію. Тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (154 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.41 (m, 18H), 2.88-3.12 (m, 3H), 3.17-3.21 (m, 1H), 3.80-3.96 (m, 3H), 7.40-7.47 (m, 3H), 7.65-7.66 (m, 1H), 7.85 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H), 7.88 (d,  $J = 1.6 \text{ Hz}$ , 1H), 8.04-8.05 (m, 1H)

[0482]

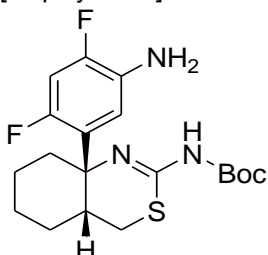
Наступні сполуки були синтезовані з етил 2-трифторометансульфонілоксициклогекс-1-енкарбоксилату та відповідних борних кислот відповідно до Прикладу одержання 1.

[0483]

Приклад одержання 66

Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2,4-дифторовеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 88]



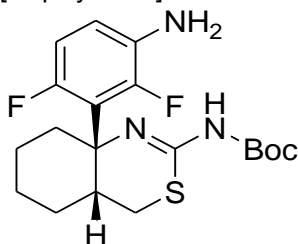
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 1.46-1.73 (m, 6H), 1.83-1.89 (m, 1H), 2.28-2.34 (m, 1H), 2.48 (dd,  $J = 3.2, 12.4 \text{ Hz}$ , 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.87 (dd,  $J = 4.0, 12.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.68 (s, 2H), 6.66 (dd,  $J = 8.0, 9.6 \text{ Hz}$ , 1H), 6.78 (dd,  $J = 10.4, 11.6 \text{ Hz}$ , 1H).

[0484]

Приклад одержання 67

Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2,6-дифторовеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 89]



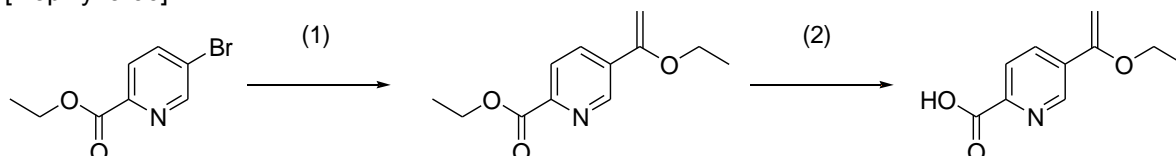


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.51 (s, 9H), 1.43-2.05 (m, 7H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.97-3.01 (m, 1H), 3.18 (dd,  $J = 4.4, 12.8$  Hz, 1H), 3.63 (s, 2H), 6.64-6.73 (m, 2H).

[0485]

Приклад одержання 68

5 Синтез 5-(1-етокси-вініл)-піридин-2-карбонової кислоти  
[Формула 90]



(1) Синтез етил 5-(1-етоксивініл)піридин-2-карбоксилату

1-Етоксивінілтри-*N*-бутилтін (880  $\mu\text{L}$ ) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (125 мг) додають до розчину 5-бромопіридин-2-карбонової кислоти (500 мг) у DMF (10 mL). Після заміщення азотом, суміш нагрівають до  $85^\circ\text{C}$  та перемішують усю ніч. Після охолодження до кімнатної температури, етил ацетат додають до реакційної суміші. Органічний шар промивають водою та розсол та висушують над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (342 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.42-1.47 (m, 6H), 3.96 (q,  $J = 6.4$  Hz, 2H), 4.40 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.49 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.81 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.03 (dd,  $J = 2.2, 8.4$  Hz, 1H), 8.10 (dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz, 1H), 8.98 (dd,  $J = 0.8, 2.2$  Hz, 1H).

[0486]

(2) Синтез 5-(1-етоксивініл)піридин-2-карбонової кислоти

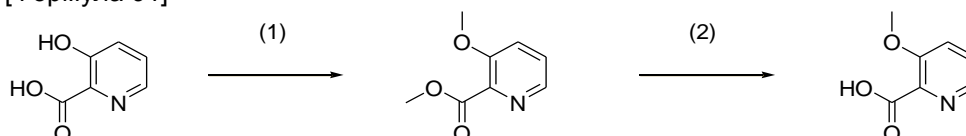
5 N розчин гідроксиду натрію (2 mL) додають до розчину етил 5-(1-етоксивініл)піридин-2-карбоксилату (100 мг) у етанолі (5 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин. Після підтвердження завершення реакції, реакційний розчин нейтралізують 1 N хлористоводневою кислотою. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (92 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 1.44 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H), 3.99 (q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 4.52 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 4.96 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H), 8.13 (dd,  $J = 0.8, 8.4$  Hz, 1H), 8.21 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 8.90 (dd,  $J = 0.8, 2.4$  Hz, 1H).

[0487]

Приклад одержання 69

Синтез 3-метоксипіридин-2-карбонової кислоти  
[Формула 91]



(1) Синтез метил 3-метоксипіридин-2-карбоксилату

Гідрид натрію (60%, 253 мг) додають до розчину 3-гідроксипіколінової кислоти (440 мг) у DMF (4 mL) у крижаній ванні. Після перемішування при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, йодометан (393  $\mu\text{L}$ ) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі усю ніч. Кригу додають до реакційної суміші для завершення реакції. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар промивають водою та розсолом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (112 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 3.85 (s, 3H), 3.90 (s, 3H), 7.30 (dd,  $J = 1.2, 8.6$  Hz, 1H), 7.35 (dd,  $J = 4.4, 8.6$  Hz, 1H), 8.20 (dd,  $J = 1.2, 4.4$  Hz, 1H).

[0488]

(2) Синтез 3-метоксипіридин-2-карбонової кислоти

5 N розчин гідроксиду натрію (147  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину метил 3-метоксипіридин-2-карбоксилату (112 мг) у метанолі (2 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі усю ніч. Надлишок метанолу випарюють під зниженим тиском, та осад розбавляють водою. Водний шар промивають ефіром та потім роблять слабокислотним використовуючи 5 N хлористоводневу кислоту. Водний шар екстрагують зі змішаним розчинником THF-етил ацетату, та потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (19 мг).

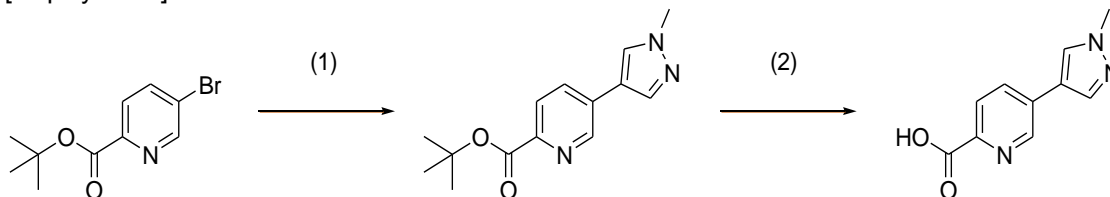


$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  (ppm): 3.95 (s, 3H), 7.96 (dd,  $J = 4.4, 8.2$  Hz, 1H), 7.71 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

[0489]

Приклад одержання 70

5 Синтез 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-піридин-2-карбонової кислоти  
[Формула 92]



(1) Синтез трет-бутил 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-піридин-2-карбоксилату

10 1-Метил-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксаборолан-2-іл)-1H-піразол (80.7 мг), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (9.91 мг) та розчин 1 N фосфату калію (388  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину трет-бутил 5-бромопіридин-2-карбоксилату (50 мг) у 1,4-діоксані (2 mL). Після заміщення азотом, суміш нагрівають до  $100^\circ\text{C}$  та перемішують протягом восьми годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку як суміш (81 мг).

15  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (s, 9H), 3.99 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.82-7.85 (m, 2H), 8.04 (dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz, 1H), 8.85 (dd,  $J = 0.8, 2.4$  Hz, 1H).

ESI-MS;  $m/z$  260 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

[0490]

20 (2) Синтез 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-піридин-2-карбонової кислоти

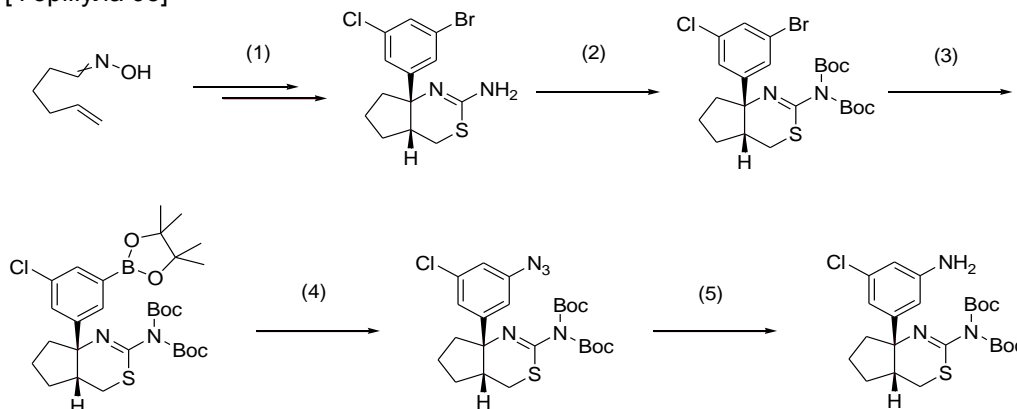
TFA (1 mL) додають до розчину трет-бутил 5-(1-метил-1H-піразол-4-іл)-піридин-2-карбоксилату (81 мг) у дихлорометані (4 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі усю ніч. Розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи сирий продукт цільової сполуки (170 мг).

25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  (ppm): 3.90 (s, 3H), 8.03 (dd,  $J = 0.8, 8.2$  Hz, 1H), 8.09 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 8.14 (dd,  $J = 2.0, 8.2$  Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.95 (dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz, 1H).

[0491]

Приклад одержання 71

30 Синтез  $(\pm)$ -N,N-біс(т-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-аміно-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну  
[Формула 93]



(1) Синтез

35  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-аміно-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку синтезують з гекс-5-енал оксиму (JOC, 41(5), 863-9; 1976) відповідно до способу з Прикладу одержання 8, з використанням 1,3-дибромо-5-хлоробензол замість 2-фторобромобензолу.

40  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.66-2.00 (m, 5H), 2.17-2.24 (m, 1H), 2.33-2.39 (m, 1H), 2.73 (dd,  $J = 4.0, 12.6$  Hz, 1H), 2.97 (dd,  $J = 3.2, 12.6$  Hz, 1H), 4.36 (br, 2H), 7.27 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.36 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.37 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H).

[0492]

(2) Синтез

$(\pm)$ -N,N-біс(т-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-аміно-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

Ді-трет-бутил дикарбонат (1.05 g) та 4-диметиламінопіридин (393 мг) додають до розчину (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромо-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну (555 мг) у дихлорометані (30 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском при кімнатній температурі або нижче. Осад

очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (140 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 18H), 1.77-2.14 (m, 5H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.82 (dd, J = 3.2, 13.0 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 3.6, 13.0 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 547 [M<sup>+</sup> + H].

(±)-N-(t-Бутоксикарбоніл)-N-(метоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромо-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]амін утворений протягом очищення (575 мг) одержують як побічний продукт.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.55 (s, 9H), 1.78-2.04 (m, 4H), 2.12 (ddd, J = 3.2, 7.2, 13.2 Hz, 1H), 2.26-2.33 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.83 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.06 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 7.32 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 505 [M<sup>+</sup> + H].

[0493]

(3) Синтез (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл){(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-хлоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл]феніл}-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

1,1'-Біс(дифенілфосфіно)ферроцен дихлоропаладій (II) (40.2 мг), біс(пінаколато)дибор (1.40 g) та ацетат калію (216 мг) додають до розчину (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бромо-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (300 мг) у DMF (6 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 80 °C протягом шести годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють етил ацетатом. Органічний шар промивають водою двічі та один раз розсолотом та висушують над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.16 g) як суміш.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.34 (s, 12H), 1.52 (s, 18H), 1.76-2.14 (m, 5H), 2.22-2.30 (m, 1H), 2.48-2.54 (m, 1H), 2.80 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H).

ESI-MS; m/z 593 [M<sup>+</sup> + H].

[0494]

(4) Синтез (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-азидо-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

Натрій азид (53 мг) та мідь (II) ацетат (19.9 мг) додають до розчину (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл){(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-хлоро-5-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2)діоксаборолан-2-іл]феніл}-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (1.16 g) у метанолі (20 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом шести днів. Розсол додають до реакційної суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (58.0 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53 (s, 18H), 1.78-2.15 (m, 5H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.46-2.51 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.05 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 6.89 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.03 Hz (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 508 [M<sup>+</sup> + H].

[0495]

(5) Синтез (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-аміно-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

Амоній формат (12.4 мг) та цинк (3.86 мг) додають до розчину (±)-N,N-біс(t-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-азидо-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (20.0 мг) у метанолі (2 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч, та потім надлишок метанолу випарюють під зниженим тиском. Осад розбавляють етил ацетатом, та органічний шар промивають розчином хлориду амонію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують з рTLC одержуючи цільову сполуку (13.0 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52 (s, 18H), 1.75-2.11 (m, 5H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.81 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.12 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.72 (brs, 2H) 6.53 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.65 Hz (t, J = 1.6 Hz, 1H), 6.74 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

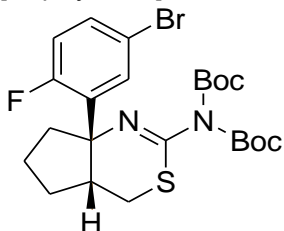
ESI-MS; m/z 482 [M<sup>+</sup> + H].

[0496]

Приклад одержання 72

Синтез  $(\pm)$ -N,N-біс(трет-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-бромо-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

5 [Формула 94]



4-Диметиламінопіридин (1.62 g) та ді-трет-бутил дикарбонат (2.31 g) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 54-(4) (1.00 g) у дихлорометані (25 mL). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 14 годин, до реакційної суміші додають воду для завершення реакції. Водний шар екстрагують з дихлорометаном, та органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.13 g).

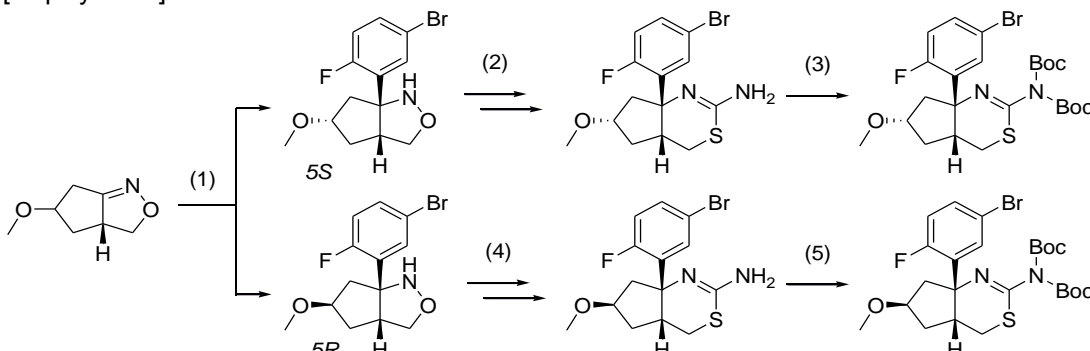
ESI-MS; m/z 531 [M<sup>+</sup> +H].

[0497]

15 Приклад одержання 73

Синтез  $(\pm)$ -N,N-біс(трет-бутилоксикарбоніл)[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-бромо-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну та  $(\pm)$ -N,N-біс(трет-бутилоксикарбоніл)[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-бромо-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

20 [Формула 95]



(1) Синтез  $(\pm)$ -(3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(5-бромо-2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідро-циклопента[с]ізоксазол та  $(\pm)$ -(3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(5-бромо-2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідро-циклопента[с]ізоксазолу

25 Менш полярну цільову сполуку (5S; 62 мг) та більш полярну цільову сполуку (5R; 170 мг) одержують із сполуки Прикладу одержання 10-(3) (суміш більш полярної та менш полярної сполуки; 450 мг) та 2,4-дибромо-1-фторобензол (1.78 g) відповідно до Прикладу одержання 21-(3).

Менш полярна цільова сполука

30 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.08-2.26 (m, 3H), 3.21-3.29 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.68 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (dd, J = 8.4, 11.2 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 2.8, 4.4, 8.4 Hz, 1H), 8.09 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H).

Більш полярна цільова сполука

35 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.03-2.20 (m, 3H), 2.33 (dd, J = 5.8, 13.4 Hz, 1H), 3.23-3.29 (m, 1H), 3.35 (s, 3H), 3.59 (brs, 1H), 4.10-4.16 (m, 1H), 4.25-4.28 (m, 1H), 6.94 (dd, J = 9.0, 10.8 Hz, 1H), 7.35 (ddd, J = 2.8, 4.8, 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.87 (m, 1H).

[0498]

(2) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-бромо-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

40 Цільову сполуку одержують з  $(\pm)$ -(3aR\*,5S\*,6aS\*)-6a-(5-бромо-2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідро-циклопента[с]ізоксазолу відповідно до способу з Прикладу одержання 28.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98-2.10 (m, 2H), 2.16-2.22 (m, 1H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 4.4, 13.2$  Hz, 1H) 2.87-2.93 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 4.10-4.17 (m, 1H), 6.90 (dd,  $J = 4.4, 11.6$  Hz, 1H), 7.32 (ddd,  $J = 2.4, 4.0, 8.4$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 2.4, 7.6$  Hz, 1H).

ESI-MS;  $m/z$  359 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

5 [0499]

(3) Синтез  $(\pm)$ -N,N-біс(трет-бутилоксикарбоніл)[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

Цільову сполуку (22 мг) одержують з  $(\pm)$ -(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну (15 мг) відповідно до Прикладу одержання 72.

10 ESI-MS;  $m/z$  559 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0500]

(4) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

15 Цільову сполуку одержують з  $(\pm)$ -(3aR\*,5R\*,6aS\*)-6a-(5-бromo-2-фторофеніл)-5-метокси-гексагідро-циклопента[с]ізоксазолу відповідно до способу з Прикладу одержання 19.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.87 (ddd,  $J = 4.0, 9.6, 13.6$  Hz, 1H), 2.25-2.30 (m, 2H), 2.56 (dd,  $J = 7.0, 13.0$  Hz, 1H), 2.72 (dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 3.2, 12.8$  Hz, 1H), 3.06-3.12 (m, 1H), 3.32 (s, 3H), 3.87-3.94 (m, 1H), 4.41 (br, 2H), 6.91 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.33 (ddd,  $J = 2.4, 4.4, 8.8$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 2.4, 7.2$  Hz, 1H).

20 ESI-MS;  $m/z$  361 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0501]

(5) Синтез  $(\pm)$ -N,N-біс(трет-бутилоксикарбоніл)[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну

25 Цільову сполуку (92 мг) одержують з  $(\pm)$ -(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну (65 мг) відповідно до Прикладу одержання 72.

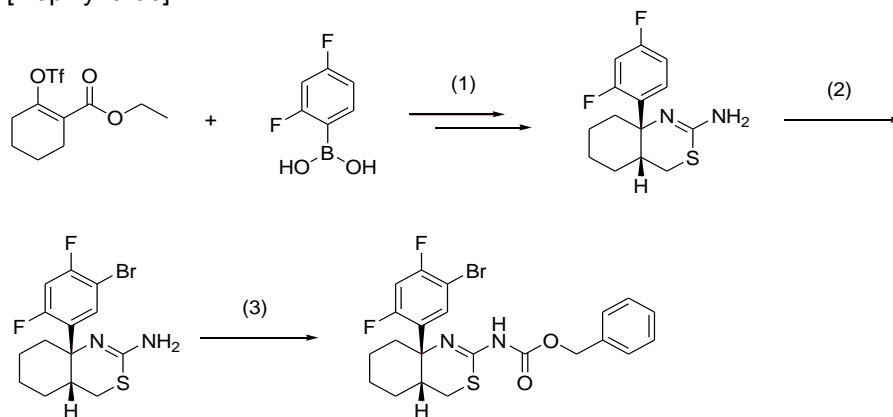
ESI-MS;  $m/z$  559 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0502]

30 Приклад одержання 74

Синтез бензил  $(\pm)$ -(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-бromo-2,4-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

[Формула 96]



35 (1) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,8aS\*)-8a-(2,4-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку синтезують з етил 2-трифторометансульфонілоксициклогекс-1-енкарбоксилат та 2,4-дифторофенілборної кислоти відповідно до Прикладу одержання 1.

40  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43-1.80 (m, 7H), 2.16-2.24 (m, 1H), 2.48 (dd,  $J = 3.2, 12.0$  Hz, 1H), 2.60-2.66 (m, 1H), 2.85 (dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, 1H), 4.47 (s, 2H), 6.74-6.84 (m, 1H), 7.21-7.28 (m, 1H).

[0503]

(2) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-бromo-2,4-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

45  $(\pm)$ -(4aR\*,8aS\*)-8a-(2,4-Дифторо-феніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламін (270 мг) розчинюють у концентрованій сірчаній кислоті (3 mL). N-Бромосукцинімід (170 мг) додають у крижаній бані, та перемішують суміш при такій самій температурі протягом двох годин. Кригу додають до завершення реакції, із наступним розбавлення ефіром. Реакційний

розчин нейтралізують розчином бікарбонату натрію, та водний шар екстрагують з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (330 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.43-1.80 (m, 7H), 2.09-2.16 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 6.86 (dd, J = 8.0, 11.6 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.4, 1H).

ESI-MS; m/z 361 [M<sup>+</sup> + H].

[0504]

(3) Синтез бензил (±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-бromo-2,4-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

(±)-(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-Бromo-2,4-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламін (330 мг) суспендують у 1,4-діоксані (10 mL) та насичений розчин карбонату натрію (10 mL).

Бензил хлороформат (156 µL) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі усю ніч. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (501 мг).

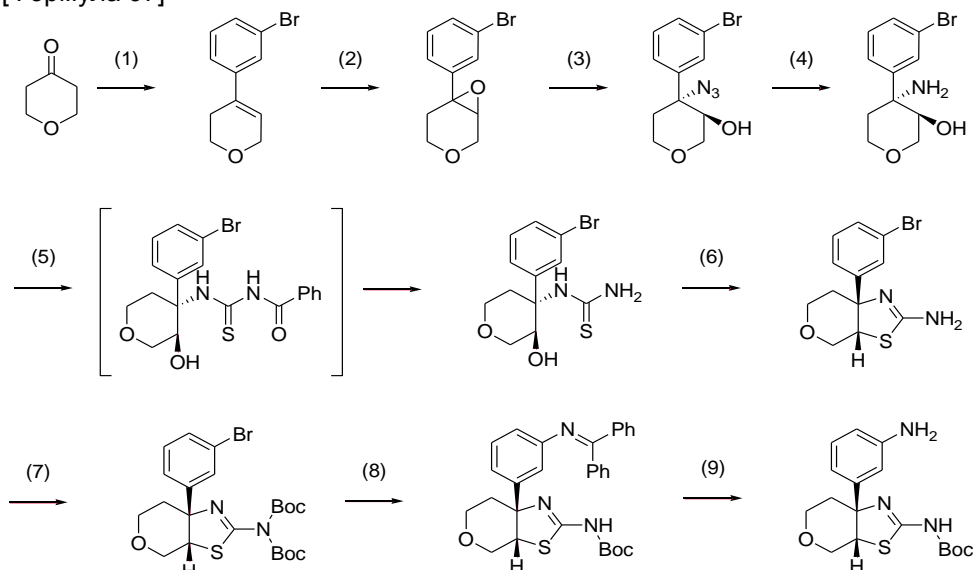
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.47-1.90 (m, 7H), 2.25-2.30 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 2.4, 12.8 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 2H), 4.71 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 6.93 (dd, J = 8.0, 12.0 Hz, 1H), 7.26-7.45 (m, 6H).

[0505]

Приклад одержання 75

Синтез трет-бутил (±)-[(3aS\*,7aR\*)-7a-(3-амінофеніл)-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іл]карбамату

[Формула 97]



(1) Синтез 4-(3-бromoфеніл)-3,6-дигідро-2H-пірану

n-Бутиллітій (2.64 M, 37.9 mL) додають по краплинах до розчину 1,3-дибромобензолу (23.5 g) у тетрагідрофурані (469 mL) при -78 °C. Суміш перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин, та потім тетрагідро-4H-піран-4-он (10.0 g) додають по краплинах. Суміш перемішують при такій самій температурі протягом 30 хвилин та потім нагрівають до кімнатної температури. Після перемішування при кімнатній температурі протягом чотирьох годин, розчин хлориду амонію додають до реакційної суміші для завершення реакції. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар промивають водою та розсоллом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском, та одержаний осад розчиняють у толуолі (400 mL). Моногідрат р-Толуолсульфонової кислоти (2 g) додають та перемішують суміш з нагріванням зі зворотним холодильником протягом двох годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (21.4 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.46-2.50 (m, 2H), 3.94 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.32 (dd, J = 2.4, 5.6 Hz, 2H), 6.13-6.15 (m, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.38 (ddd, J = 1.2, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 1.6 Hz, 1H).

[0506]

(2) Синтез (±)-6-(3-бромовеніл)-3,7-диокса-біцикло[4.1.0]гептану

3-Хлоропербензойну кислоту (purity: 80%, 25.1 g) додають до розчину 4-(3-бромовеніл)-3,6-дигідро-2H-пірану (21.4 g) у дихлорометані (400 mL) у крижаній ванні. Суміш перемішують при 5  
такій самій температурі протягом трьох годин, та потім нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом п'яти годин. Кригу та насичений розчин бікарбонату натрію додають до реакційної суміші, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар послідовно промивають насиченим розчином бікарбонату натрію, розчином натрій тіосульфату та розсоллом. Водні шари комбінують та екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар послідовно промивають з 10  
розчином бікарбонату натрію, розчином натрій тіосульфату та розсоллом. Органічні шари комбінують та висушують над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (17.5 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.09 (dt, J = 3.6, 14.8 Hz, 1H), 2.51 (ddd, 6.0, 8.0, 14.8 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 3.65-3.68 (m, 2H), 4.01 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 4.13 (dd, J = 3.2, 13.2 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J = 1.2, 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.44 (ddd, 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[0507]

(3) Синтез (±)-(3R\*,4R\*)-4-азидо-4-(3-бромовеніл)тетрагідропіран-3-олу

Воду (88 mL) та хлорид амонію (11.7 g) додають до розчину (±)-6-(3-бромовеніл)-3,7-диокса-біцикло[4.1.0]гептану (17.5 g) у метанолі (700 mL), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Потім, натрій азид (32.1 g) додають, із наступним перемішуванням при 80 °C протягом восьми годин. Після повернення до кімнатної температури, надлишок метанолу випарюють під зниженим тиском. Залишковий водний шар екстрагують з хлороформом тричі, та 25  
органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (22.1 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.94 (ddd, J = 1.6, 3.6, 14.4 Hz, 1H), 2.09 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 2.61 (ddd, J = 5.2, 12.4, 14.4 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 3.84 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.88 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 3.97-4.00 (m, 1H), 4.03 (dd, J = 1.2, 12.4 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (ddd, J = 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.52 (ddd, J = 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[0508]

(4) Синтез (±)-(3R\*,4R\*)-4-аміно-4-(3-бромовеніл)тетрагідропіран-3-олу

Амоній формат (16.9 g) та цинк (5.25 g) додають до розчину (±)-(3R\*,4R\*)-4-азидо-4-(3-бромовеніл)тетрагідропіран-3-олу (16.0 g) у метанолі (250 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч, та потім надлишок метанолу випарюють під зниженим тиском. Осад розбавляють розчином хлориду амонію, та водний шар екстрагують з хлороформом. Органічний шар промивають розчином хлориду амонію та розсоллом та висушують над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (10.9 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.62 (dd, J = 2.0, 14.0 Hz, 1H), 2.58 (dt, 8.8, 14.0 Hz, 1H), 3.68 (d, 1.6 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 2.0, 12.0 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 3.95 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.14 (dd, J = 1.6, 12.0 Hz, 1H), 7.27 (dd, J = 8.0 Hz, 10.0 Hz, 1H), 7.40-7.43 (m, 2H), 7.63 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[0509]

(5) Синтез (±)-[(3R\*,4R\*)-4-(3-бромовеніл)-3-гідрокситетрагідропіран-4-іл]тіосечовини

Бензоїл ізотіоціанат (7.20 g) додають до суспензії (±)-(3R\*,4R\*)-4-аміно-4-(3-бромовеніл)тетрагідропіран-3-олу (10.9 g) у толуолі (200 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч та потім розбавлений з тетрагідрофуран, із наступним додаванням силіка 50  
гелю. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи проміжну сполуку сирого продукту. Одержану проміжну сполуку суспендують у метанолі (300 mL), та карбонат калію (20.0 g) додають. Суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч. Потім, нерозчинна речовина видаляється шляхом фільтрації через целіт, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад 55  
розбавляють з етил ацетатом, та одержана тверда речовина видаляється шляхом фільтрації через целіт. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (8.63 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.12 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 2.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 2.58 (ddd, J = 4.4, 10.8, 14.0 Hz, 1H), 3.77-3.83 (m, 2H), 3.88 (dt, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 2.8, 12.8

Hz, 1H), 4.03 (dd, J = 2.0, 12.8 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 1.2, 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

ESI-MS; m/z 333 [M<sup>+</sup> +H].

[0510]

- 5 (6) Синтез (±)-(3aS\*,7aR\*)-7a-(3-бромовеніл)-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іламіну

Диетил азодикарбонат (13.0 mL) додають по краплинах до розчину трифенілфосфіну (7.51 g) у тетрагідрофурані (200 mL) у крижаній ванні. Суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 30 хвилин. Реакційний розчин охолоджують до 0 °C, та розчин (±)-[(3R\*,4R\*)-4-(3-бромовеніл)-3-гідрокситетрагідропіран-4-іл]тіосечовини (6.33 g) у тетрагідрофурані (44 mL) додають по краплинах. Суміш перемішують усю ніч поступово нагріваючи до кімнатної температури. До реакційної суміші додають воду, та водний шар екстрагують з етил ацетатом. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи сирий продукт. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем знову одержуючи цільову сполуку (3.55 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.13-2.23 (m, 2H), 3.36 (dd, J = 10.8, 11.6 Hz, 1H), 3.71 (dt, J = 3.4 Hz, 1H), 3.89-3.96 (m, 2H), 4.08 (dd, J = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 7.21 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.60 (t, J = 2.0 Hz, 1H).

[0511]

- 20 (7) Синтез (±)-N,N-біс(трет-бутоксикарбоніл)[(3aS\*,7aR\*)-7a-(3-бромовеніл)-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іл]аміну

4-Диметиламінопіридин (2.77 g) та ді-трет-н-бутил дикарбонату (12.3 g) додають до розчину (±)-(3aS\*,7aR\*)-7a-(3-бромовеніл)-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іламіну (3.55 g) у тетрагідрофурані (500 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом чотирьох годин, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском при кімнатній температурі або нижче. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.49 g).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.54 (s, 18H), 2.11 (ddd, J = 5.2, 12.4, 14.4 Hz, 1H), 2.31 (dt, J = 2.0, 14.4 Hz, 1H), 3.41 (dd, J = 10.4, 12.0 Hz, 1H), 3.60-3.67 (m, 1H), 3.83-3.94 (m, 2H), 4.10 (dd, J = 6.2, 11.8 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.40 (m, 2H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0512]

- 35 (8) Синтез трет-бутил (±)-{[(3aS\*,7aR\*)-7a-[3-(бензгідріліден-аміно)веніл]-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іл]}карбамату

Бензофенон імін (244 μL), BINAP (60.6 мг), трис(дібензиліденацетон)дипаладій (0) (44.6 мг) та натрій трет-бутоксид (233 мг) додають до розчину (±)-N,N-біс(трет-бутоксикарбоніл)[(3aS\*,7aR\*)-7a-(3-бромовеніл)-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іл]аміну (250 мг) у толуолі (20 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 85 °C протягом чотирьох годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури, та до реакційної суміші додають воду. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар промивають розсоллом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (165 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.38 (s, 9H), 1.98-2.06 (br, 2H), 3.24 (dd, J = 6.0, 10.8 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 3.61 (t, J = 12.6 Hz, 1H), 3.80-3.87 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 6.0, 11.6 Hz, 1H), 6.57 (brs, 1H), 6.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.06-7.08 (m, 2H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 4H), 7.39-7.44 (m, 2H), 7.47-7.51 (m, 1H), 7.75-7.77 (m, 2H).

ESI-MS; m/z 536 [M<sup>+</sup> +Na].

[0513]

- 50 (9) Синтез трет-бутил (±)-{[(3aS\*,7aR\*)-7a-(3-аміновеніл)-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іл]}карбамату

1 N хлористоводневу кислоту (1 mL) додають до розчину трет-бутил (±)-{[(3aS\*,7aR\*)-7a-[3-(бензгідріліден-аміно)веніл]-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-2-іл]}карбамату (165 мг) у ефірі (1 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин нейтралізують розчином бікарбонату натрію, органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (77 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41 (s, 9H), 2.04-2.28 (m, 2H), 3.38 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 3.65-4.12 (m, 4H), 6.56-6.60 (m, 1H), 6.69-6.85 (m, 2H), 7.10-7.15 (m, 1H).

ESI-MS; m/z 350 [M<sup>+</sup> +H].

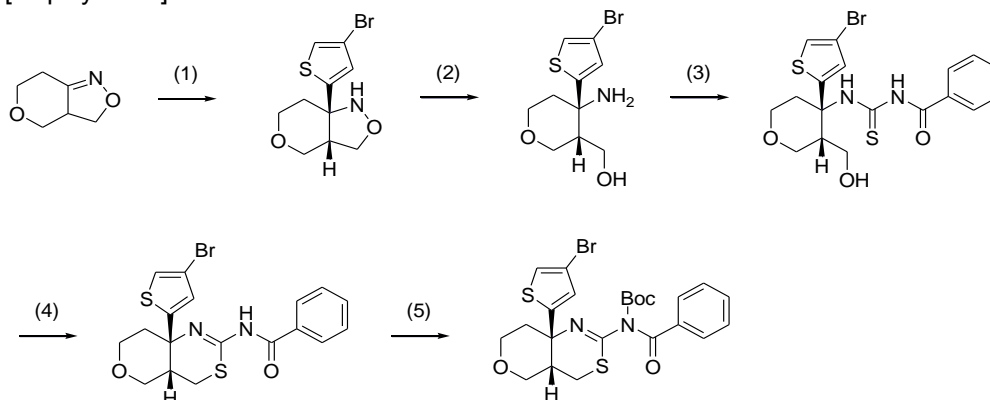


[0514]

Приклад одержання 76

Синтез  $(\pm)$ -N-трет-бутоксикарбоніл-N-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]бензаміду

5 [Формула 98]



(1) Синтез  $(\pm)$ -(3aS\*,7aS\*)-7a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-гексагідро-пірано[4,3-с]ізоксазолу  
Цільову сполуку (166 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(2) (100 мг) та 2,4-дібромотіофен (400 мг) відповідно до способу з Прикладу одержання 21-(3).

10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.05 (br, 1H), 2.26 (br, 1H), 2.80 (br, 1H), 3.44-4.23 (m, 6H), 7.03 (s, 1H), 7.21 (s, 1H).

[0515]

(2) Синтез  $(\pm)$ -[(3R\*,4S\*)-4-аміно-4-(4-бromo-тіофен-2-іл)-тетрагідро-піран-3-іл]метанолу

15 Цинк (374 мг) додають до розчину  $(\pm)$ -(3aS\*,7aS\*)-7a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-гексагідро-пірано[4,3-с]ізоксазолу (166 мг) у оцтовій кислоті (5 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі усю ніч. Нерозчинну речовину видаляють шляхом фільтрації через целіт, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Кригу додають до осаду, із наступною нейтралізацією з 2 N розчином гідроксиду натрію. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (147 мг).

20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (dt,  $J = 2.8, 14.0$  Hz, 1H), 2.00-2.06 (m, 1H), 2.25 (ddd,  $J = 5.2, 10.8, 14.0$  Hz, 1H), 3.62 (dd,  $J = 4.0, 11.6$  Hz, 1H), 3.70 (dd,  $J = 4.4, 11.6$  Hz, 1H), 3.81-3.95 (m, 4H), 6.94 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H), 7.14 (d,  $J = 1.4$  Hz, 1H).

[0516]

(3) Синтез  $(\pm)$ -1-бензоїл-3-[(3R\*,4S\*)-4-(4-бromo-тіофен-2-іл)-3-гідроксиметил-тетрагідро-піран-4-іл]тіосечовини

30 Бензоїл ізотіоціанат (66.5  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину  $(\pm)$ -[(3R\*,4S\*)-4-аміно-4-(4-бromo-тіофен-2-іл)-тетрагідро-піран-3-іл]метанолу (144 мг) у дихлорметані (5 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі усю ніч, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (233 мг).

35  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.65 (dd, 4.4, 6.0 Hz, 1H), 2.19 (ddd,  $J = 3.6, 10.8, 14.4$  Hz, 1H), 2.27 (brs, 1H), 3.74-4.06 (m, 6H), 6.94 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.18 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.52-7.56 (m, 2H), 7.63-7.67 (m, 1H), 7.86-7.88 (m, 2H), 8.88 (s, 1H), 11.64 (s, 1H).

[0517]

(4) Синтез  $(\pm)$ -N-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]бензаміду

40  $(\pm)$ -1-Бензоїл-3-[(3R\*,4S\*)-4-(4-бromo-тіофен-2-іл)-3-гідроксиметил-тетрагідро-піран-4-іл]тіосечовину (233 мг) розчиняють у метанолі (5 mL). Декілька крапель концентрованої хлористоводневої кислоти додають, із наступним перемішуванням протягом двох годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку.

ESI-MS;  $m/z$  439 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0518]

45 (5) Синтез  $(\pm)$ -N-трет-бутоксикарбоніл-N-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]бензаміду

4-Диметиламінопіридин (40.3 мг) та ді-трет-бутил дикарбонат (48 мг) додають до розчину  $(\pm)$ -N-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-



азанафтален-2-іл]бензаміду (48 мг) у тетрагідрофурані (2 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом двох годин, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (60.0 мг).

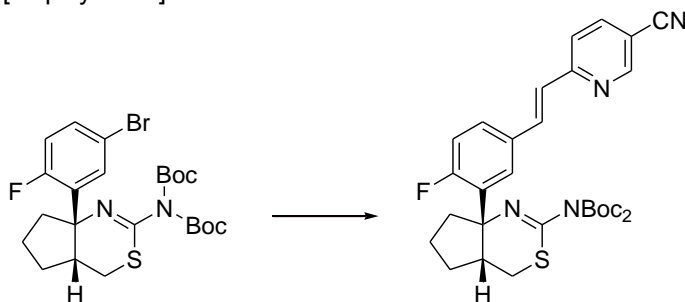
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.36 (s, 9H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.26 (dt, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.37-2.43 (m, 1H), 2.65 (dd, J = 2.8, 13.2 Hz, 1H), 3.25 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.36 (dt, J = 2.0 Hz, 12.4 Hz, 1H), 3.78-3.83 (m, 3H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.54-7.58 (m, 1H), 7.74-7.76 (m, 2H).

[0519]

Приклад одержання 77

Синтез (±)-6-((E)-2-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7,-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]вініл]нікотинонітрил

[Формула 99]



Синтез (±)-N,N-біс(т-бутоксикарбоніл)-6-((E)-2-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7,7a-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]вініл]нікотинонітрилу

Сполуку одержану у Прикладі одержання 72 (100 мг) змішують з транс-1,2-біс(три-п-бутилстанілі) (114 мг), 2-бromo-5-ціанопіридин (35 мг), три(о-толил)фосфін (9.2 мг) та біс(ацетонітрил)дихлоропаладієм (II) (2.8 мг) у толуолі (3 mL), та перемішують суміш у атмосфері азоту при 80 °C усю ніч. Реакційну суспензію концентрують та потім осад очищують з препаративний HPLC. Одержаний продукт очищують знову використовуючи рTLC одержуючи цільову сполуку (17 мг).

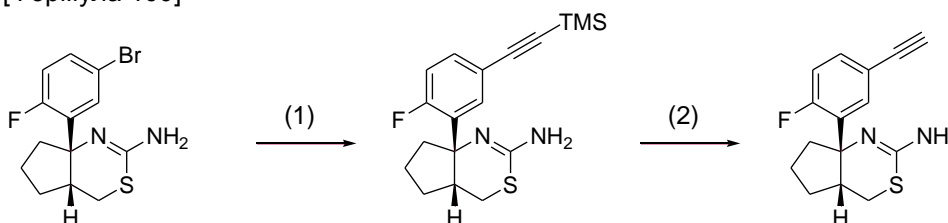
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.57 (s, 18H), 1.80-2.20 (m, 5H), 2.68-2.88 (m, 3H), 3.07 (dd, J = 3.4, 13.3 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.5, 12.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, (dd, J = 2.1, 8.2 Hz, 2H), 8.81 (d, J = 2.1 Hz, 1H).

[0520]

Приклад одержання 78

Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-етинил-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну

[Формула 100]



(1) Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-{2-фторо-5-[(триметилсіліл)етиніл]феніл}-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну

Сполуку одержану у Прикладі одержання 54-(4) (100 мг) змішують з біс(трифенілфосфін)паладій (II) дихлоридом (60 мг), йодидом міді (I) (2.3 мг) та етинилтриметилсиланом (60 мг) у триетиламіні (1.75 mL) та тетрагідрофурані (0.25 mL), та перемішують суміш у атмосфері азоту при 90 °C усю ніч. Реакційну суспензію фільтрують та концентрують. Потім, одержаний осад очищують з препаративним HPLC одержуючи цільову сполуку (31 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 0.26 (s, 9H), 2.00 (m, 4H), 2.30 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.88 (dd, J = 3.5, 12.5 Hz, 1H), 3.00-3.14 (m, 2H), 7.00 (dd, J = 8.4, 12.3 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.0, 7.9 Hz, 1H), 7.40 (m, 1H), 9.31 (brs, NH<sub>2</sub>)

[0521]

(2) Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-етинил-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-

гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну

Тетрабутиламоній фторид (2.9 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 78-(1) (500 мг) у тетрагідрофурані (30 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розсол додають до реакційної суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію.

Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (59 мг).

ESI-MS;  $m/z$  275 [ $M^+ + H$ ].

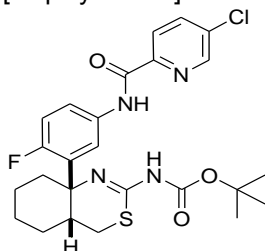
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74-2.00 (m, 5H), 2.58 (m, 1H), 2.81 (m, 2H), 2.97 (dd,  $J = 3.1, 12.5$  Hz, 1 H), 3.05 (s, 1H), 6.99 (dd,  $J = 8.3, 12.2$  Hz, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.48 (dd,  $J = 2.2, 8.00$  Hz, 1H).

[0522]

Приклад 1

Синтез трет-бутил ( $\pm$ )-((4aR\*,8aS\*)-8a-{5-[(5-хлоропіридин-2-карбоніл)-аміно]-2-фторофеніл}-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату

[Формула 101]



5-Хлоропіридин-2-карбонову кислоту (30.4 мг) та триетиламін (89.0  $\mu$ L) додають до розчину сполуки Прикладу одержання 1-(8) (58.0 мг) у DMF (5.63 mL). 1-Гідроксибензотриазол (26.0 мг) та EDC·HCl (61.4 мг) додають до реакційного розчину у крижаній ванні. Реакційний розчин нагрівають до кімнатної температури, із наступним перемішуванням усю ніч. Кригу додають до реакційної суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають водою та насичений розчин хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (23.0 мг).

ESI-MS;  $m/z$  519 [ $M + H$ ].

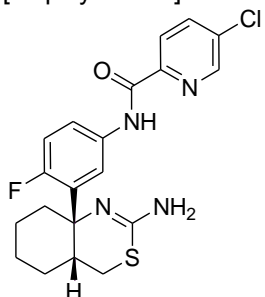
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.57 (s, 9H), 1.64-1.89 (m, 7H), 2.37 (m, 1H), 2.53 (m, 1H), 2.88 (brs, 1H), 2.91 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 7.12 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.18 (m, 1H), 7.88 (dd,  $J = 2.8, 8.4$  Hz, 1H), 8.22 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.59 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 9.84 (s, 1H).

[0523]

Приклад 2

Синтез ( $\pm$ )-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 102]



Трифторооцтову кислоту (200  $\mu$ L) додають до розчину сполуки Прикладу 1 (23.0 мг) у дихлорометані (1.00 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом чотирьох годин. Реакційний розчин розбавляють диетил ефіром та нейтралізують розчин бікарбонату натрію. Реакційну суміш екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (18.0 мг).

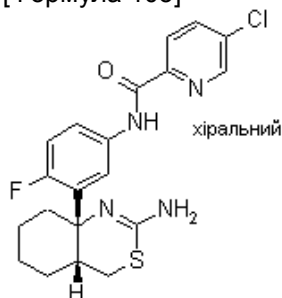
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37-1.90 (m, 7H), 2.20 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 4.0, 12.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

5 [0524]

Приклад 3

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 103]



10

(±)-2-[(4aR\*,8aS\*)-2-Аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл]-4-(5-хлоропіридин-2-карбоніламіно)фторобензол одержаний у Прикладі 2 (10 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ OD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 20 mL/min). Компонент, що має час затримки шість хвилин збирають та очищують послідовно знову NH-pTLC, LCMS та NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільовий (+)-ізомер (2.0 mg; >99% ee).

15

ESI-MS; m/z 419 [M+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37-1.90 (m, 7H), 2.20 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 4.0, 12.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

20

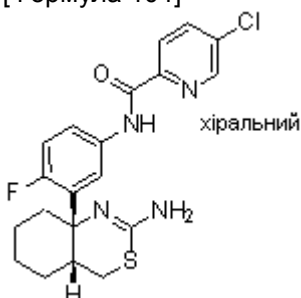
[0525]

Приклад 4 (Альтернативний спосіб до Прикладу 3)

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

25

[Формула 104]



N,N-Диметилформахід (одна крапля) та тіоніл хлорид (1 mL) додають до суспензії 5-хлоропіридинкарбонової кислоти (55.2 мг) у толуолі (5 mL). Суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом однієї години. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури та потім розчинник випарюють під зниженим тиском одержуючи хлорид 5-хлоропіридинкарбонової кислоти. Розчин хлориду 5-хлоропіридинкарбонової кислоти у THF (5 mL) та піридині (115 µL) послідовно додають до розчину сполуки Прикладу одержання 2-(2) (111 мг) у THF (10 mL) при температурі кригоутворення. Суміш нагрівають до кімнатної температури та перемішують протягом 30 хвилин. Після підтвердження завершення реакції, насичений розчин бікарбонату натрію додають до суміші, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи сполуку аміду синтетичної проміжної сполуки. Одержаний амід розчиняють у дихлорометані (10 mL). Трифторооцтову кислоту (2 mL) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом трьох годин. Реакційний розчин розбавляють диетил ефіром. Потім, реакційну суміш нейтралізують розчином бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають насиченим розчином хлориду натрію

30

35

40

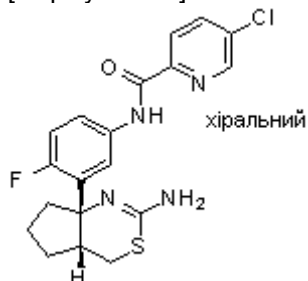
та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (115 mg; >99% ee).

[0526]

5 Приклад 5

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 105]



10 Цільову сполуку (39.5 mg; >99% ee) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (45.0 mg) та 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (23.3 mg) відповідно до Прикладу 4.

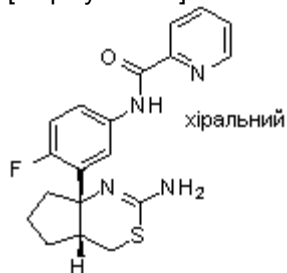
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.73-2.00 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 4.0, 12.6 Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 3.2, 12.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.94 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H).

[0527]

Приклад 6

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]піридин-2-карбоксаміду

[Формула 106]



Цільову сполуку (4.20 mg) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (15.0 mg) та піколіноїл хлорид гідрохлориду (8.76 mg) відповідно до способу з Прикладу 5.

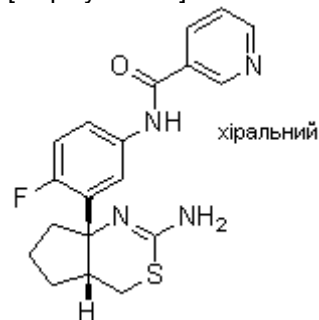
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.76-2.02 (m, 5H), 2.62 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 4.4, 7.6 Hz, 1H), 7.91 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 8.29 (dd, J = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 8.62 (ddd, J = 0.8, 1.2, 4.8 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H).

[0528]

Приклад 7

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]нікотинамід

[Формула 107]



Триетиламін (30.4  $\mu$ L), 1-гідроксибензотриазол (12.2 мг) та EDC-HCl (21.0 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (10.0 мг) та нікотинової кислоти (10.1 мг) у DMF (2.00 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом чотирьох днів. Потім, до реакційної суміші додають крижану воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар промивають водою та насичений розчин хлориду натрію та потім висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Одержаний сирий продукт очищують з рTLC одержуючи відповідний амід. TFA (2.00 mL) додають до розчину одержаного аміду у дихлорометані (5.00 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом трьох годин. Після підтвердження завершення реакції, реакційний розчин розбавляють з толуолом та розчинник випарюють під зниженим тиском при кімнатній температурі або нижче. Осад очищують з NH-rTLC одержуючи цільову сполуку (3.80 мг).

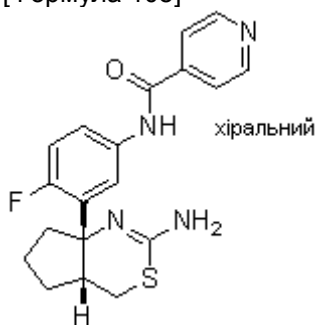
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75-1.94 (m, 5H), 2.36 (br, 2H), 2.60 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 2.97 (dd, 3.6, 12.8 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.8, 7.2 Hz, 1H), 7.89 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.77 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 9.09 (d, J = 1.6 Hz, 1H).

[0529]

Приклад 8

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]ізонікотинаміду

[Формула 108]



Цільову сполуку (3.20 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (10.0 мг) та ізонікотинової кислоти (10.1 мг) відповідно до способу з Прикладу 7.

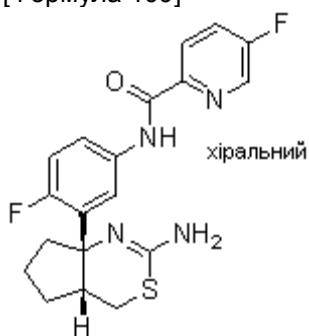
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.75-1.97 (m, 5H), 2.59 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.4 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 1.6, 4.4 Hz, 2H), 7.88 (m, 1H), 8.79 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 2H).

[0530]

Приклад 9

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 109]



Цільову сполуку (7.20 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (12.0 мг) та 5-фторопіридин-2-карбонової кислоти (10.5 мг) відповідно до способу з Прикладу 4.

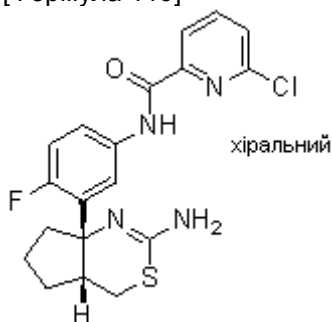
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63-2.00 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.0, 12.8 Hz, 1H), 2.82 (m, 1H), 3.00 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 4.43 (br, 2H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

[0531]

Приклад 10

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-6-хлоропіридин-2-карбоксаміду

5 [Формула 110]



Цільову сполуку (10.8 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (10.0 мг) та 6-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (7.75 мг) відповідно до способу з Прикладу 4.

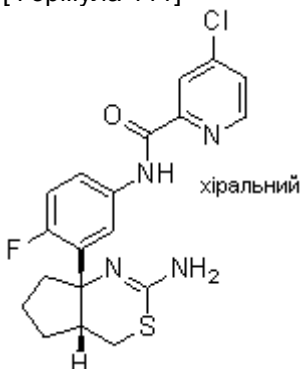
10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-2.07 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 4.0, 12.8$  Hz, 1H), 2.85 (m, 1H), 3.01 (dd,  $J = 3.2, 12.8$  Hz, 1H), 7.05 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1H), 7.87 (t,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.95 (m, 1H), 8.22 (dd,  $J = 0.8, 7.6$  Hz, 1H), 9.66 (s, 1H).

[0532]

Приклад 11

15 Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-4-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 111]



20 Цільову сполуку (9.60 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (10.0 мг) та 4-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (7.75 мг) відповідно до способу з Прикладу 4.

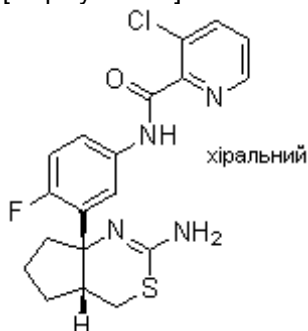
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.69-1.98 (m, 5H), 2.61 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 4.0, 12.8$  Hz, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.99 (dd, 3.2, 12.8 Hz, 1H), 7.06 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.48 (dd,  $J = 2.0, 5.2$  Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.29 (dd,  $J = 0.4, 2.0$  Hz, 1H), 8.51 (dd,  $J = 0.4, 5.2$  Hz, 1H), 9.87 (s, 1H).

25 [0533]

Приклад 12

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 112]



Цільову сполуку (4.20 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (11.0 мг) та 3-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (7.11 мг) відповідно до способу з Прикладу 4.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.69-1.97 (m, 5H), 2.60 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.0, 12.6 Hz, 1H), 2.84 (m, 1H), 9.40 (dd, J = 3.2, 12.6, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.43 (dd, J = 4.4, 8.0 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.53 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H).

[0534]

Приклад 13

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)феніл]5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 113]



Цільову сполуку (66.1 mg; >99% ee) одержують з трет-бутил [(4aR\*,8aS\*)-8a-(3-амінофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 4-(8) (110 мг) та 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (62.3 мг) відповідно до способу з Прикладу 4.

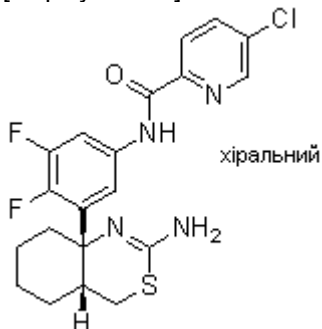
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.49-1.89 (m, 8H), 2.26 (m, 1H), 2.47 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.93 (dd, J = 4.4, 12.0 Hz, 1H), 7.12 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.88 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

[0535]

Приклад 14

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4,5-дифторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 114]



5-Хлоропіридинкарбонова кислота (4.16 мг), N,N-діізопропілетиламін (8.98 μL) та RuBOP (22.9 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 5-(8) (7.00 мг) у дихлорометані (4.00 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом

трьох днів. Потім, реакційну суміш очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи амід. Одержаний амід розчиняють у дихлорометані (4.00 mL) та трифторооцтову кислоту (1.00 mL) додають. Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом трьох годин. Потім, насичений розчин бікарбонату натрію додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється шляхом фільтрації та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (5.80 mg; >99% ee).

ESI-MS; m/z 437 [M+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51-1.95 (m, 7H), 2.20 (m, 1H), 2.62 (dd, J = 2.8, 12.2 Hz, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 4.0, 12.2 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.89 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.22 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H).

[0536]

Приклад 15

Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4,5-дифторофеніл]-піридин-2-карбоксаміду

[Формула 115]



Цільову сполуку (6.30 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 5-(8) (7.00 мг) та піколінової кислоти (4.16 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

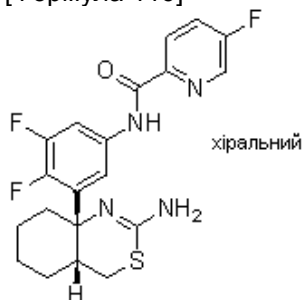
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-1.84 (m, 7H), 2.21 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.50 (ddd, J = 1.2, 4.8, 8.0 Hz, 1H), 7.91 (dt, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 8.12 (ddd, J = 2.8, 6.8, 11.6 Hz, 1H), 8.27 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.61 (ddd, J = 0.8, 1.6, 4.8 Hz, 1H), 9.99 (s, 1H).

[0537]

Приклад 16

Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4,5-дифторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 116]



Цільову сполуку (2.30 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 5-(8) (7.00 мг) та 5-фторопіридин-2-карбонової кислоти (7.45 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.53-1.83 (m, 7H), 2.21 (m, 1H), 2.60 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 6.95 (m, 1H), 7.60 (dt, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 8.08 (ddd, J = 2.0, 6.8, 11.6 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 4.8, 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).

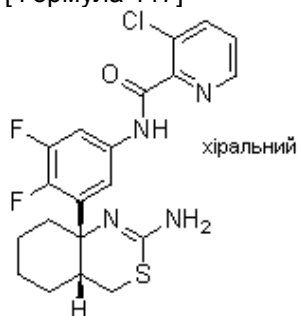
[0538]

Приклад 17

Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4,5-дифторофеніл]-3-хлоропіридин-2-карбоксаміду



[Формула 117]



Цільову сполуку (6.20 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 5-(8) (7.00 мг) та 3-хлоропіколінової кислоти (4.16 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

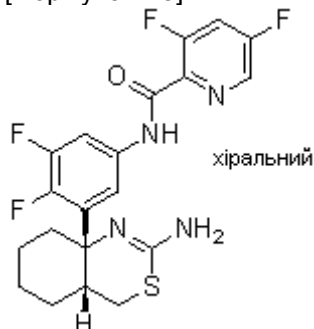
5  $^1\text{H-NMR}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.52-1.82 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.59 (dd,  $J = 2.8, 12.4$  Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.96 (dd,  $J = 4.0, 12.4$  Hz, 1H), 6.82 (m, 1H), 7.44 (dd,  $J = 4.8, 8.0$  Hz, 1H), 7.89 (dd,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1H), 8.21 (ddd,  $J = 2.8, 6.8, 11.6$  Hz, 1H), 8.52 (dd,  $J = 1.2, 4.8$  Hz, 1H), 9.89 (s, 1H).

[0539]

10 Приклад 18

Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4,5-дифторофеніл]-3,5-дифторопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 118]



15 Цільову сполуку (5.20 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 5-(8) (7.00 мг) та 3,5-дифторопіколінової кислоти (4.16 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

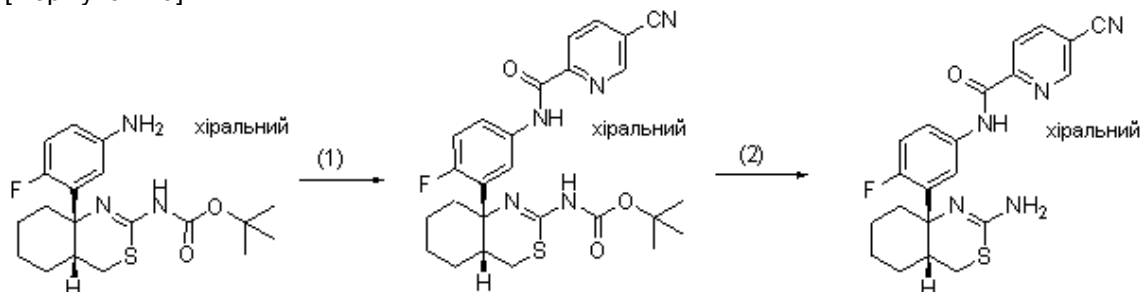
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49-1.82 (m, 7H), 2.19 (m, 1H), 2.59 (dd,  $J = 2.8, 12.2$  Hz, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.96 (dd,  $J = 4.0, 12.2$  Hz, 1H), 6.87 (m, 1H), 7.39 (ddd,  $J = 2.4, 8.0, 10.4$  Hz, 1H), 8.12 (ddd,  $J = 2.8, 6.8, 11.6$  Hz, 1H), 8.35 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.57 (s, 1H).

[0540]

20 Приклад 19

Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 119]



25 (1) Синтез трет-бутил ((4aR\*,8aS\*)-8a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату

РубОР (219 мг) додають до розчину сполуки прикладу одержання 13-(2) (46 мг), N,N-діізопропілетиламіну (0.11 mL) та сполуки прикладу одержання 2-(2) (40 мг) у дихлорометані (4 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1.5 годин. Реакційний розчин наливають у розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом

магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем (етил ацетат-гептан система) одержуючи цільову сполуку (47 мг).

ESI-MS;  $m/z$  510 [M+H].

5 [0541]

(2) Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

Трифторооцтову кислоту (1.0 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 19-(1) (47 мг) у дихлорометані (2 mL), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 1.5 годин. Реакційний розчин наливають у водний бікарбонат натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем (етил ацетат-гептан система) одержуючи цільову сполуку (28 мг).

15 ESI-MS;  $m/z$  410 [M+H].

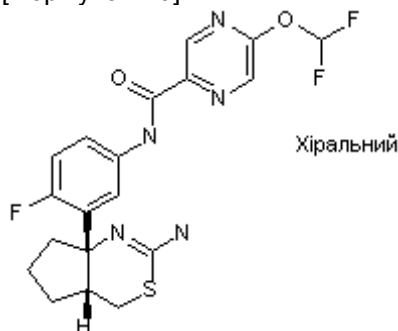
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.40-1.86 (m, 7H), 2.16-2.30 (m, 1H), 2.50-2.60 (m, 1H), 2.66-2.78 (m, 1H), 2.92 (dd,  $J = 4.0, 12.0$  Hz, 1H), 7.01 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.24-7.36 (m, 1H), 7.86-7.98 (m, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.39 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 9.73 (s, 1H).

[0542]

20 Приклад 20

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 120]



25 Цільову сполуку (275 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (230 мг) та 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти, одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (180 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

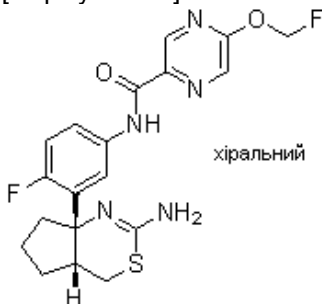
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.78-1.99 (m, 6H), 2.60-3.00 (m, 3H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.28-7.35 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 71.6$  Hz, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.45 (s, 1H).

30 [0543]

Приклад 21

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 121]



35

5-Фторометоксипіразин-2-карбонову кислоту одержану у Прикладі одержання 15-(2) (10.2 мг), N,N-діізопропілетиламін (24.7  $\mu\text{L}$ ) та PyBOP (61.5 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (17.3 мг) у дихлорометані (1.0 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Потім, реакційну суміш очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи амід. Одержаний амід розчиняють у дихлорометані (750  $\mu\text{L}$ ) та трифторооцтову кислоту (250  $\mu\text{L}$ ) додають. Реакційний розчин дають відстоятись при кімнатній температурі протягом 55 хвилин, та потім розчинник

40

випарюють під зниженим тиском. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (12.1 мг).

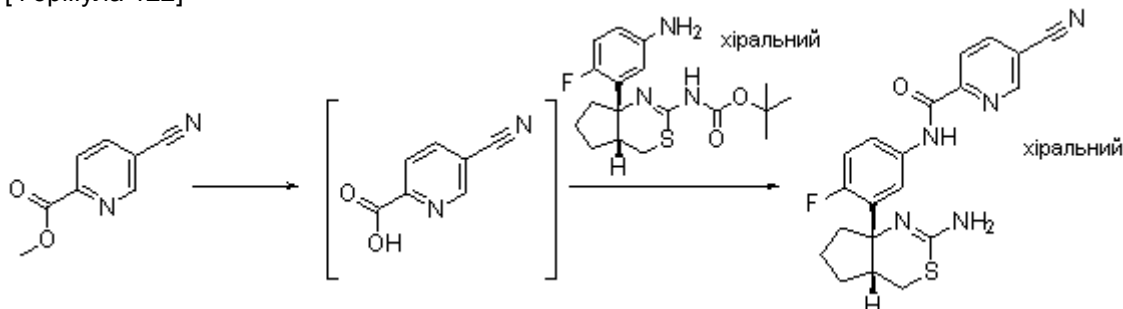
- 5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.69-2.02 (m, 5H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 12.6, 4.9$  Hz, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 3.00 (dd,  $J = 12.6, 4.0$  Hz, 1H), 6.07-6.11 (m, 1H), 6.19-6.23 (m, 1H), 7.06 (dd,  $J = 12.0, 8.6$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 7.2, 3.0$  Hz, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.47 (brs, 1H).

[0544]

- 10 Приклад 22

Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 122]



- 15 5 N розчин гідроксиду натрію (50.1  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 13-(1), метил 5-ціанопіридин-2-карбоксилату (30 мг) у етанолі, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційний розчин роблять кислотним застосовуючи 5 N хлористоводневу кислоту. Етил ацетат та розсол додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом
- 20 магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Цільову сполуку (28 мг) одержують з одержаної 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти та сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS;  $m/z$  396 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

- 25  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74-2.00 (m, 5H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.78 (dd,  $J = 4.0, 12.8$  Hz, 1H), 2.85-2.91 (m, 1H), 3.00 (dd,  $J = 3.2, 12.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.8, 12.4$  Hz, 1H), 7.40 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.20 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 1H), 8.90 (dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz, 1H), 9.84 (brs, 1H).

[0545]

Приклад 23

- 30 Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 123]



- 35 Цільову сполуку (31 мг) одержують з 5-фторометоксипіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 16-(2) (22.4 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS;  $m/z$  419 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

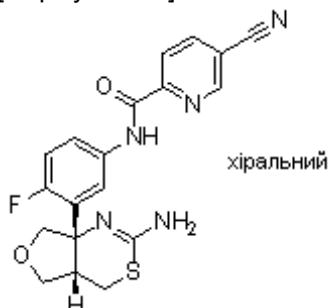
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.60-2.00 (m, 5H), 2.57-2.64 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 4.0, 12.4$  Hz, 1H), 2.80-2.85 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 3.2, 12.4$  Hz, 1H), 5.80 (d,  $J = 53.2$  Hz, 2H), 7.05 (dd,  $J = 8.8, 12.4$

Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.57 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.80 (brs, 1H).

[0546]

Приклад 24

- 5 Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 124]



- 10 Цільову сполуку (30 мг) одержують з 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (21.2 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(10) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

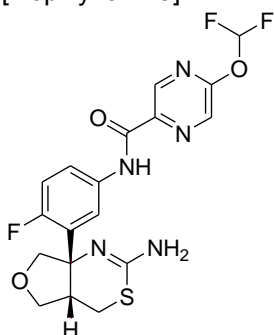
ESI-MS; m/z 398 [M<sup>+</sup>+H].

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.82-2.88 (m, 1H), 3.07-3.10 (m, 2H), 3.84 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.08-4.19 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6, 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.86 (s, 1H).

[0547]

Приклад 25

- 20 Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду  
[Формула 125]



- 25 Цільову сполуку (27 мг) одержують з 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (21.7 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(10) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS; m/z 440 [M<sup>+</sup>+H].

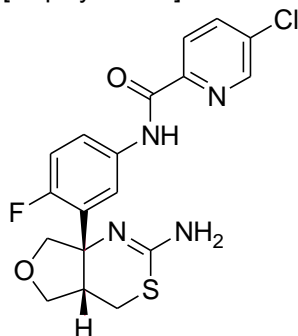
- 30 <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.82-2.87 (m, 1H), 3.06-3.13 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 2.4, 9.2 Hz, 1H), 4.07-4.18 (m, 2H), 4.46 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.34 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H).

[0548]

Приклад 26

- 35 Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 126]



Цільову сполуку (30 мг) одержують з 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (21.7 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(10) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

5 ESI-MS;  $m/z$  407  $[M^+ + H]$ .

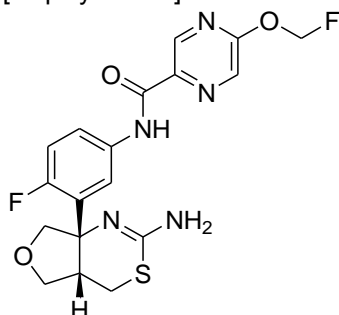
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.81-2.86 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 3.83 (dd,  $J = 2.4, 8.8$  Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.46 (dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.8, 11.6$  Hz, 1H), 7.61 (dd,  $J = 2.4, 7.2$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.56 (dd,  $J = 0.8, 2.4$  Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

10 [0549]

Приклад 27

Синтез N-[3-((7S\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 127]



15 Сполуку одержану у Прикладі одержання 15-(2) (18.4 мг), N,N-діізопропілетиламін (39.8  $\mu$ L) та RuBOP (99.1 мг) додають до розчину сполуки одержаної за Прикладом одержання 9-(10) (28.0 мг) у дихлорометані (800  $\mu$ L). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом 16 годин та 30 хвилин. Потім, реакційну суміш очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи амід. Одержаний амід розчинюють у дихлорометані (600  $\mu$ L) та трифторооцтову кислоту (200  $\mu$ L) додають. Реакційному розчину дають відстоятись при кімнатній температурі протягом однієї години, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (14.5 мг).

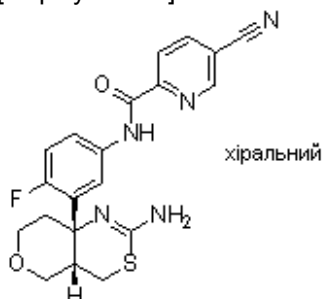
20  $^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.80-2.88 (m, 1H), 3.05-3.14 (m, 2H), 3.81-3.85 (m, 1H), 4.06-4.19 (m, 2H), 4.44-4.49 (m, 1H), 6.08-6.10 (m, 1H), 6.21-6.23 (m, 1H), 7.10 (dd,  $J = 11.6, 8.8$  Hz, 1H), 7.58 (dd,  $J = 7.0, 3.0$  Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.29 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.08 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.50 (brs, 1H).

30 [0550]

Приклад 28

Синтез N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 128]



Цільову сполуку (135 мг) одержують з 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (113 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(9) (195 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS;  $m/z$  412 [ $M^+ + H$ ].

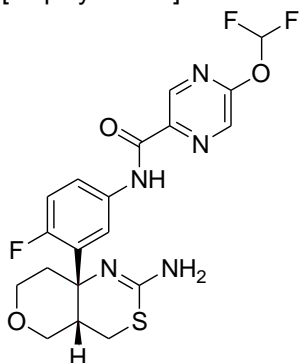
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (d,  $J = 13.6$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 2.4, 13.2$  Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.95 (dd,  $J = 4.4, 12.4$  Hz, 1H), 3.03-3.06 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 3H), 3.90 (dd,  $J = 4.0, 11.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 9.2, 12.0$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 2.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.20 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.89 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.82 (s, 1H).

[0551]

Приклад 29

Синтез N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафта-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 129]



Цільову сполуку (24 мг) одержують з 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (26.1 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(9) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS;  $m/z$  454 [ $M^+ + H$ ].

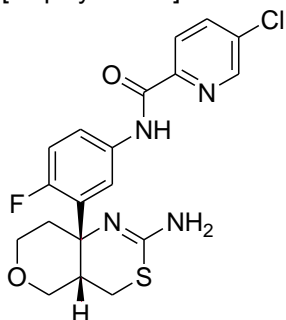
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.68 (d,  $J = 12.8$  Hz, 1H), 2.58 (dd,  $J = 2.4, 12.8$  Hz, 1H), 2.63-2.71 (m, 1H), 2.95 (dd,  $J = 4.4, 12.4$  Hz, 1H), 3.03-3.07 (m, 1H), 3.69-3.82 (m, 3H), 3.89 (dd,  $J = 4.4, 11.6$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 9.2, 12.4$  Hz, 1H), 7.36 (dd,  $J = 2.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.34 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 1.2$  Hz, 1H), 9.44 (s, 1H).

[0552]

Приклад 30

Синтез N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафта-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 130]



Цільову сполуку (21 мг) одержують з 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (21.7 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(9) (35 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS;  $m/z$  421  $[M^+ + H]$ .

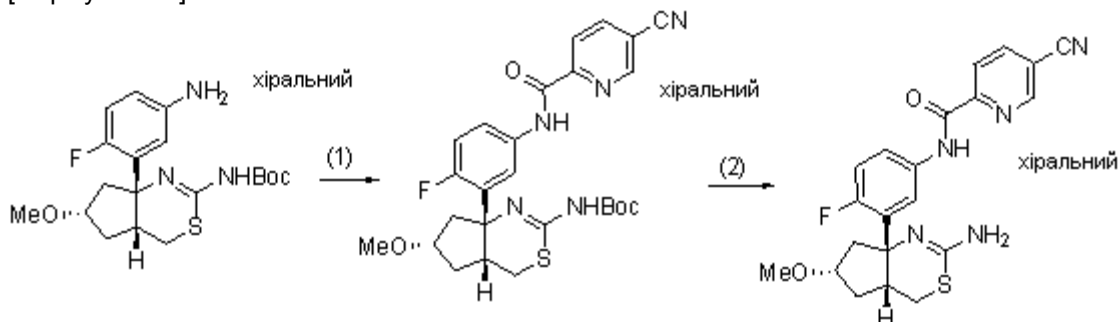
$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-1.83 (m, 1H), 2.62 (dd,  $J = 3.2, 12.8$  Hz, 1H), 2.68 (dd,  $J = 4.4, 12.8$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 4.0, 12.4$  Hz, 1H), 3.08-3.15 (m, 1H), 3.70-3.77 (m, 2H), 3.83 (dd,  $J = 4.4, 11.6$  Hz, 1H), 3.92 (dd,  $J = 4.0, 11.2$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.41 (dd,  $J = 2.4, 7.2$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.58 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.82 (s, 1H).

[0553]

Приклад 31

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 131]



(1) Синтез трет-бутил ((4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату

РуВОР (86.9 мг) додають до розчину трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату (22 мг), сполуки прикладу одержання 26-(2) (11.6 мг) та N,N-діізопропілетиламіну (0.11 mL) у дихлорометані (2.2 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (29 мг).

ESI-MS;  $m/z$  526  $[M^+ + H]$ .

[0554]

(2) Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

Трифторооцтову кислоту (1.0 mL) додають до розчину трет-бутил (4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату (29 мг) у дихлорометані (2 mL), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (12 мг).

обертання площини поляризації світла (+)

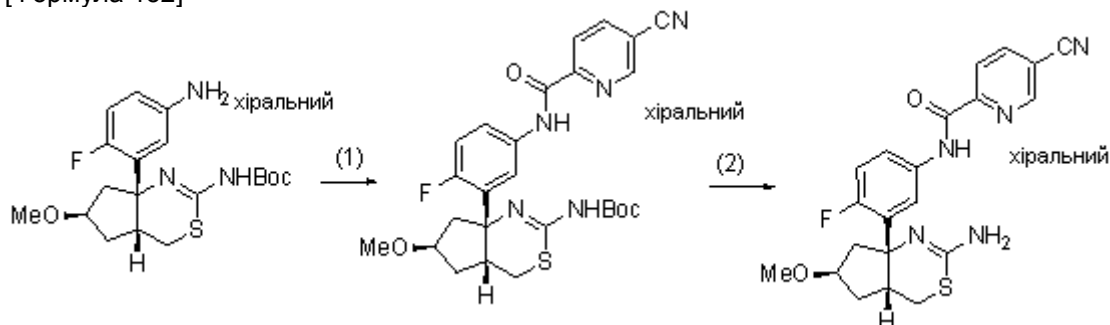
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98-2.14 (m, 2H), 2.22 (ddd,  $J = 6.8, 6.8, 13.2$  Hz, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd,  $J = 4.4, 13.2$  Hz, 1H), 2.88-3.02 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 1H), 7.07 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H), 8.20 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

[0555]

Приклад 32

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 132]



(1) Синтез трет-бутил ((4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату

Рубор (86.9 мг) додають до розчину трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату (22 мг), сполуки прикладу одержання 26-(2) (11.6 мг) та N,N-діізопропілетиламіну (0.11 mL) у дихлорометані (2.2 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (29 мг).

ESI-MS; m/z 526 [M<sup>+</sup>+H].

[0556]

(2) Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

Трифторооцтову кислоту (1.0 mL) додають до розчину трет-бутил ((4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату (29 мг) у дихлорометані (2 mL), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (12 мг).

обертання площини поляризації світла (+)

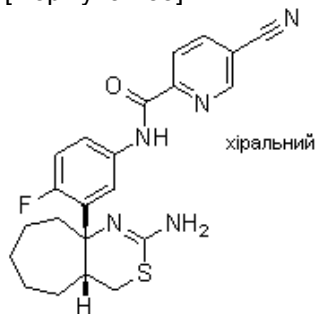
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.91 (ddd, J = 3.6, 9.6, 13.2 Hz, 1H), 2.22-2.40 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 3.10-3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.88-4.00 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.34-7.46 (m, 1H), 7.86-7.98 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.82 (s, 1H).

[0557]

Приклад 33

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,9aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7,8,9-гексагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-9a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 133]



Цільову сполуку (41 мг) одержують з трет-бутил (-)-[(4aR\*,9aS\*)-9a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,8,9,9a-октагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 7-(8) (60.0 мг) та 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти, одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (97.8 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.



ESI-MS; m/z 424 [M+H].

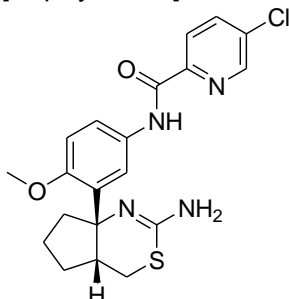
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.91 (m, 9H), 2.39 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 2.71 (m, 1H), 2.86 (dd, J = 3.2, 12.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.97 (ddd, J = 2.4, 4.8, 8.8 Hz, 1H), 8.19 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.2, 8.0 Hz, 1H), 8.88 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H).

[0558]

Приклад 34

Синтез (±)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-метоксифеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 134]



5-Хлоропіридин-2-карбонову кислоту (6.26 мг), N,N-діізопропілетиламін (13.8 μL) та PyBOP (34.5 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 6-(2) (10.0 мг) у дихлорометані (1.0 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години та 50 хвилин, та потім трифторооцтову кислоту (250 μL) додають. Реакційному розчину дають відстоятись при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Насичений розчин бікарбонату натрію додають до осаду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (1.0 мг).

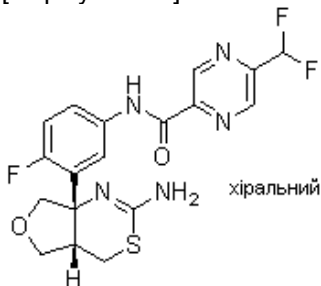
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.72-1.98 (m, 5H) 2.72 (dd, J = 12.8, 4.7 Hz, 1H), 2.74-2.82 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 12.8, 4.0 Hz, 1H), 3.05-3.12 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.31 (brd, J = 3.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 8.4, 3.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.8, 3.5 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 9.73 (brs, 1H).

[0559]

Приклад 35

Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 135]



Цільову сполуку (27 мг) одержують з 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти, одержаної у Прикладі одержання 17-(5) (17.0 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 9-(10) (30 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

ESI-MS; m/z 424 [M<sup>+</sup>+H].

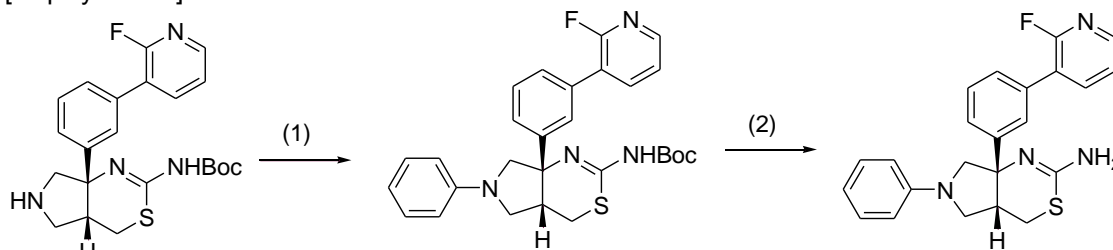
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.82-2.87 (m, 1H), 3.07-3.13 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.47 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.65 (s, 1H).

[0560]

Приклад 36

Синтез (±)-(4aR,7aS)-7a-[3-(2-фторо-піридин-3-іл)феніл]-6-феніл-4,4а,5,6,7,7а-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламініу

[Формула 136]



(1) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ - $\{(4aR^*, 7aS^*)$ -7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-феніл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тиадіазин-2-іл}карбамату

Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(9) (50.00 мг) змішують з фенілборною кислотою (23.9 мг), міді (II) ацетатом (3.56 мг), триетиламіном (54.3  $\mu$ L) та молекулярні сита 4A (порошок) (40.00 мг) у THF, та перемішують суміш у атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 23 годин. Реакційну суспензію очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем. Одержаний продукт очищують знову застосовуючи NH-pTLC одержуючи цільову сполуку (8 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.49 (s, 9H), 2.91 (dd,  $J = 4.8, 13.2$  Hz, 1H), 3.01-3.08 (m, 2H), 3.60-3.64 (m, 1H), 3.69 (d,  $J = 10.4$  Hz, 1H), 3.75-3.79 (m, 1H), 4.00 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.58 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.75 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H) 7.21-7.32 (m, 3H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.46-7.55 (m, 3H), 7.85 (ddd,  $J = 2.0, 3.6, 9.6$  Hz, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H).

(2) Синтез  $(\pm)$ - $\{(4aR^*, 7aS^*)$ -7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-феніл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

TFA (0.50 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 36-(1) (8.00 мг) у хлороформі (0.50 mL). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 2.5 годин, реакційний розчин розбавляють з хлороформом та наливають у суміш насиченого розчину бікарбонату натрію та насичений розчин хлориду натрію, із наступним енергійним трясінням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. TFA (0.50 mL) додають до розчину осаду у хлороформі (0.50 mL). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 23 годин, реакційний розчин розбавляють з хлороформом та наливають у суміш насиченого розчину бікарбонату натрію та насиченого розчину хлориду натрію, із наступним енергійним трясінням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем. Одержаний продукт розчиняють у хлороформі та метанолі та розчинник випарюють під потоком азоту. Диетил ефір додають до осаду та тверду речовину ретельно осаджують. Потім, розчинник випарюють під потоком азоту. Осад висушують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (6.50 мг).

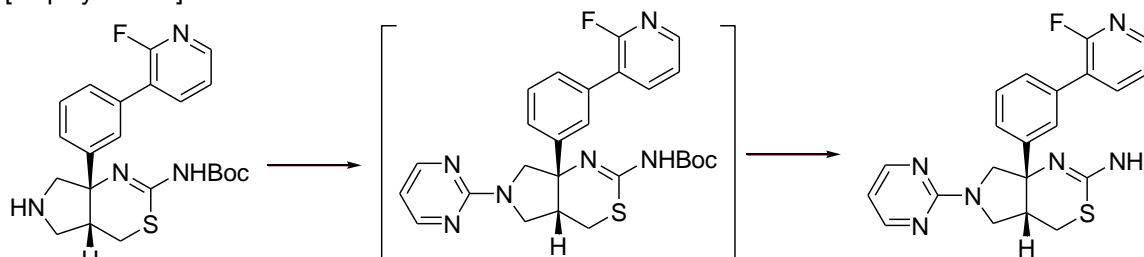
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.75-2.78 (m, 1H), 2.96-3.08 (m, 2H), 3.60 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 3.67 (d,  $J = 9.6$  Hz, 1H), 4.02 (d,  $J = 10.0$  Hz, 1H), 6.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 6.72 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.24-7.28 (m, 3H), 7.41-7.46 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 7.82-7.86 (m, 1H), 8.19 (d,  $J = 4.4$  Hz, 1H).

[0562]

Приклад 37

Синтез  $(\pm)$ - $\{(4aR^*, 7aS^*)$ -7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-піримідин-2-іл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 137]



2-Бромопіримідин (93.00 мг), трис(дібензиліденацетон)дипаладій (0) (10.70 мг), гас-2,2-біс(дифенілфосфіно)-1,1-бінафтил (10.90 мг) та натрій трет-бутоксид (45.00 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 18-(9) (50.00 мг) у толуолі (1.00 mL). Суміш

нагрівають з перемішуванням у атмосфері азоту при 70 °C протягом п'яти годин та 45 хвилин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури та розбавляють з етил ацетатом. Потім, реакційний розчин фільтрують через NH-силікагель під зниженим тиском та промивають з етил ацетатом. Одержаний фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи Вос-захищену сполуку як синтетичну проміжну сполуку. TFA (0.50 mL) додають до розчину одержаного продукту у хлороформі (0.50 mL). Після перемішування при кімнатній температурі протягом шести годин, реакційний розчин розбавляють з хлороформом та наливають у суміш насиченого розчину бікарбонату натрію та насиченого розчину хлориду натрію, із наступним енергійним трясінням. Водний шар відокремлюють та потім органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та потім розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем. Одержаний продукт розчиняють у етил ацетаті та розчинник випарюють під потоком азоту. Диетил ефір додають до осаду та тверду речовину ретельно осаджують. Потім, розчинник випарюють під потоком азоту. Осад висушують під зниженим тиском одержуючи цільову сполуку (1.60 мг).

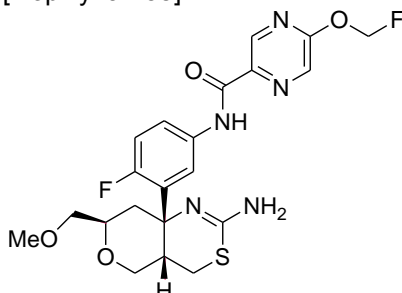
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.82-2.88 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 5.2, 13.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J = 4.0, 5.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 2.8, 4.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 6.53 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.56-7.57 (m, 1H), 7.86 (ddd, J = 2.0, 7.6, 9.6 Hz, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

[0563]

Приклад 38

Синтез N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-метоксиметил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 138]



Сполуку одержану у Прикладі одержання 19-(14) (45 мг) розчиняють у дихлорометані (2 mL). 5-Фторометоксипіразин-2-карбонову кислоту (28 мг), N,N-діізопропілетиламін (48 µL) та PyBOP (113 мг) додають також, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після трьох годин, реакційний розчин концентрують та осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи сполуку амід (66 мг). Сполуку амід (66 мг) розчиняють у дихлорометані (2 mL). TFA (1 mL) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1.5 годин. Реакційний розчин концентрують. Хлороформ, насичений розчин бікарбонату натрію та 1 N розчин гідроксиду натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад збирають фільтрацією з використанням t-бутил метил ефіру, етил ацетату та гексану. Тверду речовину збирають шляхом фільтрації одержуючи цільову сполуку (36 мг).

ESI-MS; m/z 480 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.69 (dd, J = 1.6, 12.8 Hz, 1H), 2.38 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.56-2.64 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 3.37-3.51 (m, 2H), 3.79-3.95 (m, 3H), 6.09 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 2.0, 3.6 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.30-7.40 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.2 Hz, 1H) 9.45 (brs, 1H).

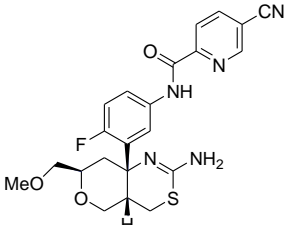
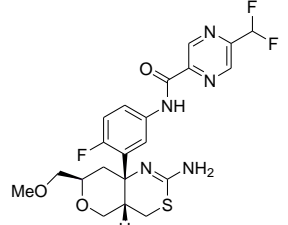
[0564]

Приклади 39 - 40

Сполуки Прикладів 39 - 40 як показано у Таблиці 1 нижче синтезують відповідно до Прикладу 38 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 1]

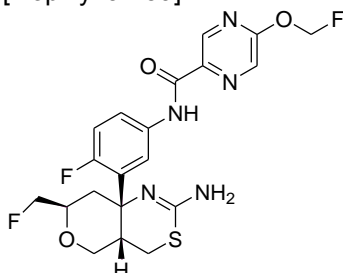
Таблиця 1

Приклад 39	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-метоксиметил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід  ESI-MS m/z 456 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 40	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-метоксиметил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід  ESI-MS m/z 482 [M <sup>+</sup> +H]

[0565]

Приклад 41

- 5 Синтез N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-фторометил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду  
[Формула 139]



- 10 Сполуку одержану у Прикладі одержання 20-(3) (45 мг) розчинюють у дихлорометані (2 mL). 5-Фторометоксипіразин-2-карбонову кислоту (28 мг), N,N-діізопропілетиламін (48  $\mu$ L) та PyBOP (113 мг) додають також, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після трьох годин, реакційний розчин концентрують та осад піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи сполуку амід (67 мг). Сполуку амід (67 мг) розчинюють у дихлорометані (2 mL). Потім, TFA (1 mL) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 1.5 годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Потім, хлороформ, насичений розчин бікарбонату натрію та 1 N розчин гідроксиду натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають твердінню шляхом додавання t-бутил метил ефіру та гексану. Тверду речовину збирають шляхом фільтрації одержуючи цільову сполуку (41 мг).

ESI-MS; m/z 468 [M<sup>+</sup>+H].

- 25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.50-1.90 (m, 1H), 2.36-2.48 (m, 1H), 2.58-2.66 (m, 1H), 2.92-3.10 (m, 2H), 3.80-4.04 (m, 3H), 4.32-4.43 (m, 1H), 4.44-4.54 (m, 1H), 6.09 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 6.22 (dd, J = 2.0, 4.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.35-7.45 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 9.46 (brs, 1H).

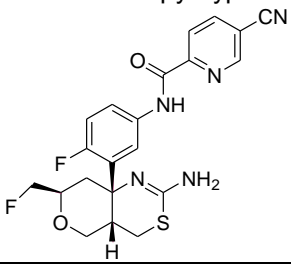
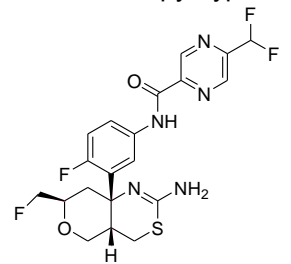
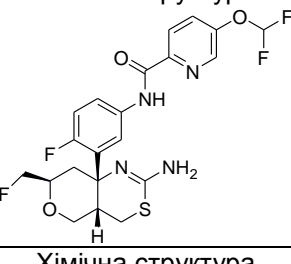
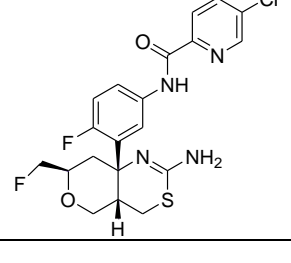
[0566]

Приклади 42 - 45

Сполуки Прикладів 42 - 45 як показано нижче у Таблиці 2 синтезують відповідно до Прикладу 41 з використанням відповідної карбонової кислоти.

- 30 [Таблиця 2]

Таблиця 2

Приклад 42	<p>Хімічна структура</p> 	Назва сполуки: N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 444 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 43	<p>Хімічна структура</p> 	Назва сполуки: N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 470 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 44	<p>Хімічна структура</p> 	Назва сполуки: N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 485 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 45	<p>Хімічна структура</p> 	Назва сполуки: N-[3-((4aS,7R,8aS)-2-аміно-7-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 453 [M <sup>+</sup> +H]

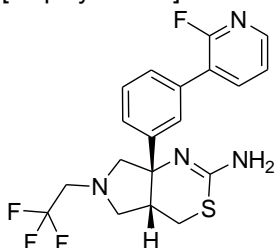
[0567]

Приклад 46

5 Синтез

(±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-(2,2,2-трифтороетил)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 140]



10 Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(9) (50 мг) та N,N-діізопропілетиламін (45 µL) розчиняють у ацетонітрилі (1 mL). Потім, 2,2,2-трифтороетил трифторометансульфонат (24 µL) додають, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 14 годин, воду та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар послідовно промивають розсолем та насичений розчин бікарбонату натрію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та

концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад піддають NH-колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи N-алкіл сполуку (38 мг) у якості сирого продукту. N-алкіл сполуку (38 мг) розчиняють у дихлорометані (2 mL). Потім, TFA (0.5 mL) додають, із наступним перемішуванням протягом двох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском.

5 Хлороформ та 2 N гідроксид натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском одержуючи осад. Осад піддають NH-колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (18 мг).

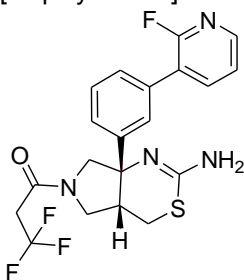
ESI-MS; m/z 411 [M<sup>+</sup>+H].

[0568]

Приклад 47

Синтез (±)-1-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-піроло[3,4-d][1,3]тіазин-6-іл)-3,3,3-трифторопропан-1-он

[Формула 141]



Сполуку одержану у Прикладі одержання 18-(9) (45 мг), 3,3,3-трифторопропіонову кислоту (10 µL), N,N-діізопропілетиламін (17 µL) розчиняють у тетрагідрофурані (1 mL). Потім, PyBOP (51 мг) додають, із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 14 годин, насичений розчин бікарбонату натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар послідовно промивають розсолем та насиченим розчином хлориду амонію. Органічний шар сушать над сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Осад піддають NHpTLC одержуючи сполуку аміду (26 мг) у якості сирого продукту. Сполуку аміду (26 мг) розчиняють у дихлорометані (2 mL). Потім, TFA (0.5 mL) додають, із наступним перемішуванням протягом двох годин. Реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Хлороформ та 2 N гідроксид натрію додають до осаду, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Одержане піддають колонковій хроматографії з силікагелем одержуючи цільову сполуку (15 мг).

ESI-MS; m/z 439 [M<sup>+</sup>+H].

[0569]

Приклад 48

Сполука прикладу 48 як показано у Таблиці 3 нижче синтезують відповідно до Прикладу 47 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 3]

Таблиця 3

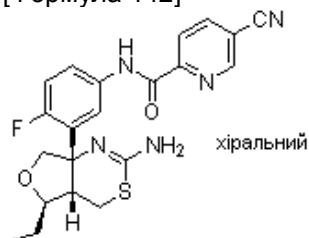
Приклад 48	Хімічна структура	ESI-MS; m/z 411 [M <sup>+</sup> +H].

[0570]

Приклад 49

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 142]



Цільову сполуку (28.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(10) (30.0 мг) та 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (22.5 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

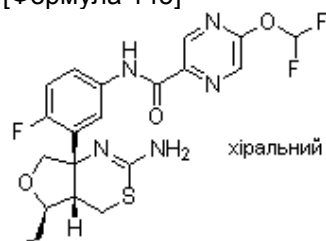
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04-1.07 (m, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H), 2.68-2.77 (m, 2H), 3.08-3.12 (m, 1H), 3.80-3.82 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H), 7.52-7.54 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.85 (br, 1H).

[0571]

Приклад 50

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 143]



Цільову сполуку (22.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(10) (28.0 мг) та 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (20.2 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04-1.07 (m, 3H), 1.67-1.70 (m, 2H), 2.70-2.76 (m, 2H), 3.08-3.11 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.17-4.20 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.51 (t, J = 72 Hz, 1H), 7.93-7.95 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.48 (br, 1H).

[0572]

Приклад 51

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 144]



Цільову сполуку (26.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(10) (28.0 мг) та 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (23.2 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

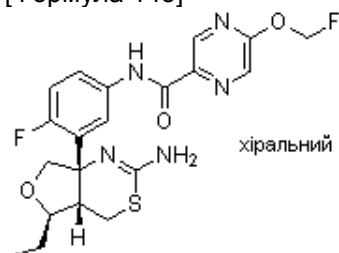
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.05 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.65-1.72 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.17-4.22 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.87-7.98 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.56-8.56 (m, 1H), 9.83 (br, 1H).

[0573]

Приклад 52

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 145]



Цільову сполуку (23.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(10) (30.0 мг) та 5-фторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 15-(2) (18.8 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

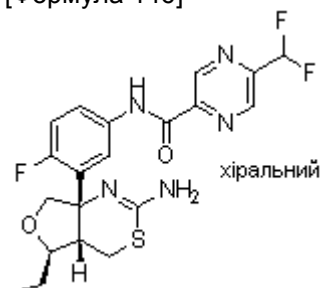
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04-1.07 (m, 3H), 1.65-1.70 (m, 2H), 2.71-2.76 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.80-3.83 (m, 1H), 4.15-4.20 (m, 1H), 4.54-4.56 (m, 1H), 6.15 (d, J = 51 Hz, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.48-7.49 (m, 1H), 7.96-7.97 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.50 (br, 1H).

[0574]

Приклад 53

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 146]



Цільову сполуку (30.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 21-(10) (28.0 мг) та 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 17-(5) (18.5 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

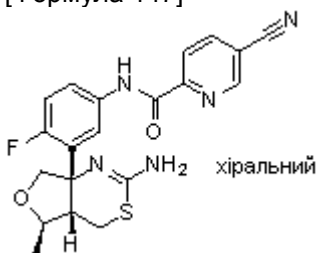
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.04-1.08 (m, 3H), 1.66-1.73 (m, 2H), 2.69-2.78 (m, 2H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.18-4.23 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.80 (t, J = 55 Hz, 1H), 7.09-7.12 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.65 (br, 1H).

[0575]

Приклад 54

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 147]



Цільову сполуку (18.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (30.0 мг) та 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (23.3 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.57-2.58 (m, 1H), 2.73-2.76 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 3.81-3.83 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.52-7.53 (m, 1H), 7.96-7.98 (m, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.85 (br, 1H).

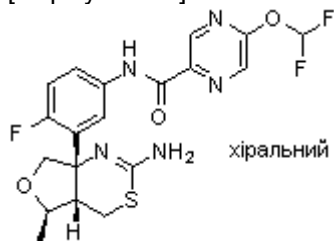
[0576]

Приклад 55

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду



[Формула 148]



Цільову сполуку (22.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (30.0 мг) та 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (22.5 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

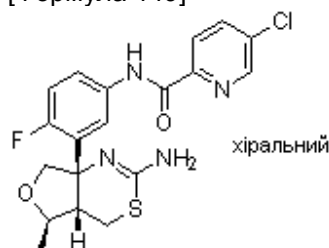
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.56-2.60 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 71.6$  Hz, 1H), 7.93-7.96 (m, 1H), 8.34 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 9.07 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 9.47 (br, 1H).

[0577]

Приклад 56

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 149]



Цільову сполуку (17.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (28.0 мг) та 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (23.2 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

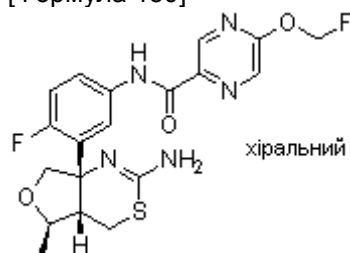
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.35-4.38 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.50-7.52 (m, 1H), 7.88-7.98 (m, 2H), 8.24 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 9.82 (br, 1H).

[0578]

Приклад 57

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 150]



Цільову сполуку (22.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (28.0 мг) та 5-фторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 15-(2) (19.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

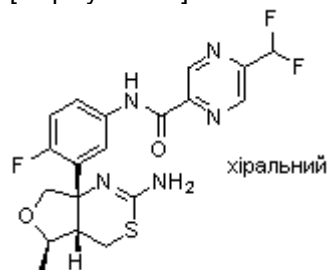
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.82-3.85 (m, 1H), 4.35-4.37 (m, 1H), 4.59-4.61 (m, 1H), 6.08-6.22 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.50 (br, 1H).

[0579]

Приклад 58

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 151]



Цільову сполуку (21.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (25.0 мг) та 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 17-5) (17.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

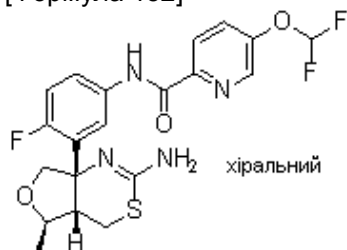
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.81-3.84 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.60-4.62 (m, 1H), 6.66-6.93 (m, 1H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.53-7.55 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.92 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.64 (br, 1H).

[0580]

Приклад 59

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 152]



Цільову сполуку (28.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (30.0 мг) та 5-дифторометоксипіридин-2-карбонової кислоти (22.3 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

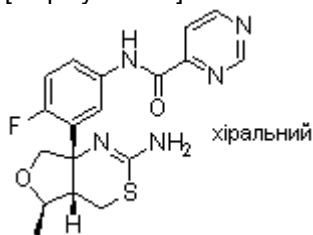
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.72-2.76 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.82-3.84 (m, 1H), 4.34-4.40 (m, 1H), 4.60-4.62 (m, 1H), 6.65 (t,  $J = 72$  Hz, 1H), 7.08-7.11 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.65-7.67 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.31-8.33 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 9.83 (br, 1H).

[0581]

Приклад 60

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-піримідин-4-карбоксаміду

[Формула 153]



Цільову сполуку (16.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (20.0 мг) та піримідин-4-карбонової кислоти (15.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

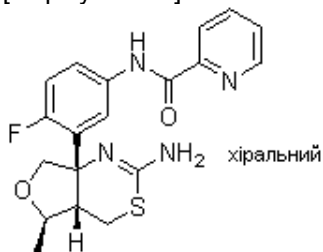
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.73-2.77 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.53-7.56 (m, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 9.04-9.05 (m, 1H), 9.32-9.32 (m, 1H), 9.87 (br, 1H).

[0582]

Приклад 61

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-піридин-2-карбоксаміду

[Формула 154]



Цільову сполуку (18.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (20.0 мг) та піколінової кислоти (12.9 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

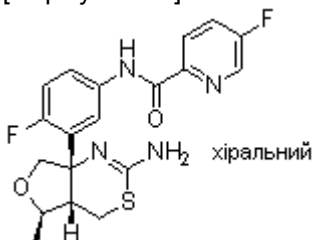
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.12-3.16 (m, 1H), 3.84-3.87 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.60-4.62 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.89-8.01 (m, 2H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.62-8.63 (m, 1H).

[0583]

Приклад 62

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 155]



Цільову сполуку (13.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(11) (20.0 мг) та 5-фторопіридин-2-карбонової кислоти (15.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

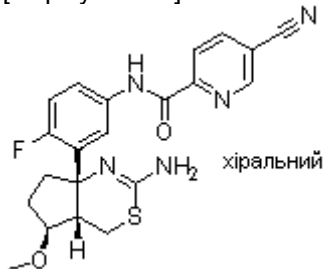
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.37-1.39 (m, 3H), 2.59-2.61 (m, 1H), 2.72-2.77 (m, 1H), 3.11-3.15 (m, 1H), 3.83-3.86 (m, 1H), 4.35-4.39 (m, 1H), 4.59-4.62 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 1H), 7.49-7.62 (m, 2H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.31-8.47 (m, 2H), 9.80 (br, 1H).

[0584]

Приклад 63

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,7aS\*)-2-аміно-5-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 156]



Цільову сполуку (7.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(15) (20.0 мг) та 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (15.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

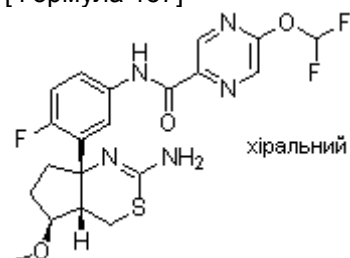
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.84-2.09 (m, 3H), 2.73-2.85 (m, 2H), 2.96-2.97 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.01-4.06 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.39-7.40 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.82 (br, 1H).

[0585]

Приклад 64

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,7aS\*)-2-аміно-5-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 157]



Цільову сполуку (10.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(15) (18.0 мг) та 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (13.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.85-2.06 (m, 3H), 2.75-2.84 (m, 2H), 2.96-2.97 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 4.02-4.04 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.51 (t, J = 72 Hz, 1H), 7.90-7.94 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.45 (br, 1H).

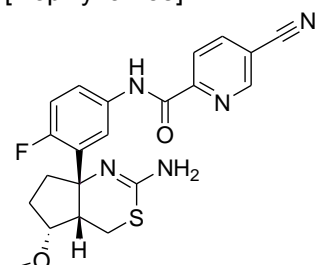
[0586]

Приклад 65

Синтез

N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 158]



Цільову сполуку (11.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 23-(14) (20.0 мг) та 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (15.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.77-2.26 (m, 3H), 2.53-2.58 (m, 1H), 2.83-3.06 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.94-3.96 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.67-7.68 (m, 1H), 7.76-7.78 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.84 (br, 1H).

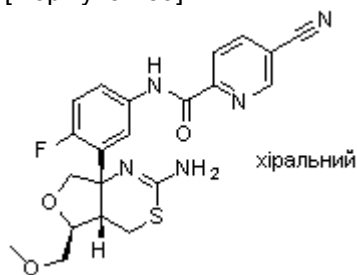
[0587]

Приклад 66

Синтез

N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-метоксиметил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 159]



Наступну сполуку синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(11) та відповідної карбонової кислоти.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.83-2.86 (m, 1H), 2.96-3.00 (m, 1H), 3.09-3.13 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.53-3.57 (m, 1H), 3.63-3.67 (m, 1H), 3.86-3.88 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.53-7.54 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.20-8.22 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.86 (br, 1H).

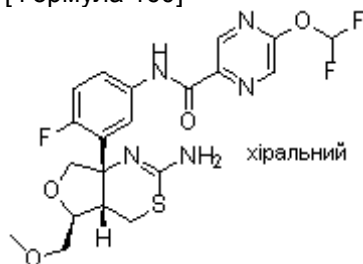
[0588]

Приклад 67

Синтез

N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-метоксиметил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометокси-піразин-2-карбоксаміду

[Формула 160]



Наступну сполуку синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(11) та відповідної карбонової кислоти.

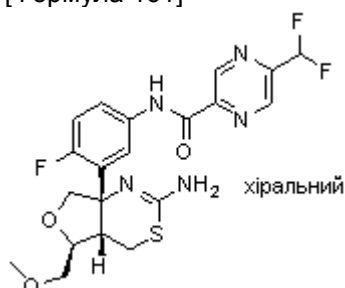
5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.82-2.85 (m, 1H), 2.96-2.98 (m, 1H), 3.10-3.13 (m, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.53-3.56 (m, 1H), 3.64-3.66 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.45-4.46 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.49-7.51 (m, 1H), 7.51 (t,  $J = 72$  Hz, 1H), 7.95-7.97 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.49 (br, 1H).

[0589]

10 Приклад 68

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-метоксиметил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 161]



15 Наступну сполуку синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(11) та відповідної карбонової кислоти.

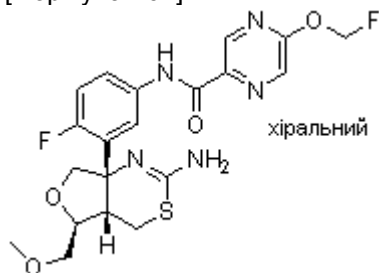
20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.82-2.86 (m, 1H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.54-3.57 (m, 1H), 3.65-3.67 (m, 1H), 3.85-3.87 (m, 1H), 4.44-4.48 (m, 1H), 4.55-4.57 (m, 1H), 6.80 (t,  $J = 55$  Hz, 1H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.55-7.56 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 9.52 (s, 1H), 9.65 (br, 1H).

[0590]

Приклад 69

25 Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-метоксиметил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 162]



30 Наступну сполуку синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням сполуки одержаної у Прикладі одержання 24-(11) та відповідної карбонової кислоти.

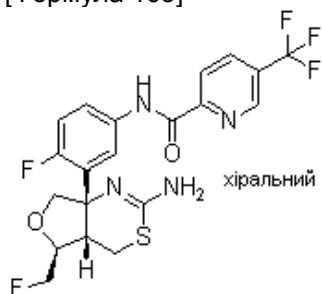
35  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.83-2.86 (m, 1H), 2.97-2.99 (m, 1H), 3.10-3.43 (m, 1H), 3.44 (s, 3H), 3.54-3.56 (m, 1H), 3.64-3.67 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 4.45-4.47 (m, 1H), 4.54-4.57 (m, 1H), 6.09-6.22 (m, 1H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.47-7.49 (m, 1H), 7.97-7.99 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.52 (br, 1H).

[0591]

Приклад 70

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксаміду

[Формула 163]



Цільову сполуку (29.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (25.0 мг) та 5-трифторометилпіридин-2-карбонової кислоти (17.9 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

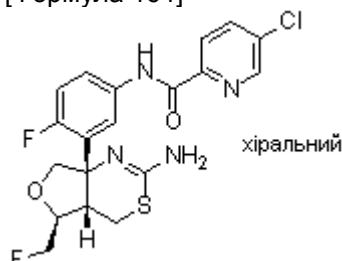
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.83 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 4H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.16-8.18 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.90 (s, 1H).

[0592]

Приклад 71

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 164]



Цільову сполуку (16.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (25.0 мг) та 5-хлоропіридин-2-карбонової кислоти (14.8 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

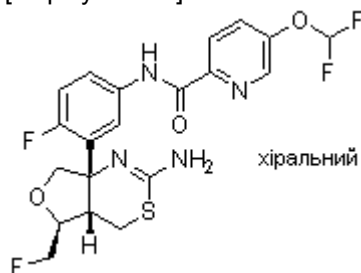
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.83 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.54-7.56 (m, 1H), 7.87-8.00 (m, 2H), 8.23-8.25 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 9.83 (br, 1H).

[0593]

Приклад 72

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 165]



Цільову сполуку (27.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (25.0 мг) та 5-дифторометоксипіридин-2-карбонової кислоти (17.8 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

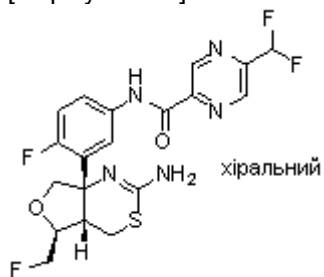
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.83 (m, 1H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.88-3.91 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 4H), 6.65 (t,  $J = 72.0$  Hz, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.55-7.57 (m, 1H), 7.66-7.69 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.31-8.34 (m, 1H), 8.47-8.48 (m, 1H), 9.84 (br, 1H).

[0594]

Приклад 73

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 166]



Цільову сполуку (16.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (25.0 мг) та 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 17-(5) (16.3 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.80-2.84 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.91-3.94 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 4H), 6.80 (t,  $J = 54.4$  Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 7.56-7.59 (m, 1H), 7.96-8.00 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.66 (br, 1H).

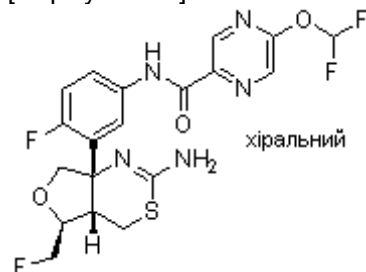
[0595]

Приклад 74

Синтез

N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 167]



Цільову сполуку (26.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (25.0 мг) та 5-дифторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 14-(2) (17.9 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.83 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 2H), 3.89-3.92 (m, 1H), 4.51-4.65 (m, 4H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.52 (t,  $J = 71.6$  Hz, 1H), 7.52-7.55 (m, 1H), 7.94-7.97 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.49 (br, 1H).

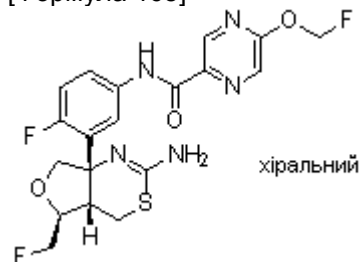
[0596]

Приклад 75

Синтез

N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 168]



Цільову сполуку (28.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (25.0 мг) та 5-фторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 15-(2) (16.2 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.80-2.84 (m, 1H), 3.11-3.19 (m, 2H), 3.92-3.95 (m, 1H), 4.50-4.66 (m, 4H), 6.09-6.10 (m, 1H), 6.22-6.23 (m, 1H), 7.08-7.13 (m, 1H), 7.51-7.53 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.30 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.51 (br, 1H).

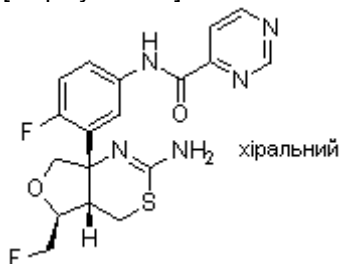
[0597]

Приклад 76

Синтез

N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-піримідин-4-карбоксаміду

[Формула 169]



Цільову сполуку (15.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (20.0 мг) та піримідин-4-карбонової кислоти (12.4 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

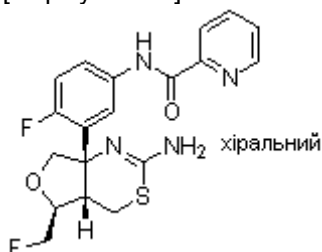
5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.83 (m, 1H), 3.09-3.18 (m, 2H), 3.87-3.90 (m, 1H), 4.52-4.66 (m, 4H), 7.09-7.14 (m, 1H), 7.58-7.61 (m, 1H), 7.95-7.99 (m, 1H), 8.21-8.23 (m, 1H), 9.05 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 9.32 (d,  $J = 5.6$  Hz, 1H), 9.88 (br, 1H).

[0598]

Приклад 77

10 Синтез N-[3-((4aS,5,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуру[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-піридин-2-карбоксаміду

[Формула 170]



15 Цільову сполуку (18.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (20.0 мг) та піколінової кислоти (12.9 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

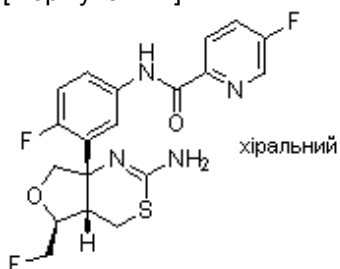
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.79-2.83 (m, 1H), 3.08-3.20 (m, 2H), 3.90-3.92 (m, 1H), 4.51-4.66 (m, 4H), 7.07-7.20 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.90-8.01 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.63-8.65 (m, 1H).

[0599]

20 Приклад 78

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуру[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 171]



25 Цільову сполуку (13.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(13) (20.0 мг) та піколінової кислоти (15.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.78-2.82 (m, 1H), 3.06-3.19 (m, 2H), 3.88-3.90 (m, 1H), 4.51-4.67 (m, 4H), 7.07-7.12 (m, 1H), 7.55-7.62 (m, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.31-8.45 (m, 2H).

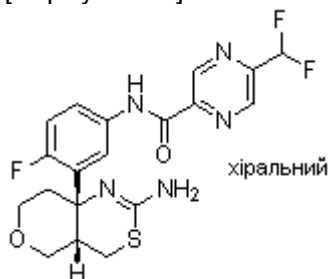
[0600]

30 Приклад 79

Синтез N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду



[Формула 172]



Цільову сполуку (29.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 8 (30.0 мг) та 5-дифторометилпіразин-2-карбонової кислоти, одержаної у Прикладі одержання 17-(5) (22.3 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

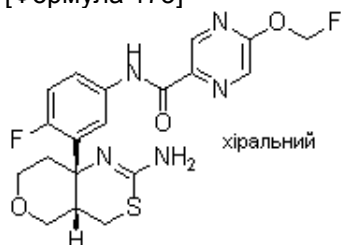
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.70-1.73 (m, 1H), 2.60-2.70 (m, 2H), 2.93-3.05 (m, 2H), 3.70-3.91 (m, 4H), 4.59 (br, 1H), 6.79 (t, J = 54 Hz, 1H), 7.04-7.09 (m, 1H), 7.45-7.46 (m, 1H), 7.87-7.89 (m, 1H), 8.89 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.59 (br, 1H).

[0601]

Приклад 80

Синтез N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 173]



Цільову сполуку (24.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 8 (30.0 мг) та 5-фторометоксипіразин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 15-(2) (20.3 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

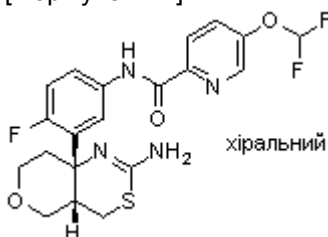
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.68-1.71 (m, 1H), 2.57-2.69 (m, 2H), 2.93-3.06 (m, 2H), 3.70-3.91 (m, 4H), 6.08-6.21 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.45 (br, 1H).

[0602]

Приклад 81

Синтез N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 174]



Цільову сполуку (31.0 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 8 (30.0 мг) та 5-дифторометоксипіридин-2-карбонової кислоти (21.5 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.69-1.72 (m, 1H), 2.56-2.71 (m, 2H), 2.94-3.05 (m, 2H), 3.70-3.91 (m, 4H), 6.65 (t, J = 72 Hz, 1H), 7.03-7.09 (m, 1H), 7.40-7.41 (m, 1H), 7.64-7.66 (m, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.28-8.30 (m, 1H), 8.43-8.43 (m, 1H), 9.77 (br, 1H).

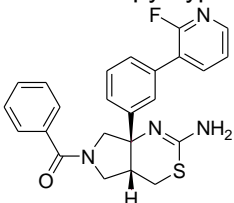
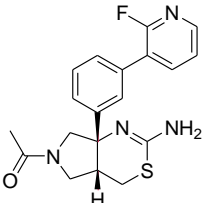
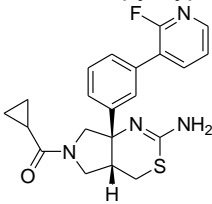
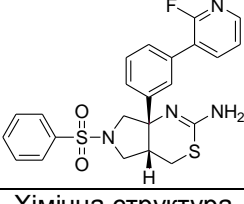
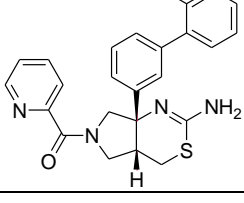
[0603]

Приклади 82 - 86

Сполуки Прикладів 82 - 86 як показано у Таблиці 4 нижче синтезують відповідно до Прикладу 47.

[Таблиця 4]

Таблиця 4

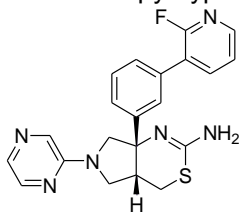
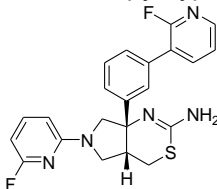
Приклад 82	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 433 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 83	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 371 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 84	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 397 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 85	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 469 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 86	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 434 [M <sup>+</sup> +H]

[0604]

Приклади 87 - 88

5      Сполуки Прикладів 87 - 88 як показано у Таблиці 5 нижче синтезують відповідно до Прикладу 37.  
[Таблиця 5]

Таблиця 5

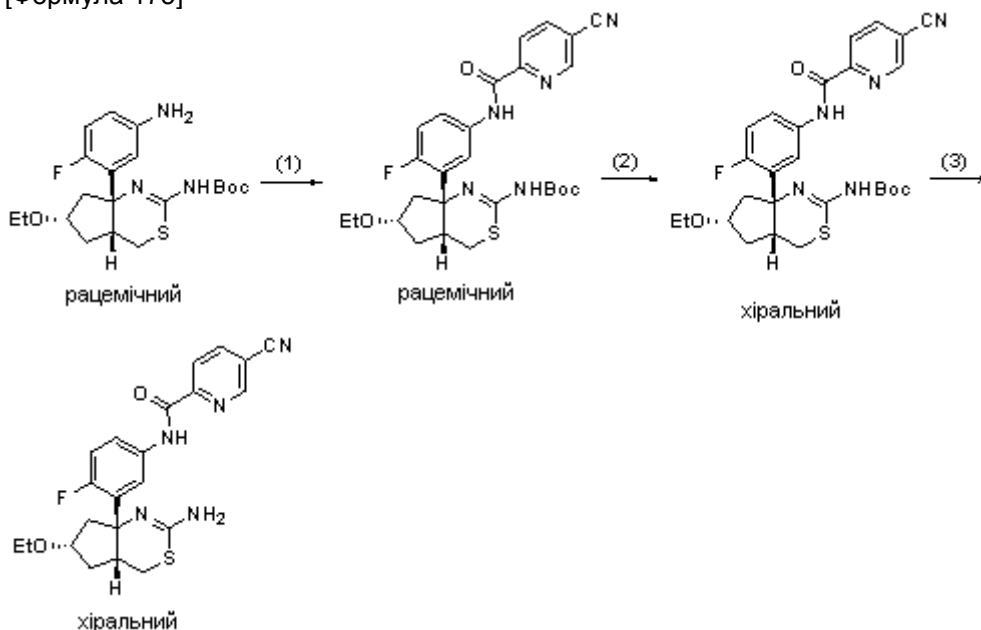
Приклад 87	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 407 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 88	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 424 [M <sup>+</sup> +H]

[0605]

Приклад 89

5 Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-етокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 175]



(1) Синтез трет-бутил ((4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-6-етокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату

РyBOP (205 мг) додають до розчину трет-бутил (±)-[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-етокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату (52 мг), сполуки прикладу одержання 26-(2) (27.3 мг) та N,N-діізопропілетиламіну (0.26 mL) у дихлорометані (5.2 mL). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушільний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (45 мг).

ESI-MS; m/z 540 [M<sup>+</sup>+H].

[0606]

(2) Синтез трет-бутил (-)-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-ціанопіридин-2-карбоніл)аміно]-2-фторофеніл}-6-етокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл)карбамату

Трет-бутил ефір одержаний у (1) (45 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ IB, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 10 mL/min). Компоненти, що мають час затримки від 21 до 28 хвилин збирають одержуючи цільовий (-)-ізомер (17 мг).

5 обертання площини поляризації світла (-)

ESI-MS; m/z 540 [M<sup>+</sup>+H].

[0607]

(3) Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-етокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

10 Трифторооцтову кислоту (1.0 mL) додають до розчину трет-бутил (-)-карбамату одержаного у (2) (17 мг) у дихлорометані (1.0 mL), та реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом однієї години. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають насиченим розчином хлориду натрію та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском. Сирий продукт очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (12 мг).

15 обертання площини поляризації світла (+)

ESI-MS m/z 440 [M<sup>+</sup>+H]

20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.95-2.25 (m, 3H), 2.60-2.70 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 4.4, 13.2 Hz, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.51 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.20-4.35 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.86-8.92 (m, 1H), 9.82 (s, 1H).

[0608]

25 Сполуки зазначених нижче Прикладів 90 - 103 синтезують відповідно до Прикладу 19 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної проміжної сполуки аніліну у Прикладах одержання.

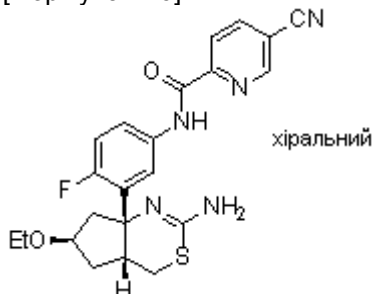
[0609]

Приклад 90

Синтез

30 (+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-етокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 176]



35 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.25-2.35 (m, 2H), 2.63 (dd, J = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.10-3.23 (m, 1H), 3.40-3.55 (m, 2H), 3.95-4.05 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.88-7.98 (m, 1H), 8.19 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.84-8.94 (m, 1H), 9.82 (s, 1H).

ESI-MS m/z 440 [M<sup>+</sup>+H]

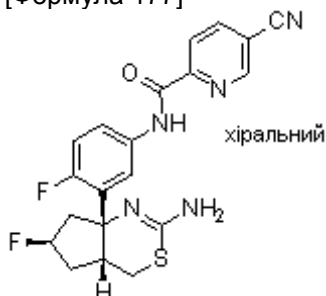
[0610]

40 Приклад 91

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-фторо-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 177]



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.95-2.60 (m, 3H), 2.75-3.10 (m, 3H), 3.15-3.28 (m, 1H), 5.15-5.38 (m, 1H), 7.11 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.42 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.86-7.96 (m, 1H), 8.20 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.42 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.86-8.92 (m, 1H), 9.83 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  414 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

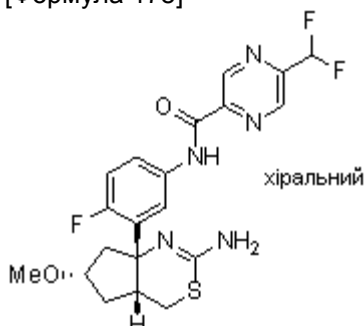
[0611]

Приклад 92

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 178]



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.00-2.14 (m, 2H), 2.18-2.28 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd,  $J = 4.0, 13.2$  Hz, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 1H), 6.79 (t,  $J = 54.4$  Hz, 1H), 7.00-7.13 (m, 1H), 7.39 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.91 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.61 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  452 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

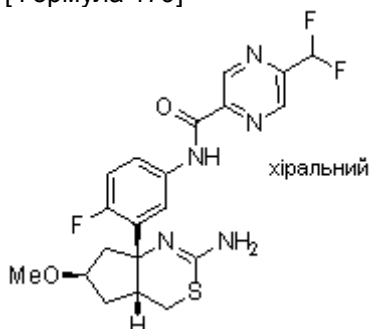
[0612]

Приклад 93

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 179]



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.85-1.94 (m, 1H), 2.24-2.38 (m, 2H), 2.63 (dd,  $J = 6.8, 12.8$  Hz, 1H), 2.76 (dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz, 1H), 3.12-3.22 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.90-4.00 (m, 1H), 6.79 (t,  $J = 54.8$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.43 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.90 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 9.51 (d,  $J = 0.8$  Hz, 1H), 9.62 (s, 1H).

ESI-MS  $m/z$  452 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

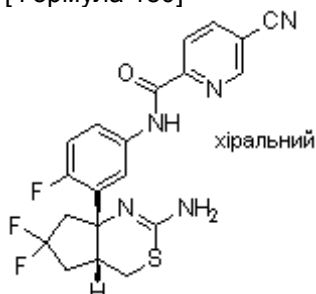
[0613]

Приклад 94

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-6,6-дифторо-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 180]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.26-2.44 (m, 1H), 2.46-2.70 (m, 2H), 2.72-2.83 (m, 1H), 3.00 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.10-3.28 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.36-7.46 (m, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

ESI-MS m/z 432 [M<sup>+</sup>+H]

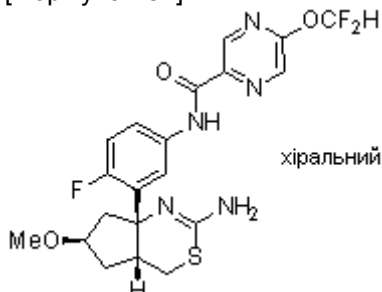
[0614]

Приклад 95

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 181]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.80-1.95 (m, 1H), 2.25-2.40 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 2.76 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.10-3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.85-4.00 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 71.2 Hz, 1H), 7.84-7.94 (m, 1H), 8.32 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H).

ESI-MS m/z 468 [M<sup>+</sup>+H]

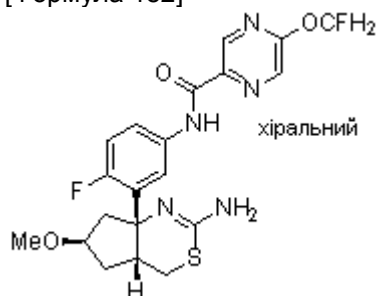
[0615]

Приклад 96

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 182]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.84-1.94 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 2.72-2.80 (m, 1H), 2.96-3.04 (m, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 1H), 6.05-6.25 (m, 2H), 7.07 (dd, J = 4.8, 12.0 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.46 (s, 1H).

ESI-MS m/z 450 [M<sup>+</sup>+H]

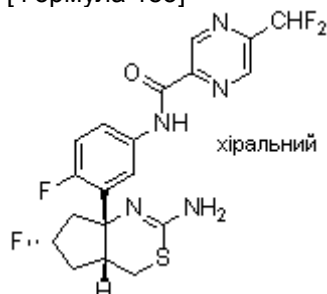
[0616]

Приклад 97

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-фторо-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 183]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.20-2.50 (m, 3H), 2.73-3.05 (m, 4H), 5.25-5.50 (m, 1H), 6.80 (t, J = 54.8 Hz, 1H), 7.00-7.10 (m, 1H), 7.41 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 9.60 (s, 1H).

ESI-MS m/z 440 [M<sup>+</sup>+H]

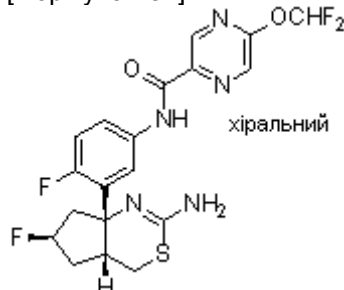
[0617]

Приклад 98

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-фторо-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 184]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00-2.20 (m, 1H), 2.25-2.60 (m, 2H), 2.70-3.10 (m, 3H), 3.10-3.25 (m, 1H), 5.10-5.35 (m, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 71.6 Hz, 1H), 7.86-7.92 (m, 1H), 8.33 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.45 (s, 1H).

ESI-MS m/z 456 [M<sup>+</sup>+H]

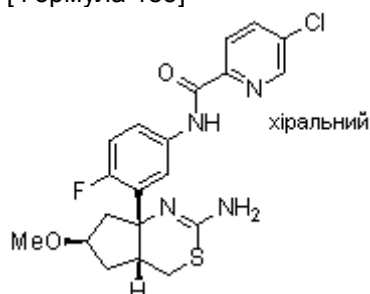
[0618]

Приклад 99

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 185]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.84-1.94 (m, 1H), 2.24-2.36 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 7.2, 12.8 Hz, 1H), 2.75 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.00 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.12-3.20 (m, 1H), 3.34 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.8, 8.4 Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.78 (s, 1H).

ESI-MS m/z 435 [M<sup>+</sup>+H]

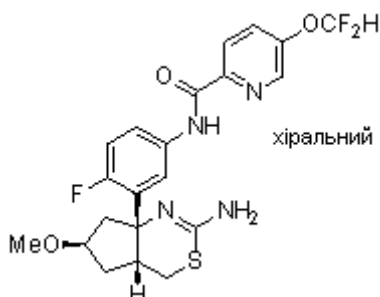
[0619]

Приклад 100

Синтез

(+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 186]



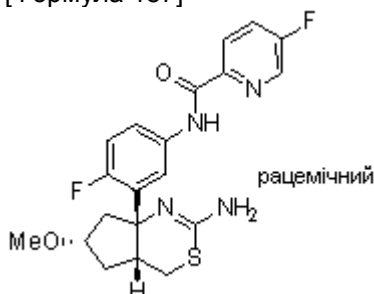
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.84-1.96 (m, 1H), 2.22-2.40 (m, 2H), 2.62 (dd, J = 6.8, 12.8 Hz, 1H), 2.77 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.01 (dd, J = 3.6, 12.8 Hz, 1H), 3.12-3.24 (m, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.88-3.98 (m, 1H), 6.64 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 8.30 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.80 (s, 1H).

ESI-MS m/z 467 [M<sup>+</sup>+H]

[0620]

Приклад 101

Синтез (±)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 187]



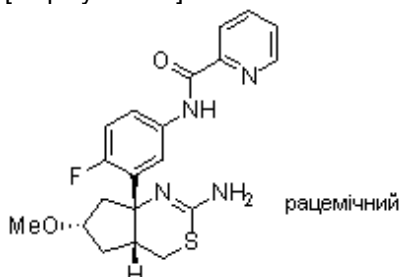
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.98-2.14 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.62-2.72 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.4, 7.2 Hz, 1H), 7.60 (dt, J = 2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H), 8.33 (dd, J = 4.4, 8.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 9.77 (s, 1H).

ESI-MS m/z 419 [M<sup>+</sup>+H]

[0621]

Приклад 102

Синтез (±)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-піридин-2-карбоксаміду  
[Формула 188]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.96-2.12 (m, 2H), 2.16-2.26 (m, 1H), 2.62-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 4.8, 12.8 Hz, 1H), 2.90-3.02 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.08-4.24 (m, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 7.45-7.55 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 1H), 7.95-8.05 (m, 1H), 8.25-8.35 (m, 1H), 8.60-8.70 (m, 1H), 9.99 (s, 1H).

ESI-MS m/z 401 [M<sup>+</sup>+H]

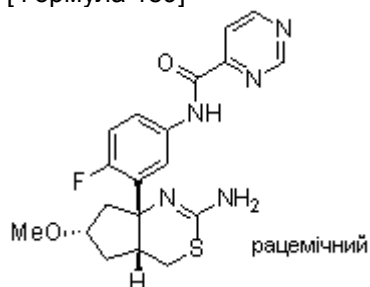
[0622]

Приклад 103

Синтез (±)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-піримідин-4-карбоксаміду



[Формула 189]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00-2.14 (m, 2H), 2.16-2.28 (m, 1H), 2.64-2.74 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 4.4, 12.8 Hz, 1H), 2.90-3.00 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 4.10-4.24 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.90-8.00 (m, 1H), 8.21 (dd, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H), 9.04 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 9.31 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.85 (s, 1H).

ESI-MS m/z 402 [M<sup>+</sup>+H]

[0623]

Приклади 104 - 107

Сполуки Прикладів 104 - 107 як показано у Таблиці 6 нижче синтезують відповідно до Прикладу 19 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної проміжної сполуки аніліну у Прикладах одержання.

[Таблиця 6]

Таблиця 6

Приклад 104	<p>Хімічна структура</p> <p>рацемічний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 420 [M<sup>+</sup>+H]</p>
Приклад 105	<p>Хімічна структура</p> <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дифторопіридин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 421 [M<sup>+</sup>+H]</p>
Приклад 106	<p>Хімічна структура</p> <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 453 [M<sup>+</sup>+H]</p>
Приклад 107	<p>Хімічна структура</p> <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-метоксипіразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 416 [M<sup>+</sup>+H]</p>

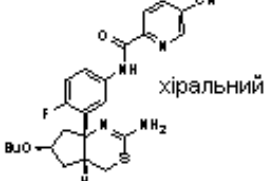
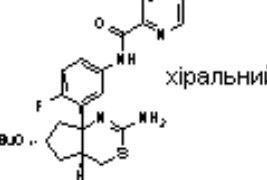
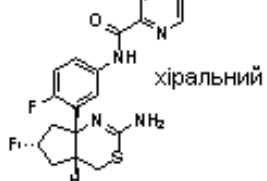
[0624]

Приклади 108 - 110

Сполуки Прикладів 108 - 110 як показано у Таблиці 7 синтезують відповідно до Прикладу 19 або 89 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної сполуки аніліну у Прикладах одержання.

[Таблиця 7]

Таблиця 7

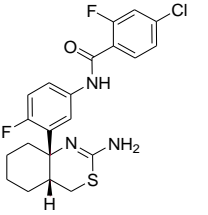
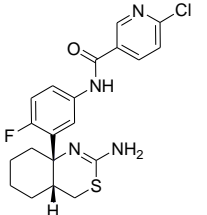
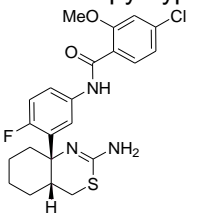
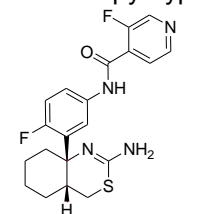
Приклад 108	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	Назва сполуки: (+)-N-[3-((4aR*,6R*,7aS*)-2-аміно-6-бutoкси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 468 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 109	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	Назва сполуки: (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-аміно-6-бutoкси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 468 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 110	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	Назва сполуки: (+)-N-[3-((4aR*,6S*,7aS*)-2-аміно-6-фторо-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 414 [M <sup>+</sup> +H]

[0625]

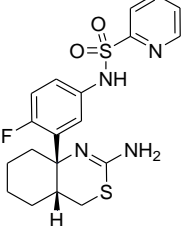
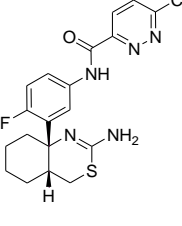
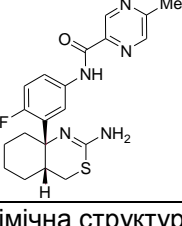
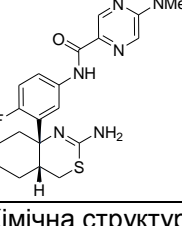
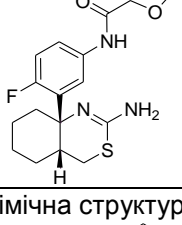
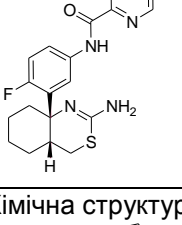


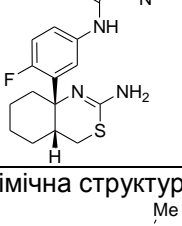
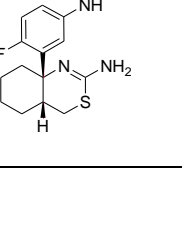
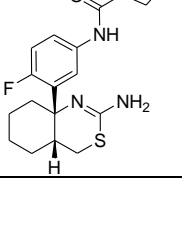
Приклади 111 - 125

Сполуки Прикладів 111 - 125 як показано у Таблиці 8 нижче синтезують відповідно до Прикладу 1 або 19 з використанням відповідної карбонової кислоти або сульфоніл хлоридів та сполук Прикладів одержання 1-(8). [Таблиця 8]

Таблиця 8

Приклад 111	<p>Хімічна структура</p> 	ESI-MS m/z 436 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 112	<p>Хімічна структура</p> 	ESI-MS m/z 419 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 113	<p>Хімічна структура</p> 	ESI-MS m/z 448 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 114	<p>Хімічна структура</p> 	ESI-MS m/z 403 [M <sup>+</sup> ]

15

Приклад 115	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 421 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 116	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 420 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 117	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 400 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 118	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 429 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 119	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 378 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 120	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 466 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 121	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 386 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 122	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 454 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 123	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 388 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 124	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 453 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 125	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 388 [M <sup>+</sup> +H]			

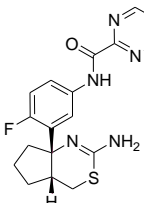
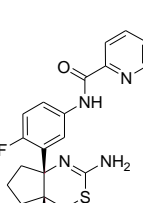
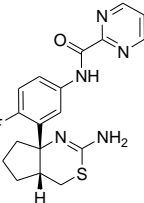
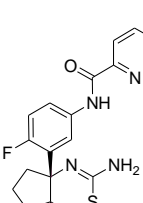
[0626]

Приклад 126 - 129

- 5 Сполуки Прикладів 126 - 129 як показано у Таблиці 9 нижче синтезують відповідно до Прикладу 1 або 19 з використанням відповідної карбонової кислоти та сполука Прикладів одержання 3-(8).

[Таблиця 9]

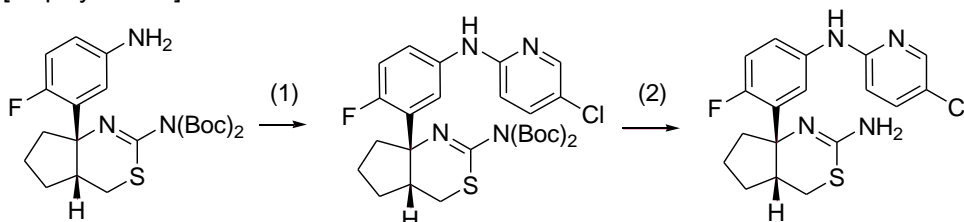
Таблиця 9

Приклад 126	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 397 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 127	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 428 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 128	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 444 [M <sup>+</sup> +H]	Приклад 129	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 414 [M <sup>+</sup> +H]

[0627]

5 Приклад 130

Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-хлоропіридин-2-іл)аміно]-2-фторофеніл}-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну  
[Формула 190]



10 (1) Синтез (±)-ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-хлоропіридин-2-іл)аміно]-2-фторофеніл}-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату  
2-Бромо-5-хлоропіридин (10 мг), (R)-(+)-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (4.86 мг),  
15 трис(дібензиліденацетон)дипаладій (0) (2.38 мг) та трет-бутоксинатрій (6.5 мг) додають до розчину (±)-ді-трет-бутил [(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату (29.1 мг) у толуолі (10 mL). Суміш нагрівають з перемішуванням у атмосфері азоту при 100 °C протягом п'яти годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури та наливають у воду, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Цільову сполуку (60 мг) одержують шляхом видалення сушильного агенту та концентрації під зниженим тиском.

ESI-MS; m/z 577 [M<sup>+</sup>].

[0628]

25 (2) (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-{5-[(5-Хлоропіридин-2-іл)аміно]-2-фторофеніл}-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну  
TFA (0.5 mL) додають до розчину конденсату, що одержаний на попередньому етапі (60 мг) у дихлорометані (3 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційний розчин наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Екстракт промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляється, із наступним концентрація під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією одержуючи цільову сполуку (2.4 мг).

ESI-MS; m/z 377 [M<sup>+</sup>+H].

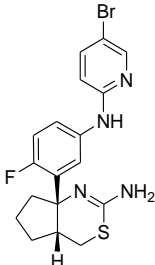
[0629]

Приклад 131

Сполука прикладу 131 як показано у Таблиці 10 нижче одержують відповідно до способу з Прикладу 130.

5 [Таблиця 10]

Таблиця 10

Приклад 131	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 421 [M <sup>+</sup> ]
-------------	--	----------------------------------

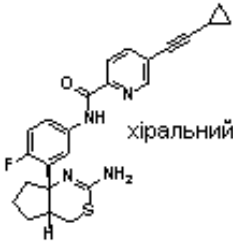

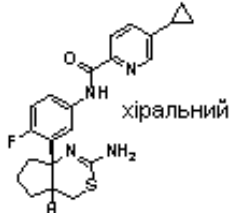
[0630]

Приклади 132 - 142

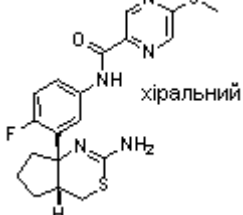
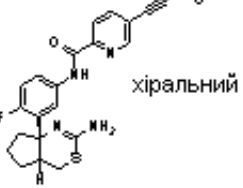
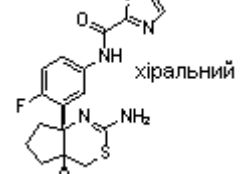
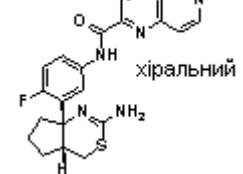
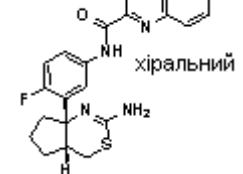
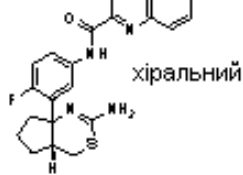
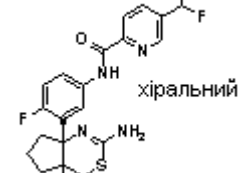
10 Сполуки Прикладів 132 - 142 як показано у Таблиці 11 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та сполука одержана у Прикладі одержання 3-(8).

[Таблиця 11]

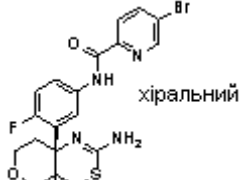
Таблиця 11

Приклад 132	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-циклопропилетинил-піридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 435 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 133	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-тіазол-2-іл-піридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 454 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 134	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 411 [M <sup>+</sup> +H]

15

Приклад 135	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-метилсульфанил-піразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 418 [M<sup>+</sup>+H]</p>
Приклад 136	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-(3-метоксипропін-1-іл)-піридин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 439 [M<sup>+</sup>+H]</p>
Приклад 137	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-тіазол-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 377 [M<sup>+</sup>+H]</p>
Приклад 138	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	ESI-MS m/z 422 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 139	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	ESI-MS m/z 421 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 140	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	ESI-MS m/z 422 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 141	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіридин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 421 [M<sup>+</sup>+H]</p>

Продовження таблиці 11

Приклад 142	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-бромопіридин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS m/z 467 [M<sup>+</sup>+H]</p>
-------------	---	---

[0631]

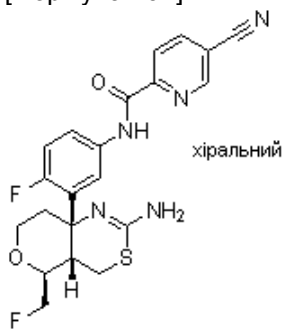
Сполуки Прикладів 143 - 148 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та сполуки одержаної у Прикладі одержання 44-(16).

[0632]

Приклад 143

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 191]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.64-1.72 (m, 1H), 2.66-2.73 (m, 1H), 2.73-2.81 (m, 1H), 2.89-2.97 (m, 1H), 2.99-3.06 (m, 1H), 3.76-4.02 (m, 3H), 4.64 (dd, J = 48.0, 3.8 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 11.6, 8.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 6.8, 2.8 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H), 8.41-8.45 (m, 1H), 8.88-8.92 (m, 1H), 9.82 (brs, 1H).

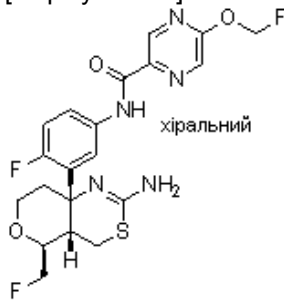
ESI-MS m/z 444 [M<sup>+</sup>+H]

[0633]

Приклад 144

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 192]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.66-1.72 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.77-4.02 (m, 3H), 4.64 (brd, J = 47.6 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 51.2 Hz, 2H), 7.05-7.16 (m, 1H), 7.37-7.46 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 8.29 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.08 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.47 (brs, 1H).

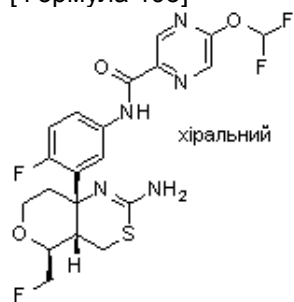
ESI-MS m/z 468 [M<sup>+</sup>+H]

[0634]

Приклад 145

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 193]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.73 (m, 1H), 2.65-2.82 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.77-4.03 (m, 3H), 4.64 (dd, J = 47.6, 3.5 Hz, 2H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.51 (t, J = 71.4 Hz, 1H), 7.84-7.92 (m, 1H), 8.32-8.36 (m, 1H), 9.05-9.10 (m, 1H), 9.45 (brs, 1H).

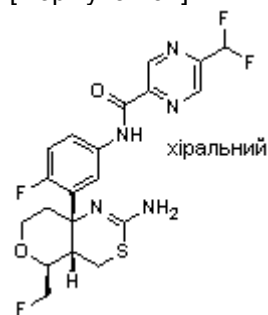
ESI-MS m/z 486 [M<sup>+</sup>+H]

[0635]

Приклад 146

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 194]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.74 (m, 1H), 2.66-2.82 (m, 2H), 2.89-2.98 (m, 1H), 2.98-3.08 (m, 1H), 3.76-4.03 (m, 3H), 4.64 (dd, J = 48.0, 2.8 Hz, 2H), 6.80 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.07-7.17 (m, 1H), 7.45-7.52 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.62 (brs, 1H).

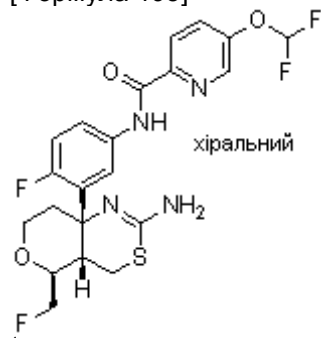
ESI-MS m/z 470 [M<sup>+</sup>+H]

[0636]

Приклад 147

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 195]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.63-1.72 (m, 1H), 2.67-2.81 (m, 2H), 2.88-2.98 (m, 1H), 2.98-3.07 (m, 1H), 3.76-4.02 (m, 3H), 4.64 (d, J = 48.0 Hz, 2H), 6.65 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.03-7.15 (m, 1H), 7.38-7.47 (m, 1H), 7.62-7.71 (m, 1H), 7.84-7.95 (m, 1H), 8.27-8.36 (m, 1H), 8.42-8.50 (m, 1H), 9.80 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 485[M<sup>+</sup>+H]

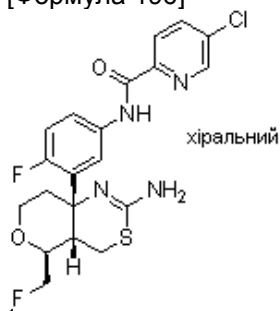
[0637]

Приклад 148

Синтез N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторометил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду



[Формула 196]



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.63-1.72 (m, 1H), 2.67-2.80 (m, 2H), 2.90-2.98 (m, 1H), 2.98-3.06 (m, 1H), 3.77-4.01 (m, 3H), 4.64 (dd,  $J = 47.6, 2.8$  Hz, 2H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 7.86-7.93 (m, 2H), 8.22-8.28 (m, 1H), 8.55-8.60 (m, 1H), 9.80 (brs, 1H).

ESI-MS  $m/z$  453 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

[0638]

Приклади 149 - 151

Сполуки Прикладів 149 - 151 як показано у Таблиці 12 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної проміжної сполуки аніліну у Приклади одержання.

[Таблиця 12]

Таблиця 12

Приклад 149	Хімічна структура  рацемічний	ESI-MS $m/z$ 487 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]
Приклад 150	Хімічна структура  хіральний	ESI-MS $m/z$ 412 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]
Приклад 151	Хімічна структура  хіральний	ESI-MS $m/z$ 412 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

[0639]

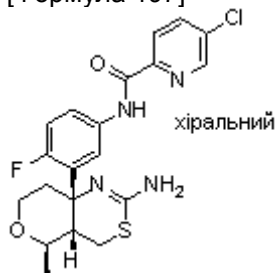
Сполуки Прикладів 152 - 157 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та сполуки одержаної у Прикладі одержання 48-(13).

[0640]

Приклад 152

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,8aS\*)-2-аміно-5-метил-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

[Формула 197]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72-1.82 (m, 1H), 2.64-2.82 (m, 3H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.75-3.86 (m, 2H), 3.92-3.97 (m, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.87-7.96 (m, 2H), 8.22-8.26 (m, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H), 9.84 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 435 [M<sup>+</sup>+H]

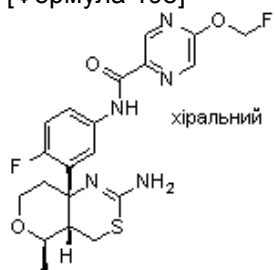
[0641]

Приклад 153

Синтез

N-[3-((4aS\*,5R\*,8aS\*)-2-аміно-5-метил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 198]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.75-1.84 (m, 1H), 2.62-2.80 (m, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.74-3.85 (m, 2H), 3.89-3.97 (m, 1H), 6.06-6.12 (m, 1H), 6.19-6.25 (m, 1H), 7.06-7.15 (m, 1H), 7.35-7.41 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.30 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.50 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 450 [M<sup>+</sup>+H]

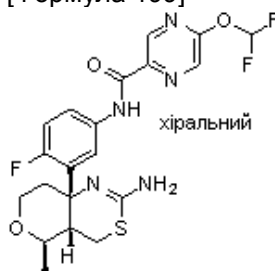
[0642]

Приклад 154

Синтез

N-[3-((4aS\*,5R\*,8aS\*)-2-аміно-5-метил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксаміду

[Формула 199]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.68-1.77 (m, 1H), 2.59-2.77 (m, 3H), 2.86-2.94 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.87-3.95 (m, 1H), 7.07-7.14 (m, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H), 7.51 (t, J = 71.4 Hz, 1H), 7.88-7.94 (m, 1H), 8.35 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.47 (brs, 1H).

ESI-MS m/z 468 [M<sup>+</sup>+H]

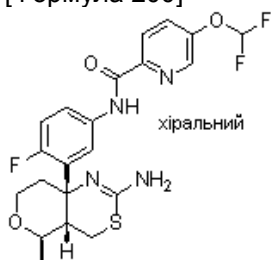
[0643]

Приклад 155

Синтез

N-[3-((4aS\*,5R\*,8aS\*)-2-аміно-5-метил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 200]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.74-1.83 (m, 1H), 2.62-2.79 (m, 3H), 2.89-2.97 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 2H), 3.88-3.96 (m, 1H), 6.65 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.05-7.14 (m, 1H), 7.37-7.42 (m, 1H), 7.64-7.69 (m, 1H), 7.90-7.96 (m, 1H), 8.30-8.34 (m, 1H), 8.46-8.50 (m, 1H), 9.82 (brs, 1H).

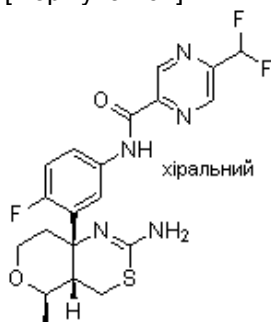
ESI-MS m/z 467 [M<sup>+</sup>+H]

[0644]

Приклад 156

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,8aS\*)-2-аміно-5-метил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксаміду

[Формула 201]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.33 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.72-1.81 (m, 1H), 2.62-2.79 (m, 3H), 2.88-2.95 (m, 1H), 3.74-3.86 (m, 2H), 3.89-3.96 (m, 1H), 6.79 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.08-7.16 (m, 1H), 7.41-7.46 (m, 1H), 7.88-7.96 (m, 1H), 8.92-8.95 (m, 1H), 9.51-9.54 (m, 1H), 9.64 (brs, 1H).

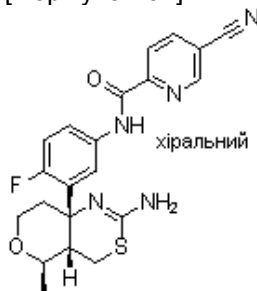
ESI-MS m/z 452 [M<sup>+</sup>+H]

[0645]

Приклад 157

Синтез N-[3-((4aS\*,5R\*,8aS\*)-2-аміно-5-метил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 202]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.32 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.62-1.69 (m, 1H), 2.54-2.62 (m, 1H), 2.65-2.75 (m, 2H), 2.84-2.92 (m, 1H), 3.73-3.86 (m, 2H), 3.86-3.93 (m, 1H), 7.06-7.14 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.92-7.98 (m, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 1.8 Hz, 1H), 8.43 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 8.90 (dd, J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 9.81 (brs, 1H).

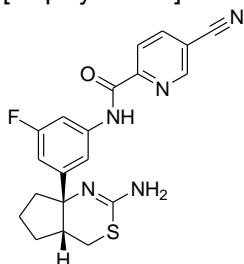
ESI-MS m/z 426 [M<sup>+</sup>+H]

[0646]

Приклад 158

Синтез (±)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-5-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 203]



Цільову сполуку (52 мг) одержують з 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти одержаної у Прикладі одержання 13 (49.3 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 55-(11) (85 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

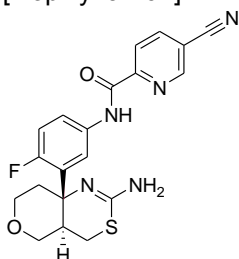
ESI-MS;  $m/z$  396  $[M++H]$ .

[0647]

Приклад 159

Синтез N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтаден-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 204]



Цільову сполуку (15 мг) одержують з 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти (12.9 мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 56-(16) (23 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

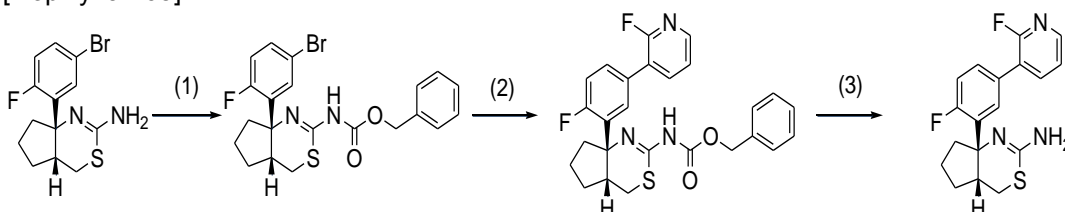
ESI-MS;  $m/z$  412  $[M++H]$ .

[0648]

Приклад 160

Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 205]



(1) Синтез бензил  $(\pm)$ -[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-бром-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Бензил хлороформат (1.16 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 54-(4) (2.24 g) у 1,4-діоксані та насичений розчин бікарбонату натрію (60 mL/60 mL). Реакційний розчин перемішують при кімнатній температурі протягом трьох годин. Етил ацетат та насичений водний хлорид натрію додають до реакційного розчину, та відокремлюють органічний шар. Органічний шар промивають насиченим водним хлоридом натрію знову. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (2.35 g).

ESI-MS;  $m/z$  463  $[M^+ + H]$ .

[0649]

(2) Синтез бензил  $(\pm)$ -[(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

1 M водний бікарбонат натрію (432  $\mu$ L), 2-фторопіридин-3-борну кислоту (67.1 мг) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (25.1 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 160-(1) (200 мг) у толуолі (4 mL)/етанолі (2 mL), та перемішують суміш при 85 °C протягом 16 годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Насичений водним

хлоридом натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи а сирий очищений продукт, що містить цільову сполуку (156 мг).

5 ESI-MS;  $m/z$  480 [ $M^+ + H$ ].

[0650]

(3) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

10 Йодотриметилсилан (116  $\mu$ L) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 160-(2) (78 мг) у хлороформі (4 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі усю ніч. Йодотриметилсилан (116  $\mu$ L) додають до реакційного розчину знову, та суміш нагрівають зі зворотним холодильником протягом 20 годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Реакційний розчин роблять лужним використовуючи 5 N гідроксид натрію, та додають хлороформ. Органічний шар відокремлюють та промивають насиченим водним хлоридом натрію. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (11 мг).

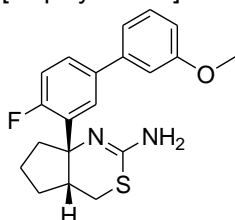
ESI-MS;  $m/z$  346 [ $M^+ + H$ ].

[0651]

20 Приклад 161

Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(4-фторо-3'-метоксибіфеніл-3-іл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 206]



25 Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(4-фторо-3'-метоксибіфеніл-3-іл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (1.3 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі 160-(1) (100 мг) відповідно до Прикладу 160 з використанням відповідної борної кислоти.

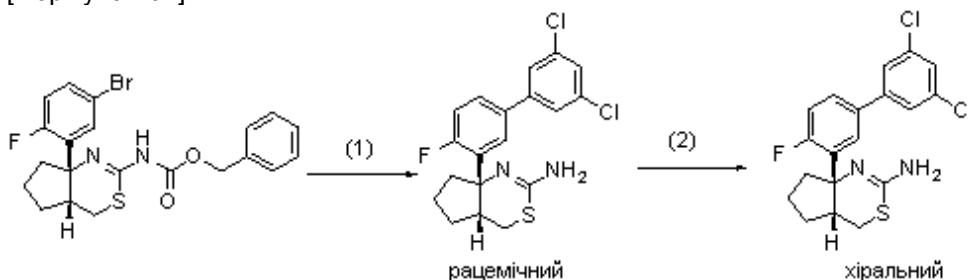
ESI-MS;  $m/z$  357 [ $M^+ + H$ ].

30 [0652]

Приклад 162

Синтез  $(+)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(3',5'-дихлоро-4-фторобіфеніл-3-іл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 207]



35

(1) Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-(3',5'-дихлоро-4-фторобіфеніл-3-іл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

40 1 M водний бікарбонат натрію (486  $\mu$ L), 3,5-дихлорофенілборну кислоту (80.4 мг) та тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (18.8 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 160-(1) (120 мг) у DMF (3 mL), та перемішують суміш при 110 °C протягом восьми годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури. Насичений водний хлорид натрію та етил ацетат додають до реакційного розчину. Органічний шар відокремлюють та висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском. Осад очищують колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи сирий очищений продукт, що

45 містить цільову сполуку (69 мг).

ESI-MS;  $m/z$  395 [ $M^+ + H$ ].

[0653]

(2) Синтез (+)-(4aR\*,7aS\*)-7a-(3',5'-дихлоро-4-фторобіфеніл-3-іл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Сполуку одержану у Прикладі 162-(1) (69 g) промивають змішаним розчинником етил ацетату (0.5 mL) та гептану (3 mL). Одержану тверду речовину розбавляють 8 mL етанолу, та сполука оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ IA, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 7:3, швидкість потоку: 5 mL/min). Компонент, що має час затримки 24 - 28 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (11 мг).

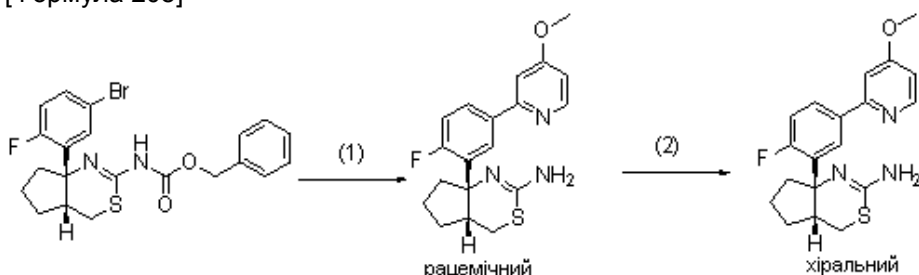
ESI-MS; m/z 395 [M<sup>+</sup> + H].

[0654]

Приклад 163

Синтез (+)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 208]



[XXXX]

(1) Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Сирий очищений продукт, що містить цільову сполуку (150 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі 160-(1) (200 мг) відповідно до Прикладу 162 з використанням відповідної борної кислоти.

ESI-MS; m/z 358 [M<sup>+</sup> + H].

[0655]

(2) Синтез (+)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

Сполуку одержану у Прикладі 163-(1) (150 мг) очищують з хроматографією з силіка гелем знову, та одержану тверду речовину розбавляють 12 mL етанолу. Сполуку оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ IA, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm × 25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 1:1, швидкість потоку: 5 mL/min). Компонент, що має час затримки 27 - 30 хвилин збирають одержуючи цільову сполуку (18 мг).

ESI-MS; m/z 358 [M<sup>+</sup> + H].

[0656]

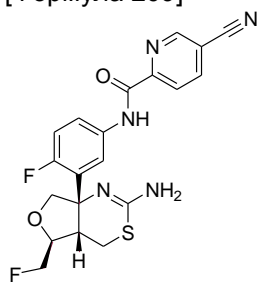
Сполуки Прикладів 164 - 167 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної проміжної сполуки аніліну у Прикладах одержання нижче.

[0657]

Приклад 164

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 209]



<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.80 (dd, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 3.05-3.10 (m, 1H), 3.15 (dd, J = 3.6, 13.2 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 4.51-4.66 (m, 4H), 7.11 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H),

7.58 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.21 (dd,  $J = 2.4, 8.4$  Hz, 1H), 8.42 (dd,  $J = 0.8, 8.0$  Hz, 1H), 8.90 (dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz, 1H), 9.86 (s, 1H).

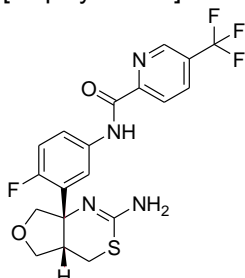
ESI-MS  $m/z$  430  $[M^+ + H]$

[0658]

5 Приклад 165

Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксаміду

[Формула 210]



10  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (dd,  $J = 5.6, 14.0$  Hz, 1H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.83 (dd,  $J = 2.0, 8.4$  Hz, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.47 (dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.10 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.65 (dd,  $J = 2.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.17 (dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz, 1H), 8.43 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.94 (s, 1H).

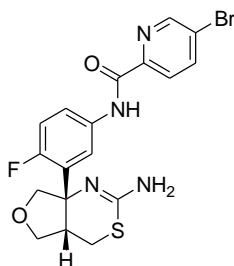
ESI-MS  $m/z$  441  $[M^+ + H]$

15 [0659]

Приклад 166

Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-бромопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 211]



20  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (dd,  $J = 6.0, 14.0$  Hz, 1H), 3.08-3.13 (m, 2H), 3.84 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 1H), 4.08-4.15 (m, 2H), 4.46 (dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.8, 11.6$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 2.8, 6.8$  Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.04 (dd,  $J = 2.4, 8.0$  Hz, 1H), 8.18 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 8.67 (d,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

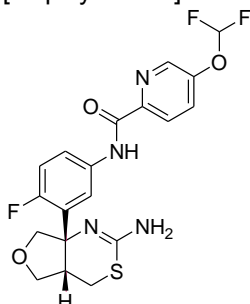
25 ESI-MS  $m/z$  451  $[M^+ + H]$

[0660]

Приклад 167

Синтез N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксаміду

[Формула 212]



30  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (dd,  $J = 6.4, 14.0$  Hz, 1H), 3.07-3.12 (m, 2H), 3.83 (dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz, 1H), 4.08-4.18 (m, 2H), 4.46 (dd,  $J = 1.2, 8.4$  Hz, 1H), 6.65 (t,  $J = 72.0$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 8.8, 12.0$  Hz, 1H), 7.59 (dd,  $J = 2.8, 7.2$  Hz, 1H), 7.67 (dd,  $J = 2.8, 8.8$  Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.32 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 8.47 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H), 9.83 (s, 1H).

ESI-MS m/z 439 [M<sup>+</sup>+H]

[0661]

Приклади 168 - 191

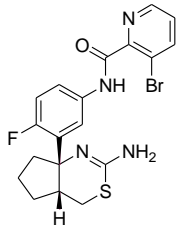
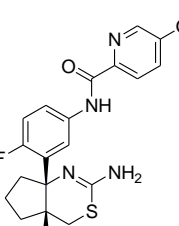
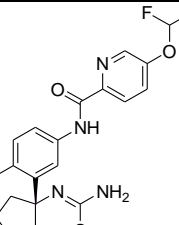
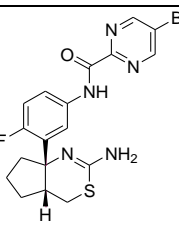
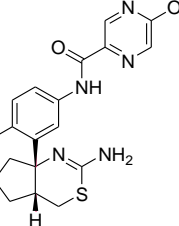
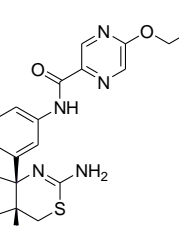
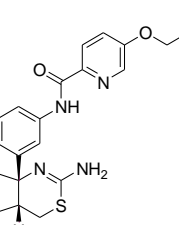
- 5 Сполуки Прикладів 168 - 191 як показано у Таблиці 13 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної проміжної сполуки аніліну у Прикладах одержання.

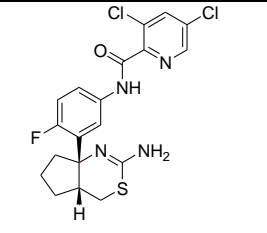
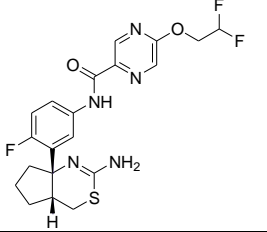
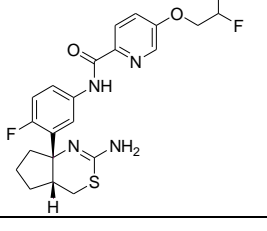
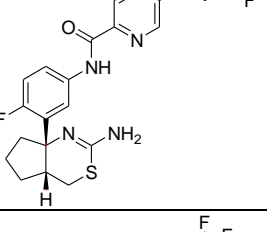
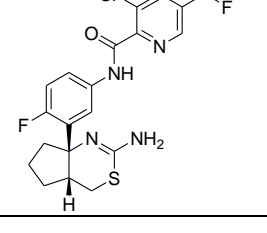
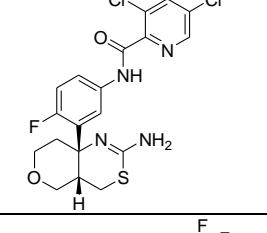
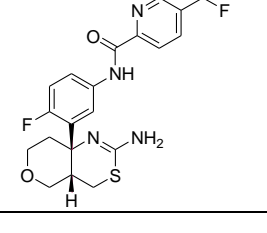
[Таблиця 13]

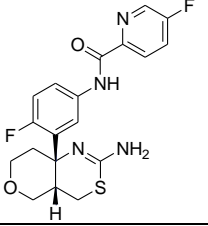
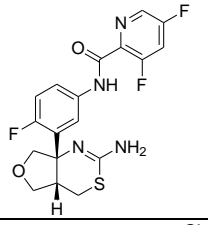
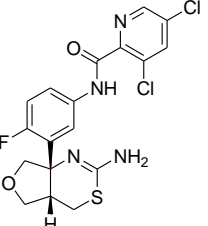
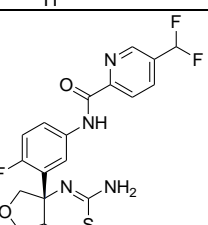
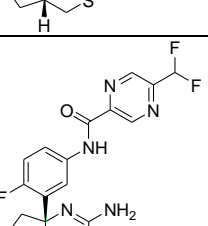
Таблиця 13

Приклад 168		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дифторопіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 407 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 169		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.70-2.05 (m, 5H), 2.57-2.65 (m, 1H), 2.74-2.84 (m, 2H), 2.99 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 10.0, 10.8 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94-7.96 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 9.90 (s, 1H).
Приклад 170		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3-трифторометилпіридин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.71-1.99 (m, 5H), 2.56-2.63 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 12.4, 4.0 Hz, 1H), 2.82-2.88 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 3.2, 12.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 12.0, 8.8 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.79 (dd, J = 1.2, 4.8 Hz, 1H), 9.78 (brs, 1H).
Приклад 171		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3-фторопіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 389 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 172		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-бромопіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 449 [M <sup>+</sup> +H]



Приклад 173		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3-бромопіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 449 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 174		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-метоксипіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 401 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 175		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 437 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 176		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-бромопіримідин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 472 [M <sup>+</sup> +Na]
Приклад 177		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-метоксипіразин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 402 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 178		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-(2,2,2-трифтороетокси)-піразин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 470 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 179		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-(2,2,2-трифтороетокси)-піридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 469 [M <sup>+</sup> +H]

Приклад 180		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дихлоропіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 439 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 181		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-(2,2-дифтороетокси)-піразин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 452 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 182		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-(2,2-дифтороетокси)-піридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 451 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 183		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-(2-фтороетокси)-піразин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 434 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 184		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3-хлоро-5-трифторометил-піридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 473[M <sup>+</sup> +H]
Приклад 185		Назва сполуки: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дихлоропіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 455 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 186		Назва сполуки: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 455 [M <sup>+</sup> +H]

Приклад 187		Назва сполуки: N-[3-((4aS*,8aS*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 405 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 188		Назва сполуки: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дифторопіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 409 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 189		Назва сполуки: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дихлоропіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 441 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 190		Назва сполуки: N-[3-((4aS*,7aS*)-2-аміно-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіридин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 423 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 191		Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід ESI-MS m/z 422 [M <sup>+</sup> +H]

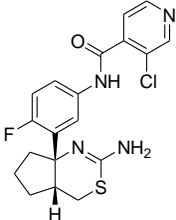
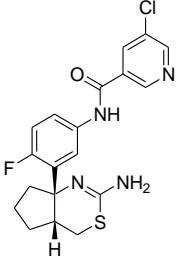
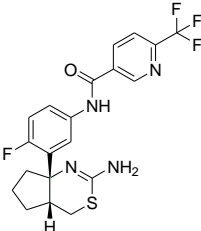
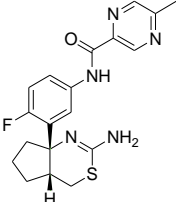
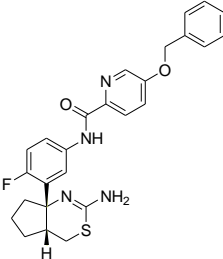
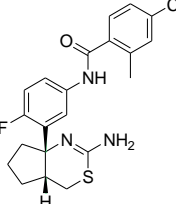
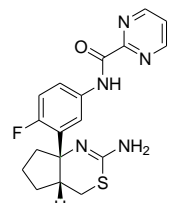
[0662]

Приклади 192 - 200

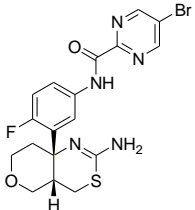
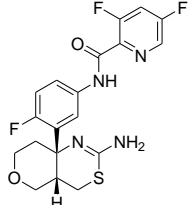
- 5 Сполуки Прикладів 192 - 200 як показано у Таблиці 14 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти та відповідної проміжної сполуки аніліну у Прикладах одержання.

[Таблиця 14]

Таблиця 14

Приклад 192		ESI-MS m/z 405 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 193		ESI-MS m/z 405 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 194		ESI-MS m/z 439 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 195		ESI-MS m/z 386 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 196		ESI-MS m/z 477 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 197		ESI-MS m/z 418 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 198		ESI-MS m/z 372 [M <sup>+</sup> +H]

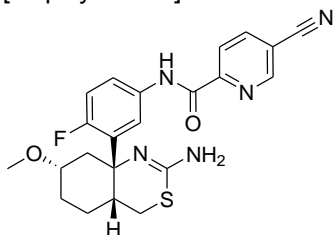
Продовження таблиці 14

Приклад 199		ESI-MS m/z 468 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 200		ESI-MS m/z 423 [M <sup>+</sup> +H]

[0663]

Приклад 201

- 5 Синтез N-[3-((4aR\*,7S\*,8aS\*)-2-аміно-7-метокси-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 213]



- 10 трет-Бутил (-)-[(4aR\*,7S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 57-(11) (41 мг) змішують з 5-фторометоксипіразин-2-карбоною кислотою (18 мг), N,N-діізопропилетиламін (87  $\mu$ L, питома вага: 0.742 g/cm<sup>3</sup>) та PyBOP (104 мг) у дихлорометані (2 mL), та перемішують суміш у атмосфері азоту при кімнатній температурі. Після перемішування протягом п'яти годин, реакційний розчин  
15 напругу очищують колонковою хроматографією з силікагелем. Хлороформ (0.5 mL) та TFA (0.5 mL) додають до одержаної сполуки аміду, та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин та 30 хвилин. Реакційний розчин повільно наливають у насичений розчин бікарбонату натрію, із наступною екстракцією з хлороформом тричі. Одержані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, та тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують NH-колонковою  
20 хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (34 мг).

ESI-MS; m/z 440 [M<sup>+</sup>+H].

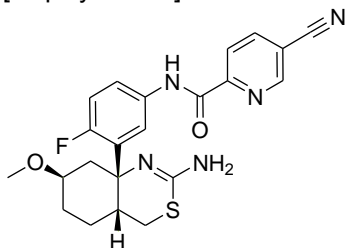
- 25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.40-1.43 (m, 1H), 1.69-1.75 (m, 1H), 2.08-2.28 (m, 3H), 2.32-2.35 (m, 1H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.76-2.79 (m, 1H), 2.88-2.91 (m, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.63 (br, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.37-7.38 (m, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 8.19-8.20 (m, 1H), 8.41-8.43 (m, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.84 (s, 1H).

[0664]

Приклад 202

- 30 Синтез N-[3-((4aR\*,7R\*,8aS\*)-2-аміно-7-метокси-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 214]



Цільову сполуку (39 мг) одержують з трет-бутил (-)-[(4aR\*,7R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-7-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбам ату, що одержаний у Прикладі одержання 58-(13) (50 мг) відповідно до способу з Прикладу 201.

ESI-MS; m/z 440 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.42-1.53 (m, 1H), 1.61-1.65 (m, 1H), 1.77-1.89 (m, 1H), 2.09-2.24 (m, 3H), 2.61-2.64 (m, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.32-7.34 (m, 1H), 7.92-7.95 (m, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.88-8.89 (m, 1H), 9.80 (s, 1H).

[0665]

Приклад 203

Сполуку прикладу 203 як показано нижче у Таблиці 15 синтезують відповідно до Прикладу 202 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 15]

Таблиця 15

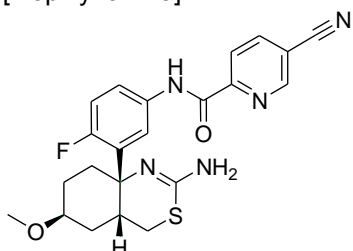
Приклад 203	<p>Хімічна структура</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7R*,8aS*)-2-аміно-7-метокси-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 466 [M<sup>+</sup>+H].</p>
-------------	--------------------------	---

[0666]

Приклад 204

Синтез N-[3-((4aR\*,6S\*,8aS\*)-2-аміно-6-метокси-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 215]



Цільову сполуку (37 мг) одержують з трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбам ату, що одержаний у Прикладі одержання 60-(4) (50 мг) відповідно до способу з Прикладу 201.

ESI-MS; m/z 440 [M<sup>+</sup>+H].

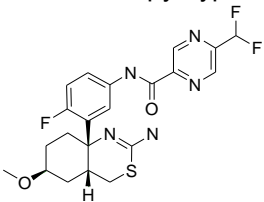
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.52-1.57 (m, 1H), 1.66-1.76 (m, 1H), 1.82-1.92 (m, 3H), 2.52-2.62 (m, 2H), 2.95-2.99 (m, 1H), 3.10-3.15 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 3.60-3.62 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.93 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.18-8.21 (m, 1H), 8.42 (dd, J = 0.8, 4.4 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 0.8, 2.0 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H).

[0667]

Сполука прикладу 205 як показано у Таблиці 16 нижче синтезують відповідно до Прикладу 204 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 16]

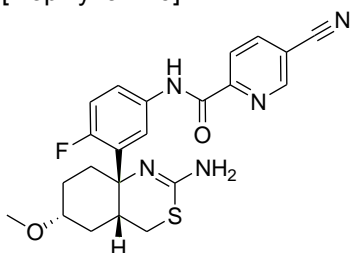
Таблиця 16

Приклад 205	Хімічна структура	ESI-MS; m/z 466 [M <sup>+</sup> +H].
		

[0668]

Приклад 206

- 5 Синтез N-[3-((4aR\*,6R\*,8aS\*)-2-аміно-6-метокси-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 216]



- 10 Цільову сполуку (33 мг) одержують з трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-метокси-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбам ату, що одержаний у Прикладі одержання 61-(4) (50 мг) відповідно до способу з Прикладу 201.

ESI-MS; m/z 440 [M<sup>+</sup>+H].

- 15 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60-1.74 (m, 2H), 1.82-1.91 (m, 2H), 1.97-2.00 (m, 1H), 2.23-2.30 (m, 1H), 2.58-2.61 (m, 1H), 2.77-2.80 (m, 1H), 2.92-2.95 (m, 1H), 3.41 (s, 3H), 3.41-3.49 (m, 1H), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.30-7.32 (m, 1H), 7.97-8.00 (m, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.80 (s, 1H).

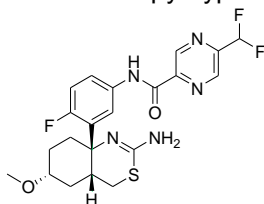
[0669]

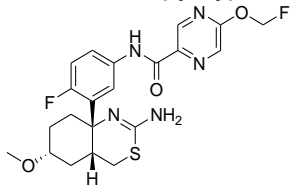
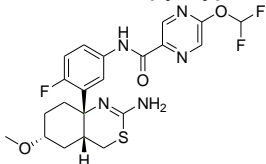
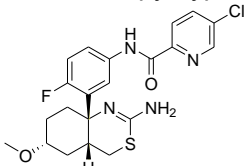
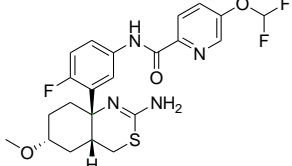
Приклади 207 - 211

- 20 Сполуки Прикладів 207 - 211 як показано у Таблиці 17 нижче синтезують відповідно до Прикладу 206 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 17]

Таблиця 17

Приклад 207	Хімічна структура	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-аміно-6-метокси-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід
		ESI-MS;m/z 466 [M <sup>+</sup> +H].

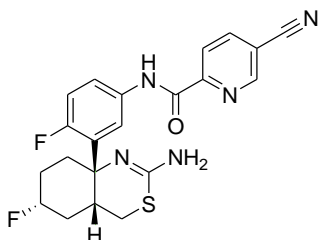
Приклад 208	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-аміно-6-метокси-4,4а,5,6,7,8-гексагідробензо[д][1,3]тіазин-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): δ (ppm): 1.53-1.61 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.97-1.99 (m, 1H), 2.27 (dt, J = 2.4, 13.6 Hz, 1H), 2.59 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.76-2.80 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.41-3.52 (m, 4H), 6.16 (qd, J = 2.0, 51.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 8.00 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.44 (br, 1H). ESI-MS; m/z 464 [M <sup>+</sup> +H].
Приклад 209	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-аміно-6-метокси-4,4а,5,6,7,8-гексагідробензо[д][1,3]тіазин-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід ESI-MS; m/z 482 [M <sup>+</sup> +H].
Приклад 210	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7R*,8aS*)-2-аміно-6-метокси-4,4а,5,6,7,8-гексагідробензо[д][1,3]тіазин-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.52-1.75 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 2H), 1.96-1.99 (m, 1H), 2.23-2.31 (m, 1H), 2.57-2.61 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.93-2.97 (m, 1H), 3.41-3.49 (m, 4H), 4.52 (br, 2H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.25-7.28 (m, 1H), 7.87 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.00 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.23 (dd, J = 0.4, 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 0.4, 2.4 Hz, 1H), 9.77 (br, 1H). ESI-MS; m/z 449 [M <sup>+</sup> +H].
Приклад 211	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-аміно-6-метокси-4,4а,5,6,7,8-гексагідробензо[д][1,3]тіазин-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ): 1.53-1.63 (m, 1H), 1.65-1.75 (m, 1H), 1.81-1.91 (m, 2H), 1.95-2.01 (m, 1H), 2.27 (dt, 2.4, 13.6 Hz, 1H), 2.57-2.60 (m, 1H), 2.75-2.81 (m, 1H), 2.95 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 3.39-3.49 (m, 4H), 4.50 (br, 2H), 6.64 (t, J = 72.0 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.25-7.27 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 2.8, 8.8 Hz, 1H), 8.01 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 0.8, 8.8 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 0.8, 2.8 Hz, 1H), 9.77 (br, 1H). ESI-MS; m/z 481 [M <sup>+</sup> +H].

[0670]

Приклад 212

- 5 Синтез N-[3-((4aR\*,6R\*,8aS\*)-2-аміно-6-фторо-4,4а,5,6,7,8-гексагідробензо[д][1,3]тіазин-8а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 217]





Цільову сполуку (37 мг) одержують з трет-бутил (-)-[(4aR\*,6R\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 63-(8) (52 мг) відповідно до способу з Прикладу 201.

ESI-MS; m/z 428 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.79-1.91 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.61 (dd, J = 2.8, 12.0 Hz, 1H), 2.78-2.82 (m, 1H), 2.94 (ddd, J = 3.2, 4.0, 12.0 Hz, 1H), 4.58 (br, 2H), 4.68-4.88 (m, 1H), 7.07 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.97 (ddd, J = 2.8, 4.4, 8.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.42 (dd, J = 1.2, 4.4 Hz, 1H), 8.89 (dd, J = 1.2, 2.4 Hz, 1H), 9.80 (br, 1H).

[0671]

Приклади 213 - 214

Сполуки Прикладів 213 - 214 як показано у Таблиці 18 нижче синтезують відповідно до Прикладу 210 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 18]

Таблиця 18

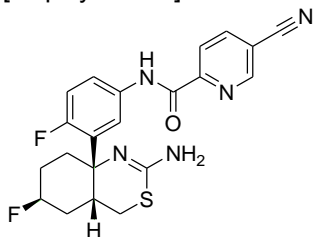
Приклад 213	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.82-1.90 (m, 2H), 1.92-2.07 (m, 3H), 2.25-2.32 (m, 1H), 2.59-2.63 (m, 1H), 2.79-2.82 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.59 (br, 2H), 4.68-4.88 (m, 1H), 6.79 (t, J = 54.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 9.59 (br, 1H). ESI-MS; m/z 454 [M <sup>+</sup> +H].
Приклад 214	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6R*,8aS*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.82-1.89 (m, 2H), 1.92-2.06 (m, 3H), 2.24-2.32 (m, 1H), 2.58-2.62 (m, 1H), 2.77-2.81 (m, 1H), 2.92-2.97 (m, 1H), 4.59 (br, 2H), 4.67-4.88 (m, 1H), 6.15 (qd, J = 2.0, 51.2 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.44 (br, 1H). ESI-MS; m/z 452 [M <sup>+</sup> +H].

[0672]

Приклад 215

Синтез N-[3-((4aR\*,6S\*,8aS\*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід

[Формула 218]



Цільову сполуку (22 мг) одержують з трет-бутил (-)-[(4aR\*,6S\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-6-фторо-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату, що одержаний у Прикладі одержання 64-(8) (36 мг) відповідно до способу з Прикладу 201.

ESI-MS; m/z 428 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51-1.66 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 1.87-2.03 (m, 3H), 2.57 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.62-2.70 (m, 1H), 3.01 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 3.16-3.34 (m, 1H), 4.99 (d, J = 48.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.36-7.38 (m, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.19-8.21 (m, 1H), 8.42-8.44 (m, 1H), 8.89-8.90 (m, 1H), 9.80 (br, 1H).

[0673]

Приклади 216 - 219

Сполуки Прикладів 216 - 219 як показано у Таблиці 19 нижче синтезують відповідно до Прикладу 202 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 19]

Таблиця 19

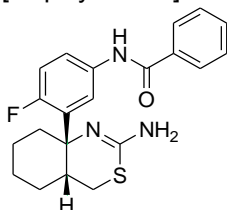
Приклад 216	<p>Хімічна структура</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 454 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 217	<p>Хімічна структура</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторометоксипіразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 452 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 218	<p>Хімічна структура</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіразин-2-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 469 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 219	<p>Хімічна структура</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,6S*,8aS*)-2-аміно-6-фторо-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.62-1.67 (m, 1H), 1.75-2.04 (m, 4H), 2.54-2.58 (m, 1H), 2.66 (dt, J = 4.0, 13.2 Hz, 1H), 2.99-3.03 (m, 1H), 3.15-3.21 (m, 1H), 4.55 (br, 2H), 4.94 (d, J = 48.4 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 2.0, 8.4 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 0.8, 8.4 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 0.8, 2.4 Hz, 1H), 9.77 (br, 1H).</p> <p>ESI-MS; m/z 437 [M<sup>+</sup>+H].</p>

[0674]

Приклад 220

Синтез

(±)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]бензаміду  
[Формула 219]



трет-Бутил

(±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 1-(8) (100 мг) розчинюють у THF (5 mL). Потім, піридин (107  $\mu$ L, питома вага: 0.978 g/cm<sup>3</sup>) додають та суміш охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Після ретельно охолоджують, бензил хлорид (46  $\mu$ L, питома вага: 1.211 g/cm<sup>3</sup>) додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години та 30 хвилин. Після розбавлення етил ацетатом, насичений розчин хлориду амонію додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Одержаний органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та очищують застосовуючи рTLC одержуючи сполуку амід (93 мг). Одержане розчинюють у змішаному розчиннику етил ацетату (1 mL) та хлороформу (2 mL). Потім, розчин хлориду водню у етил ацетаті (4 N, 1 mL) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі. Після п'яти годин, TFA (2 mL) далі додають, із наступним перемішуванням. Після 17 годин, розчинник концентрують під зниженим тиском. TFA (3 mL) додають до одержаного осаду, із наступним перемішуванням. Після 23 годин та 30 хвилин, реакційний розчин концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, із наступною екстракцією з етил ацетатом тричі. Одержані органічні шари промивають розсолу та висушують над безводним сульфатом магнію. Тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Після концентрації під зниженим тиском, осад очищують з NH-рTLC одержуючи цільову сполуку (40 мг).

ESI-MS; m/z 384 [M<sup>+</sup>+H].

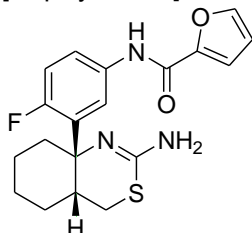
<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.47-1.81 (m, 7H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.55 (dd, J = 2.8, 12.4 Hz, 1H), 2.70-2.75 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 7.30-7.09 (m, 2H), 7.47-7.52 (m, 2H), 7.53-7.58 (m, 1H), 7.84-7.86 (m, 3H), 7.93-7.97 (m, 1H).

[0675]

Приклад 221

Синтез

(±)-N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-фуран-2-карбоксаміду  
[Формула 220]



трет-Бутил

(±)-[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-аміно-2-фторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамат одержаний у Прикладі одержання 1-(8) (100 мг) розчинюють у THF (5 mL). Потім, піридин (107  $\mu$ L, питома вага: 0.978 g/cm<sup>3</sup>) додають та суміш охолоджують у крижаній ванні у атмосфері азоту. Після ретельно охолоджують, фуран-2-карбоніл хлорид (39  $\mu$ L, питома вага: 1.324 g/cm<sup>3</sup>) додають, із наступним перемішуванням протягом однієї години та 30 хвилин. Після розбавлення етил ацетатом, насичений розчин хлориду амонію додають, із наступною екстракцією з етил ацетатом. Одержаний органічний шар послідовно промивають насиченим розчином хлориду амонію, води та розсолу. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та очищують застосовуючи рTLC одержуючи сполуку амід (59 мг). Одержане розчинюють у змішаному розчиннику етил ацетату (2 mL) та хлороформу (2 mL). Потім, розчин хлориду водню у етил ацетаті (4 N, 2 mL) додають та перемішують суміш при

кімнатній температурі. Після п'яти годин, TFA (2 mL) далі додають, із наступним перемішуванням. Після 16 годин та 30 хвилин, розчинник концентрують під зниженим тиском. Етил ацетат та насичений розчин бікарбонату натрію додають до одержаного осаду, із наступною екстракцією з етил ацетатом тричі. Одержаний органічні шари промивають розсолем та висушують над безводним сульфатом магнію. Тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Після концентрація під зниженим тиском, осад очищують з NH-рTLC одержуючи цільову сполуку (20 мг).

ESI-MS; m/z 374 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.50-1.81 (m, 7H), 2.19-2.26 (m, 1H), 2.56 (dd, J = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 2.71-2.74 (m, 1H), 2.94 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 1.6, 3.6 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 2.4, 6.8 Hz, 1H), 7.23-7.25 (m, 1H), 7.52 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.89-7.93 (m, 1H), 8.07 (bs, 1H).

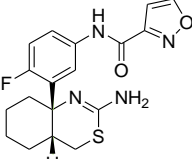
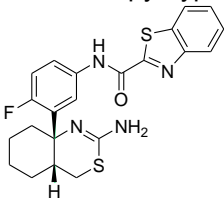
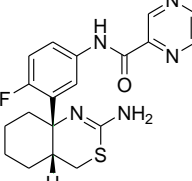
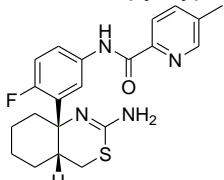
[0676]

Приклади 222 - 225

Сполуки Прикладів 222 - 225 як показано у Таблиці 20 нижче синтезують відповідно до Прикладу 221 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 20]

Таблиця 20

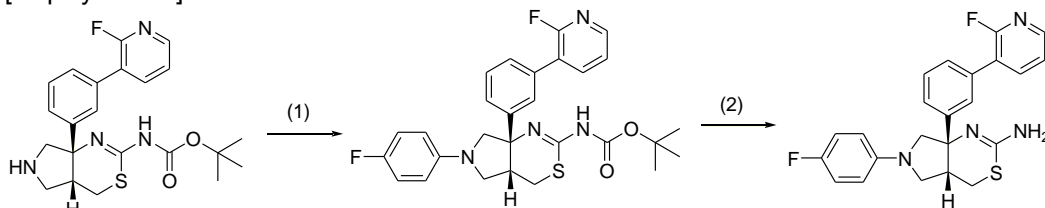
Приклад 222	Хімічна структура 	<sup>1</sup> H-NMR (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 1.47-1.54 (m, 2H), 1.61 (br, 2H), 1.68-1.81 (m, 3H), 2.19-2.27 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.56 (dd, J = 2.8, 4.0 Hz, 1H), 2.70-2.76 (m, 1H), 2.92 (dd, J = 4.0, 12.0 Hz, 1H), 6.52 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.05 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.88 (ddd, J = 2.8, 4.0, 8.8 Hz, 1H)
Приклад 223	Хімічна структура 	ESI-MS; m/z 441 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 224	Хімічна структура 	ESI-MS; m/z 386 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 225	Хімічна структура 	ESI-MS; m/z 399 [M <sup>+</sup> +H]

[0677]

Приклад 226

Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-6-(4-фторофеніл)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 221]



(1) Синтез трет-бутил (±)-{(4aR\*,7aS\*)-6-(4-фторофеніл)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл}карбамату

5 трет-Бутил (±)-{(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл}карбамат одержаний у Прикладі одержання 18-(9) (72 мг) змішують з 4-фторобензолборною кислотою (24.7 мг), мідь (II) ацетат (6.1 мг), триетиламін (93.2  $\mu\text{L}$ , питома вага: 0.73 g/cm<sup>3</sup>) та молекулярні сита 4A (порошок) (57.6 мг) у дихлорометані (3 mL), та перемішують суміш у атмосфері азоту при кімнатній температурі протягом 11 годин та 30

10 хвилин. 4-Фторобензолборну кислоту (23.5 мг) та мідь (II) ацетат (12 мг) далі додають. Атмосферу змінюють на відкиту систему, із наступним перемішуванням. Після 23 годин та 45 хвилин, реакційну суспензію очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем. Одержаний продукт очищують знову рTLC одержуючи цільову сполуку (15 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.49 (s, 9H), 2.28-2.93 (m, 1H), 3.00-3.08 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 3.64 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 3.73-3.77 (m, 1H), 3.95 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.47-6.50 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 2H) 7.27-7.31 (m, 1H), 7.41-7.44 (m, 1H), 7.48-7.55 (m, 3H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.22 (td, J = 1.6, 4.8 Hz, 1H).

[0678]

(2) Синтез (±)-{(4aR\*,7aS\*)-6-(4-фторофеніл)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (7.8 мг) одержують з трет-бутил (±)-{(4aR\*,7aS\*)-6-(4-фторофеніл)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл}карбамату, що одержаний у Прикладі 226-(1) (15 мг) відповідно до Прикладу 36-(2).

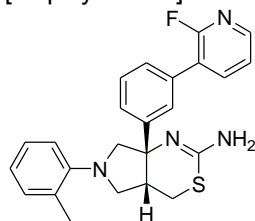
ESI-MS; m/z 423 [M<sup>+</sup>+H]

[0679]

Приклад 227

Синтез (±)-{(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-6-о-толил-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 222]



трет-Бутил

(±)-{(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл}карбамат одержаний у Прикладі одержання 18-(9) (50 мг) змішують з о-толилборною кислотою (19.1 мг), мідь (II) ацетат (4.3 мг), триетиламін (64.9  $\mu\text{L}$ , питома вага: 0.73 g/cm<sup>3</sup>) та молекулярні сита 4A (порошок) (40 мг) у дихлорометані (2 mL), із наступним перемішуванням при кімнатній температурі. Після 20 годин, о-толилборну кислоту (12.7 мг), мідь (II) ацетат (4.3 мг) та триетиламін (64.9  $\mu\text{L}$ ) додають та суміш далі перемішують у атмосфері кисню. Після двох днів, о-толилборну кислоту (31.8 мг) далі додають, із наступним перемішуванням. Через один день, о-толилборну кислоту (63.6 мг), триетиламін (130  $\mu\text{L}$ ) та дихлорометан (1 mL) далі додають, із наступним перемішуванням. Через три дні, реакційну суспензію очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем. Одержаний продукт очищують знову застосовуючи рTLC одержуючи сполуку N-арилу. Одержане розчинюють у хлороформі (1 mL) та потім TFA додають при кімнатній температурі, із наступним перемішуванням. Після 12 годин, реакційний розчин розбавляють з хлороформом, та потім надлишок of TFA нейтралізують насиченим бікарбонатом натрію. Суміш екстрагують з хлороформом тричі. Одержані органічні шари висушують над безводним сульфатом магнію, а тверда речовина видаляється шляхом фільтрації. Фільтрат концентрують під зниженим тиском та потім очищують NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (6.4 мг).

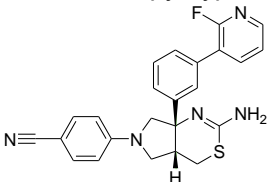
ESI-MS; m/z 419 [M<sup>+</sup>+H]

[0680]

Приклад 228

- 5 Сполука прикладу 228 як показано у Таблиці 21 нижче синтезують відповідно до Прикладу 227 з використанням відповідної карбонової кислоти.  
[Таблиця 21]

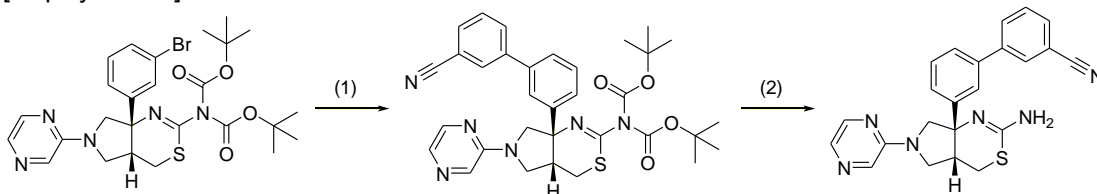
Таблиця 21

Приклад 228	Хімічна структура 	ESI-MS; m/z 430 [M <sup>+</sup> +H]
-------------	--	-------------------------------------

[0681]

10 Приклад 229

- Синтез (±)-3'-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-6-піразин-2-іл-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)біфеніл-3-карбонітрилу  
[Формула 223]



- 15 (1) Синтез (±)-3'-((4aR\*,7aS\*)-2-[N,N-біс(т-бутоксикарбоніл)аміно]-6-піразин-2-іл-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)біфеніл-3-карбонітрилу

Цільову сполуку (23 мг) одержують з (±)-N,N-біс(т-бутоксикарбоніл)-7а-(3-бромовеніл)-6-піразин-2-іл-4а,5,6,7,7а-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]аміну, що одержаний у Прикладі одержання 65-(3) (51 мг) відповідно до Прикладу одержання 18-(8).

- 20 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.41 (s, 18H), 2.99-3.07 (m, 2H), 3.20-3.23 (m, 1H), 3.87-3.98 (m, 2H), 4.07-4.21 (m, 2H), 7.40-7.55 (m, 4H), 7.63-7.66 (m, 1H), 7.83-7.84 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 7.96 (br, 1H), 8.06 (br, 1H).

[0682]

- 25 (2) Синтез (±)-3'-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-6-піразин-2-іл-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-біфеніл-3-карбонітрилу

Цільову сполуку (9.8 мг) одержують з (±)-3'-((4aR\*,7aS\*)-2-[N,N-біс(т-бутоксикарбоніл)аміно]-6-піразин-2-іл-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-піроло[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)біфеніл-3-карбонітрилу, що одержаний у Прикладі 229-(1) (23 мг) відповідно до Прикладу 36-(2).

ESI-MS; m/z 413 [M<sup>+</sup>+H]

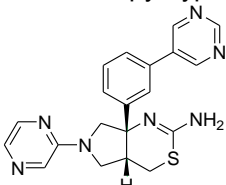
30 [0683]

Приклад 230

- Сполуку прикладу 230 як показано у Таблиці 22 нижче синтезують відповідно до Прикладу 229 з використанням відповідної карбонової кислоти.  
[Таблиця 22]

35

Таблиця 22

Приклад 230	Хімічна структура 	ESI-MS; m/z 390 [M <sup>+</sup> +H]
-------------	--	-------------------------------------

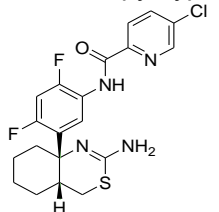
[0684]

Приклад 231

Сполуку прикладу 231 як показано у Таблиці 23 нижче синтезують із сполуки прикладу одержання 66 та відповідної карбонової кислоти відповідно до Прикладу 14.

5 [Таблиця 23]

Таблиця 23

Приклад 231	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 437 [M <sup>+</sup> +H]
-------------	--	------------------------------------

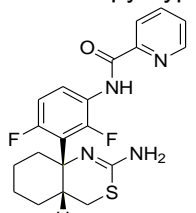
[0685]

Приклад 232

10 Сполуку прикладу 232 як показано нижче у Таблиці 24 синтезують із сполуки прикладу одержання 67 та відповідної карбонової кислоти відповідно до Прикладу 14.

[Таблиця 24]

Таблиця 24

Приклад 232	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 403 [M <sup>+</sup> +H]
-------------	---	------------------------------------

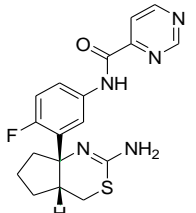
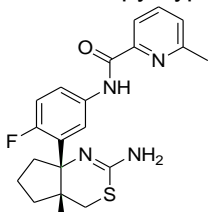
15 [0686]

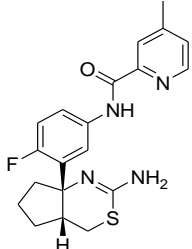
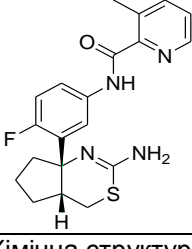
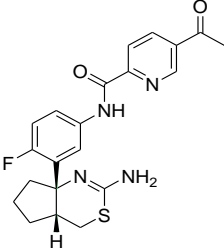
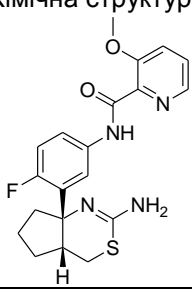
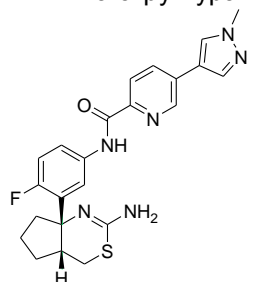
Приклади 233 - 239

Сполуки Прикладів 233 - 239 як показано у Таблиці 25 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням сполуки прикладу одержання 3-(8) та відповідних карбонових кислот.

20 [Таблиця 25]

Таблиця 25

Приклад 233	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 372 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 234	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 385 [M <sup>+</sup> +H]

Приклад 235	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 385 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 236	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 385 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 237	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 413 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 238	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 401 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 239	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 451 [M <sup>+</sup> +H]

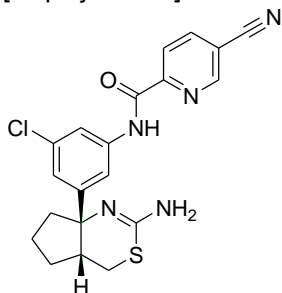
[0687]

Приклад 240

5 Синтез (±)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-5-хлорофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду



[Формула 224]



Цільову сполуку (1 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 71-(5) (13 мг) та 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти (4.80 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

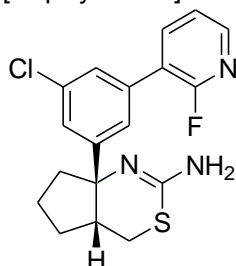
5  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.70-2.03 (m, 5H), 2.25-2.33 (m, 1H), 2.41-2.48 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz, 1H), 3.02 (dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz, 1H), 6.53 (dd,  $J = 0.4, 3.6$  Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J = 2.0, 3.6$  Hz, 1H), 7.86 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 8.22 (dd,  $J = 2.0, 8.0$  Hz, 1H), 8.43 (dd,  $J = 1.2, 8.0$  Hz, 1H), 8.90 (dd,  $J = 1.2, 3.2$  Hz, 1H), 9.87 (s, 1H).

[0688]

10 Приклад 241

Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-хлоро-5-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[д][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 225]



15 2-Фторопіридин-3-борна кислота (55.8 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (0) (22.9 мг) та 1 N розчин карбонату натрію (396  $\mu\text{L}$ ) додають до розчину побічного продукту  $(\pm)$ -N-(t-бутоксикарбоніл)-N-(метоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(3-бromo-5-хлорофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[д][1,3]тіазин-2-іл]аміну, що одержаний у Прикладі одержання 71-(2) (100 мг) у DMF (5 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 85 °C протягом трьох годин.

20 Реакційний розчин доводять до кімнатної температури, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи сирий продукт. Сирий продукт далі послідовно очищують NH-pTLC та колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (25.6 мг).

25  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74-2.06 (m, 5H), 2.26-2.34 (m, 1H), 2.43-2.48 (m, 1H), 2.78 (dd,  $J = 3.6, 12.8$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 3.3.6, 12.8$  Hz, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.39 (t,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.41-7.42 (m, 2H), 7.87 (ddd,  $J = 2.0, 7.2, 9.6$  Hz, 1H), 8.22 (dt,  $J = 1.6, 4.4$  Hz, 1H).

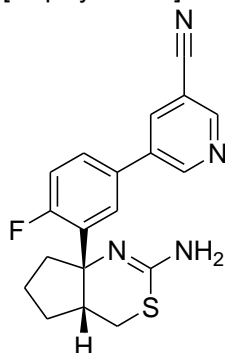
ESI-MS;  $m/z$  362 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0689]

Приклад 242

30 Синтез  $(\pm)$ -5-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[д][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]нікотинонітрилу

[Формула 226]



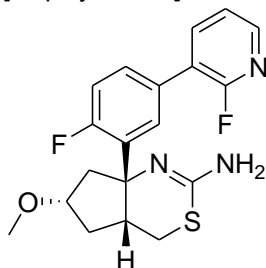
5-Ціано-3-піридинілборна кислота (37.9 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладій та 1 N розчин карбонату натрію (256  $\mu$ L) додають до розчину ( $\pm$ )-N,N-біс(трет-бутоксикарбоніл)[(4aR\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (70.0 мг) у DMF (5 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 80 °C протягом двох годин. Після охолодження до кімнатної температури, до реакційної суміші додають воду. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар промивають водою та розсолем. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад розчиняють у дихлорометані (3 mL). Трифторооцтову кислоту (1 mL) додають та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом двох годин. Реакційну суміш розбавляють водою, із наступною нейтралізацією насиченим розчином бікарбонату натрію. Водний шар екстрагують з етил ацетатом, та органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку.

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm): 1.74-2.01 (m, 5H), 2.59-2.66 (m, 1H), 2.78 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 2.81-2.87 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.4, 12.0 Hz, 1H), 7.41 (ddd, J = 2.8, 4.4, 8.4 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 2.8, 7.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.83 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.0 Hz, 1H).

[0690]

Приклад 243

Синтез ( $\pm$ )-(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-[2-Фторо-5-(2-фторо-піридин-3-іл)феніл-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну  
[Формула 227]



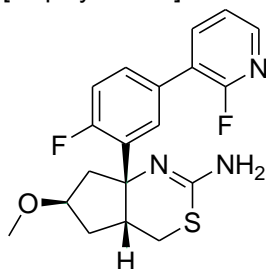
Цільову сполуку (2.1 мг) одержують з ( $\pm$ )-N,N-біс(трет-бутилоксикарбоніл)[(4aR\*,6S\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (22.0 мг) та 2-фторопіридин-3-борної кислоти (11.0 мг) відповідно до Прикладу 242.

ESI-MS; m/z 376 [M<sup>+</sup> +H].

[0691]

Приклад 244

Синтез (4aR,6R,7aS)-7a-[2-Фторо-5-(2-фторо-піридин-3-іл)феніл-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну  
[Формула 228]



Рацемат цільової сполуки (30.0 мг) одержують з ( $\pm$ )-N,N-біс(трет-бутилоксикарбоніл)[(4aR\*,6R\*,7aS\*)-7a-(5-бromo-2-фторофеніл)-6-метокси-4,4a,5,6,7,7a-гексагідро-циклопента[d][1,3]тіазин-2-іл]аміну (92.0 мг) та 2-фторопіридин-3-борної кислоти (46.2 мг) відповідно до Прикладу 242. Одержаний рацемат (10.0 мг) оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK<sup>TM</sup> AD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2 cm  $\times$  25 cm, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 10 mL/min), та компонент, що має час затримки 33.8 to 38.1 хвилин збирають. Таку операцію повторюють одержуючи цільову сполуку (9.9 мг) з рацемату (26 мг).

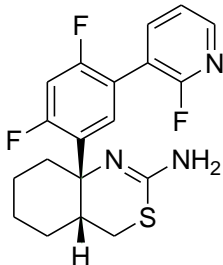
ESI-MS; m/z 376 [M<sup>+</sup> +H].

[0692]

Приклад 245

Синтез  $(\pm)$ -(4aR\*,8aS\*)-8a-[2,4-дифторо-5-(2-фторопіридин-3-іл)феніл]-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іламіну

5 [Формула 229]



Ізопропиловий спирт (1 mL), 2-фторо-3-піридинборну кислоту (49.8 мг), 1 N розчин карбонату натрію (354  $\mu$ L) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (0) (3.61 мг) додають до розчину бензил

10  $(\pm)$ -[(4aR\*,8aS\*)-8a-(5-бромо-2,4-дифторофеніл)-4a,5,6,7,8,8a-гексагідро-4H-бензо[d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату (35 мг) у толуолі (2 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 85 °C протягом 9.5 годин. Реакційний розчин охолоджують до кімнатної температури, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи проміжну сполуку. Одержану проміжну сполуку розчиняють у хлороформі (2 mL). Йодотриметилсилан (30  $\mu$ L) додають, із наступним перемішуванням протягом 14 годин. Реакційний розчин доводять до кімнатної температури, та розчин бікарбонату натрію додають до реакційної суміші. Суміш розбавляють з етил ацетатом та натрій тіосульфат додають, із наступним перемішуванням протягом 30 хвилин. Реакційну суміш екстрагують з етил ацетатом коли вона стане прозорою. Органічний шар промивають розсолем. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад послідовно очищують NH-pTLC та pTLC одержуючи цільову сполуку (2.0 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.43-1.81 (m, 7H), 2.18-2.25 (m, 1H), 2.58 (dd, J = 3.2, 12.4 Hz, 1H), 2.65-2.69 (m, 1H), 2.85 (dd, J = 4.0, 12.4 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 9.6, 12.0 Hz, 1H), 7.18-7.33 (m, 2H), 7.77-7.81 (m, 1H), 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H).

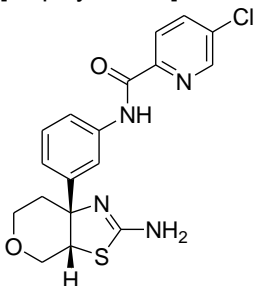
25 ESI-MS; m/z 378 [ $\text{M}^+$  +H].

[0693]

Приклад 246

Синтез  $(\pm)$ -N-[3-((3aS\*,7aR\*)-2-аміно-3a,6,7,7a-тетрагідро-4H-пірано[4,3-d]тіазол-7a-іл)феніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксаміду

30 [Формула 230]



Цільову сполуку (39.5 мг) одержують із сполуки прикладу одержання 75-(9) (99.0 мг) відповідно до способу з Прикладу 14.

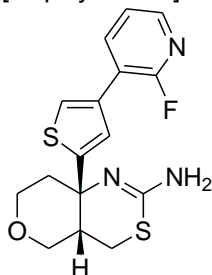
ESI-MS; m/z 389 [ $\text{M}^+$  +H].

35 [0694]

Приклад 247

Синтез  $(\pm)$ -(4aS\*,8aS\*)-8a-[4-(2-фторо-піридин-3-іл)-тіофен-2-іл]-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іламіну

[Формула 231]



2-Фторопіридин-3-борну кислоту (15.7 мг), тетракіс(трифенілфосфін)паладій (4.3 мг) та 1 N розчин карбонату натрію (112  $\mu$ L) додають до розчину ( $\pm$ )-N-трет-бутоксикарбоніл-N-[(4aS\*,8aS\*)-8a-(4-бromo-тіофен-2-іл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-2-іл]бензаміду (20.0 мг) у DMF (1 mL). Після заміщення азотом, суміш перемішують при 90 °C протягом семи годин. Після охолодження до кімнатної температури, етил ацетат додають до реакційної суміші. Органічний шар промивають водою та розсол та висушують над безводним сульфатом магнію. Розчинник випарюють під зниженим тиском та осад очищують з NH-колонковою хроматографією з силікагелем одержуючи цільову сполуку (4.7 мг).

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.98-2.02 (m, 1H), 2.27 (ddd,  $J = 4.4, 12.8, 13.6$  Hz, 1H), 2.44-2.50 (m, 1H), 2.59 (dd,  $J = 3.0, 12.8$  Hz, 1H), 3.24 (dd,  $J = 4.4, 12.8$  Hz, 1H), 3.66-3.92 (m, 4H), 7.18 (t,  $J = 1.4$  Hz, 7.22-7.26 (m, 2H), 7.56 (t,  $J = 1.6$  Hz, 1H), 7.95 (ddd,  $J = 1.6, 7.2, 9.6$  Hz, 1H), 8.12 (dt,  $J = 1.6, 4.8$  Hz, 1H).

ESI-MS;  $m/z$  350 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ].

[0695]

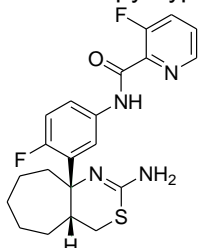
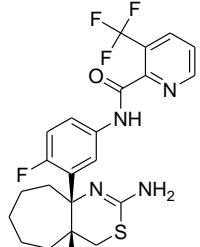
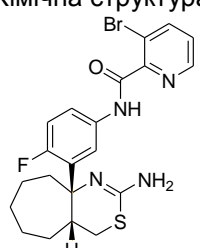
Приклади 248 - 253

Сполуки Прикладів 248 - 253 як показано у Таблиці 26 нижче синтезують відповідно до Прикладу 33 з використанням сполуки прикладу одержання 7-(8) та відповідних карбонових кислот.

[Таблиця 26]

Таблиця 26

Приклад 248	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,9aS*)-2-аміно-4a,5,6,7,8,9-гексагідро-4H-циклогепта[d][1,3]тіазин-9a-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS $m/z$ 433 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]
Приклад 249	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,9aS*)-2-аміно-4a,5,6,7,8,9-гексагідро-4H-циклогепта[d][1,3]тіазин-9a-іл)-4-фторофеніл]-5-бромопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS $m/z$ 479 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]
Приклад 250	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,9aS*)-2-аміно-4a,5,6,7,8,9-гексагідро-4H-циклогепта[d][1,3]тіазин-9a-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS $m/z$ 467 [ $\text{M}^+ + \text{H}$ ]

Приклад 251	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 417 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 252	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 467 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 253	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 479 [M <sup>+</sup> +H]

[0696]

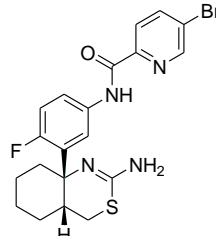
Приклад 254

- 5 Сполуку синтезовану із сполуки прикладу одержання 1-(8) та 5-бромопіридин-2-карбонової кислоти відповідно до Прикладу 14 оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ OD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2.5 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 20 mL/min), та компонент, що має час затримки 4.9 - 5.7 хвилин збирають одержуючи сполуку прикладу 254 як показано у Таблиці 27 нижче.

[Таблиця 27]

10

Таблиця 27

Приклад 254	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-бромопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 465 [M <sup>+</sup> +H]

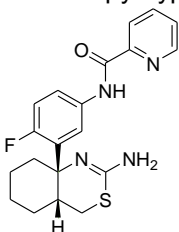
[0697]

Приклад 255

- 15 Сполуку синтезовану із сполуки прикладу одержання 1-(8) та піридин-2-карбонової кислоти відповідно до Прикладу 14 оптично розділюють із застосуванням CHIRALPAK™ OD-H, що виробляється Daicel Chemical Industries, Ltd. (2.5 см × 25 см, мобільна фаза: гексан:етанол = 8:2, швидкість потоку: 20 mL/min), та компонент, що має час затримки 5. від 1 до 6.4 хвилин збирають для одержання сполуки прикладу 255 як показано у Таблиці 28 нижче.

[Таблиця 28]

Таблиця 28

Приклад 255	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 385 [M <sup>+</sup> +H]
-------------	--	------------------------------------

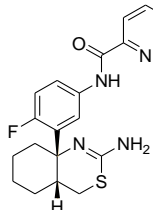
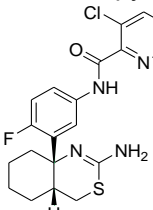
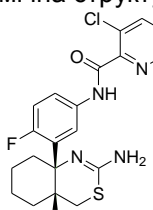
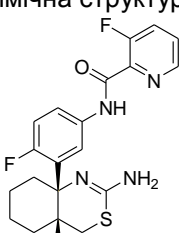
[0698]

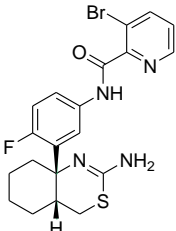
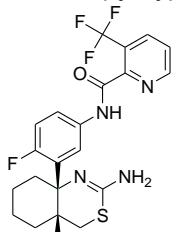
Приклади 256 - 261

- 5 Сполуки Прикладів 256 - 261 як показано у Таблиці 29 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням сполуки прикладу одержання 2-(2) та відповідних карбонових кислот.

[Таблиця 29]

Таблиця 29

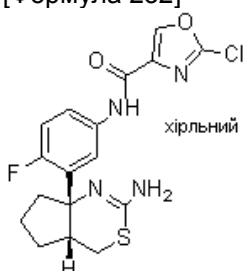
Приклад 256	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-5-фторопіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 403 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 257	Хімічна структура 	Назва сполуки: N-[3-((4aR*,8aS*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторофеніл]-3,5-дихлоропіридин-2-карбоксамід
		ESI-MS m/z 453 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 258	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 419 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 259	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 403 [M <sup>+</sup> +H]

Приклад 260	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 465 [M <sup>+</sup> +H]
Приклад 261	Хімічна структура 	ESI-MS m/z 453 [M <sup>+</sup> +H]

[0699]

Приклад 262

- 5 Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-2-хлорооксазол-4-карбоксаміду  
[Формула 232]



- 10 Цільову сполуку (12.4 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (20.0 мг) та 2-хлорооксазол-4-карбонової кислоти (12.1 мг) відповідно до Прикладу 14.  
ESI-MS; m/z 393, 395 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.70-2.00 (m, 5H), 2.55-2.65 (m, 1H), 2.71-2.84 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 3.1, 12.5 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.84 (ddd, J = 2.4, 3.9, 8.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.50 (s, 1H).

- 15 [0700]

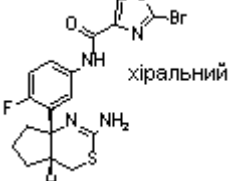
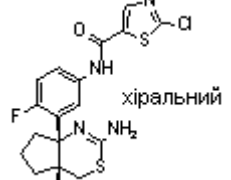
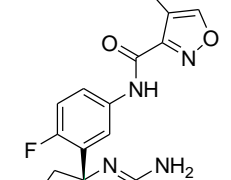
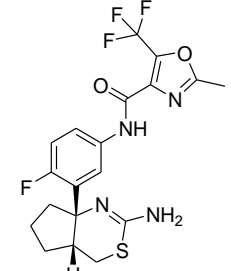
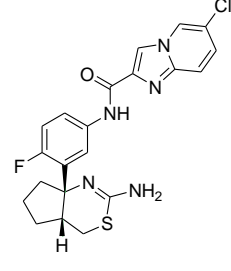
Приклади 263 - 267

Сполуки Прикладів 263 - 267 як показано у Таблиці 30 нижче синтезують відповідно до Прикладу 14 з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 30]

- 20

Таблиця 30

Приклад 263	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-2-бромоексазол-4-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 439 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 264	<p>Хімічна структура</p>  <p>хіральний</p>	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-2-хлоротіазол-5-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 409 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 265	<p>Хімічна структура</p> 	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-метилізоксазол-3-карбоксамід</p> <p>ESI-MS; m/z 375 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 266	<p>Хімічна структура</p> 	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-2-метил-5-трифторометил-оксазол-4-карбоксамід</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.67-1.79 (m, 1H), 1.79-2.01 (m, 4H), 2.53-2.59 (m, 1H), 2.59 (d, J = 0.51 Hz, 3H), 2.76 (dd, J = 3.92, 12.63 Hz, 1H), 2.80-2.87 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 3.35, 12.69 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.84, 12.0 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 2.84, 7.01 Hz, 1H), 8.02 (ddd, J = 2.84, 4.11, 8.84 Hz, 1H), 8.79 (brs, 1H).</p> <p>ESI-MS; m/z 443 [M<sup>+</sup>+H].</p>
Приклад 267	<p>Хімічна структура</p> 	<p>Назва сполуки: N-[3-((4aR*,7aS*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-6-хлоро-imidazo[1,2a]піридин-2-карбоксамід</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.66-2.03 (m, 5H), 2.55-2.66 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 4.04, 12.51 Hz, 1H), 2.78-2.85 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 8.78, 12.06 Hz, 1H), 7.04 (dd, J = 8.84, 12.0 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 2.02, 9.73 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 2.78, 7.20 Hz, 1H), 7.55 (dt, J = 9.66, 0.85 Hz, 1H), 7.94 (ddd, J = 0.63 Hz, 1H), 8.24 (dd, J = 0.88, 2.02 Hz, 1H), 9.19 (brs, 1H).</p> <p>ESI-MS; m/z 444 [M<sup>+</sup>+H].</p>

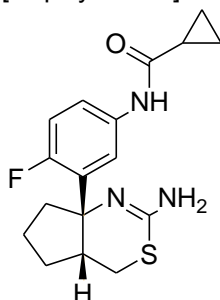
[0701]

Приклад 268

5 Синтез N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[д][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]циклопентанкарбоксаміду



[Формула 233]



Цільову сполуку (12.4 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(7) (20.0 мг) та 2-хлорооксазол-4-карбонової кислоти (12.1 мг) відповідно до Прикладу 14.

ESI-MS;  $m/z$  334 [ $M^+ + H$ ].

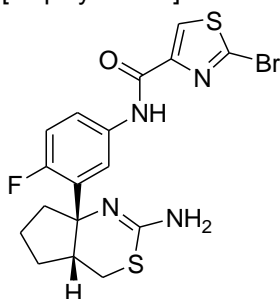
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 0.79-0.86 (m, 2H), 1.03-1.07 (m, 2H), 1.53-1.62 (m, 1H), 1.76-2.04 (m, 5H), 2.60 (dt,  $J = 13.4, 8.5$  Hz, 1H), 2.79 (dd,  $J = 3.7, 12.7$  Hz, 1H), 2.91-3.06 (m, 1H), 6.98 (dd,  $J = 8.8, 12.1$  Hz, 1H), 7.09 (dd,  $J = 2.2, 6.7$  Hz, 1H), 7.88 (dd,  $J = 3.3, 4.7$  Hz, 1H), 8.39 (brs, 1H).

[0702]

Приклад 269

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-3-бромотіазол-4-карбоксаміду

[Формула 234]



Цільову сполуку (12.5 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (21.0 мг) та 2-бромотіазол-4-карбонової кислоти (18.0 мг) відповідно до Прикладу 14.

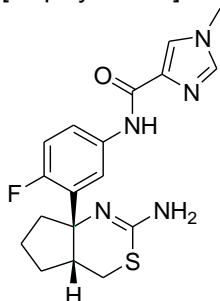
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.67-2.02 (m, 5H), 2.51-2.68 (m, 1H), 2.76 (dd,  $J = 8.72, 12.0$  Hz, 1H), 2.78-2.86 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 3.22, 12.57$  Hz, 1H), 7.04 (dd,  $J = 8.72, 12.00$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 2.84, 7.14$  Hz, 1H), 7.87 (ddd,  $J = 2.78, 11.9, 8.78$  Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.98 (s, 1H).

[0703]

Приклад 270

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-1-метил-1H-імідазол-4-карбоксаміду

[Формула 235]



Цільову сполуку (7 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (20.0 мг) та 1-метил-1H-імідазол-4-карбонової кислоти (10.0 мг) відповідно до Прикладу 14.

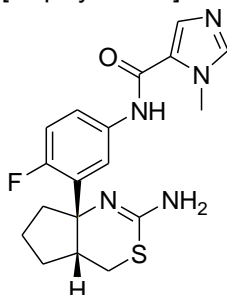
$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.74-2.01 (m, 5H), 2.61 (dt,  $J = 12.00, 8.40$  Hz, 1H), 2.74 (dd,  $J = 4.04, 12.13$  Hz, 1H), 2.77-2.83 (m, 1H), 2.99 (dd,  $J = 3.03, 12.63$  Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 7.01 (dd,  $J = 8.84, 11.87$  Hz, 1H), 7.30 (dd,  $J = 2.53, 12.63$  Hz, 1H), 7.42 (d, 1.52 Hz, 1H), 7.61 (d, 1.52 Hz, 1H), 7.92 (ddd,  $J = 2.78, 4.04, 8.84$  Hz, 1H), 8.89 (s, 1H).

[0704]

Приклад 271

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-3-метил-3H-імідазол-4-карбоксаміду

5 [Формула 236]



Цільову сполуку (10.5 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (15.0 мг) та 3-метил-3H-імідазол-4-карбонової кислоти (10.0 мг) відповідно до Прикладу 14.

ESI-MS; m/z 374 [M<sup>+</sup>+H].

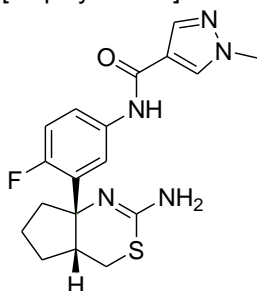
10 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.70-2.01 (m, 5H), 2.53-2.66 (m, 1H), 2.75 (dd, J = 4.04, 12.76 Hz, 1H), 2.79-2.88 (m, 1H), 2.97 (dd, J = 3.35, 12.69 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 7.03 (dd, J = 8.84, 12.00 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 2.78, 7.07 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.61 (d, J = 0.76 Hz, 1H), 7.79 (ddd, J = 2.78, 4.01, 8.75 Hz, 1H).

[0705]

15 Приклад 272

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-1-метил-1H-піразол-4-карбоксаміду

[Формула 237]



20 Цільову сполуку (14.7 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (25.0 мг) та 1-метил-1H-піразол-4-карбонової кислоти (17.0 мг) відповідно до Прикладу 14.

ESI-MS; m/z 374 [M<sup>+</sup>+H].

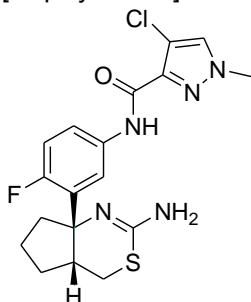
25 <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + декілька крапель MeOD) δ (ppm): 1.64-2.01 (m, 5H), 2.51-2.65 (m, 1H), 2.73 (dd, J = 3.79, 12.63 Hz, 1H), 2.84-2.92 (m, 1H), 2.96 (dd, J = 3.41, 12.63 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 6.95-7.04 (m, 2H), 7.97 (m, 3H).

[0706]

Приклад 273

Синтез (+)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-4-хлоро-1-метил-1H-піразол-3-карбоксаміду

30 [Формула 238]



Цільову сполуку (8.5 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 3-(8) (24.0 мг) та 4-хлоро-1-метил-1H-піразол-3-карбонової кислоти (21.0 мг) відповідно до Прикладу 14.

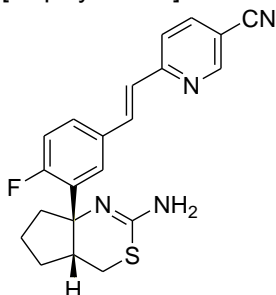
ESI-MS; m/z 408 [M<sup>+</sup>+H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.66-2.02 (m, 5H), 2.50-2.66 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 4.04, 12.76 Hz, 1H), 2.79-2.89 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 3.28, 12.63 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 7.02 (dd, J = 8.78, 12.06 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 2.78, 7.20 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.99 (ddd, J = 2.78, 4.11, 8.78 Hz, 1H), 8.58 (s, 1H).

5 [0707]

Приклад 274

Синтез (±)-6-[(E)-2-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7,7a-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]вініл]нікотинонітрилу  
[Формула 239]



10

Трифторооцтову кислоту (0.3 mL) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі одержання 77 (17 мг) у дихлорометані (2 mL), та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Реакційний розчин нейтралізують розчином карбонату натрію. Реакційну суміш екстрагують з дихлорометаном. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію. Сушильний агент видаляють шляхом фільтрації та концентрують фільтрат під зниженим тиском одержуючи осад. Осад очищують з препаративний HPLC одержуючи цільову сполуку (5.1 мг).

15

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.00 (m, 4H), 2.31 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.87 (dd, J = 4.0, 12.9 Hz, 1H), 3.07 (dd, J = 4.0, 12.9 Hz, 1H), 3.14 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 8.3, 12.2 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 0.7, 8.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.59 (dd, J = 2.2, 8.0 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.2, 8.2 Hz, 1H) 8.84 (dd, J = 0.5, 2.1 Hz, 1H)

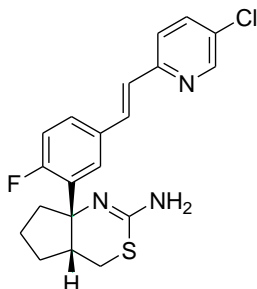
20

[0708]

Приклад 275

Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-(5((E)-2-(5-хлоропіридин-2-іл)вініл)-2-фторорфенокси)-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну  
[Формула 240]

25



Цільову сполуку (13.4 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 72 (200 мг) та 2-бromo-5-хлоропіридин (73 мг) відповідно до Прикладу 274.

30

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.70-2.00 (m, 4H), 2.19 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.76 (dd, J = 3.8, 13.0 Hz, 1H), 2.96 (dd, J = 3.8, 13.0 Hz, 1H), 3.06 (m, 1H), 6.90 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 2.1, 8.0 Hz, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.39 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H)

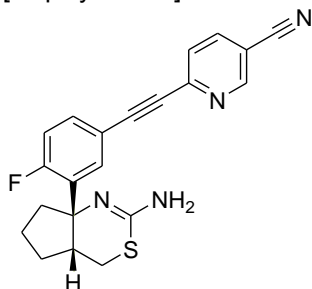
[0709]

35

Приклад 276

Синтез (±)-6-[[3-(2-аміно-4a,5,6,7,-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a(4H)-іл)-4-фторофеніл]етинил]нікотинонітрилу

[Формула 241]



Сполуку одержану у Прикладі одержання 78-(2) (135 мг) змішують з біс(трифенілфосфін)паладій (II) дихлоридом (35 мг), йодидом міді (I) (9.4 мг) та 2-бромо-5-ціанопіридином (180 мг) у триетиламіні (3.5 mL) та тетрагідрофурані (0.45 mL), та перемішують суміш у атмосфері азоту при 90 °C протягом п'яти годин. Реакційну суспензію фільтрують та концентрують. Потім, одержаний осад очищують з препаративним LCMS одержуючи цільову сполуку (113 мг).

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.60-1.90 (m, 5H), 2.43 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.84 (m, 2H), 5.77 (brs, 2H), 7.32 (dd, J = 8.5, 12.3 Hz, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.88 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.39 (dd, J = 1.8, 8.1 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H)

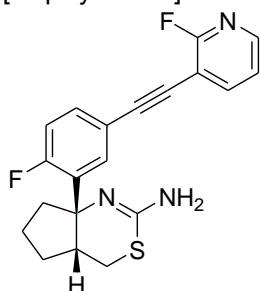
ESI-MS; m/z 377 [M<sup>+</sup>+H].

[0710]

Приклад 277

Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-(5-фторопіридин-2-іл)етинил]феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-аміну

[Формула 242]



Цільову сполуку (59 мг) одержують із сполуки одержаної у Прикладі одержання 78-(2) (200 мг) та 3-бромо-2-фторопіридину (257 мг) відповідно до Прикладу 276.

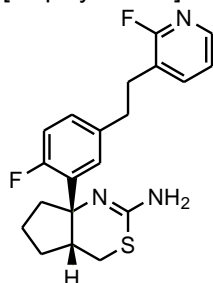
ESI-MS; m/z 370 [M<sup>+</sup>+H].

[0711]

Приклад 278

Синтез (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[2-фторо-5-[2-(2-фторопіридин-3-іл)етил]феніл]-4,4a,5,6,7,7a-гексагідроциклопента[d][1,3]тіазин-2-іламіну

[Формула 243]



10% паладій гідроксид каталізатор додають до змішаного розчину сполуки одержаної у Прикладі 277 (20 мг) у метанолі (5 mL) та етил ацетат (5 mL), та перемішують суміш у атмосфері водню при кімнатній температурі усю ніч. Реакційну суспензію фільтрують через целіт та концентрують. Потім, одержаний осад очищують з препаративним LCMS одержуючи цільову сполуку (18 мг).

ESI-MS; m/z 374[M<sup>+</sup>+H].

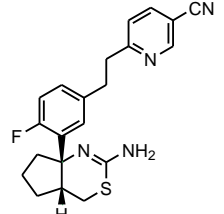
[0712]

Приклад 279

Сполуку прикладу 279 як показано нижче у Таблиці 31 синтезують відповідно до Прикладу 278 з використанням відповідної сполуки алкіну.

5 [Таблиця 31]

Таблиця 31

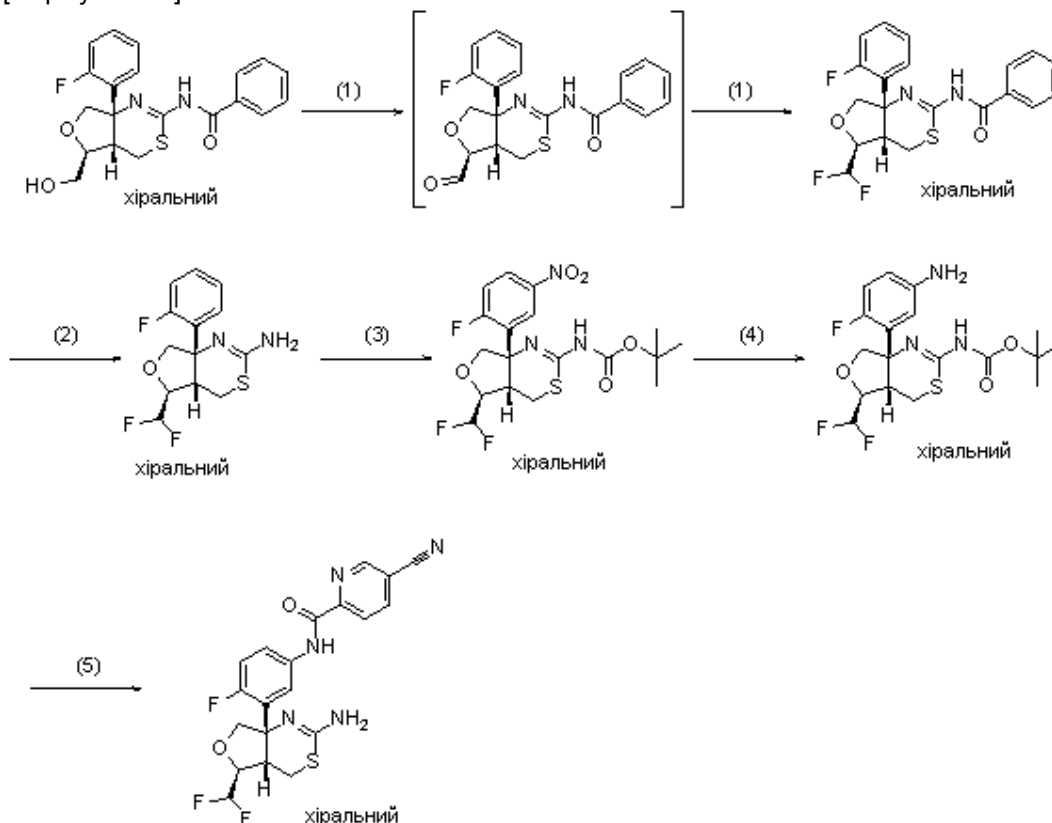
Приклад 279	<p>Хімічна структура</p> 	<p>Назва сполуки: (±)-6-{2-[3-(2-аміно-4а,5,6,7-тетрагідроциклопента[д][1,3]тіазин-7а(4Н)-іл)-4-фторофеніл]етил}піридин-3-карбонітрил</p> <p>ESI-MS; m/z 381 [M<sup>+</sup>+H]</p>
-------------	--	--

[0713]

Приклад 280

10

Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-дифторомети-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дигідропіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 244]



(1) Синтез N-[(4aS,5S,7aS)-5-дифторометил-7а-(2-фторофеніл)-4а,5,7,7а-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]бензаміду

Розчин DMSO (165  $\mu$ L) у дихлорометані (0.5 mL) додають по краплинах до розчину оксарилхлориду (166  $\mu$ L) у дихлорометані (12 mL) у атмосфері азоту при  $-78^{\circ}\text{C}$ . Після суміш перемішують протягом 10 хвилин при такій самій температурі, розчин сполуки одержаної у Прикладі одержання 25-(9) (500 мг) у дихлорометані (2.5 mL) додають по краплинах. Суміш перемішують протягом 45 хвилин при такій самій температурі. Діізопропиламін (1.12 mL) додають до реакційного розчину при такій самій температурі, та нагрівають до кімнатної температури. Реакційний розчин перемішують протягом однієї години при кімнатній температурі. Водний розчин хлориду амонію та етилацетат додають, та органічний шар відокремлюють. Органічний шар промивають з водним насиченим розчином хлориду натрію, та

висушують над безводним сульфатом магнію. Органічний шар концентрують під зниженим тиском одержуючи порцію сирого альдегіду. Дихлорометан (10 mL) додають до порції сирого альдегіду, та суміш охолоджують кригою. Диетиламіносірчанитрифторид (676  $\mu$ L) додають по краплинах до суміші, та перемішують суміш протягом 30 хвилин, із наступним нагріванням до кімнатної температури. Реакційний розчин далі перемішують протягом двох годин. Водний насичений розчин бікарбонату натрію та хлороформ додають до реакційного розчину та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (170 мг).

Реакції, що описані вище, супроводжуються такою самою шкалою з використанням [біс(2-метоксиетил)аміно]сірчанитрифторид (0.95 mL), замість диетиламіносірчаного трифториду, одержуючи цільову сполуку (140 мг).

ESI-MS; $m/z$  407[ $M^+$  +H].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.85-2.91 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 1H), 3.51-3.60 (m, 1H), 4.00-4.09 (m, 1H), 4.53(d,  $J=9.2$  Hz, 1H), 4.60-4.70 (m, 1H), 5.86-6.15 (m, 1H), 7.12-7.27 (m, 2H), 7.35-7.53 (m, 5H), 8.00-8.18 (m, 2H).

[0714]

(2) Синтез (4aS,5S,7aS)-5-дифторо-7a-(2-фторофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламініу

Гідразин гідрат (738  $\mu$ L) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 280-(1) (310 мг) у етанолі (8 mL), та перемішують протягом трьох годин при кімнатній температурі. Водний насичений розчин хлориду натрію та етилацетат додають до реакційного розчину та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (185 мг).

ESI-MS; $m/z$  303[ $M^+$  +H].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 2.84 (dd,  $J=3.6$ , 13.2 Hz, 1H), 3.10 (dd,  $J=3.6$ , 13.2 Hz, 1H), 3.23-3.27 (m, 1H), 3.85-3.88 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 4H), 5.77-6.07 (m, 1H), 7.06 (ddd,  $J=1.2$ , 8.4, 12.8 Hz, 1H), 7.13-7.18 (m, 1H), 7.28-7.31 (m, 1H), 7.41-7.45 (m, 1H).

[0715]

(3) Синтез трет-бутил [(4aS,5S,7aS)-дифторометил-7a-(2-фторо-5-нітрофеніл)-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Білу фумік азотну кислоту (39.7  $\mu$ L) додають по краплинах до розчину сполуки одержаної у Прикладі 280-(2) (185 мг) з охолодженням до крижаного стану. Реакційний розчин перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, та потім наливають у кригу. Одержану суміш роблять основною з 5N гідроксидом натрію з охолодженням до крижаного стану. Хлороформ додають до реакційного розчину та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та концентрують під зниженим тиском. Осад розчиняють у THF (801 mL), та триетиламін (0.85 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (801 мг) додають, та одержану суміш перемішують протягом двадцяти годин. Триетиламін (0.85 mL) та ді-трет-бутил дикарбонат (801 мг) додають знову до реакційного розчину, та перемішують суміш протягом п'яти годин. Водний насичений хлорид натрію та етилацетат додають до реакційного розчину та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та концентрований під зниженим тиском. Осад очищують хроматографією з силіка гелем одержуючи цільову сполуку (213 мг).

ESI-MS; $m/z$  448[ $M^+$  +H].

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 1.53 (s, 9H), 2.78 (dd,  $J=3.6$ , 14.0 Hz, 1H), 2.91-2.98 (m, 1H), 3.37-3.44 (m, 1H), 3.79-3.84 (m, 1H), 4.46 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H), 4.58-4.64 (m, 1H), 5.83-6.13 (m, 1H), 7.27-7.33 (m, 1H), 8.21-8.25 (m, 1H), 8.31 (dd,  $J=2.8$ , 6.8 Hz, 1H).

[0716]

(4) Синтез трет-бутил [(4aS,5S,7aS)-7a-(5-аміно-2-фторофеніл)-5-дифторометил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Водний насичений хлорид амонію (2 mL) та залізний порошок (276 мг) додають до розчину сполуки одержаної у Прикладі 280-(3) (210 мг) у етанолі (10mL), та нагрівають зі зворотним холодильником протягом 30 хвилин. Температуру реакційного розчину доводять до кімнатної температури, та розбавляють з етилацетатом. Нерозчинні матеріали у реакційному розчині видаляються Целітфільтрацією. Водний насичений хлорид натрію та етил ацетат додають до фільтрату та відокремлюють органічний шар. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та концентрують під зниженим тиском. Осад очищують з хроматографією NH-силікагелем одержуючи цільову сполуку (144 мг).

ESI-MS; m/z 418[M<sup>+</sup> +H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 1.51 (s, 9H), 2.76 (dd, J=3.6, 14.0 Hz, 1H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.33-3.42 (m, 1H), 3.62 (brs, 2H), 3.80-3.85 (m, 1H), 4.50 (d, J=8.4 Hz, 1H), 4.49-4.59 (m, 1H), 5.94 (dt, J=3.6, 55.6 Hz, 1H), 6.55-6.62 (m, 2H), 6.87 (dd, J=8.4, 12.4 Hz, 1H).

5 [0717]

(5) Синтез N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-дифторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

Цільову сполуку (15 мг) одержують відповідно до способів прикладу 14 із сполуки одержаної у Прикладі 280-(4) (28мг) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 13-(2) (19 мг).

10 ESI-MS; m/z 448[M<sup>+</sup> +H].

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 3.05 (dd, J=3.6, 14.0 Hz, 1H), 3.40 (dd, J=3.6, 13.6 Hz, 1H), 3.70-3.76 (m, 1H), 4.27-4.33 (m, 1H), 4.47-4.57 (m, 2H), 6.05 (dt, J=3.2, 54.8 Hz, 1H), 7.19 (dd, J=9.2, 12.0 Hz, 1H), 7.70 (dd, J=2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.94-7.98 (m, 1H), 8.22 (dd, J=2.0, 8.0 Hz, 1H), 8.41 (dd, J=0.8, 8.0 Hz, 1H), 8.92 (dd, J=0.8, 2.0 Hz, 1H), 9.96 (s, 1H).

15 [0718]

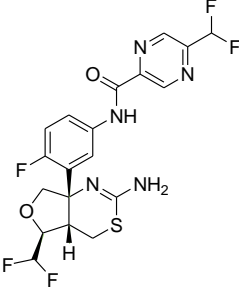
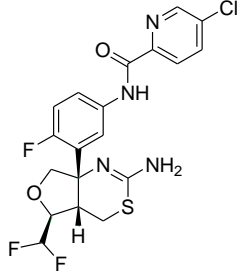
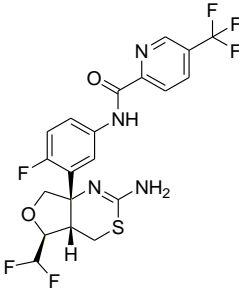
Приклади від 281 до 284

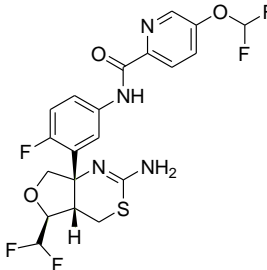
Сполуки Прикладів від 281 до 284 як показано у Таблиці 32 нижче синтезують відповідно до способів прикладу 280, з використанням відповідної карбонової кислоти.

[Таблиця 32]

20

Таблиця 32

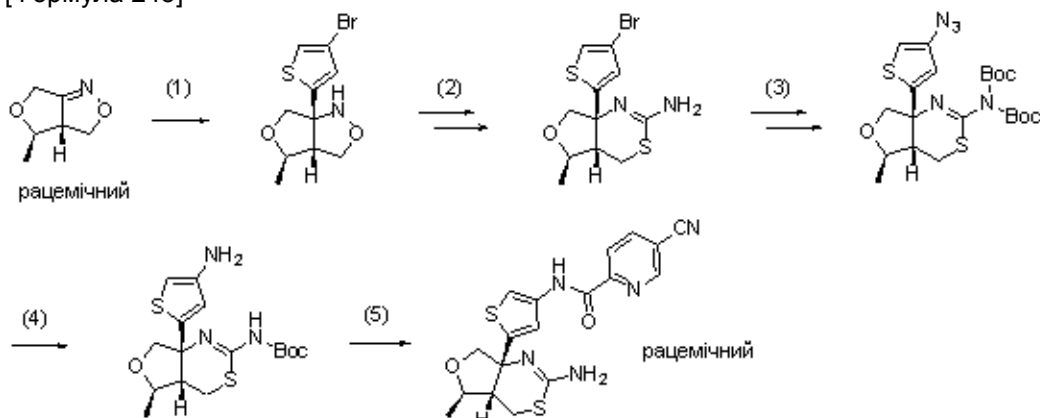
Приклад 281		Назва сполуки: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-дифторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометилпіразин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.87 (dd, J=2.0, 13.2 Hz, 1H), 3.14 (dd, J=3.2, 13.6 Hz, 1H), 3.29-3.34 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 4.48-4.57 (m, 2H), 5.81-6.10 (m, 1H), 6.80 (t, J=54.4 Hz, 1H), 7.13 (dd, J=8.4, 11.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.92 (d, J=1.2 Hz, 1H), 9.53 (d, J=0.8 Hz, 1H), 9.65 (s, 1H). ESI-MS; m/z 474[M <sup>+</sup> +H]
Приклад 282		Назва сполуки: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-дифторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-хлоропіридин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 3.01-3.04 (m, 1H), 3.35-3.41 (m, 1H), 3.63-3.72 (m, 1H), 4.24-4.31 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 2H), 5.89-6.18 (m, 1H), 7.17 (dd, J=8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.99 (m, 1H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J=2.4 Hz, 1H), 9.19 (s, 1H). ESI-MS; m/z 457[M <sup>+</sup> +H]
Приклад 283		Назва сполуки: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-дифторометил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторофеніл]-5-трифторометилпіридин-2-карбоксамід <sup>1</sup> H-NMR (400MHz, CDCl <sub>3</sub> ) δ (ppm): 2.87 (dd, J=4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.15 (dd, J=3.2, 13.6 Hz, 1H), 3.29-3.33 (m, 1H), 3.86-3.90 (m, 1H), 4.49-4.57 (m, 2H), 5.95 (dt, J=4.0, 55.6 Hz, 1H), 7.12 (dd, J=8.8, 12.0 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=2.8, 7.2 Hz, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 8.18 (dd, J=2.8, 8.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J=0.8 Hz, 1H), 9.94 (s, 1H). ESI-MS; m/z 491[M <sup>+</sup> +H]

Приклад 284		<p>Назва сполуки: N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-дифторометил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторофеніл]-5-дифторометоксипіридин-2-карбоксамід</p> <p><sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 2.86 (dd, J=4.0, 13.6 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=3.2, 13.2 Hz, 1H), 3.28-3.32 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 4.48-4.56 (m, 2H), 5.94 (dt, J=4.4, 55.6 Hz, 1H), 6.65 (t, J= 72.0 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=8.8, 11.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=2.8, 6.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=2.4, 8.8 Hz, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.31 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.8 Hz, 1H), 9.84 (s, 1H).</p> <p>ESI-MS; m/z 489[M<sup>+</sup>+H]</p>
-------------	---	---

[0719]

Приклад 285

- 5 Синтез (±)-N-[5-((4aS\*,5R\*,7aR\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-тіофене-3-іл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду  
[Формула 245]



- 10 (1) Синтез (±)-(3aR\*,4R\*,6aR\*)-6a-(4-бромотіофене-2-іл)-4-метил-тетрагідро-фууро[3,4-c]ізоксазолу

Цільову сполуку (956мг) одержують відповідно до способів прикладу одержання 76 із сполуки одержаної у Прикладі одержання 22-(2)(410мг) та 2,4-дибромотіофену (1.64g).

ESI-MS;m/z 290[M<sup>+</sup>+H].

[0720]

- 15 (2) Синтез (±)-(4aS\*,5R\*,7aR\*)-7a-(4-бromo-2-тієніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламіну

Цільову сполуку (270 мг) одержують відповідно до способів прикладу одержання 22 з (±)-(3aR\*,4R\*,6aR\*)-6a-(4-бромотіофене-2-іл)-4-метил-тетрагідро-фууро[3,4-c]ізоксазолу. Однак, реакція дебензоїлу відповідно до Прикладу одержання 22-(7) проводиться відповідно до способів прикладу одержання 19-(9).

ESI-MS;m/z 335[M<sup>+</sup>+H].

[0721]

- 25 (3) Синтез (±)-ді-трет-бутил[(4aS\*,5R\*,7aR\*)-7a-(4-азидо-2-тієніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату

Цільову сполуку (75 мг) одержують відповідно до способів прикладу одержання 71 з (±)-(4aS\*,5R\*,7aR\*)-7a-(4-бromo-2-тієніл)-5-мети-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламін.

ESI-MS;m/z 496[M<sup>+</sup>+H].

[0722]

- 30 (4) Синтез (±)-трет-бутил [(4aS\*,5R\*,7aR\*)-7a-(4-амінотіофене-2-іл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]карбамату

Цинк (19.7мг) та амоній формат додають до розчину (±)-ді-трет-бутил[(4aS\*,5R\*,7aR\*)-7a-(4-азидо-2-тієніл)-5-метил-4a,5,7,7a-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-2-іл]імідодикарбонату (75мг) у метанолі (5 mL). Суміш перемішують протягом трьох днів при кімнатній температурі.



Далі, метанол (50 mL), цинк (197 мг) та амоній формат (476 мг) додають до реакційної суміші, та потім суміш перемішують протягом трьох годин. Надлишок етанолу випарюють під зниженим тиском. Воду та етилацетат додають до осаду для розчинення нерозчинюваних матеріалів. Водний шар екстрагують з етилацетатом, та органічний шар промивають водою. Органічний шар сушать над безводним сульфатом магнію, та розчинник випарюють під зниженим тиском. Осад очищують хроматографією NH-силіка гелем одержуючи цільову сполуку (35 мг).

ESI-MS; $m/z$  370 $[M^+ + H]$ .

[0723]

(5) Синтез  $(\pm)$ -N-[5-((4aS\*,5R\*,7aR\*)-2-аміно-5-метил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фуоро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-тіофене-3-іл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

Цільову сполуку (27 мг) одержують відповідно до способів прикладу 14 із сполуки одержаної у Прикладі 285-(4) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 13-(2).

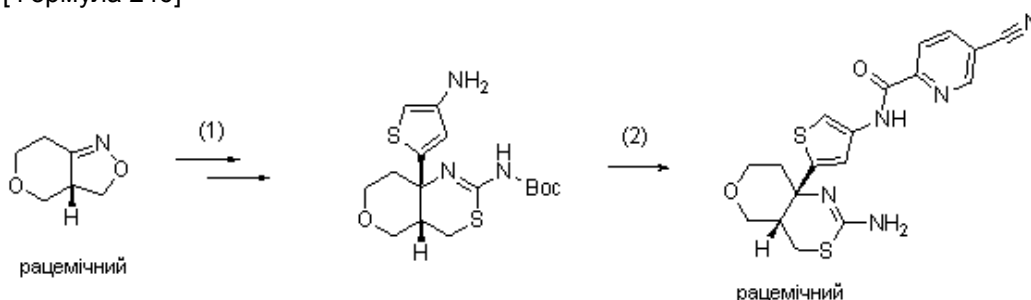
ESI-MS; $m/z$  400 $[M^+ + H]$ .

[0724]

Приклад 286

Синтез  $(\pm)$ -N-[5-((4aS\*,8aR\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-тіофене-3-іл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

[Формула 246]



(1) Синтез трет-бутил  $(\pm)$ -[4aS\*,8aR\*)-8a-(4-аміно-тіофене-2-іл)-4a,7,8,8a-тетрагідро-4H,5H-6-окса-3-тіа-1-аза-нафтален-2-іл]карбамату

Цільову сполуку (89 мг) одержують відповідно до способів прикладу 285 із сполуки одержаної у Прикладі одержання 8-(2) та 2,4-дибромотіофену.

ESI-MS; $m/z$  370 $[M^+ + H]$ .

[0725]

(2) Синтез  $(\pm)$ -N-[5-((4aS\*,8aR\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-акса-нафтален-8a-іл)-тіофене-3-іл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміду

Цільову сполуку (23 мг) одержують відповідно до способів прикладу 14 із сполуки одержаної у Прикладі 286-(1) та сполуки одержаної у Прикладі одержання 13-(2).

ESI-MS; $m/z$  400 $[M^+ + H]$ .

[0726]

Випробувальний приклад 1

Кількісне визначення пептиду A $\beta$  у культурі нейронів плода щура

(1) Первинна культура плода нейронів щура

Первинні культури нейронів готують з кори головного мозку 18-денних зародків щурів Wistar (фірми Charles River Japan, Йокогама, Японія). Зокрема, зародки асептично видаляють у вагітних щурів під етерною анестезією. Мозок ізолюють від ембріона й занурюють у крижане середовище L-15 (Invitrogen Corp. № за каталогом 11415-064, Карлсбад, Каліфорнія, США, або SIGMA L1518). Кору відбирають з ізолюваного мозку під стереоскопічним мікроскопом. Відібрані фрагменти кори обробляють у ферментному розчині з вмістом 0.25% трипсину (Invitrogen Corp. № за каталогом 15050-065, Карлсбад, Каліфорнія, США) та 0.01% ДНази (Sigma D5025, Сент-Луїс штат Місурі, США) при 37 °C протягом 30 хвилин для диспергування клітин. Ферментну реакцію зупиняють доданням інактивованої кінської сироватки до розчину. Після ферментної обробки розчин пропускають крізь центрифугу при 1,500 об/хв протягом п'яти хвилин для видалення супернатанта. До одержаної клітинної маси додають 5 - 10 мл нейробазального середовища (Invitrogen Corp. № за каталогом 21103-049, Карлсбад, Каліфорнія, США) з 2% добавки B27 (Invitrogen Corp. № за каталогом 17504-044, Карлсбад, Каліфорнія, США), 25 мкМ 2-меркаптоетанолу (2-ME, WAKO № за каталогом 139-06861, Осака, Японія), 0.5 мМ L-глутаміну (Invitrogen Corp. № за каталогом 25030-081, Карлсбад, Каліфорнія, США), а Antibiotics-Antimycotics (Invitrogen Corp. № за каталогом 15240-062, Карлсбад, Каліфорнія, США) слугує середовищем (Neurobasal/B27/2-ME). Однак при аналізі використовують зазначене нейробазальне середовище без добавки 2-ME (Neurobasal/B27).

Клітини передиспергують м'яким піпетуванням клітинної маси, доповненої зазначеним середовищем. Дисперсію клітин фільтрують крізь нейлонову сітку 40 мкм (Cell Strainer, № за каталогом 35-2340, Becton Dickinson Labware, Франклін-Лейкс, штат Нью-Джерсі, США) для видалення залишків клітинної маси, і таким чином одержують суспензію нейронних клітин.

- 5 Останню розбавляють середовищем та висівають на планшет з обсягом 100 мкл/дучку при початковій щільності  $5 \times 10^5$  клітин/см<sup>2</sup>, причому 96-дучковий полістирольний планшет попередньо вкривають полі-L або D-лізином (Falcon № за каталогом 35-3075, Becton Dickinson Labware, Франклін-Лейкс, штат Нью-Джерсі, США, за способом, описаним далі, або за технологією BIOCOAT™, Франклін-Лейкс, штат Нью-Джерсі, США 35-6461, Becton Dickinson Labware). Покриття з полі-L-лізину наносять таким чином. Розчин 100 мкг/мл полі-L-лізину (SIGMA P2636, Сент-Луїс, штат Місурі, США) гоїують асептично з буфером 0.15 М борату (pH 8.5). 100 мкл/дучку розчину додають до 96-дучкового полістирольного планшету та інкубують при кімнатній температурі одну годину чи довше або при 4 °C усю ніч чи довше. Покритий 96-дучковий полістирольний планшет промивають стерильною водою чотири або більше разів, а потім сушать або полощуть наприклад, стерильним PBS (забуференим фосфатом фізрозчину) або середовищем і вживають для вирощування клітин. Культуру у покритих дучках вирощують при 37 °C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> - 95% повітря протягом однієї доби. Потім повністю замінюють середовище на свіже Neurobasal/B27/2-ME й культивують клітини ще три доби.

[0727]

- 20 (2) Додання сполук

Лікарський засіб додають до культури на четвертий день наступним чином. Усе середовище видаляють з дучок й додають 180 мкл/дучку нейробазального середовища без вмісту 2-ME та з 2% B-27 (Neurobasal/B27). Розчин дослідної сполуки у диметилсульфоксиді (надалі скорочено DMSO) розбавляють Neurobasal/B27 у 10 разів проти кінцевої концентрації. Додають 20 мкл/дучку розбавника, який ретельно перемішують із середовищем. Кінцева DMSO становить 1% або менше. До контрольної групи додають лише DMSO.

[0728]

(3) Відбір зразків

- 30 Клітини культивують три доби після додання сполуки, після чого збирають увесь обсяг середовища. Одержане середовище слугує зразком для ELISA (твердофазного імуоферментного аналізу). Зразки не розбавляють для вимірювання методом ELISA Aβx-42 та розбавляють 5-кратно розбавником, що входить до набору для ELISA, при вимірюванні Aβx-40.

[0729]

(4) Оцінка виживання клітин

- 35 Виживання клітин оцінюють методом МТТ наступним чином. Після збирання середовища додають підігріте середовище по 100 мкл/дучку. Далі додають по 8 мкл/дучку розчину 8 мг/мл МТТ (3-(4,5-диметилтіазол-2-іл)-2,5-діфенілтретразолію бромиду) (SIGMA M2128, Сент-Луїс, штат Місурі, США) у D-PBS(-) (модифікованому за Дульбекко забуференому фосфатом фізрозчину, SIGMA D8537, Сент-Луїс, штат Місурі, США). 96-дучковий полістирольний планшет інкубують в інкубаторі при 37 °C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> - 95% повітря протягом 20 хвилин. Додають по 100 мкл/дучку лізувального буферу МТТ, а кристали формагану МТТ розчиняють у буфері в інкубаторі при 37 °C в атмосфері 5% CO<sub>2</sub> - 95% повітря. Потім вимірюють вбирання на довжині хвилі 550 нм у кожній дучці. Лізувальний буфер МТТ готують наступним чином. 100 г SDS (додецилсульфату натрію чи лаурилсульфату натрію фірми WAKO 191-07145, Осака, Японія) розчиняють у змішаному розчині 250 мл N,N'-диметилформаміду (WAKO 045-02916, Осака, Японія) та 250 мл дистильованої води. По 350 мкл концентрованої соляної кислоти та концентрованої оцтової кислоти додають до розчину, доводячи кінцевий pH до біля 4.7.

- 50 Після вимірювання дучки, що не мають висіяних клітин і містять лише середовище та розчин МТТ, вважають фоновими (bkg). Відповідно виміряні величини прикладають до наступної формули, включаючи віднімання з них величин bkg. Отже, розраховують відношення до контрольної групи (не обробленої лікарським засобом, CTRL) (% від CTRL) для порівняння та оцінки виживання клітин.

% від CTRL = ((A550\_зразка - A550\_bkg) / (A550\_CTRL - A550\_bkg)) × 100

- 55 (A550\_зразка: вбирання на 550 nm дучки зі зразком, A550\_bkg: вбирання на 550 nm фонові дучки,

A550\_CTRL: вбирання на 550 nm дучки контрольної групи)

[0730]

(5) A $\beta$  ELISA

- Для A $\beta$  ELISA використовують аналітичний набір людського/щурячого  $\beta$  амілоїду (42) фірми Wako (№ 290-62601) та аналітичний набір людського/щурячого  $\beta$  амілоїду (40) фірми Wako (№294-62501) виробництва Wako Pure Chemical Industries, Ltd. A $\beta$  ELISA виконують за процедурами, рекомендованими виробниками (описані у доданих документах). Втім, криву калібровки A $\beta$  створюють з використанням зразків для щурячого бета-амілоїдного пептиду 1-42 і для щурячого бета-амілоїдного пептиду 1-40 (Calbiochem, №171596 [A $\beta$ <sub>42</sub>], №171593 [A $\beta$ <sub>40</sub>]). Результати наведені у табл. 33, 34 та 35 у відсотках від концентрації A $\beta$  у середовищі контрольної групи (% від CTRL).

[0731]

[Таблиця 33]

Таблиця 33

Тестова сполука	Ефект відновлення одержання A $\beta$ 42 IC50 ( $\mu$ M)	Тестова сполука	Ефект відновлення одержання A $\beta$ 42 IC50 ( $\mu$ M)
3	0.009	26	0.0069
5	0.003	27	0.011
6	0.088	28	0.012
9	0.028	29	0.004
19	0.045	30	0.011
20	0.005	31	0.004
21	0.013	32	0.0011
22	0.005	33	0.01
23	0.01	34	0.115
24	0.0043	36	0.384
25	0.0061	37	0.029

- 15 [Таблиця 34]

Таблиця 34

Тестова сполука	Ефект відновлення одержання A $\beta$ 42 IC50 ( $\mu$ M)	Тестова сполука	Ефект відновлення одержання A $\beta$ 42 IC50 ( $\mu$ M)
38	0.006	90	0.0025
39	0.007	91	0.0014
40	0.026	92	0.005
41	0.006	93	0.003
42	0.004	94	0.002
43	0.019	95	0.001
48	0.575	96	0.001
49	0.0008	98	0.001
50	0.0009	99	0.001
51	0.0016	100	0.002
52	0.002	104	0.212
53	0.002	105	0.121
54	0.0017	106	0.088
55	0.0011	107	0.017
56	0.003	108	0.001
57	0.003	109	0.0018
58	0.007	110	0.005
59	0.002	117	0.158
60	0.012	120	0.038
63	0.011	121	0.263
64	0.008	122	0.123
65	0.038	126	0.07
66	0.0013	127	0.214

Продовження таблиці 34

67	0.0014	128	0.231
68	0.006	129	0.065
69	0.002	132	0.044
70	0.002	133	0.063
71	0.001	134	0.086
72	0.002	135	0.015
73	0.007	136	0.025
75	0.003	137	0.047
79	0.028	138	0.063
80	0.008	139	0.169
81	0.014	140	0.067
82	0.425	141	0.016
84	0.893	142	0.01
87	0.062	143	0.016
88	0.075	144	0.011
89	0.0032	145	0.003

[Таблиця 35]

Таблиця 35

Тестова сполука	Ефект відновлення одержання Аβ42 IC50 (μM)	Тестова сполука	Ефект відновлення одержання Аβ42 IC50 (μM)
146	0.032	197	0.22
147	0.012	198	0.129
148	0.009	199	0.012
149	0.414	200	0.044
151	0.167	202	0.003
158	0.053	204	0.023
160	0.521	205	0.025
163	0.367	206	0.002
164	0.001	207	0.003
165	0.012	215	0.01
166	0.004	223	0.316
167	0.006	224	0.271
168	0.016	225	0.198
169	0.027	226	0.233
170	0.21	229	0.544
171	0.089	230	0.202
172	0.007	233	0.086
173	0.072	236	0.059
174	0.011	237	0.08
175	0.009	238	0.35
176	0.01	239	0.238
177	0.018	240	0.039
178	0.044	243	0.069
179	0.098	245	1.159
180	0.003	248	0.016
181	0.047	249	0.018
182	0.09	250	0.027
183	0.028	251	0.12
184	0.013	252	0.187
185	0.01	253	0.171
186	0.03	254	0.043
187	0.054	255	0.158

188	0.022	256	0.038
189	0.008	257	0.017
190	0.012	258	0.376
191	0.009	259	0.372
195	0.068	260	0.17
196	0.977	261	0.277

[0732]

Як видно з результатів Таблиці 1, доведено, що сполука за даним винаходом має ефект посідає активність у зменшенні вироблення А $\beta$ 42.

5 Промислова застосованість

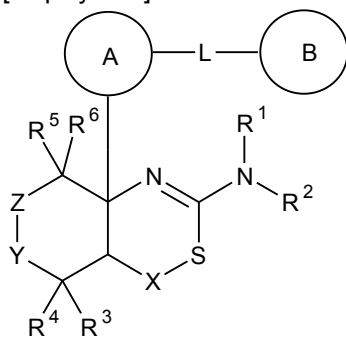
[0733]

Сполука загальної формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват відповідно до даного винаходу посідають активність у зменшенні вироблення А $\beta$ 42. Таким чином, у даному винаході розкривається описання засобу для профілактики або лікування  
10 нейродегенеративних хвороб, спричинених А $\beta$ , як от слабоумство альцгеймеровського типу або Синдром Дауна.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

15 1. Сполука, представлена формулою (I):

[Формула 1]



або її фармацевтично прийнятна сіль або її сольват, де

20 кільце А - це С<sub>6-14</sub>арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , 5-6-членна гетероарильна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або 9-10-членна бензоконденсована гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,

25 L - це простий зв'язок, атом кисню, формула -NR<sup>e</sup>CO- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або С<sub>1-6</sub>алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ), формула -NR<sup>e</sup>SO<sub>2</sub>- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або С<sub>1-6</sub>алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ), формула -NR<sup>e</sup>- (де R<sup>e</sup> - це атом водню або С<sub>1-6</sub>алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ), С<sub>1-6</sub>алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>2-6</sub>алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або С<sub>2-6</sub>алкініленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,

30 кільце В - це С<sub>3-8</sub>циклоалкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>6-14</sub>арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або 5-10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,

35 Х - це простий зв'язок або С<sub>1-3</sub>алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,

40 Y - це простий зв'язок, -NR<sup>y</sup>- (де R<sup>y</sup> - це атом водню, С<sub>1-6</sub>алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>1-6</sub>алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>6-14</sub>арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>1-6</sub>алкілсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>6-14</sub>арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , С<sub>6-14</sub>арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,

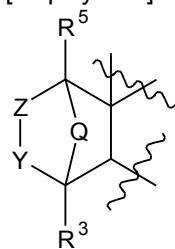
замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або 5-10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ), атом кисню, атом сірки, сульфоксид або сульфон,

5  $Z$  - це простий зв'язок,  $C_{1-3}$ алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або  $C_{2-3}$ алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,

$R^1$  та  $R^2$  - атом водню,

10  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  та  $R^6$  - це незалежно атом водню, атом галогену, гідроксигрупа,  $C_{1-6}$ алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$ алкоксигрупа, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , 3-10-членна карбоциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або 5-10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або  $R^4$  та  $R^6$  разом можуть утворювати кільце, представлене формулою (II):

[Формула 2]



15 , (II)

де  $Y$ ,  $Z$ ,  $R^5$  та  $R^3$  ті самі, що зазначено вище, та  $Q$  - це атом кисню, метиленова група або етиленова група

[група замісників  $\alpha$ : атом водню, атом галогену, гідроксигрупа, нітрогрупа,  $C_{1-6}$ алкілтіогрупа,  $C_{6-14}$ арильна група,  $C_{6-14}$ арилоксикарбонільна група,  $C_{6-14}$ арилкарбонільна група, ціаногрупа,  $C_{3-8}$ циклоалкоксигрупа,  $C_{3-8}$ циклоалкільна група,  $C_{3-8}$ циклоалкілтіогрупа, сульфоніламіногрупа (де сульфоніламіногрупа може бути заміщена  $C_{1-6}$ алкільною групою),  $C_{2-6}$ алкенільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\beta$ ,  $C_{2-6}$ алкінільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\beta$ , карбамоїльна група, яка може бути заміщена одною або двома  $C_{1-6}$ алкільними групами,  $C_{1-6}$ алкоксигрупа, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\beta$ ,  $C_{1-6}$ алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\beta$ , та 5-10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\beta$ , група замісників  $\beta$ : атом галогену, ціаногрупа, гідроксигрупа,  $C_{1-6}$ алкоксигрупа,  $C_{1-6}$ алкільна група,  $C_{3-8}$ циклоалкільна група та оксогрупа].

30 2. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з п. 1, де  $X$  - це метилен, що може мати від 1 до 2 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ .

3. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з п. 1 або 2, де  $Y$  - це простий зв'язок, а  $Z$  - це  $C_{1-3}$ алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ .

35 4. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з п. 1 або 2, де  $Y$  - це атом кисню, та  $Z$  - це  $C_{1-3}$ алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ .

5. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з п. 1 або 2, де  $Y$  - це атом кисню, а  $Z$  - це простий зв'язок.

40 6. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з п. 1 або 2, де  $Y$  - це - $NR^Y$ - (де  $R^Y$  - це  $C_{1-6}$ алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{1-6}$ алкілкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$ арилкарбонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$ арилсульфонільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{6-14}$ арильна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або 5-10-членна гетероциклічна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ), атом сірки, сульфоксид або сульфон,

$Z$  - це простий зв'язок,  $C_{1-3}$ алкілен, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ .

50 7. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з будь-яким з пп. 1-6, де  $L$  - це простий зв'язок, формула  $-NR^eCO-$  (де  $R^e$  - це атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ) або формула  $-NR^eSO_2-$  (де  $R^e$  -

це атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ).

8. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з будь-яким з пп. 1-6, де L - це простий зв'язок, атом кисню,  $C_{1-6}$ алкіленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ,  $C_{2-6}$ алкеніленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ , або  $C_{2-6}$ алкініленова група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ .

9. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з будь-яким з пп. 1-6, де L - це формула  $-NR^eCO-$  (де  $R^e$  - це атом водню або  $C_{1-6}$ алкільна група, що може мати від 1 до 3 замісників, вибраних з групи замісників  $\alpha$ ).

10. Сполука або її фармацевтично прийнятна сіль, або її сольват згідно з будь-яким з пунктів 1-9, де сполука вибрана з групи наступних сполук:

- 1) (+)-N-{3-[(4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл]-4-фторфеніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксамід,
- 15 2) (+)-N-{3-[(4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл]-4-фторфеніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксамід,
- 3) N-{3-[(4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл]-4-фторфеніл}піридин-2-карбоксамід,
- 4) N-{3-[(4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксамід,
- 20 5) N-[3-((4aR\*,8aS\*)-2-аміно-4,4a,5,6,7,8-гексагідробензо[d][1,3]тіазин-8a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 6) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-диформетоксипіразин-2-карбоксамід,
- 25 7) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 8) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 9) N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіридин-2-карбоксамід,
- 30 10) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 11) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-диформетоксипіразин-2-карбоксамід,
- 35 12) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксамід,
- 13) N-[3-((7S\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 14) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 40 15) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторфеніл]-5-диформетоксипіразин-2-карбоксамід,
- 16) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4a,5,7,8-тетрагідро-4H-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8a-іл)-4-фторфеніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксамід,
- 45 17) (+)-N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 18) (+)-N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 19) (+)-N-[3-((4aR\*,9aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7,8,9-гексагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-9a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 50 20) (±)-N-[3-((4aR\*,7aS\*)-2-аміно-4a,5,6,7-тетрагідро-4H-циклопента[d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-метоксифеніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксамід,
- 21) N-[3-((4aS\*,7aS\*)-2-аміно-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-диформетилпіразин-2-карбоксамід,
- 55 22) (±)-(4aR,7aS)-7a-[3-(2-фторпіридин-3-іл)феніл]-6-феніл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламін,
- 23) (±)-(4aR\*,7aS\*)-7a-[3-(2-фторпіридин-3-іл)феніл]-6-піримідин-2-іл-4,4a,5,6,7,7a-гексагідропіроло[3,4-d][1,3]тіазин-2-іламін,
- 24) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4a,5,7-тетрагідро-4H-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7a-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 60

- 25) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-дифторметилпіразин-2-карбоксамід,
- 26) N-[3-((4aS\*,8aS\*)-2-аміно-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 5 27) N-[3-((4aS\*,5R\*,7aS\*)-2-аміно-5-етил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-a][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-дифторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 28) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторметил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-дифторметилпіразин-2-карбоксамід,
- 29) N-[3-((4aS,5S,7aS)-2-аміно-5-фторметил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 10 30) N-[3-((4aS\*,5S\*,7aS\*)-2-аміно-5-фторметил-4,4а,5,7-тетрагідро-4Н-фууро[3,4-d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксамід,
- 31) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторметил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 15 32) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторметил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторфеніл]-5-фторметоксипіразин-2-карбоксамід,
- 33) N-[3-((4aS\*,5S\*,8aS\*)-2-аміно-5-фторметил-4а,5,7,8-тетрагідро-4Н-6-окса-3-тіа-1-азанафтален-8а-іл)-4-фторфеніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксамід,
- 34) N-[3-((4aS\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-дифторметилпіразин-2-карбоксамід,
- 20 35) N-[3-((4aR\*,6R\*,7aS\*)-2-аміно-6-метокси-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-дифторметилпіразин-2-карбоксамід,
- 36) N-[3-((4aR\*,6S\*,7aS\*)-2-аміно-6-фтор-4а,5,6,7-тетрагідро-4Н-циклопента[d][1,3]тіазин-7а-іл)-4-фторфеніл]-5-дифторметилпіразин-2-карбоксамід.
- 25 11. Фармацевтична композиція, що містить сполуку або її фармацевтично прийнятну сіль, або її сольват згідно з будь-яким з пп. 1-10 як діючу речовину.
12. Фармацевтична композиція згідно з п. 11 для інгібування вироблення протеїну амілоїду-β.
13. Фармацевтична композиція згідно з п. 11 для інгібування ферменту 1 протеолітичного розщеплення прекурсорю бета-амілоїду-β (BACE1).
- 30 14. Фармацевтична композиція згідно з будь-яким з пп. 11-13 для лікування нейродегенеративних хвороб.
15. Фармацевтична композиція згідно з п. 14, де нейродегенеративними хворобами є слабоумство альцгеймерівського типу або синдром Дауна.

---

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

---

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