



ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **108363** (13) **C2**
(51) МПК
A61K 31/54 (2006.01)

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 05617	(72) Винахідник(и):	Скотт Джек Д. (US), Стемфорд Ендрю В. (US), Гілберт Ерік Дж. (US), Каммінг Джаред Н. (US), Ізерло Ульріх (US), Місяшек Джеффри А. (US), Лі Гоцин (US)
(22) Дата подання заявки:	06.10.2010	(73) Власник(и):	МЕРК ШАРП ЕНД ДОМЕ КОРП., 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	27.04.2015	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/249,685	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006065277 (A2), 22.06.2006 US 2008200445 (A1), 21.08.2008 US 2007287692 (A1), 13.12.2007 WO 2006138266 (A2), 28.12.2006
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	08.10.2009		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.08.2012, Бюл.№ 15		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	27.04.2015, Бюл.№ 8		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/US2010/051553, 06.10.2010		

(54) ПОХІДНІ ІМІНОТІАДІАЗИНДІОКСИДУ ЯК ІНГІБІТОРИ ВАСЕ, КОМПОЗИЦІЯ НА ЇХ ОСНОВІ І ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ

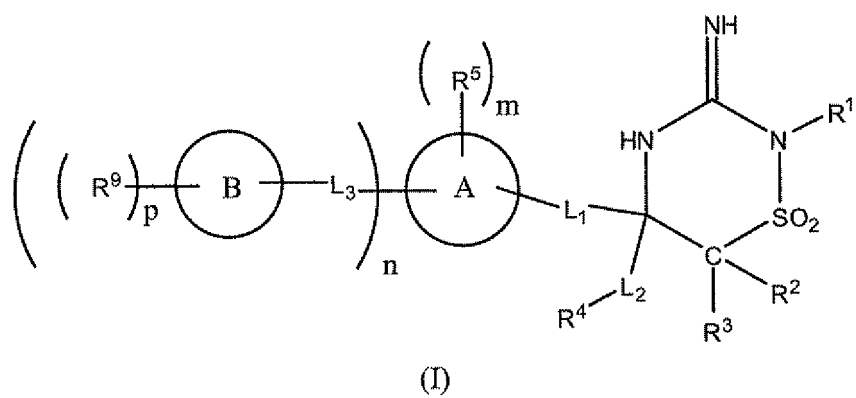
(57) Реферат:

У великій різноманітності варіантів здійснення даний винахід пропонує деякі похідні імінотіадіазиндіоксиду, включаючи сполуки Формули (I), і включає його стереоізмери, і фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, вказаних стереоізомерів, де кожний з R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁹, циклу А, циклу В, m, n, p, -L₁-, L₂- і L₃- вибрані незалежно і є такими, як визначені в даному описі.

Несподівано було встановлено, що нові похідні імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом виявляють властивості, які, як передбачають, роблять їх застосовними як інгібітори ВАСЕ і/або для лікування і профілактики різних патологій, пов'язаних з продукуванням β-амілоїду (Aβ).

Розкриваються також фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька таких сполук (поодиночі і в комбінації з одним або декількома іншими активними засобами), способи їх одержання і застосування для лікування патологій, пов'язаних з β-амілоїдним (Aβ) білком, включаючи хворобу Альцгеймера.

UA 108363 C2



Опис

Споріднені заявки

Дана заявка вимагає пріоритет на основі попередньої заявки на патент США № 61/249685, поданої 08 жовтня 2009 г, включеної в даний опис за допомогою посилання.

5 Галузь техніки, до якої належить винахід

Даний винахід пропонує певні похідні імінотіадіазиндіоксиду і композиції, які містять ці похідні. Несподівано було виявлено, що нові похідні імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом виявляють властивості, які, як вважають, роблять їх корисними для застосування як інгібіторів BACE і/або лікування і профілактики різних патологій, пов'язаних з продукуванням β -амілоїду (A β).

Рівень техніки

Бета-амілоїдний пептид (A β) є основною складовою β -амілоїдних фібрил і бляшок, які, як вважають, задіяні в збільшенні числа патологій, що розвиваються. Приклади таких патологій включають, але не обмежуючись ними, хворобу Альцгеймера, синдром Дауна, хворобу Паркінсона, втрату пам'яті (включаючи втрату пам'яті, пов'язану з хворобою Альцгеймера і хворобою Паркінсона), симптоми дефіциту уваги (включаючи симптоми дефіциту уваги, пов'язані з хворобою Альцгеймера (AD), хворобою Паркінсона і синдромом Дауна), деменцію (включаючи пресенільну деменцію, сенільну [старечу] деменцію, деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і синдромом Дауна), прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальну дегенерацію, нейродегенерацію, порушення нюху (включаючи порушення нюху, пов'язане з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і синдромом Дауна), β -амілоїдну ангіопатію (включаючи амілоїдну церебральну ангіопатію), спадковий внутрішньомозковий крововилив, помірний когнітивний розлад (MCI), глаукому, амілоїдоз, діабет II типу, гемодіаліз (β_2 -мікроглобуліни і ускладнення, виникаючі в зв'язку з ними), нейродегенеративні захворювання, такі як свербіць, бичачий губчастий енцефаліт, хвороба Крейтцфельда-Якоба, черепно-мозкова травма і т. п.

A β пептиди являють собою короткі пептиди, які утворюються в результаті протеолітичного розпаду трансмембранного білка, званого білком-попередником амілоїду (APP). A β пептиди утворюються в результаті розщеплення APP під дією ферменту β -секретази в положенні поблизу N-кінця A β і під дією гамма-секретази в положенні поблизу C-кінця A β (APP також розщеплюється під дією β -секретази, що приводить до утворення секретованого, неамілоїдогенного фрагмента, відомого як розчинний APP α). Вважають, що фермент (BACE-1), що розщеплює APP в положенні бета, є головною аспартилпротеазою, відповідальною за продукування A β в результаті вияву β -секретазної активності. Інгібування BACE-1, як було встановлено, пригнічує продукування A β .

Встановлено, що на сьогоднішній день хворобою Альцгеймера уражено більше 20 мільйонів людей у всьому світі, і вважається, що ця хвороба є найбільш поширеною причиною деменції. AD являє собою хворобу, яка характеризується дегенерацією і втратою нейронів і, крім того, утворенням старечих бляшок [друзів] і нейрофібрилярних клубків. На даний час, лікування хвороби Альцгеймера, в основному, обмежене лікуванням її симптомів, а не її першопричин. Полегшуючі симптом засоби, випробувані для цієї мети, включають, наприклад, антагоністи рецептора, N-метил-D-аспартату, такі як мемантин (Namenda®, Forrest Pharmaceuticals, Inc.), інгібітори холінергетичної системи, такі як донепезил (Aricept®, Pfizer), ривастигмін (Exelon®, Novartis), галантамін (Razadyne Reminyl®) і такрин (Cognex®).

При AD, A β пептиди, утворені в результаті вияву β -секретазної і гамма-секретазної активності, можуть утворювати третинні структури, які агрегують з утворенням амілоїдних фібрил. Крім того, було показано, що A β пептиди утворюють A β олігомери (іноді звані "A β агрегати" або "Абета олігомери"). A β олігомери являють собою невеликі мультимерні структури, що складаються з від 2 до 12 A β пептидів, які, за своєю структурою, відрізняються від A β фібрил. Амілоїдні фібрили можуть відкладатися на поверхні нейронів, злипаючись в щільні утворення, відомі як сенільні бляшки, невритичні бляшки, або дифундувати в бляшки в областях головного мозку, відповідальних за функцію пам'яті і пізнання. A β олігомери виявляють цитотоксичність при ін'єкції в головний мозок щурів або в клітинну культуру. Це утворення і відкладення A β бляшок і/або утворення A β олігомерів, і, як результат, загибель нейронів і когнітивний розлад, належать до відмітних ознак патофізіології AD. Інші відмітні ознаки патофізіології AD включають внутрішньоклітинні нейрофібрилярні клубки, що складаються з аномально фосфорильованого тау-білка, і нейрозапалення.

Існують дані, які дозволяють стверджувати, що A β , A β фібрили, агрегати, олігомери і/або бляшки грають причинну роль в патофізіології AD (Ohno et al., Neurobiology of Disease, № 26 (2007), 134-145). Відомо, що мутації в генах APP і пресенілінах 1/2 (PS 1/2), що викликають

розвиток сімейної AD і збільшення продукування 42-амінокислотної форми A β , розглядають як основну причину виникнення AD. A β , як було показано, виявляє нейротоксичність в клітинній культурі і *in vivo*. Наприклад, при ін'єкції в головний мозок приматів, що досягли старезного віку, фібрилярні A β викликають загибель нейронів навколо місця ін'єкції. Були опубліковані і інші

5 прямі і непрямі дані, які вказують на роль A β в етіології хвороби Альцгеймера.

BACE-1 стала загальноприйнятою терапевтичною мішенню для лікування хвороби Альцгеймера. Наприклад, McConlogue et al., J. Bio. Chem., Vol. 282, № 36 (Sept, 2007), показали, що часткове зниження активності ферменту BACE-1 і супутнє цьому зниження рівнів A β веде до

10 драматичного інгібування A β -стимульованої AD-подібної патології, роблячи β -секретазу мішенню для терапевтичного впливу при AD. Ohno et al. Neurobiology of Disease, № 26 (2007), 134-145, повідомляють, що делеція генів BACE-1 у мишей лінії 5XFAD пригнічує генерацію A β , блокує відкладення амілоїду, запобігає втраті нейронів, що знаходяться в корі головного мозку і перехідній області між парагіпокамальною звивиною і амоновим рогом гіпокампа (області

15 головного мозку, в яких у мишей лінії 5XFAD найбільш сильно виявляються ознаки амілоїдозу), і позбавляє від порушення пам'яті у мишей 5XFAD. Група авторів також повідомляє, що A β пептиди, зрештою, відповідальні за загибель нейронів при AD і приходить до висновку, що інгібування BACE-1 виявилось дієвим підходом до лікування AD. Roberds et al., Human Mol. Genetics, 2001, Vol. 10, № 12, 1317-1324, показали, що інгібування або втрата β -секретазної активності не приводить до продукування глибоких фенотипічних дефектів, викликаючи при

20 цьому супутнє зниження утворення A β . Luo et al., Nature Neuroscience, Vol. 4, № 3, March 2001, повідомляють, що миші з дефіцитом в BACE-1 мають звичайний фенотип і скасовану генерацію β -амілоїду.

BACE-1 була ідентифікована або виявилася залученою як терапевтична мішень в розвиток цілого ряду інших іншого типу патологій, в яких A β або A β фрагменти, як було встановлено,

25 грають причинну роль. Один такий приклад - лікування симптомів AD-типу у пацієнтів з синдромом Дауна. Ген, що кодує APP, знаходиться на 21-й хромосомі, і ця хромосома 21 виявлена у вигляді додаткової копії при синдромі Дауна. У пацієнтів, страждаючих синдромом Дауна, є тенденція до розвитку AD в ранньому віці, а практично у всіх пацієнтів з синдромом Дауна старше 40 років виявляється Альцгеймероподібна патологія. Передбачається, що це

30 зумовлено наявністю додаткової копії гена APP, яка виявляється у цих пацієнтів, що приводить до надекспресії APP і, отже, до збільшення рівнів A β , що, в свою чергу, і пояснює поширеність AD в цій групі пацієнтів. Крім того, пацієнти, страждаючі синдромом Дауна, які мають дуплікацію невеликої ділянки хромосоми 21, яка не містить гена APP, не схильні до розвитку AD-патології. Таким чином, вважають, що інгібітори BACE-1 можуть бути використані для зниження вияву

35 симптомів патології типу Альцгеймера у пацієнтів, страждаючих на синдром Дауна.

Інший приклад - лікування глаукоми (Guo et al., PNAS, Vol. 104, № 33, August 14, 2007). Глаукома являє собою захворювання сітківки ока і є основною причиною необоротної сліпоти, поширеною у всьому світі. Guo et al. повідомляють, що A β співлокалізується з вже загиблими (апоптичними) гангліозними клітинами сітківки (RGC) в експериментальній глаукомі і індукує

40 суттєву втрату RGC клітин *in vivo* дозо- і часозалежним способом. У цій же публікації автори повідомляють, що таргетування різних компонентів утворення і шляху агрегації A β , включаючи інгібування β -секретази, як такої, і разом з іншими методами лікування, може ефективно знизити загибель глаукоматозних RGC *in vivo*. Таким чином, зниження продукування A β шляхом інгібування BACE-1 може бути використане, як таке, або в комбінації з іншими підходами, для

45 лікування глаукоми.

Інший приклад - лікування порушення нюху. Getchell et al., Neurobiology of Aging, 24 (2003), 663-673, спостерігали, що в нюховому епітелії, нейроепітелії, який простягається вздовж задньодорсальної області носової порожнини, виявляється множина таких же патологічних змін, які виявляються в головному мозку пацієнтів, страждаючих AD, включаючи відкладення A β ,

50 присутність гіперфосфорильованого тау-білка і дистрофічні нейрити, нарівні з іншими змінами. Іншу інформацію, що стосується вищесказаного, можна знайти в Bacon A.W. et al., Ann NY Acad Sci 2002; 855:723-31; Crino P.B., Martin J.A., Hill W.D. et al., Ann Otol Rhinol Laryngol, 1995; 104:655-61; Davies D.C. et al., Neurobiol Aging, 1993; 14:353-7; Devanand D.P. et al., Am J Psychiatr, 2000; 157:1399-405; і Doty R.L. et al., Brain Res Bull, 1987; 18:597-600. Розумно передбачити, що спрямованість на пригнічення вищезгаданих патологічних змін шляхом

55 зниження A β за допомогою інгібування BACE-1 може сприяти відновленню нюхової чутливості у пацієнтів, страждаючих AD.

Для сполук, які являють собою інгібітори BACE-2, іншим прикладом є лікування діабету II типу, включаючи діабет, пов'язаний з амілоїдогенезом. BACE-2 експресується в підшлунковій

60 залозі. Імунореактивність BACE-2 виявляється в секреторних гранулах бета-клітин, що спільно

зберігаються з інсуліном і IAPP, але була відсутня в інших типах ендокринних і екзокринних клітин. Stoffel et al., WO 2010/063718, розкривають використання інгібіторів BACE-2 для лікування хвороб обміну речовин, таких як діабет II типу. Присутність BACE-2 в секреторних гранулах бета-клітин дозволяє передбачити, що цей фермент може грати роль в розвитку асоційованого з діабетом амілоїдогенезу (Finzi G. Franzi et al., *Ultrastruct Pathol* 2008 Nov-Dec;32(6):246-51.)

Інші іншого типу патології, які характеризуються утворенням і відкладенням A β або його фрагментів і/або присутністю амілоїдних фібрил, олігомерів і/або бляшок, включають нейродегенеративні захворювання, такі як сверець, бичачий губчастий енцефаліт, черепно-мозкова травма (TBI), хвороба Крейтцфельда-Якоба і т. п., діабет II типу (який характеризується локалізованим накопиченням цитотоксичних амілоїдних фібрил в продукуючих інсулін клітинах підшлункової залози) і амілоїдна ангіопатія. Стосовно цього можна послатися на патентну літературу. Наприклад, Kong et al., US 2008/0015180, розкривають способи і композиції для лікування амілоїдогенезу засобами, які інгібують утворення A β пептиду. Як інший приклад, Loane і ін. повідомляють про таргетування секретаз білка-попередника амілоїду як терапевтичних мішеней у випадку черепно-мозкової травми. (Loane et al., "Amyloid precursor protein secretases as therapeutic targets for traumatic brain injury", *Nature Medicine, Advance Online Publication*, published online March 15, 2009.) Нижче в даному контексті обговорюються і інші іншого типу патології, що характеризуються аномальним утворенням і відкладенням A β або його фрагментів і/або присутністю амілоїдних фібрил, і/або для яких інгібітор(и) BACE-1, як передбачають, мають терапевтичне значення.

Терапевтичний потенціал інгібування відкладення A β мотивував групи дослідників до поглибленого вивчення BACE-1 і дослідження інгібіторів BACE-1 і інгібіторів інших ферментів-секретаз. Прикладів з патентної літератури, що стосуються цієї проблеми, стає все більше і більше, і вони включають WO 2006009653, WO 2007005404, WO 2007005366, WO 2007038271, WO 2007016012, US 2005/0282826, US 2007072925, WO 2007149033, WO 2007145568, WO 2007145569, WO 2007145570, WO 2007145571, WO 2007114771, US 20070299087, WO 2005/016876, WO 2005/014540, WO 2005/058311, WO 2006/065277, WO 2006/014762, WO 2006/014944, WO 2006/138195, WO 2006/138264, WO 2006/138192, WO 2006/138217, WO 2007/050721, WO 2007/053506, WO 2007/146225, WO 2006/138230, WO 2006/138265, WO 2006/138266, WO 2007/053506, WO 2007/146225, WO 2008/073365, WO 2008/073370, WO 2008/103351, US 2009/041201, US 2009/041202 і WO 2010/047372.

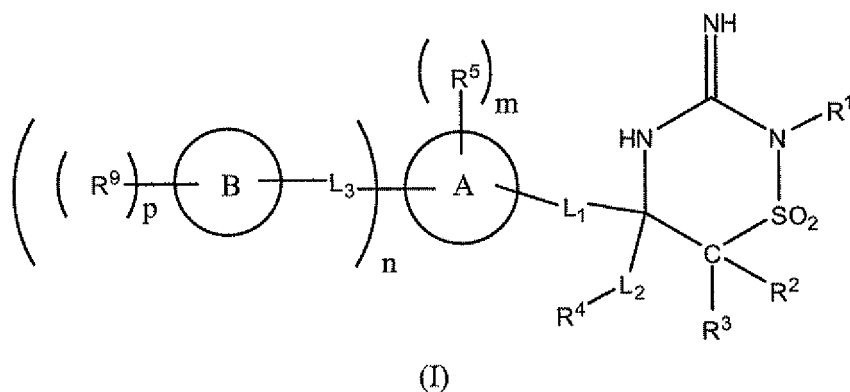
Суть винаходу

Даний винахід пропонує деякі похідні імінотіадіазиндіоксиду, які, в сукупності або по окремоті, називають в даному контексті "сполукою(ами) за даним винаходом", представлені в даному описі нижче. Несподівано було встановлено, що нові похідні імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом виявляють властивості, які, як вважають, роблять їх корисними для застосування як інгібіторів BACE і/або для лікування і профілактики різних патологій, описаних в даному винаході.

У кожному з різних варіантів сполук за даним винаходом, описаних в даному контексті, кожна змінна, включаючи сполуки Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2) і їх різні варіанти, вибрана незалежно від інших, якщо не обумовлено інакше.

У кожному з різних варіантів сполук за даним винаходом, описаних в даному контексті, включаючи сполуки Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2) і їх різні варіанти і сполуки прикладів, вказані формули і приклади, як передбачають, охоплюють всі форми сполук, такі як, наприклад, будь-які сольвати, гідрати, стереоізомери, і таутомери вказаних сполук і будь-яких їх фармацевтично прийнятних солей.

У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (I)



і включають їх таутомери, сольвати, проліки і складні ефіри, і фармацевтично прийнятні солі вказаних сполук, таутомерів, сольватів, проліків і складних ефірів, де:

5 -L₁- являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу-, -алкенілу- і -алкінілу-;

-L₂- являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу-, -алкенілу- і -алкінілу-;

10 кожний -L₃- незалежно являє собою зв'язок або двовалентну частину, незалежно вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу-, -алкенілу-, -алкінілу-, -N(R⁷)-, -NHC(O)-, -C(O)NH-, -NHS(O)₂-, -S(O)₂NH-, -O-алкілу-, -алкіл-O-, -N(R⁷)-алкілу-, -алкіл-N(R⁷)-, -галогеналкіл-NH- і -NH-галогеналкілу-;

m, n і p являють собою, кожний, незалежно вибрані цілі числа, де:

m дорівнює 0 або вище;

15 n дорівнює 0 або вище; і

p дорівнює 0 або вище,

де максимальне значення суми m і n дорівнює максимальному числу доступних заміщуваних атомів водню на циклі A, і де максимальне значення p дорівнює максимальному числу доступних заміщуваних атомів водню на циклі B;

20 R¹ вибраний з групи, що складається з: H, алкілу, галогеналкілу, гетероалкілу, гетерогалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу-, арилу, арилалкілу-, гетероарилу і гетероарилалкілу-,

25 де кожний з вказаного алкілу, галогеналкілу, гетероалкілу, гетерогалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу-, арилу, арилалкілу-, гетероарилу і гетероарилалкілу- R¹ є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R¹⁰;

R² вибраний з групи, що складається з H, галогену, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу,

де кожний з вказаного алкілу і вказаного галогеналкілу R² є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R¹⁰;

30 R³ вибраний з групи, що складається з H, галогену, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу,

де кожний з вказаного алкілу і вказаного галогеналкілу R² є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R¹⁰;

R⁴ вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкенілу,

35 де кожний з вказаного алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкенілу R⁴ є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R¹⁰;

40 цикл A вибраний з групи, що складається з моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної, моноциклічної циклоалкільної, моноциклічної циклоалкенільної, моноциклічної гетероциклоалкільної, моноциклічної гетероциклоалкенільної і поліциклічної групи;

кожний цикл B (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної, моноциклічної циклоалкільної, моноциклічної циклоалкенільної, моноциклічної гетероциклоалкільної, моноциклічної гетероциклоалкенільної і поліциклічної групи;

45 кожний R⁵ (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -CN, -SF₅, -OSF₅, -NO₂, -Si(R⁶)₃, -P(O)(OR⁷)₂, -P(O)(OR⁷)(R⁷), -N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)R⁷, -NR⁸S(O)₂R⁷, -NR⁸C(O)N(R⁸)₂, -NR⁸C(O)OR⁷, -C(O)R⁷, -C(O)₂R⁷, -C(O)N(R⁸)₂, -S(O)R⁷, -S(O)₂R⁷, -S(O)₂N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу,

де кожний вищезгаданий алкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил R^5 (якщо присутній) є необов'язково незалежно незаміщеним або додатково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого гетероалкілу, галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-C(O)N(R^8)_2$ і циклоалкілу;

кожний R^6 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу, арилалкілу-, галогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероарилу і гетероарилалкілу-;

кожний R^7 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з H , алкілу, алкенілу, гетероалкілу, галогеналкілу, арилу, арилалкілу-, гетероарилу, гетероарилалкілу-, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілалкілу-;

кожний R^8 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з H , алкілу, алкенілу, гетероалкілу, галогеналкілу, галогеналкенілу, арилу, арилалкілу-, гетероарилу, гетероарилалкілу-, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілалкілу-;

кожний R^9 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з: галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-NO_2$, $-Si(R^6)_3$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(OR^7)(R^7)$, $-N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, алкілу, галогеналкілу, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу-, циклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу- і гетероциклоалкілу;

кожний R^{10} (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-Si(R^6)_3$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(OR^7)(R^7)$, $-N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу і циклоалкілу,

де кожний вищезгаданий алкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероалкіл, алкеніл, алкініл і циклоалкіл R^{10} (якщо присутній) є необов'язково незалежно незаміщеним або додатково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого гетероалкілу, галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$ і $-C(O)N(R^8)_2$.

У інших варіантах, даний винахід пропонує композиції, включаючи фармацевтичні композиції, що містять одну або декілька сполук за даним винаходом (наприклад, одну сполуку за даним винаходом), або їх таутомери, або фармацевтично прийнятні солі або сольвати вказаних сполук і/або вказаних таутомерів, необов'язково разом з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, необов'язково в прийнятному (наприклад, фармацевтично прийнятному) носії або розріджувачі.

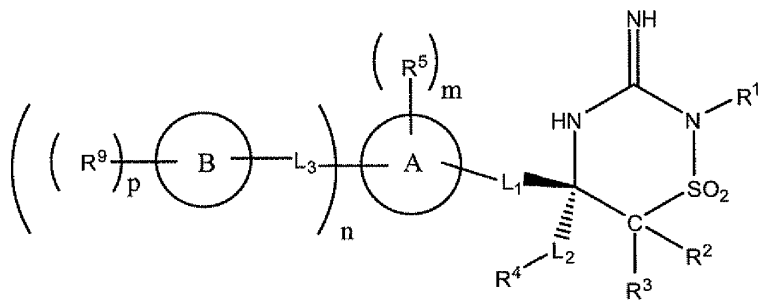
У інших варіантах, даний винахід пропонує різні способи лікування, профілактики, зниження інтенсивності симптомів і/або уповільнення виникнення β -амілоїдної патології (А β патологія) і/або її симптому або симптомів, які включають введення композиції, що містить ефективну кількість однієї або декількох сполук за даним винаходом, або їх таутомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук і/або вказаних таутомерів, пацієнту, потребуючому цього лікування. Такі способи необов'язково додатково включають введення ефективної кількості одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, придатних для лікування пацієнта, що підлягає лікуванню.

Ці і інші варіанти здійснення даного винаходу, які детально описані нижче або стають очевидними для фахівців середнього рівня компетентності в даній галузі при розгляді нижченаведеного опису, входять в обсяг даного винаходу.

Докладний опис винаходу

У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (I), описану вище.

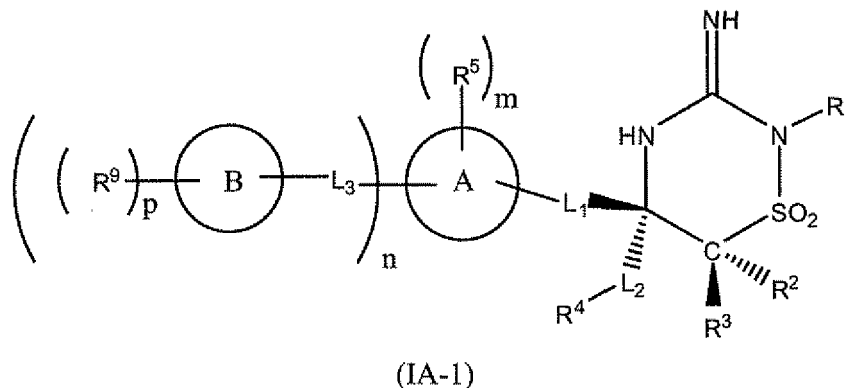
У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IA)



(IA)

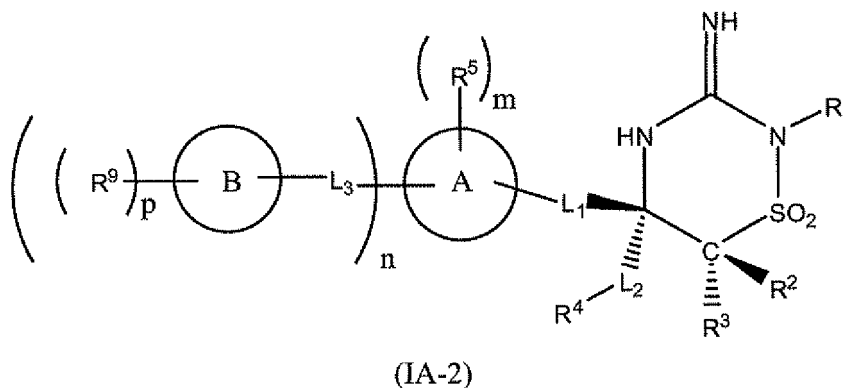
і включають їх таутомери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вказаних сполук, таутомерів і проліків, де R^1 , L_1 , L_2 , L_3 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , цикл А, цикл В, m , n і p такі, як визначені в Формулі (I).

5 У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IA-1)



10 і включають їх таутомери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вказаних сполук, таутомерів і проліків, де R^1 , L_1 , L_2 , L_3 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , цикл А, цикл В, m , n і p , кожний, такі, як визначені в Формулі (I).

У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IA-2)



15 і включають їх таутомери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вищезгаданих сполук, таутомерів і проліків, де R^1 , L_1 , L_2 , L_3 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , цикл А, цикл В, m , n і p , кожний, такі, як визначені в Формулі (I).

20 У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^1 вибраний з групи, що складається з Н, нижчого алкілу і циклопропілу.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^1 вибраний з групи, що складається з Н і метилу.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^1 являє собою Н.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^1 являє собою метил.

25 У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^2 являє собою Н.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^1 вибраний з групи, що складається з Н, нижчого алкілу і циклопропілу;

R^2 являє собою Н.

30 У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^3 являє собою Н і R^2 являє собою Н.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^3 вибраний з групи, що складається з Н, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^3 вибраний з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу і нижчого алкілового ефіру.

35 У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^3 вибраний з групи, що складається з Н, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу; і R^2 являє собою Н.

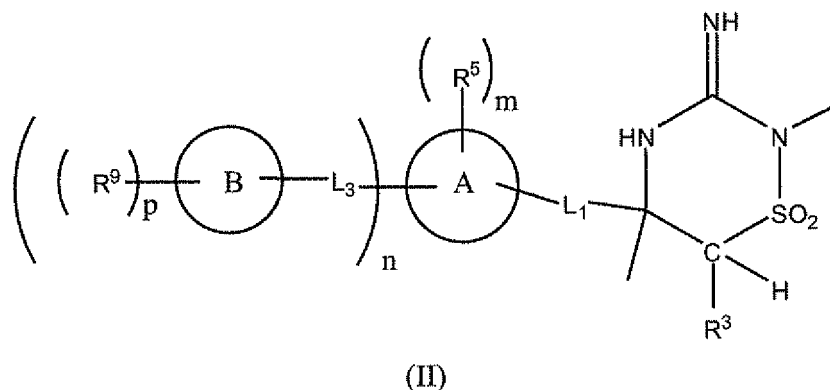
У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^3 вибраний з групи, що складається з H, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу і нижчого алкілового ефіру; і R^2 являє собою H.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): $-L_2-$ являє собою зв'язок і R^4 являє собою нижчий алкіл.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): $-L_2-$ являє собою зв'язок і R^4 являє собою метил.

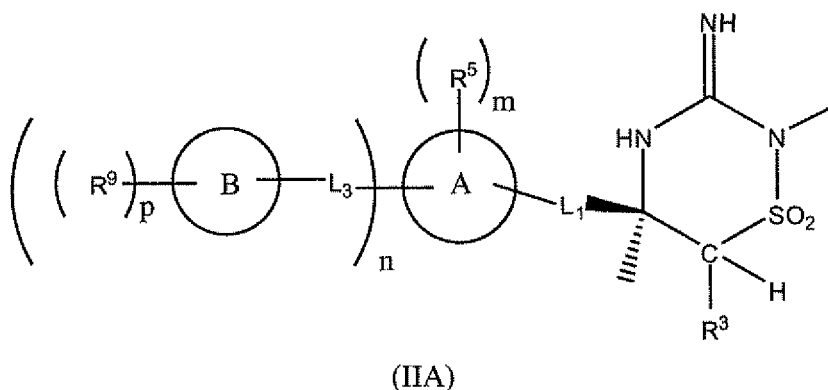
У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1) і (IA-2): R^1 являє собою нижчий алкіл, R^2 являє собою H, $-L_2-$ являє собою зв'язок і R^4 являє собою алкіл.

У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (II)



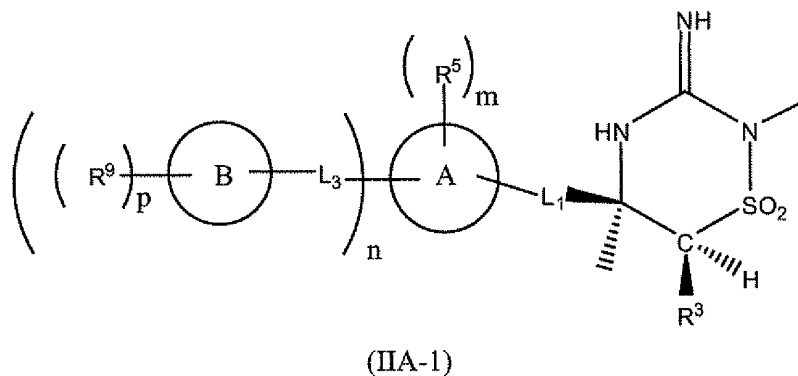
і включають їх таутомери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вказаних сполук, таутомерів і проліків, де R^3 , L_1 , L_2 , цикл A, цикл B, R^5 , R^9 , m, n і p, кожний, такі, як визначені в Формулі (I).

У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IIA)



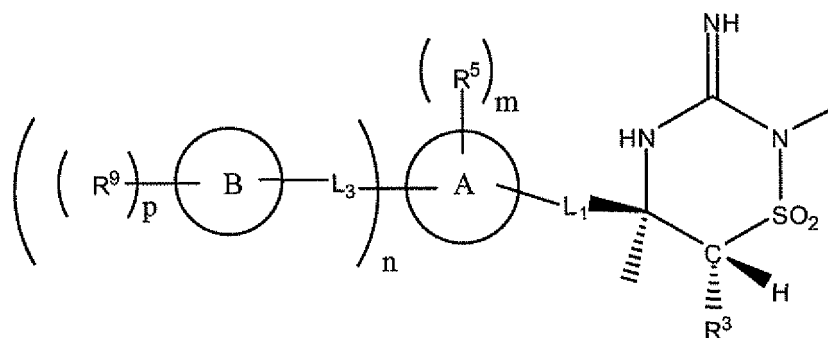
і включають їх таутомери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вищезгаданих сполук, таутомерів і проліків, де R^3 , L_1 , L_3 , цикл A, цикл B, R^5 , R^9 , m, n і p, кожний, такі, як визначені в Формулі (I).

У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IIA-1)



і включають їх таутмери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вищезгаданих сполук, таутмерів і проліків, де R^3 , L_1 , L_3 , цикл А, цикл В, R^5 , R^9 , m , n і p , кожний, такі, як визначені в Формулі (I),

5 У одному варіанті, сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IIA-2)



(IIA-2)

і включають їх таутмери і проліки, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вищезгаданих сполук, таутмерів і проліків, де R^3 , L_1 , L_3 , цикл А, цикл В, R^5 , R^9 , m , n і p , кожний, такі, як визначені в Формулі (I).

У одному варіанті, в кожній з формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): R^3 вибраний з групи, що складається з Н, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу.

У одному варіанті, в кожній з формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): R^3 вибраний з групи, що складається з Н, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу і нижчого алкілового ефіру.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): R^3 являє собою Н.

У одному варіанті, в кожній з формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу- і -алкенілу-.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу- і -алкенілу-;

- L_1 - являє собою двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу- і -галогеналкілу-.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою зв'язок або двовалентну нижчу алкільну частину.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою зв'язок, $-CH_2-$ або $-CH_2CH_2-$.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою зв'язок.

У одному варіанті, в кожній з формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою двовалентну нижчу алкільну частину.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою $-CH_2-$.

У одному варіанті, в кожній з Формул (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

- L_1 - являє собою $-CH_2CH_2-$.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 0 і m дорівнює 1 або вище.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1 або вище, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 0.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 0 або вище.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 0, 1, 2 або 3.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 0, 1 або 2.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 0 або 1.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 1.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 2.

5 У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): n дорівнює 1, p дорівнює 0 або вище, і m дорівнює 3.

У одному варіанті, в кожній з формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2): $-L_1$ - являє собою зв'язок або $-CH_2$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

10 цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тіазолілу, оксазолілу, імідазолілу, піразолілу, хіназолінілу, бензофуранілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотієнілу, нафтилу, хінолілу, ізохінолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

15 цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, тієнілу, тіазолілу, нафтилу, ізохінолінілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

20 кожний $-L_3$ - незалежно являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з $-NHC(O)$, $-C(O)NH$ -, $-NHS(O)_2$ -, $-S(O)_2NH$ -, $-O-CH_2$ -, $-CH_2-O$ -, $-NHCH_2$ -, $-CH_2NH$ - і $-CH(CF_3)NH$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

кожний $-L_3$ - незалежно являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з $-NHC(O)$ - і $-C(O)NH$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

25 n дорівнює 1 і $-L_3$ - являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з $-NHC(O)$ - і $-C(O)NH$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

n дорівнює 1 і $-L_3$ - являє собою зв'язок.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

30 n дорівнює 1 і $-L_3$ - являє собою двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з $-NHC(O)$ - і $-C(O)NH$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

n дорівнює 1 і $-L_3$ - являє собою $-C(O)NH$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

35 n дорівнює 1 і $-L_3$ - являє собою $-NHC(O)$ -.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

n дорівнює 1 або вище;

p дорівнює 0 або вище; і

40 кожний цикл В незалежно вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піразинілу, тієнілу, піразолілу, фуранілу, тіазолілу, піридазинілу, ізотіазолілу, ізоксазолілу, індолілу, піролопиримідинілу і піролопиримідинілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

n дорівнює 1 або вище;

p дорівнює 0 або вище; і

45 кожний цикл В незалежно вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, тіазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, індолілу, піролопиримідинілу і піролопиримідинілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

50 m дорівнює 1 або вище і кожна група R^5 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, циклоалкілу, гетероарили і гетероциклоалкілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

55 m дорівнює 1 або вище і кожна група R^5 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклоалкілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

т дорівнює 1 або вище і кожна група R^5 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклопропілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

5 т дорівнює 0 або вище, п дорівнює 1 або вище, р дорівнює 1 або вище, і кожна група R^9 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OSF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, арилу, арилалкілу-, циклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу- і гетероциклоалкілу.

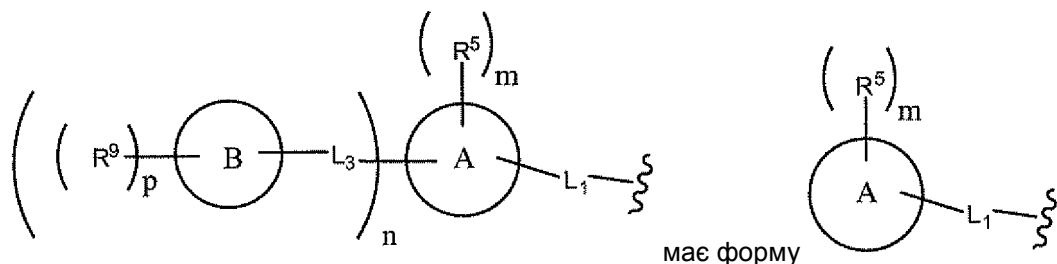
10 У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

т дорівнює 0 або вище, п дорівнює 1 або вище, р дорівнює 1 або вище, і кожна група R^9 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, феноїлу, бензилу і циклоалкілу.

15 У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

т дорівнює 0 або вище, п дорівнює 1 або вище, р дорівнює 1 або вище, і кожна група R^9 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, феноїлу, бензилу і циклопропілу.

20 У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2), п дорівнює 0 і частина:

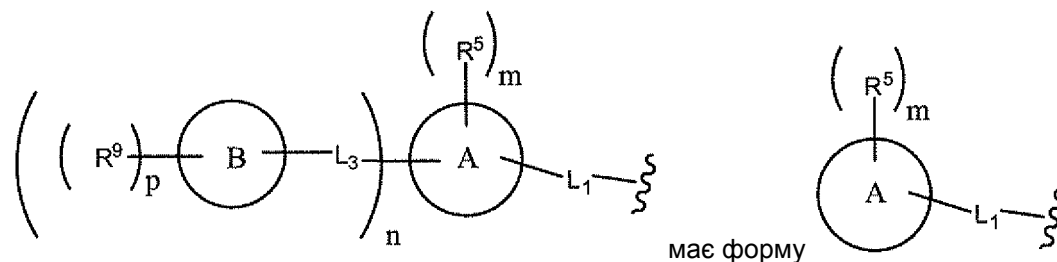


25 У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

п дорівнює 0;

т дорівнює 1 або вище;

частина:



30

$-\text{L}_1-$ являє собою зв'язок, $-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

цикл А вибраний з групи, що складається з феноїлу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тiazолілу, оксазолілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу; і

35

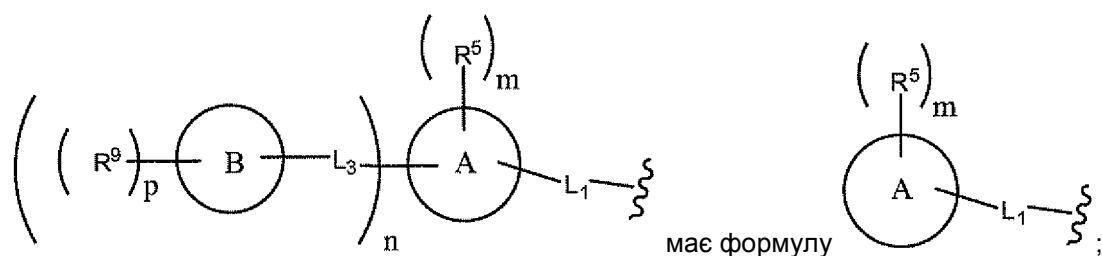
кожна група R^5 незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклоалкілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

40

п дорівнює 0;

частина:



$-L_1-$ являє собою зв'язок, $-\text{CH}_2-$ або $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тiazолілу, оксазолілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу;

m дорівнює 0 або вище; і

кожна група R^5 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклопропілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тiazолілу, оксазолілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу;

m дорівнює 0 або вище;

кожна група R^5 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклоалкілу;

n дорівнює 1;

$-L_3-$ являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з $-\text{NHC}(\text{O})-$ і $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$;

цикл В вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тiazолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, індолілу, піролопіридилу і піролопіримідинілу;

p дорівнює 0 або вище; і

кожна група R^9 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, фенілу, бензилу і циклоалкілу.

У одному варіанті, в кожній з Формул (I), (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2):

$-L_1-$ являє собою зв'язок;

цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тiazолілу, оксазолілу, імідазолілу, піразолілу, хіназолінілу, бензофуранілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотієнілу, нафтилу, хінолілу, ізохінолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу.

m дорівнює 0 або вище;

кожна група R^5 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклопропілу;

n дорівнює 1;

$-L_3-$ являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з $-\text{NHC}(\text{O})$, $-\text{C}(\text{O})\text{NH}-$, $-\text{NHS}(\text{O})_2-$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{NH}-$, $-\text{O}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2-\text{O}$, $-\text{NHCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{NH}-$ і $-\text{CH}(\text{CF}_3)\text{NH}-$;

цикл В вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піримідинілу, оксазолілу, ізоксазолілу, піразинілу, тієнілу, піразолілу, фуранілу, тiazолілу, піридазинілу, ізотіазолілу, індолілу, піролопіридинілу і піролопіримідинілу;

p дорівнює 0 або вище; і

кожна група R^9 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-\text{CN}$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OSF}_5$, $-\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{NR}^8\text{C}(\text{O})\text{OR}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{S}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^7$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^8)_2$, $-\text{OR}^7$, $-\text{SR}^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, арилу, арилалкілу-, циклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу- і гетероциклоалкілу. У одному такому варіанті, m і p дорівнюють, кожний, незалежно 0, 1, 2 або 3 аж до максимального числа заміщуваних атомів водню.

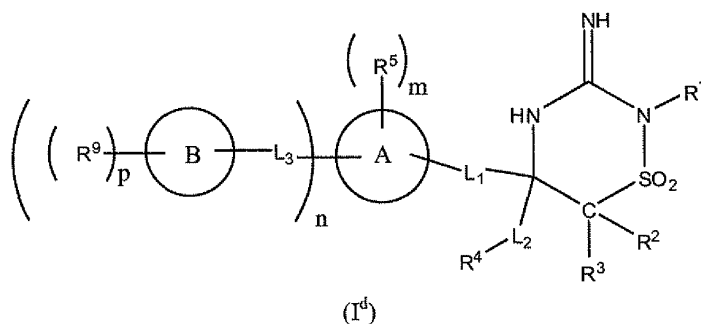
У одному такому варіанті, кожна група R^5 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, яка складається з галогену.

У одному такому варіанті, кожна група R^9 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу, галогензаміщеного гетероалкілу, галогену, -О-алкілу, -О-алкіл-ОН, -О-дейтероалкілу, -О-гетероалкілу, -О-гетероалкіларилу, -О-галогеналкілу, гетероарилу, алкілзаміщеного гетероарилу, циклоалкілу, -

О-алкілциклоалкілу, -О-циклоалкілу, ОН, гетероциклоалкілу, галогензаміщеного гетероарилу, CN, -S(F)₅, -S-алкілу і -S(O)₂алкілу.

У іншому варіанті, даний винахід охоплює дейтерати сполук за даним винаходом, або їх таутомерів, або фармацевтично прийнятних солей вказаних дейтерованих сполук або таутомерів за даним винаходом. Конкретні, необмежувальні приклади дейтерованих сполук за даним винаходом описані і ілюстровані в даному контексті і включають дейтеровані сполуки Формул (I^d), (II^d) і (III^d). Фахівцям в даній галузі техніки очевидно, що, крім представлених необмежувальних прикладів, і інші наявні атоми водню можуть бути дейтеровані аналогічним способом, як описано нижче в даному контексті. Потрібно вважати, що і такі дейтеровані сполуки належать до числа сполук за даним винаходом. Одержану сполуку іменують в даному контексті "дейтерованою" сполукою за даним винаходом або, альтернативно, "дейтератом(ами)" сполук за даним винаходом. Сполуки за даним винаходом можуть бути дейтеровані способом, відомим фахівцям середньої кваліфікації в даній галузі, наприклад способом, розкритим в даному описі.

Таким чином, в одному необмежувальному варіанті, дейтеровані сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (I^d):



де:

один або декілька атомів водню, присутніх в R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 (якщо присутні) і/або R^9 (якщо присутній), або один або декілька з доступних атомів водню, присутніх на циклі А або циклі В (якщо присутній) замінені дейтерієм; і

кожна із змінних, що залишилися, така, як визначена в Формулі (I) або описана в будь-якому з варіантів, представлених в даному описі, наприклад, сполук формул (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2) і їх різних варіантів, і всі ці дейтеровані сполуки також не виходять за рамки обсягу сполук Формули (I^d).

Наприклад, в одному необмежувальному варіанті, в Формулі (I^d), R^1 являє собою -CD₃ і кожна із змінних R^2 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , -L₁-, -L₂-, -L₃-, циклу А, циклу В, m, n і p має такі значення, як визначені в Формулі (I) або в будь-якій з (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) або (IIA-2), або різних варіантах, описаних в даному контексті.

Як інший приклад, в іншому необмежувальному варіанті, в Формулі (I^d), R^2 являє собою D і кожна із змінних R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^9 , -L₁-, -L₂-, -L₃-, циклу А, циклу В, m, n і p має такі значення, як визначені в Формулі (I) або в будь-якій одній з (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) або (IIA-2), або різних варіантах, представлених в даному описі.

Як інший приклад, в іншому необмежувальному варіанті, в Формулі (I^d), R^3 являє собою D і кожна із змінних R^1 , R^2 , R^4 , R^5 , R^9 , -L₁-, -L₂-, -L₃-, циклу А, циклу В, m, n і p має такі значення, як визначені в Формулі (I) або в будь-якій одній з (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) або (IIA-2), або різних варіантах, представлених в даному описі.

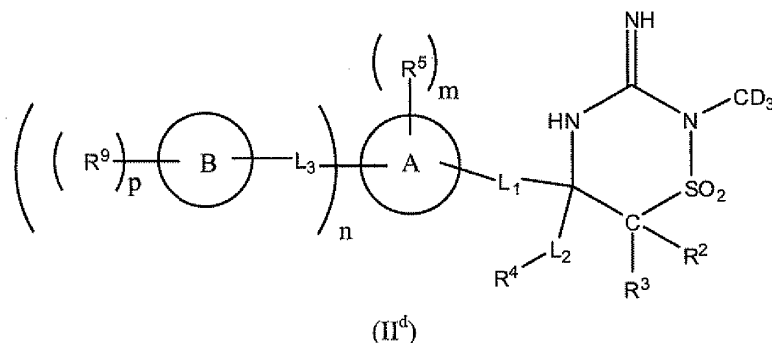
Як інший приклад, в іншому необмежувальному варіанті, в Формулі (I^d), R^4 являє собою частково або повністю дейтерований нижчий алкіл і кожна із змінних R^1 , R^2 , R^3 , R^5 , R^9 , -L₁-, -L₂-, -L₃-, циклу А, циклу В, m, n і p має такі значення, як визначені в Формулі (I) або в будь-якій одній з (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) або (IIA-2), або різних варіантах, представлених в даному описі.

Як інший приклад, в іншому необмежувальному варіанті, в Формулі (I^d), R^5 являє собою D і кожна із змінних R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^9 , -L₁-, -L₂-, -L₃-, циклу А, циклу В, m, n і p має такі значення, як

визначені в Формулі (I) або в будь-якій одній з (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) або (IIA-2), або різних варіантах, представлених в даному описі.

Як інший приклад, в іншому необмежувальному варіанті, в Формулі (I^d), R⁹ являє собою D і кожна із змінних R¹, R², R³, R⁴, R⁵, -L₁, -L₂, -L₃, циклу A, циклу B, m, n і p має такі значення, як визначені в Формулі (I) або в будь-якій одній з (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) або (IIA-2), або різних варіантах, представлених в даному описі.

Як додаткова ілюстрація, в іншому необмежувальному варіанті, дейтеровані сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (II^d):

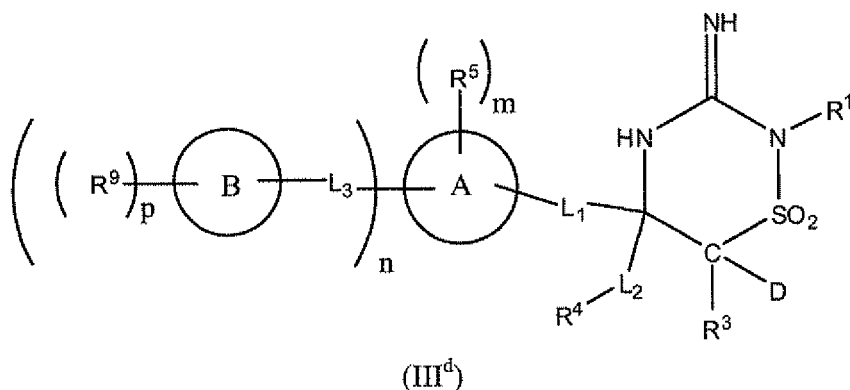


де:

частина -CD₃ являє собою дейтеровану форму частини -CH₃; і

кожна із змінних, що залишилися, така, як визначена в Формулі (I) або описана в будь-якому з варіантів, представлених в даному описі, наприклад, сполук формул (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2) і їх різних варіантів, і всі ці дейтеровані сполуки також не виходять за рамки обсягу сполук Формули (II^d).

Як додаткова ілюстрація, в іншому необмежувальному варіанті, дейтеровані сполуки за даним винаходом мають структурну Формулу (III^d):

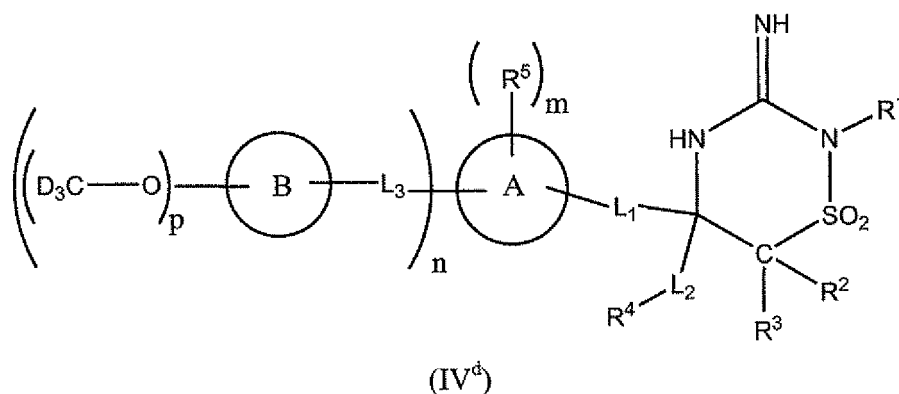


де:

частина -D являє собою дейтеровану форму водню; і

кожна із змінних, що залишилися, така, як визначена в Формулі (I) або описана в будь-якому з варіантів, представлених в даному описі, наприклад, сполук формул (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2) і їх різних варіантів, і всі ці дейтеровані сполуки також не виходять за рамки обсягу сполук Формули (III^d). У одному варіанті, в Формулі (III^d), R³ являє собою D.

Як додаткова ілюстрація, в іншому необмежувальному варіанті, дейтеровані сполуки за даним винаходом мають структурну формулу (IV^d):



де:

частина -D являє собою дейтеровану форму водню; і

кожна із змінних, що залишилися, така, як визначена в Формулі (I) або описана в будь-якому з варіантів, представлених в даному описі, наприклад, сполук формул (IA), (IA-1), (IA-2), (II), (IIA), (IIA-1) і (IIA-2) і їх різних варіантів, і всі ці дейтеровані сполуки також не виходять за рамки обсягу сполук (IV^d).

У іншому варіанті, даний винахід охоплює стереоізомер або рацемічну суміш сполуки за даним винаходом, або її таутомер, або фармацевтично прийнятну сіль вказаної сполуки або вказану таутомеру. Потрібно мати на увазі, що, оскільки даний винахід охоплює всі стереоізомери і рацемічні суміші сполук за даним винаходом, то і стереоконфігурація, представлена в структурних формулах і в прикладах, також як передбачають, знаходиться в межах обсягу даного винаходу.

У іншому варіанті, від 1 до 3 вуглецевих атомів сполук за даним винаходом можуть бути замінені 1-3 атомами кремнію, за умови, що всі вимоги додержання валентності задоволені.

У іншому варіанті, сполуки за даним винаходом являють собою, кожна, сполуку, представлену в нижченаведених таблицях, і мають структуру, яка вказана у відповідному прикладі в нижченаведеному розділі "Приклади одержання".

Даний винахід включає таутомери і стереоізомери кожної із сполук за даним винаходом, представлені нижченаведеним прикладом одержання, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вказаних сполук, вказаних стереоізомерів і/або вказаних таутомерів. Такі таутомери і стереоізомери кожної із сполук-прикладів, і фармацевтично прийнятні солі і сольвати вказаних сполук, вказаних стереоізомерів і/або вказаних таутомерів, кожне, являють собою додаткові варіанти (здійснення) даного винаходу.

У іншому варіанті, винахід пропонує композицію, яка містить щонайменше одну сполуку за даним винаходом, або її таутомер або стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, і придатний носій або розріджувач.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше одну сполуку за даним винаходом, або її таутомер або стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше один сольват сполуки за даним винаходом, або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки або вказаного таутомеру, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше одну фармацевтично прийнятну сіль сполуки за даним винаходом, або її таутомер або стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки, вказаний стереоізомер або вказаний таутомер, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше один таутомер сполуки за даним винаходом, або її таутомер або стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить щонайменше одну сполуку за даним винаходом, або її таутомер або стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або

вказаного таутомеру, разом з щонайменше одним додатковим терапевтичним засобом, і фармацевтично прийнятний носій або розріджувач.

Необмежувальні приклади додаткових терапевтичних засобів для використання в комбінації зі сполуками за даним винаходом включають лікарські засоби, вибрані з групи, що складається з: (а) лікарських засобів, використовуваних для лікування хвороби Альцгеймера, і/або лікарських засобів, використовуваних для лікування одного або декількох симптомів хвороби Альцгеймера, (b) лікарських засобів, використовуваних для інгібування синтезу Аβ, і (c) лікарських засобів, використовуваних для лікування нейродегенеративних захворювань.

Додаткові необмежувальні приклади додаткових терапевтичних засобів для використання в комбінації зі сполуками за даним винаходом включають лікарські засоби, використовувані для лікування, профілактики, уповільнення виникнення, полегшення протікання будь-якої патології, пов'язаної з Аβ, і/або симптому патології. Необмежувальні приклади патологій, пов'язаних з Аβ, включають: хворобу Альцгеймера, синдром Дауна, хворобу Паркінсона, втрату пам'яті, втрату пам'яті, пов'язану з хворобою Альцгеймера, втрату пам'яті, пов'язану з хворобою Паркінсона, симптоми дефіциту уваги, симптоми дефіциту уваги, пов'язані з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або синдромом Дауна, деменцію, раптовий удар [інсульт], мікрогліоз і запалення головного мозку, пресенільну деменцію, сенільну [старечу] деменцію, деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або синдромом Дауна, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальну дегенерацію, нейродегенерацію, порушення нюху, порушення нюху, пов'язане з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або синдромом Дауна, β-амілоїдну ангіопатію, амілоїдну церебральну ангіопатію, спадковий внутрішньомозковий крововилив, помірний когнітивний розлад (MCI), глаукому, амілоїдоз, діабет II типу, ускладнення гемодіалізу (через β₂-мікроглобуліни і ускладнення, виникаючі в зв'язку з ними у пацієнтів при гемодіалізі), свербіць, бичачий губчастий енцефаліт, черепно-мозкову травму (TBI) і хворобу Крейтцфельда-Якоба, при яких вводять вказаному пацієнту щонайменше одну сполуку за даним винаходом, або її таутомер або ізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки або вказаного таутомеру, в кількості, ефективній для інгібування вказаної патології або патологій.

У варіантах винаходу, що включають щонайменше один додатковий терапевтичний засіб, додаткові необмежувальні приклади додаткових терапевтичних засобів для використання в комбінації зі сполуками за даним винаходом включають: мускаринові антагоністи (наприклад, m₁ агоністи (такі як ацетилхолін, оксотреморин, карбахол або McNa343) або m₂ антагоністи (такі як атропін, дицикловерин, толтеродин, оксибутинін, іпратропій, метоктрамін, трипітамін або галамін)); інгібітори холінестерази (наприклад, інгібітори ацетил- і/або бутирилхолінестерази, такі як донепезил (Aricept®), галантамін (Razadyne®), і ривастигімін (Exelon®)); антагоністи рецептора N-метил-D-аспартату (наприклад, Namenda® (мемантин HCl, доступний від Forrest Pharmaceuticals, Inc.)); комбінації інгібіторів холінестерази і антагоністів рецептора N-метил-D-аспартату; модулятори гамма-секретази; інгібітори гамма-секретази; нестероїдні протизапальні засоби; протизапальні засоби, які можуть знижувати нейрозапалення; антиамілоїдні антитіла (такі як бапінейземаб, Wyeth/Elan); вітамін E; агоністи нікотинного ацетилхолінорецептора; зворотні агоністи рецептора CB1 або антагоністи рецептора CB1; антибіотики; стимулятори секреції гормону росту; антагоністи H3 гістаміну; агоністи AMPA; інгібітори PDE4; зворотні агоністи GABA_A; інгібітори агрегації амілоїду; інгібітори глікогенсинтази кінази бета; промотори активності альфа-секретази; інгібітори PDE-10; інгібітори тау-кінази (наприклад, інгібітори GSK3beta, інгібітори cdk5 або інгібітори ERK); інгібітори агрегації тау-білка (наприклад, Rember®); інгібітори RAGE (наприклад, TTP 488 (PF-4494700)); вакцину проти Аβ; ліганди APP; засоби, які позитивно регулюють інсулін, засоби, що знижують холестерин, такі як інгібітори HMG-CoA редуктази (наприклад, статини, такі як аторвастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин) і/або інгібітори абсорбції холестерину (такі як езетиміб) або комбінації інгібіторів HMG-CoA редуктази і інгібіторів абсорбції холестерину (такі як, наприклад, Віторин®); фібрати (такі як, наприклад, клофібрат, клофібрид, етофібрат і алюмінію клофібрат); комбінації фібратів і засобів, що знижують холестерин, і/або інгібіторів абсорбції холестерину; агоністи нікотинного рецептора; ніацин; комбінації ніацину і інгібіторів абсорбції холестерину і/або засобів, що знижують холестерин (наприклад, Simcor® (ніацин/симвастатин, доступний від Abbott Laboratories, Inc.)); агоністи LXR; імітатори LRP; антагоністи рецептора H3; інгібітори гістондеацетилази; інгібітори hsp90; агоністи 5-HT₄ (наприклад, PRX-03140 (EPIX Pharmaceuticals)); антагоністи рецептора 5-HT₆; модулятори або антагоністи рецептора mGluR1; модулятори або антагоністи рецептора mGluR5; антагоністи mGluR2/3; антагоністи рецептора EP2 простагландину; інгібітори PAI-1; засоби, які можуть індукувати відтік Аβета, такі як гелзолін; метал-білок атенуююча [ослаблююча] сполука

(наприклад, PBT2); модулятори GPR3 і антигістаміни, такі як димеболін (наприклад, Dimebon®, Pfizer).

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом і ефективну кількість одного або декількох інгібіторів холінергастери (наприклад, інгібіторів ацетил- і/або бутирилхолінергастери), і фармацевтично прийнятний носій.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує фармацевтичну композицію, яка містить ефективну кількість однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом і ефективну кількість одного або декількох мускаринових агоністів або антагоністів (наприклад, m_1 агоністи або m_2 антагоністи), і фармацевтично прийнятний носій.

У одному варіанті, даний винахід пропонує комбінації, які містять ефективну (тобто терапевтично ефективну) кількість однієї або декількох сполук за даним винаходом в комбінації з ефективною (тобто терапевтично ефективною) кількістю однієї або декількох сполук, вибраних з групи, що складається з інгібіторів холінергастери (таких як, наприклад, (\pm)-2,3-дигідро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]метил]-1H-інден-1-ону гідрохлорид, тобто донепезилу гідрохлорид, доступний у вигляді Aricept® бренду донепезилу гідрохлориду), інгібіторів рецептора N-метил-D-аспартату (таких як, наприклад, Namenda® (мемантин HCl)); антиамілоїдних антитіл (таких як бапінейзумаб, Wyeth/Elan), інгібіторів гамма-секретази, модуляторів гамма-секретази і інгібіторів бета-секретази, виключаючи сполуки за даним винаходом.

У одному варіанті, даний винахід пропонує комбінації, які містять ефективну (тобто терапевтично ефективну) кількість однієї або декількох сполук за даним винаходом в комбінації з ефективною (тобто терапевтично ефективною) кількістю однієї або декількох сполук, вибраних з групи, що складається з інгібіторів холінергастери (таких як, наприклад, (\pm)-2,3-дигідро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенілметил)-4-піперидиніл]метил]-1H-інден-1-ону гідрохлорид, тобто донепезилу гідрохлорид, доступний у вигляді Aricept® бренду донепезилу гідрохлориду), інгібіторів рецептора N-метил-D-аспартату (таких як, наприклад, Namenda® (мемантин HCl)).

У одному варіанті, даний винахід пропонує комбінації, які містять ефективну (тобто терапевтично ефективну) кількість однієї або декількох сполук за даним винаходом в комбінації з ефективною (тобто терапевтично ефективною) кількістю одного або декількох інгібіторів гамма-секретази.

У одному варіанті, даний винахід пропонує комбінації, які містять ефективну (тобто терапевтично ефективну) кількість однієї або декількох сполук за даним винаходом в комбінації з ефективною (тобто терапевтично ефективною) кількістю одного або декількох модуляторів гамма-секретази.

У одному варіанті, даний винахід пропонує комбінації, які містять ефективну (тобто терапевтично ефективну) кількість однієї або декількох сполук за даним винаходом, або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів, в комбінації з ефективною (тобто терапевтично ефективною) кількістю одного або декількох інгібіторів гамма-секретази і в додатковій комбінації з одним або декількома модуляторами гамма-секретази.

У іншому варіанті, винахід пропонує сполуку за даним винаходом, або її таутомер або стереоізомер, або фармацевтично прийнятну сіль або сольват вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, в чистій формі, у виділеній формі і/або у виділеній і чистій формі.

Проліки сполук за даним винаходом, або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів і/або вказаних таутомерів, як передбачають, також не виходять за рамки обсягу даного винаходу і описані більш детально нижче.

Передбачається також, що дейтерати сполук за даним винаходом, або таутомери або стереоізомери вказаних дейтератів, або фармацевтично прийнятні солі або сольвати вказаних дейтератів, вказаних стереоізомерів і/або вказаних таутомерів, не виходять за рамки обсягу даного винаходу і вони описані більш детально вище.

У іншому варіанті, винахід пропонує спосіб одержання фармацевтичної композиції, який включає стадію змішування щонайменше однієї сполуки за даним винаходом, або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, і фармацевтично прийнятного носія або розріджувача.

У іншому варіанті, винахід пропонує спосіб інгібування β -секретази, який включає піддавання популяції клітин, експресуючих β -секретазу, впливу щонайменше однієї сполуки за

стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, в кількості, ефективній для інгібування утворення вказаних фібрил Аβ.

У іншому варіанті, винахід пропонує спосіб лікування, профілактики і/або затримки виникнення β-амілоїдної патології (Аβ патологія) і/або одного або декількох симптомів вказаної патології, який включає введення щонайменше однієї сполуки за даним винаходом, або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, пацієнту, потребуючому такого лікування, в кількості, ефективній для лікування вказаної патології.

У іншому варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування, профілактики і/або уповільнення виникнення однієї або декількох патологій, пов'язаних з Аβ, і/або одного або декількох симптомів однієї або декількох патологій, пов'язаних з Аβ. Необмежувальні приклади патологій, пов'язаних з Аβ, включають: хворобу Альцгеймера, синдром Дауна, хворобу Паркінсона, втрату пам'яті, втрату пам'яті, пов'язану з хворобою Альцгеймера, втрату пам'яті, пов'язану з хворобою Паркінсона, симптоми дефіциту уваги, симптоми дефіциту уваги, пов'язані з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або синдромом Дауна, деменцію, раптовий удар [інсульт], мікрогліоз і запалення головного мозку, пресенільну деменцію, сенільну [старечу] деменцію, деменцію, пов'язану з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або синдромом Дауна, прогресуючий супрануклеарний параліч, кортикобазальну дегенерацію, нейродегенерацію, порушення нюху, порушення нюху, пов'язане з хворобою Альцгеймера, хворобою Паркінсона і/або синдромом Дауна, β-амілоїдну ангіопатію, амілоїдну церебральну ангіопатію, спадковий внутрішньомозковий крововилив, помірний когнітивний розлад (MCI), глаукому, амілоїдоз, діабет II типу, асоційований з діабетом амілоїдоз, ускладнення гемодіалізу (через β₂-мікроглобуліни і ускладнення, виникаючі в зв'язку з ними у пацієнтів при гемодіалізі), свербіць, бичачий губчастий енцефаліт, черепно-мозкову травму (TBI) і хворобу Крейтцфельда-Якоба. Спосіб включає введення вказаному пацієнту щонайменше однієї сполуки за даним винаходом, або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, в кількості, ефективній для інгібування вказаної патології або патологій.

У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування одного або декількох нейродегенеративних захворювань, який включає введення ефективної (тобто терапевтично ефективної) кількості однієї або декількох сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинокі або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, використовуваними для лікування одного або декількох нейродегенеративних захворювань, пацієнту, потребуючому такого лікування.

У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб інгібування відкладення амілоїдного білка (наприклад, амілоїдного бета-білка) в, на або поблизу неврологічної тканини (наприклад, головного мозку), який включає введення ефективної (тобто терапевтично ефективної) кількості однієї або декількох сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинокі або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, використовуваними для лікування одного або декількох нейродегенеративних захворювань, пацієнту, потребуючому такого лікування.

У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування хвороби Альцгеймера, який включає введення ефективної (тобто терапевтично ефективної) кількості однієї або декількох сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинокі або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, використовуваними для лікування хвороби Альцгеймера, пацієнту, потребуючому такого лікування.

У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування синдрому Дауна, який включає введення ефективної (тобто терапевтично ефективної) кількості однієї або декількох сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинокі або необов'язково в комбінації з ефективною (наприклад, терапевтично ефективною) кількістю одного або декількох додаткових активних засобів, використовуваних для лікування синдрому Дауна, пацієнту, потребуючому такого лікування.

У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування помірного когнітивного розладу, який включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за

даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування помірного когнітивного розладу, пацієнту, потребує такому

5

лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування глаукоми, який включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або

10

необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування глаукоми, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування амілоїдної церебральної ангіопатії, який включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично

15

прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування амілоїдної церебральної ангіопатії, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування раптового удару [інсульту], який

20

включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування інсульту, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування деменції, який включає

25

введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування деменції, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування мікрогліозу, який включає

30

введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування мікрогліозу, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування запалення головного мозку, який

35

включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування запалення головного мозку, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування черепно-мозкової травми, який

40

включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування черепно-мозкової травми, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, даний винахід пропонує спосіб лікування втрати функції нюху, який

45

включає введення ефективної кількості однієї або декількох (наприклад, однієї) сполук за даним винаходом (або їх таутомерів або стереоізомерів, або фармацевтично прийнятних солей або сольватів вказаних сполук, вказаних стереоізомерів або вказаних таутомерів), поодинці або необов'язково в комбінації з одним або декількома додатковими активними засобами, використовуваними для лікування втрати функції нюху, пацієнту, потребує такому лікування. У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або

50

більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох інгібіторів холінергастери (таких як, наприклад, (±)-2,3-дигідро-5,6-диметокси-2-[[1-(фенілметил)-4-

55

60

піперидиніл]метил]-1H-інден-1-ону гідрохлорид, тобто донепезилу гідрохлорид, доступний у вигляді Aricert® бренда донепезилу гідрохлориду).

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з групи, що складається з інгібіторів Аβ антитіл, інгібіторів гамма-секретази, модуляторів гамма-секретази і інгібіторів бета-секретази, виключаючи сполуку за даним винаходом.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів являють собою Exelon (ривастигмін).

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з Cognex (такрин).

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з інгібітору тау-кінази (наприклад, інгібітор GSK3бета, інгібітор cdk5, інгібітор ERK).

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з вакцини анти-Аβ.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з ліганду APP.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох засобів, які позитивно регулюють інсуліндеградуючий фермент і/або неприялін.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох засобів, що знижують холестерин. Необмежувальні приклади вищезгаданих засобів, що знижують холестерин, включають: статини, такі як аторвастатин, флувастатин, ловастатин, мевастатин, пітавастатин, правастатин, розувастатин, симвастатин, і інгібітори абсорбції холестерину, такі як езетиміб і поживні речовини рослинного походження.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох фібрів. Необмежувальні приклади вищезгаданих фібрів включають клофібрат, клофібрид, етофібрат і алюмінію клофібрат.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох агоністів LXR.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох імітаторів LRP.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох антагоністів рецептора 5-HT₆.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох агоністів нікотинінових рецепторів.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох антагоністів рецептора H₃.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох інгібіторів гістондеацетилази.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох інгібіторів hsp90.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох агоністів m₁ мускаринових рецепторів.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох антагоністів рецептора 5-HT₆ і позитивних алостеричних модуляторів або агоністів mGluR1 і mGluR5.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох антагоністів mGluR2/3.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох протизапальних засобів, які можуть знизити нейрозапалення.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або 5 більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох антагоністів рецептора EP2 простагландину.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох інгібіторів PAI-1.

У одному варіанті, в кожному з вищеперелічених способів лікування, вказані один або 10 більше число додаткових терапевтичних засобів вибрані з одного або декількох засобів, які можуть індукувати відтік Аβ. Необмежувальним прикладом засобу, який може індукувати відтік Аβ, є гелзолін.

У одному варіанті, даний винахід пропонує набір, що містить, в окремих контейнерах, в 15 окремій упаковці, фармацевтичні композиції для використання в комбінації, в якому один контейнер містить ефективну кількість сполуки за даним винаходом (або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру) в фармацевтично прийнятному носії, і, необов'язково, інший контейнер (тобто другий контейнер) містить ефективну кількість іншого фармацевтично 20 активного інгредієнта (описаного нижче), причому об'єднані кількості сполуки за даним винаходом і іншого фармацевтично активного інгредієнта є ефективними для: (а) лікування хвороби Альцгеймера, або (b) інгібування відкладення амілоїдного білка (наприклад, бета-амілоїдного білка) в, на або поблизу неврологічної тканини (наприклад, головного мозку), або (c) лікування нейродегенеративних захворювань, або (d) інгібування BACE.

У своїх різних варіантах, даний винахід пропонує будь-який один зі способів, розкритих вище 25 або нижче, де сполука(и) за даним винаходом являє собою сполуку або сполуки, вибрані з групи, що складається з типових сполук за даним винаходом, описаних нижче.

У своїх різних варіантах, даний винахід пропонує будь-яку одну з фармацевтичних композицій, розкритих вище або нижче, де сполука(и) за даним винаходом являє собою сполуку 30 або сполуки, вибрані з групи, що складається з типових сполук за даним винаходом, описаних нижче.

Інші варіанти цього винаходу стосуються будь-якого одного з варіантів його здійснення, наведених вище або нижче, які стосуються сполук за даним винаходом, або застосування сполук за даним винаходом (наприклад, варіанти, що стосуються способів лікування, 35 фармацевтичних композицій і наборів).

У іншому варіанті, даний винахід передбачає застосування сполуки за даним винаходом, або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру, для одержання лікарського засобу 40 для використання для лікування, уповільнення виникнення і/або профілактики однієї або декількох патологій, пов'язаних з Аβ, і/або для лікування, уповільнення виникнення і/або профілактики одного або декількох симптомів однієї або більшого числа патологій, пов'язаних з Аβ.

ВИЗНАЧЕННЯ

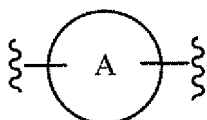
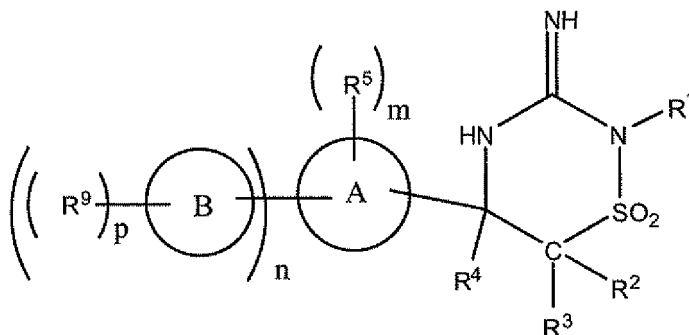
Терміни, використовувані в даному контексті, мають своє звичайне значення і значення 45 таких термінів є незалежним у кожному випадку його появи. Незважаючи на це і за винятком тих випадків, де обумовлено інакше, нижченаведені визначення використовують по всьому опису і формулі винаходу. Хімічні назви, загальноприйняті назви і хімічні структури можуть використовуватися взаємозамінно для опису однієї і тієї ж структури. Ці визначення використовують незалежно від того, чи використовується цей термін, як такий або в комбінації з 50 іншими термінами, якщо не обумовлено інакше. Звідси визначення "алкіл" стосується "алкілу", а також "алкільної" частини "гідроксіалкілу", "галогеналкілу", "арилалкілу-, алкіларилу-, алкокси" і т. д.

Повинно бути очевидно, що в різних варіантах здійснення винаходу, розкритих в даному описі, будь-яка змінна, не визначена конкретно в контексті варіанта, має значення, визначене в 55 Формулі (I). Передбачається, що будь-який вуглець, а також гетероатом з ненасиченими валентностями, представлений в тексті, схемах, прикладах і таблицях в даному описі, має достатнє число атомів водню для насичення валентностей.

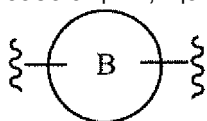
Відповідно до опису, "сполуки-приклади за даним винаходом" (або "сполуки прикладів" або "приклади") включають, в збірному значенні або по окремості, кожен із сполук, визначену номером прикладу в розділі "Приклади одержання".

Відповідно до опису, змінні, такі як R^1 , R^2 , R^3 і R^4 , можуть бути незаміщеними або заміщеними однією або декількома групами R^5 . Повинно бути очевидно, що верхня межа числа замісників (що згадуються у виразі "один або декілька замісників") дорівнює наявному числу атомів водню на релевантній частині (R^1 , R^2 , R^3 або R^4), які доступні для заміщення замісником, яке приведе до утворення хімічно стабільної частини.

Відповідно до опису, одна або більше число змінних $-L_1-$, $-L_2-$ і $-L_3-$ загальних формул необов'язково незалежно являють собою зв'язок. Потрібно мати на увазі, що в тих випадках, коли така змінна являє собою зв'язок, частини, які показані зв'язаними за допомогою цієї змінної, безпосередньо зв'язані ковалентним зв'язком. Так, як необмежувальна ілюстрація, сполука формули (I), де $-L_1-$, $-L_2-$ і $-L_3-$, кожна, являють собою зв'язок, може бути показана у вигляді:



Частина , яка може бути необов'язково заміщеною, як розкрито в даному описі, являє собою цикл, що іменується в даному контексті "циклом А."



Частина , яка може бути необов'язково заміщеною, як розкрито в даному описі, являє собою цикл, що іменується в даному контексті "циклом В."

"Щонайменше один" означає один або більше ніж один, наприклад 1, 2 або 3 або в іншому прикладі 1 або 2, або в іншому прикладі 1.

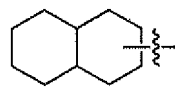
У різних формулах сполук за даним винаходом, наприклад в Формулі (I), m , n і p являють собою, кожний, незалежно вибрані цілі числа, де:

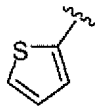
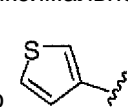
m дорівнює 0 або вище;

n дорівнює 0 або вище; і

p дорівнює 0 або вище,

де максимальне значення суми m і n дорівнює максимальному числу наявних заміщуваних атомів водню на циклі А, і де максимальне значення p дорівнює максимальному числу наявних заміщуваних атомів водню на циклі В. За виключенням сольових форм, вираз "максимальне число наявних заміщуваних атомів водню" стосується максимального числа, яке може привести до утворення нейтральної молекули.

Як необмежувальна ілюстрація, коли цикл А являє собою групу , максимальне

значення суми m і n дорівнює 17. Коли цикл А являє собою групу  або , максимальне значення суми m і n дорівнює 3.

У сполуках за даним винаходом, наприклад в Формулі (I), кожний з циклу А і циклу В (якщо присутні) вибраний з групи, що складається з моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної, моноциклічної циклоалکیلної, моноциклічної циклоалкенільної, моноциклічної гетероциклоалکیلної, моноциклічної гетероциклоалкенільної і поліциклічної групи, кожна з яких може бути незаміщеною або необов'язково додатково заміщеною, як показано в Формулі (I).

Відповідно до використання в даному описі, термін "моноциклічний арил" стосується фенілу.

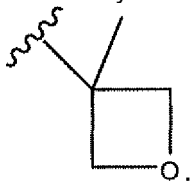
Відповідно до використання в даному описі, термін "моноциклічний гетероарил" стосується 4-7-членної моноциклічної гетероарильної групи, що містить від 1 до 4 гетероатомів в циклі, при цьому ці вказані гетероатоми циклу незалежно вибрані з групи, що складається з N, O і S і їх оксидів. Точкою приєднання до вихідної частини може бути будь-який доступний вуглець циклу або гетероатом циклу. Необмежувальні приклади моноциклічних гетероарильних частин включають піридил, піразиніл, фураніл, тієніл, піримідиніл, піридазиніл, піридон, тіазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, піразоліл, фуразаніл, піроліл, піразоліл, триазоліл, тіадіазоліл (наприклад, 1,2,4-тіадіазоліл), імідазоліл і триазиніл (наприклад, 1,2,4-триазиніл) і їх оксиди.

Відповідно до використання в даному описі, термін "моноциклічний циклоалкіл" стосується 3-7-членної моноциклічної циклоалкільної групи. Необмежувальні приклади моноциклічних циклоалкільних груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Відповідно до використання в даному описі, термін "моноциклічний циклоалкеніл" стосується неароматичної 3-7-членної циклоалкільної групи, яка містить один або більше число вуглець-вуглецевих подвійних зв'язків. Необмежувальні приклади включають циклопропеніл, циклобутеніл, циклопентеніл, циклогексеніл і циклогептеніл.

Відповідно до використання в даному описі, термін "моноциклічний гетероциклоалкіл" стосується 4-7-членної моноциклічної гетероциклоалкільної групи, що містить від 1 до 4 гетероатомів в циклі, при цьому вказані циклічні гетероатоми незалежно вибрані з групи, що складається з N, N-оксиду, O, S, S-оксиду, S(O) і S(O)₂. Точкою приєднання до вихідної частини може бути будь-який доступний вуглець циклу або гетероатом циклу. Необмежувальні приклади моноциклічних гетероциклоалкільних груп включають піперидил, оксетаніл, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, бета-лактам, гамма-лактам, дельта-лактам, бета-лактон, гамма-лактон, дельта-лактон і піролідинон і їх оксиди.

Необмежувальні приклади нижчий алкіл-заміщеного оксетанілу включають частину:

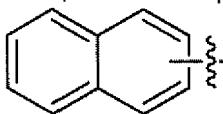


Відповідно до використання в даному описі, термін "моноциклічний гетероциклоалкеніл" стосується 4-7-членної моноциклічної гетероциклоалкенільної групи, що містить від 1 до 4 циклічних гетероатомів, при цьому вказані циклічні гетероатоми незалежно вибрані з групи, що складається з N, N-оксиду, O, S, S-оксиду, S(O) і S(O)₂. Точкою приєднання до вихідної частини може бути будь-який доступний вуглець циклу або гетероатом циклу. Необмежувальні приклади моноциклічних гетероциклоалкенільних груп включають 1,2,3,4-тетрагідропіридиніл, 1,2-дигідропіридиніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, дигідроімідазоліл, дигідрооксазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідротіазоліл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, дигідрофураніл, фтордигідрофураніл, дигідротіофеніл і дигідротіопіраніл і їх оксиди.

Відповідно до використання в даному описі, термін "поліциклічна група" стосується конденсованої циклічної структури, що містить два (біциклічна), три (трициклічна) або більше число конденсованих циклів, де кожний цикл конденсованої циклічної структури незалежно вибраний з групи, що складається з фенілу, моноциклічного гетероарилу, моноциклічного циклоалкілу, моноциклічного циклоалкенілу, моноциклічного гетероциклоалкілу і моноциклічного гетероциклоалкенілу. Точкою приєднання до вихідної частини може бути будь-який доступний вуглець циклу або (якщо присутній) гетероатом циклу на будь-якому з конденсованих циклів.

Потрібно мати на увазі, що кожна з нижченаведених зображених поліциклічних груп може бути незаміщеною або заміщеною, як розкрито в даному описі. Точка приєднання до вихідної частини показана хвилястою лінією.

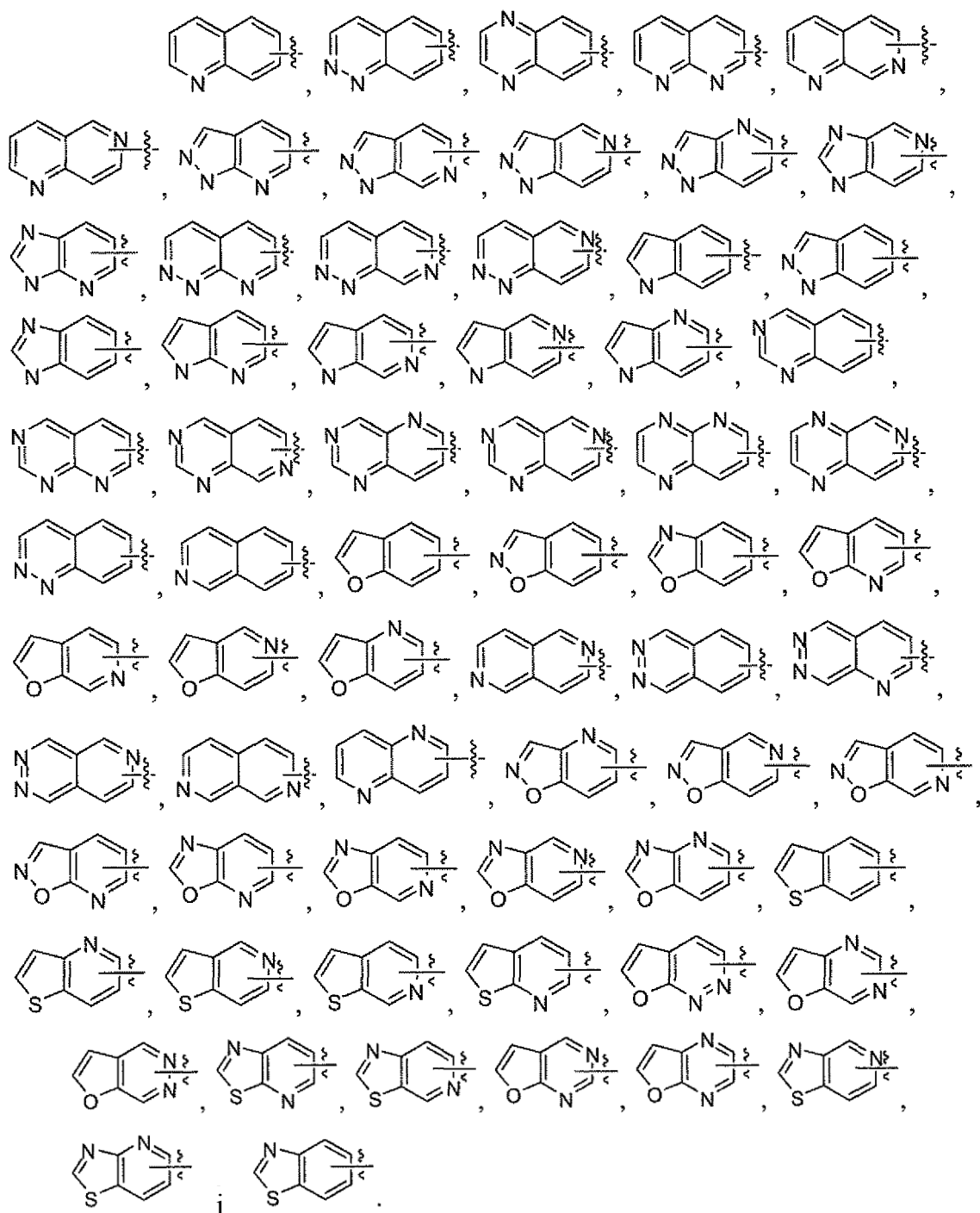
Термін "поліциклічні групи" включає біциклічні ароматичні групи. Необмежувальні приклади поліциклічних груп, які являють собою біциклічні ароматичні групи, включають:



Термін поліциклічні групи включає біциклічні гетероароматичні групи, що містять від 1 до 3 або більше число циклічних гетероатомів, при цьому кожний циклічний гетероатом незалежно вибраний з групи, що складається з N, O і S, S(O), S(O)₂ і оксидів N, O і S. Необмежувальні

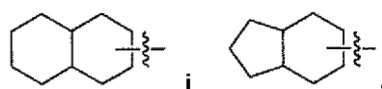
приклади поліциклічних груп, які являють собою біциклічні гетероароматичні групи, що містять від 1 до 3 циклічних гетероатомів, при цьому кожний вказаний циклічний гетероатом незалежно вибраний з групи, що складається з N, O і S, включають нижченаведені і їх оксиди:

5

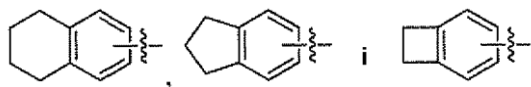


10

Термін поліциклічні групи включає насичені біциклічні циклоалкільні групи. Необмежувальні приклади поліциклічних груп, які являють собою насичені біциклічні циклоалкільні групи, включають нижченаведене:



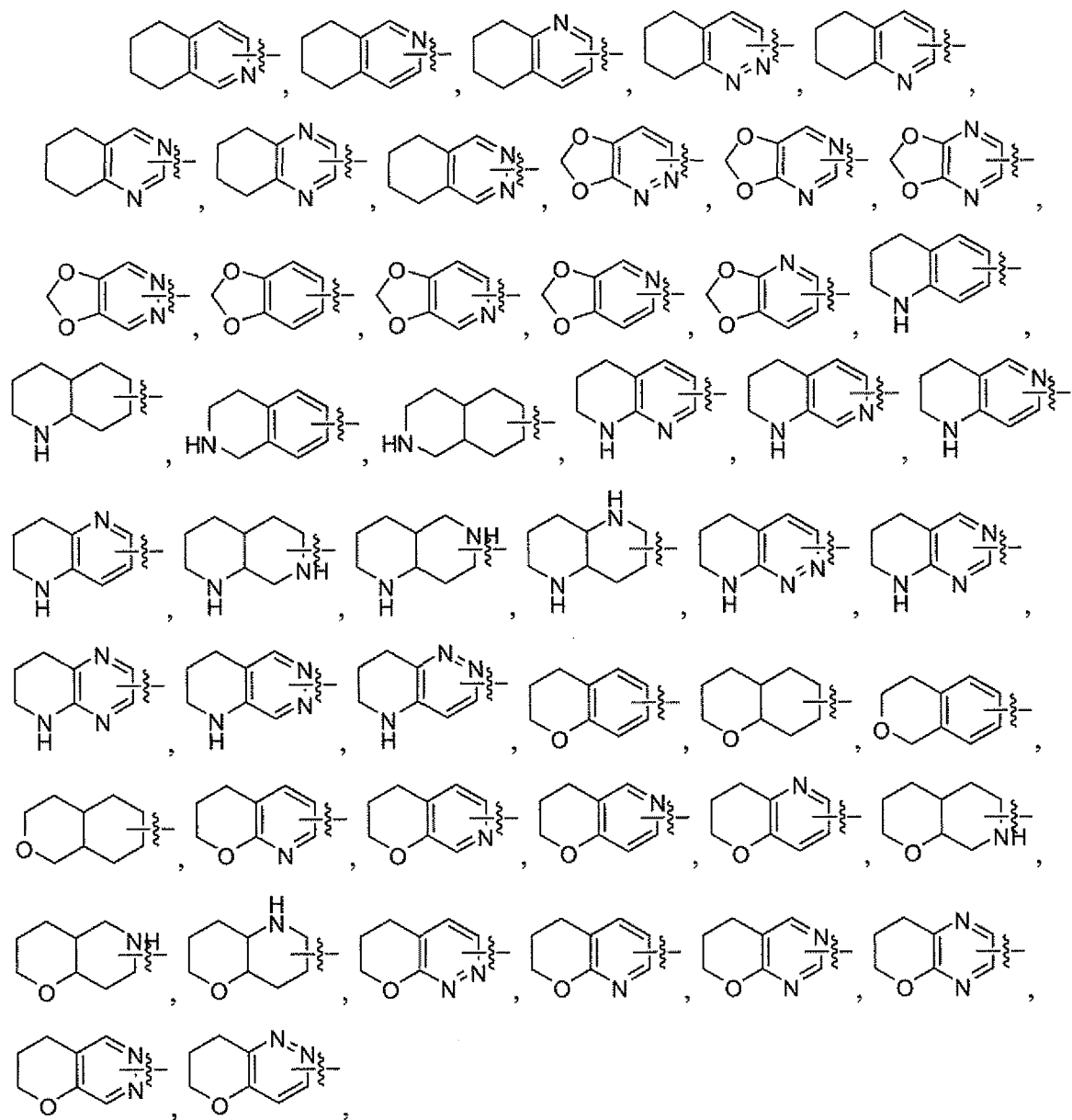
Термін поліциклічна група включає частково ненасичені біциклічні циклоалкільні групи. Необмежувальні приклади поліциклічних груп, які містять частково ненасичені біциклічні циклоалкільні групи, включають нижченаведене:

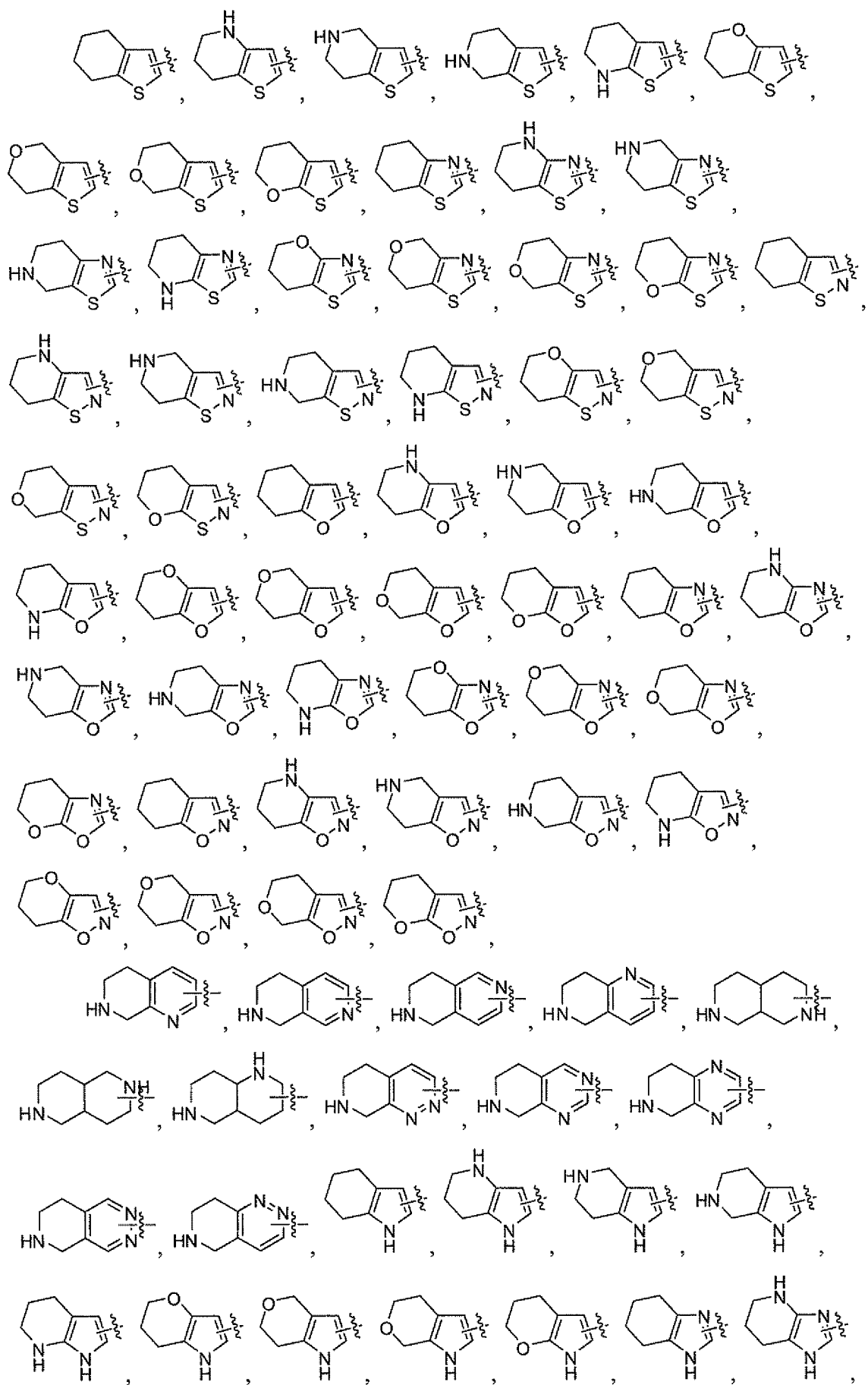


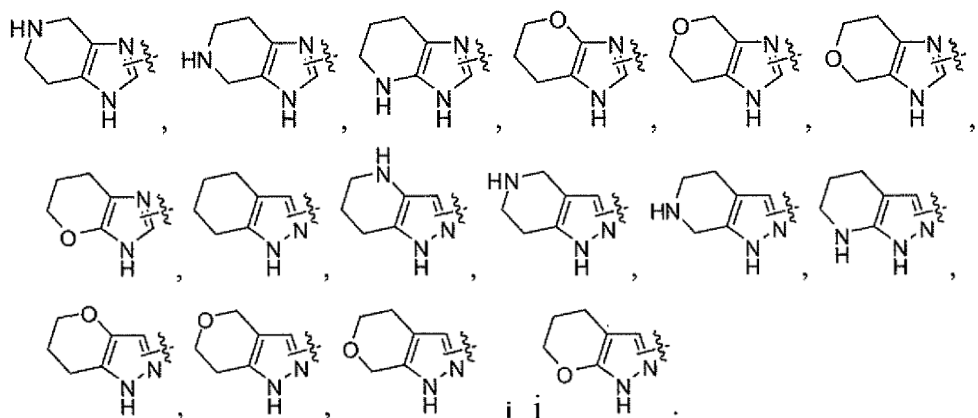
5

Термін поліциклічні групи включає частково або повністю насичені біциклічні групи, що містять від 1 до 3 циклічних гетероатомів, при цьому кожний вказаний циклічний гетероатом незалежно вибраний з групи, що складається з N, O і S, S(O), S(O)₂ і оксидів N і S. Такі цикли можуть також необов'язково містити одну або декілька оксогруп, визначених в даному контексті. Необмежувальні приклади поліциклічних груп, які являють собою частково або повністю насичені біциклічні групи, що містять від 1 до 3 циклічних гетероатомів, при цьому кожний циклічний гетероатом незалежно вибраний з N, O і S, включають нижченаведені і їх оксиди:

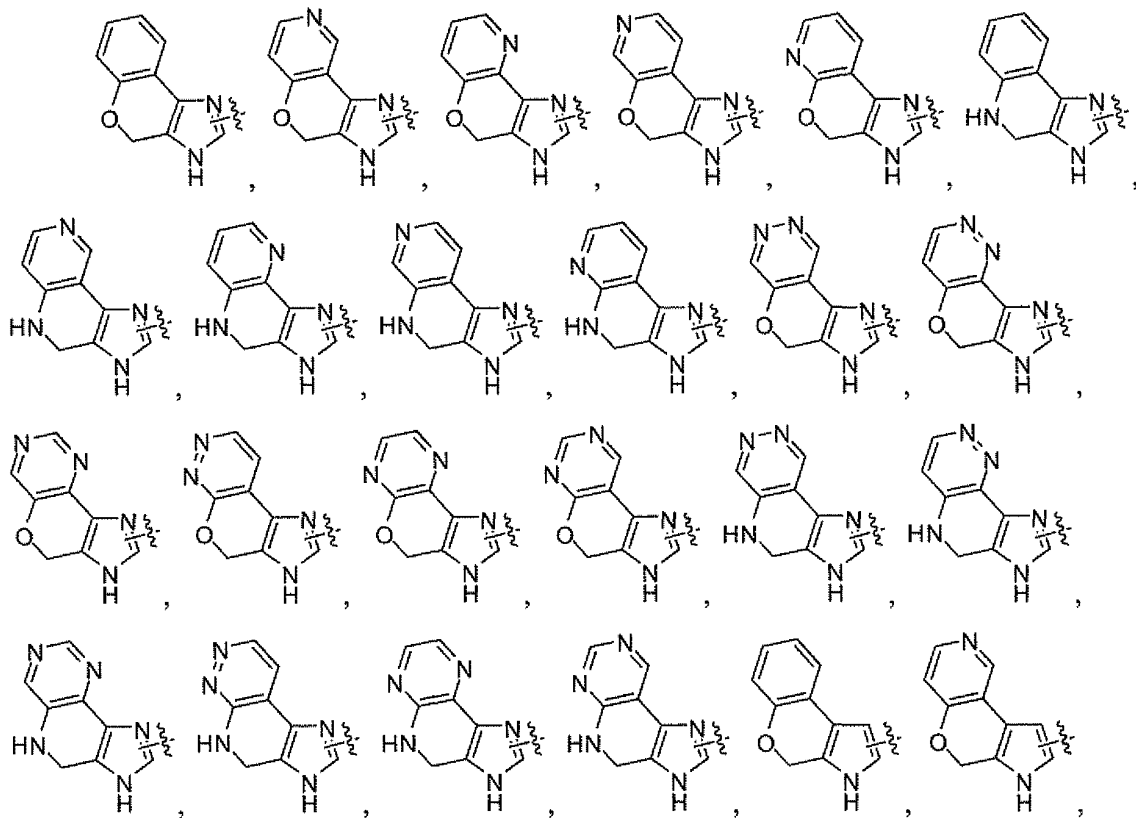
10

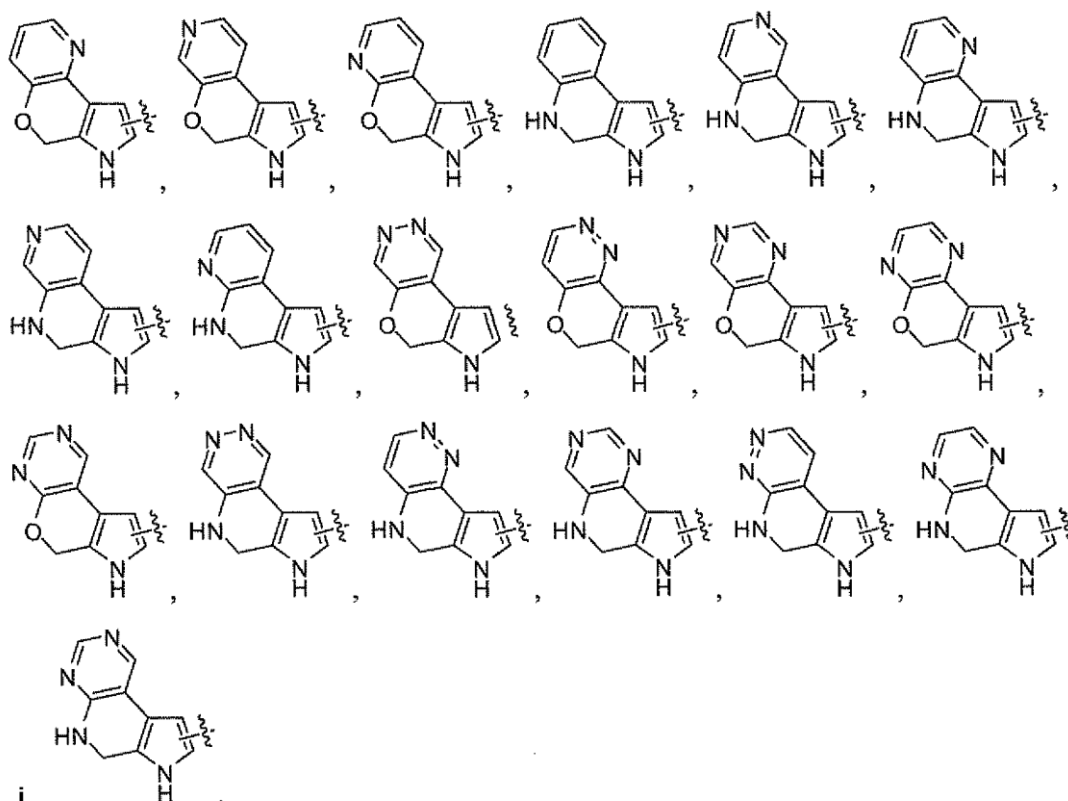






Термін поліциклічні групи включає ароматичні трициклічні групи, циклоалкільні трициклічні групи, а також гетероароматичні і частково і повністю насичені трициклічні групи. У випадку трициклічних груп, що містять циклічні гетероатоми, вказані трициклічні групи містять один або декілька (наприклад, від 1 до 5) циклічних гетероатомів, де кожний вказаний циклічний гетероатом незалежно вибраний з N, O і S, S(O), S(O)₂ і оксидів N, O і S. Необмежувальні приклади трициклічних поліциклічних груп включають нижченаведені і, там, де це можливо, їх оксиди:





Термін "пацієнт" включає як людину, так і тварин, що не належать до людського роду. Тварини, що не належать до людського роду, включають тварин, призначених для дослідження, і домашніх тварин, таких як миші, примати, мавпи, людиноподібні мавпи, тварини з сімейства псових (наприклад, собаки) і тварини з сімейства котячих (наприклад, домашні кішки).

"Фармацевтична композиція" (або "фармацевтично прийнятна композиція") означає композицію, придатну для введення пацієнту. Такі композиції можуть містити сполуку (або сполуки) за даним винаходом, в нерозбавленому яким-небудь іншим компонентом вигляді, або їх суміші, або їх солі, сольвати, проліки, ізомери або таутомери, або вони можуть містити один або декілька фармацевтично прийнятних носіїв або розріджувачів. Також мається на увазі, що термін "фармацевтична композиція" охоплює композицію як у вигляді нерозфасованого складу лікарського засобу, так і у вигляді окремих дозованих одиниць, що містять більше ніж один (наприклад, два) фармацевтично активний засіб, як, наприклад, сполуку за даним винаходом, і додатковий засіб, вибраний з переліку додаткових засобів, описаних в даному контексті, нарівні з будь-якими фармацевтично неактивними наповнювачами. Вищезгадана об'ємна композиція і кожна окрема дозована одиниця може містити фіксовані кількості вищезазначеного "більше ніж одного з фармацевтично активних засобів". Об'ємна композиція являє собою речовину, яка ще не піддана розфасуванню на окремі дозовані одиниці. Ілюстративною дозованою одиницею може бути дозована одиниця для перорального введення, така як таблетки, пілюлі і т. п. Аналогічно, мається на увазі також, що розкритий в даному описі спосіб лікування пацієнта шляхом введення фармацевтичної композиції за даним винаходом охоплює введення вищезазначеної об'ємної композиції і окремих дозованих одиниць.

"Галоген" означає фтор, хлор, бром або йод. Переважні фтор, хлор і бром.

"Алкіл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка може бути прямою або розгалуженою і містить від близько 1 до близько 20 вуглецевих атомів в ланцюгу. Переважні алкільні групи містять від близько 1 до близько 12 вуглецевих атомів в ланцюгу. Більш переважні алкільні групи містять від близько 1 до близько 6 вуглецевих атомів в ланцюгу. Розгалужений означає, що одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкільного ланцюга. "Нижчий алкіл" означає групу, що містить від близько 1 до близько 6 вуглецевих атомів в ланцюгу, який може бути прямим або розгалуженим. "Алкіл" може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або відмінними один від одного, при цьому кожний замісник такий, як описаний в даному документі, або незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, алкілу, галогеналкілу, спіроциклоалкілу, арилу, циклоалкілу, ціано, гідрокси, алкокси, алкілтіо,

аміно, -NH(алкілу), -NH(циклоалкілу)-, -N(алкіл)₂, -O-C(O)-алкілу, -O-C(O)-арилу, -OC(O)-циклоалкілу, карбокси і -C(O)O-алкілу. Необмежувальні приклади придатних алкільних груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл і т-бутил.

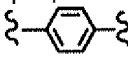
"Галогеналкіл" означає алкіл, визначений вище, в якому один або декілька водневих атомів на алкілі замінено групою галогену, визначеною вище.

"Гетероалкіл" означає алкільну частину, визначену вище, що містить один або декілька вуглецевих атомів, наприклад один, два або три атоми вуглецю, заміщених одним або декількома гетероатомами, які можуть бути однаковими або різними, де точкою приєднання до залишку молекули є атом вуглецю гетероалкільного радикала. Придатні гетероатоми включають O, S, S(O), S(O)₂, -NH- і -N(алкіл)-. Необмежувальні приклади включають прості ефіри, тіоефіри, аміни, гідроксиметил, 3-гідроксипропіл, 1,2-дигідроксіетил, 2-метоксіетил, 2-аміноетил, 2-диметиламіноетил і т. п.

"Алкеніл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і яка може бути прямою або розгалуженою і містить від близько 2 до близько 15 вуглецевих атомів в ланцюгу. Переважні алкенільні групи містять від близько 2 до близько 12 вуглецевих атомів в ланцюгу і більш переважно від близько 2 до близько 6 вуглецевих атомів в ланцюгу. Розгалужений означає, що одна або декілька нижчих алкільних груп, такі як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкенільного ланцюга.

"Нижчий алкеніл" означає групу, яка містить від близько 2 до близько 6 вуглецевих атомів в ланцюгу, що може бути прямим або розгалуженим. "Алкеніл" може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, і цей кожний замісник незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, алкілу, арилу, циклоалкілу, ціано, алкокси і -S(алкілу). Необмежувальні приклади придатних алкенільних груп включають етеніл, пропеніл, н-бутеніл, 3-метилбут-2-еніл, н-пентеніл, октеніл і деценіл.

"Алкілен" означає дифункціональну групу, одержану шляхом видалення атома водню з алкільної групи, яка визначена вище. Необмежувальні приклади алкілену включають метилен, етилен і пропілен. Частіше за все, суфікс "ен" на алкілі, арилі, гетероциклоалкілі і т. д. вказує на

дивалентну частину, наприклад -CH₂CH₂- являє собою етилен і  являє собою пара-фенілен.

"Алкініл" означає аліфатичну вуглеводневу групу, яка містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок і яка може бути прямою або розгалуженою і містить від близько 2 до близько 15 вуглецевих атомів в ланцюгу. Переважні алкінільні групи містять від близько 2 до близько 12 вуглецевих атомів в ланцюгу і більш переважно від близько 2 до близько 4 вуглецевих атомів в ланцюгу. Розгалужений означає, що одна або декілька нижчих алкільних груп, таких як метил, етил або пропіл, приєднані до лінійного алкінільного ланцюга. "Нижчий алкініл" має на увазі групу, що містить від близько 2 до близько 6 вуглецевих атомів в ланцюгу, який може бути прямим або розгалуженим. Необмежувальні приклади придатних алкінільних груп включають етиніл, пропініл, 2-бутиніл і 3-метилбутиніл. "Алкініл" може бути незаміщеним або необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками, які можуть бути однаковими або різними, при цьому кожний замісник незалежно вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу і циклоалкілу.

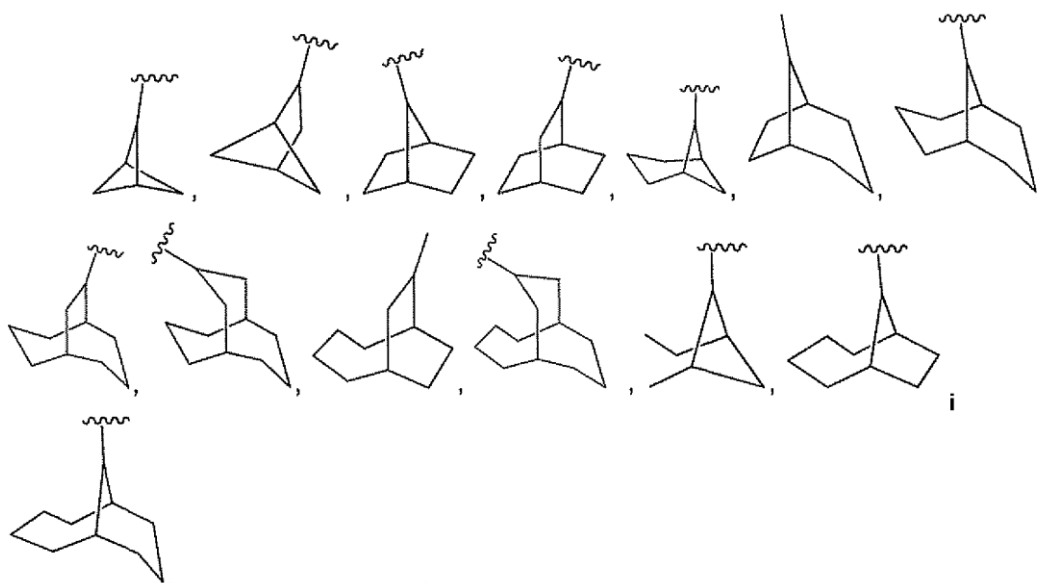
"Алкенілен" означає дифункціональну групу, одержану видаленням водню з алкенільної групи, яка визначена вище. Необмежувальні приклади алкенілену включають -CH=CH-, -C(CH₃)=CH- і -CH=CHCH₂-.

"Арил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну структуру, яка містить від близько 6 до близько 14 вуглецевих атомів, переважно від близько 6 до близько 10 вуглецевих атомів. Арильна група може бути необов'язково заміщена одним або декількома "замісниками циклічної структури", які можуть бути однаковими або різними і є такими, як визначені в даному описі. Необмежувальні приклади придатних арильних груп включають феніл і нафтил.

"Гетероарил" означає ароматичну моноциклічну або поліциклічну структуру, яка містить від близько 5 до близько 14 атомів в циклічній структурі, переважно від близько 5 до близько 10 атомів в циклічній структурі, в якій один або декілька з циклічних атомів являють собою елемент, інший ніж вуглець, наприклад азот, кисень або сірка, один або в комбінації. Переважні гетероарили містять від близько 5 до близько 6 циклічних атомів. "Гетероарил" може бути необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками циклічної структури", які можуть бути однаковими або різними і є такими, як визначені в даному описі. Префікси аза, окса або тіа перед кореневою назвою гетероарилу означають, що щонайменше атом азоту, кисню або сірки, відповідно, присутній як циклічний атом. Атом азоту гетероарилу може бути необов'язково окислений з утворенням відповідного N-оксиду. "Гетероарил" може також включати визначений

вище гетероарил, конденсований з арилом, визначеним вище. Необмежувальні приклади придатних гетероарилів включають піридил, піразиніл, фураніл, тієніл (альтернативно званий тіофеніл), піримідиніл, піридон (включаючи N-заміщені піридини), ізоксазоліл, ізотіазоліл, оксазоліл, тіазоліл, піразоліл, фуразаніл, піроліл, піразоліл, триазоліл, 1,2,4-тіадіазоліл, піразиніл, піридазиніл, хіноксалініл, фталазиніл, оксіндоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, імідазо[2,1-
 5 б]тіазоліл, бензофуразаніл, індоліл, азаіндоліл, бензімідазоліл, бензотієніл, хінолініл, імідазоліл, тієнопіридил, хіназолініл, тієнопіримідиніл, піролопіридил, імідазопіридил, ізохінолініл, бензоазаіндоліл, 1,2,4-триазиніл, бензотіазоліл і т. п. Термін "гетероарил" також стосується частково насичених гетероарильних частин, таких як, наприклад, тетрагідроізохіноліл, тетрагідрохіноліл і т. п.

"Циклоалкіл" означає неароматичну моно- або поліциклічну структуру, яка містить від близько 3 до близько 10 вуглецевих атомів, переважно від близько 5 до близько 10 вуглецевих атомів. Переважні циклоалکیلні структури містять від близько 5 до близько 7 циклічних атомів. Циклоалкіл може бути необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками циклічної структури", які можуть бути однаковими або різними і є такими, як визначені в даному описі. Необмежувальні приклади придатних моноциклічних циклоалкілів включають циклопропіл, циклопентил, циклогексил, циклогептил і т. п. Необмежувальні приклади придатних поліциклічних циклоалкілів включають 1-декалініл, норборніл, адамантил і т. п. Додаткові
 20 необмежувальні приклади циклоалкілу включають нижченаведене:

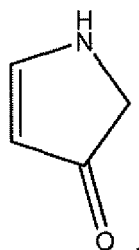


"Циклоалкеніл" означає неароматичну моно- або поліциклічну структуру, яка містить від близько 3 до близько 10 вуглецевих атомів, переважно від близько 5 до близько 10 вуглецевих атомів, яка містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок. Переважні циклоалкенільні структури містять від близько 5 до близько 7 циклічних атомів. Циклоалкеніл може бути необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками циклічної структури", які можуть бути однаковими або різними і є такими, як визначені вище. Необмежувальні приклади придатних моноциклічних циклоалкенілів включають циклопентеніл, циклогексеніл, циклогепта-1,3-дієніл і т. п. Необмежувальним прикладом придатного поліциклічного циклоалкенілу є норборніленіл.

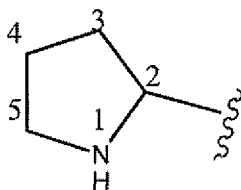
"Гетероциклоалкіл" (або "гетероцикліл") означає неароматичну насичену моноциклічну або поліциклічну структуру, яка містить від близько 3 до близько 10 циклічних атомів, переважно від близько 5 до близько 10 циклічних атомів, в якій один або декілька з атомів в циклічній структурі являють собою елемент, інший ніж вуглець, наприклад азот, кисень або сірка, один або в комбінації. У циклічній структурі не існує сусідніх атомів кисню і/або сірки. Переважні гетероцикліли містять від близько 5 до близько 6 циклічних атомів. Префікси аза, окса або тіа перед кореневою назвою гетероциклілу означають, що щонайменше атом азоту, кисню або сірки, відповідно, присутній як циклічний атом. Будь-який -NH в структурі гетероциклілу може існувати в захищеній формі, такий як, наприклад, у вигляді групи -N(Вос), -N(CBz), -N(Tos) і т. п.; такі захисти також вважають частиною даного винаходу. Гетероцикліл може бути необов'язково заміщений одним або декількома "замісниками циклічної структури", які можуть бути

однаковими або різними і є такими, як визначені в даному контексті. Атом азоту або сірки гетероциклілу може бути необов'язково окислений з утворенням відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Так, термін "оксид", якщо він з'являється у визначенні змінної в загальній структурі, описаний в даному контексті, стосується відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Необмежувальні приклади придатних моноциклічних гетероциклільних структур включають піперидил, піролідиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тiazолідиніл, 1,4-діоксаніл, тетрагідрофураніл, тетрагідротіофеніл, лактам, лактон, і т. п. "Гетероцикліл" також включає циклічні структури, в яких =O замінює два доступних водні при одному і тому ж атомі вуглецю (тобто гетероцикліл включає циклічні структури, що мають карбонільну групу в циклі). Такі групи =O можуть бути позначені в даному контексті як "оксо", як описано нижче.

"Гетероциклоалкеніл" (або "гетероцикленіл") означає неароматичну моноциклічну або поліциклічну структуру, яка містить від близько 3 до близько 10 циклічних атомів, переважно від близько 5 до близько 10 циклічних атомів, в якій один або більше число атомів в циклічній структурі являють собою елемент, інший ніж вуглець, наприклад атом азоту, кисню або сірки, поодиночці або в комбінації, і яка містить щонайменше один вуглець-вуглецевий подвійний зв'язок або вуглець-азотний подвійний зв'язок. У циклічній структурі не існує сусідніх атомів кисню і/або сірки. Переважні структури гетероцикленілу містять від близько 5 до близько 6 циклічних атомів. Префікси аза, окса або тіа перед кореневою назвою гетероцикленілу означають, що щонайменше атом азоту, кисню або сірки, відповідно, присутній як циклічний атом. Гетероцикленіл може бути необов'язково заміщеним одним або декількома замісниками циклічної структури, де "замісник циклічної структури" такий, як визначений вище. Атом азоту або сірки гетероцикленілу може бути необов'язково окисленим до відповідного N-оксиду, S-оксиду або S, S-діоксиду. Необмежувальні приклади придатних гетероцикленільних груп включають 1,2,3,4-тетрагідропіридиніл, 1,2-дигідропіридиніл, 1,4-дигідропіридиніл, 1,2,3,6-тетрагідропіридиніл, 1,4,5,6-тетрагідропіримідиніл, 2-піролініл, 3-піролініл, 2-імідазолініл, 2-піразолініл, дигідроімідазоліл, дигідрооксазоліл, дигідрооксадіазоліл, дигідротіазоліл, 3,4-дигідро-2H-піраніл, дигідрофураніл, фтордигідрофураніл, 7-оксабіцикло[2.2.1]гептеніл, дигідротіофеніл, дигідротіопіраніл і т. п. "Гетероцикленіл" також включає циклічні структури, де =O замінює два доступних водні при одному і тому ж атомі вуглецю (тобто гетероцикленіл включає цикли, що мають карбонільну групу в циклі). Прикладом такої частини є піроліденон (або піролон):



Потрібно зазначити, що в циклічних структурах за даним винаходом, які містять гетероатом, немає гідроксильних груп на атомах вуглецю, суміжних з N, O або S, а також немає N або S груп при вуглеці, що прилягає до іншого гетероатома. Так, наприклад, в циклі:

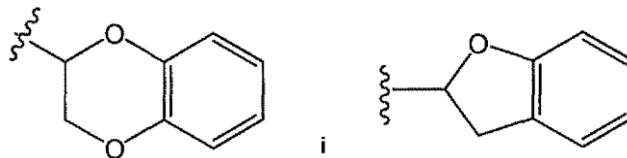


немає групи -OH, приєднаної безпосередньо до вуглеців, відмічених положеннями 2 і 5.

"Арилциклоалкіл" (або "арилконденсований циклоалкіл") означає групу, одержану з конденсованого арилу і циклоалкілу, визначеного в даному контексті. Переважні арилциклоалкіли являють собою арилциклоалкіли, в яких арил являє собою феніл (який може називатися "бензоконденсований") і циклоалкіл містить від близько 5 до близько 6 атомів в циклі. Арилциклоалкіл може бути необов'язково заміщеним, як описано в даному контексті. Необмежувальні приклади придатних арилциклоалкілів включають інданіл

(бензоконденсований циклоалкіл) і 1,2,3,4-тетрагідронафтил і т. п. Зв'язок з вихідною частиною проходить через неароматичний атом вуглецю.

"Арилгетероциклоалкіл" (або "арилконденсований гетероциклоалкіл") означає групу, одержану з конденсованого арилу і гетероциклоалкілу, визначеного в даному контексті. Переважні арилгетероциклоалкіли являють собою арилгетероциклоалкіли, в яких арил являє собою феніл (який може називатися "бензоконденсований") і гетероциклоалкіл містить від близько 5 до близько 6 атомів в циклі. Арилгетероциклоалкіл може бути необов'язково заміщеним і/або містити оксид або оксо, описаний в даному контексті. Необмежувальні приклади придатних арилконденсованих гетероциклоалкілів включають:



Зв'язок з вихідною частиною проходить через неароматичний атом вуглецю.

Також очевидно, що терміни "арилконденсований арил", "арилконденсований циклоалкіл", "арилконденсований циклоалкеніл", "арилконденсований гетероциклоалкіл", "арилконденсований гетероциклоалкеніл", "арилконденсований гетероарил", "циклоалкілконденсований арил", "циклоалкілконденсований циклоалкіл", "циклоалкілконденсований циклоалкеніл", "циклоалкілконденсований гетероциклоалкіл", "циклоалкілконденсований гетероциклоалкеніл", "циклоалкілконденсований гетероарил", "циклоалкенілконденсований арил", "циклоалкенілконденсований циклоалкіл", "циклоалкенілконденсований циклоалкеніл", "циклоалкенілконденсований гетероциклоалкіл", "циклоалкенілконденсований гетероциклоалкеніл", "циклоалкенілконденсований гетероарил", "гетероциклоалкілконденсований арил", "гетероциклоалкілконденсований циклоалкіл", "гетероциклоалкілконденсований циклоалкеніл", "гетероциклоалкілконденсований гетероциклоалкіл", "гетероциклоалкілконденсований гетероарил", "гетероциклоалкенілконденсований арил", "гетероциклоалкенілконденсований циклоалкіл", "гетероциклоалкенілконденсований циклоалкеніл", "гетероциклоалкенілконденсований гетероциклоалкіл", "гетероциклоалкенілконденсований гетероарил", "гетероарилконденсований арил", "гетероарилконденсований циклоалкіл", "гетероарилконденсований циклоалкеніл", "гетероарилконденсований гетероциклоалкіл", "гетероарилконденсований гетероциклоалкеніл" і "гетероарилконденсований гетероарил", аналогічним чином, представлені комбінацією груп арилу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкенілу і гетероарилу, описаних раніше. Будь-які такі групи можуть бути незаміщеними або заміщеними одним або декількома замісниками циклічної структури в будь-якому доступному положенні, як описано в даному контексті.

"Аралкіл" або "арилалкіл" означає групу арил-алкіл-, в якій арил і алкіл такі, як описані раніше. Переважні аралкіли групи включають в себе нижчу алкільну групу. Необмежувальні приклади придатних аралкільних груп включають бензил, 2-фенетил і нафталенілметил. Зв'язок з вихідною частиною проходить через алкіл. Термін (і подібні терміни) може бути представлений в письмовій формі як аралалкіл-, вказуючи тим самим на точку приєднання до вихідної частини.

Аналогічно, "гетероарилалкіл", "циклоалкілалкіл", "циклоалкенілалкіл", "гетероциклоалкілалкіл", "гетероциклоалкенілалкіл" і т. д. означають описані в даному контексті гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл, гетероциклоалкеніл і т. д., зв'язані з вихідною частиною через алкільну групу. Переважні групи містять нижчу алкільну групу. Такі алкільні групи можуть бути прямими або розгалуженими, незаміщеними і/або заміщеними, як описано в даному контексті.

Аналогічно, "арилконденсований аралалкіл-", "арилконденсований циклоалкілалкіл-" і т. д. означають арилконденсовану арильну групу, арилконденсовану циклоалкільну групу і т. д., зв'язану з вихідною частиною через алкільну групу. Переважні групи містять нижчу алкільну групу. Такі алкільні групи можуть бути прямими або розгалуженими, незаміщеними і/або заміщеними, як описано в даному контексті.

"Алкіларил" означає групу алкіл-арил-, в якій алкіл і арил такі, як визначені раніше. Переважні алкіларильні групи включають в себе нижчу алкільну групу. Необмежувальним

прикладом придатної алкіларильної групи є толіл. Зв'язок з вихідною частиною проходить через арил.

"Циклоалкілефір" означає неароматичний цикл з 3-7 членів, який містить атом кисню і від 2 до 7 вуглецевих атомів. Атоми вуглецю в циклі можуть бути заміщені, за умови, що замісники, суміжні з киснем циклу, не включають галоген або замісники, зв'язані з циклом через атом кисню, азоту або сірки.

"Циклоалкілалкіл" означає циклоалкільну частину, визначену вище, зв'язану через алкільну частину (визначену вище) з каркасом основної молекули. Необмежувальні приклади придатних циклоалкілалкілів включають циклогексилметил, адамантилметил, адамантилпропіл і т. п.

"Циклоалкеніалкіл" означає циклоалкенільну частину, визначену вище, зв'язану через алкільну частину (визначену вище) з каркасом основної молекули. Необмежувальні приклади придатних циклоалкеніалкілів включають циклопентенілметил, циклогексенілметил і т. п.

"Гетероцикліалкіл" (або "гетероциклоалкілалкіл") означає гетероциклільну частину, визначену вище, зв'язану через алкільну частину (визначену вище) з каркасом основної молекули. Необмежувальні приклади придатних гетероцикліалкілів включають піперидинілметил, піперазинілметил і т. п.

"Гетероцикленіалкіл" означає частину гетероцикленілу, визначену вище, зв'язану через алкільну частину (визначену вище) з каркасом основної молекули.

"Алкініалкіл" означає групу алкініл-алкіл-, в якій алкініл і алкіл такі, як визначені раніше. Переважні алкініалкіли містять нижчий алкініл і нижчу алкільну групу. Зв'язок з вихідною частиною проходить через алкіл. Необмежувальні приклади придатних алкініалкільних груп включають пропаргілметил.

"Гетероаралкіл" означає групу гетероарил-алкіл-, в якій гетероарил і алкіл такі, як визначені раніше. Переважні гетероаралкіли містять нижчу алкільну групу. Необмежувальні приклади придатних аралкільних груп включають піридилметил, 2-піридинілметил, хінолінілметил і хінолін-3-ілметил і т. п. Зв'язок з вихідною частиною проходить через алкіл.

"Гідроксіалкіл" означає групу HO-алкіл-, в якій алкіл такий, як визначений раніше. Переважні гідроксіалкіли містять нижчий алкіл. Необмежувальні приклади придатних гідроксіалкільних груп включають гідроксиметил і 2-гідроксіетил.

"Ціаноалкіл" означає групу NC-алкіл-, в якій алкіл такий, як визначений раніше. Переважні ціаноалкіли містять нижчий алкіл. Необмежувальні приклади придатних ціаноалкільних груп включають ціанометил і 2-ціаноетил.

"Ацил" означає H-C(O)-, алкіл-C(O)- або циклоалкіл-C(O)-групу, в якій різні групи такі, як визначені раніше. Зв'язок з вихідною частиною проходить через карбоніл. Переважні ацили містять нижчий алкіл. Необмежувальні приклади придатних ацильних груп включають форміл, ацетил і пропаноіл.

"Ароїл" означає групу арил-C(O)-, в якій арильна група така, як визначена раніше. Зв'язок з вихідною частиною проходить через карбоніл. Необмежувальні приклади придатних груп включають бензоїл і 1-нафтоїл.

"Гетероароїл" означає групу гетероарил-C(O)-, в якій гетероарильна група така, як визначена раніше. Зв'язок з вихідною частиною проходить через карбоніл. Необмежувальні приклади придатних груп включають піридоїл.

"Алкокси" означає групу алкіл-O-, в якій алкільна група така, як визначена раніше. Необмежувальні приклади придатних алкоксигруп включають метокси, етокси, н-пропокси, ізопропокси і н-бутокси. Зв'язок з вихідною частиною проходить через ефірний кисень.

"Алкілоксіалкіл" означає групу, одержану з алкокси і алкілу, визначених в даному контексті. Зв'язок з вихідною частиною проходить через алкіл.

"Арилокси" означає групу арил-O-, в якій арильна група така, як визначена раніше. Необмежувальні приклади придатних арилоксигруп включають фенокси і нафтокси. Зв'язок з вихідною частиною проходить через ефірний кисень.

"Аралкілокси" (або "арилалкілокси") означає групу аралкіл-O- (групу арилалкіл-O-), в якій аралкільна група така, як визначена раніше. Необмежувальні приклади відповідних аралкілоксигруп включають бензилокси і 1- або 2-нафталінметокси. Зв'язок з вихідною частиною проходить через ефірний кисень.

"Арилалкеніл" означає групу, одержану з арилу і алкенілу, визначених в даному контексті. Переважні арилалкеніли являють собою арилалкеніли, в яких арил являє собою феніл і алкеніл містить від близько 3 до близько 6 атомів. Арилалкеніл може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками. Зв'язок з вихідною частиною проходить через неароматичний атом вуглецю.

"Арилалкініл" означає групу, одержану з арилу і алкінілу, визначених в даному контексті. Переважні арилалкініли являють собою арилалкініли, в яких арил являє собою феніл і алкініл містить від близько 3 до близько 6 атомів. Арилалкініл може бути необов'язково заміщений одним або декількома замісниками. Зв'язок з вихідною частиною проходить через неароматичний атом вуглецю.

"Алкілтію" означає групу алкіл-S-, в якій алкільна група така, як визначена раніше. Необмежувальні приклади придатних алкілтіюгруп включають метилтію і етилтію. Зв'язок з вихідною частиною проходить через сірку.

"Арилтію" означає групу арил-S-, в якій арильна група така, як визначена раніше. Необмежувальні приклади придатних арилтіюгруп включають фенілтію і нафтилтію. Зв'язок з вихідною частиною проходить через сірку.

"Аралкілтію" означає групу аралкіл-S-, в якій аралкільна група така, як визначена раніше. Необмежувальним прикладом придатної аралкілтіюгрупи є бензилтію. Зв'язок з вихідною частиною проходить через сірку.

"Алкоксикарбоніл" означає групу алкіл-O-CO-. Необмежувальні приклади придатних алкоксикарбонільних груп включають метосикарбоніл і етоксикарбоніл. Зв'язок з вихідною частиною проходить через карбоніл.

"Арилоксикарбоніл" означає групу арил-O-C(O)-. Необмежувальні приклади придатних арилоксикарбонільних груп включають феноксикарбоніл і нафтоксикарбоніл. Зв'язок з вихідною частиною проходить через карбоніл.

"Аралкоксикарбоніл" означає групу аралкіл-O-C(O)-. Необмежувальним прикладом придатної аралкоксикарбонільної групи є бензилоксикарбоніл. Зв'язок з вихідною частиною проходить через карбоніл.

"Алкілсульфоніл" означає групу алкіл-S(O₂)-. Переважні групи являють собою групи, в яких алкільна група являє собою нижчий алкіл. Зв'язок з вихідною частиною проходить через сульфоніл.

"Арилсульфоніл" означає групу арил-S(O₂)-. Зв'язок з вихідною частиною проходить через сульфоніл.

"Спіроциклоалкіл" означає циклоалкільну групу, зв'язану з вихідною частиною шляхом заміщення двох доступних атомів водню біля одного атома вуглецю. Необмежувальні приклади спіроциклоалкілу, в якому вихідна частина являє собою циклоалкіл, включають спіро[2.5]октан, спіро[2.4]гептан і т. д. Частина може бути необов'язково заміщеною, як описано в даному контексті. Необмежувальні приклади спіроциклоалкільних груп включають спіроциклопропіл, спіроциклобутил, спіроциклогептил і спіроциклогексил.

Термін "заміщений" означає, що один або декілька воднів при позначеному атомі замінені вибором замісників з точно визначеної групи, за умови, що при цьому, при наявних обставинах, не перевищується головна валентність позначеного атома, і що заміщення приводить до утворення стабільної сполуки. Допустимі тільки ті комбінації замісників і/або змінних, які приводять до утворення стабільних сполук. Під терміном "стабільна сполука" або "стабільна структура" мають на увазі сполуку, яка досить стійка для того, щоб вижити при виділенні з реакційної суміші з мірою чистоти, необхідною для використання, і вціліти при приготуванні на її основі ефективного терапевтичного засобу.

Термін "необов'язково заміщений" має на увазі необов'язкове заміщення конкретизованими групами, радикалами або частинами.

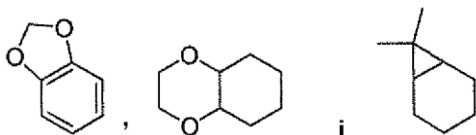
Заміщення на циклоалкілалкілі, гетероциклоалкілалкілі, арилалкілі, гетероарилалкілі, частині арилконденсованого циклоалкілалкілу- або т. п. включає заміщення на будь-якій циклічній частині і/або на алкільній частині групи.

У тих випадках, коли змінна зустрічається більше ніж один раз в групі, наприклад R⁸ в -N(R⁸)₂, або змінна зустрічається більше ніж один раз в структурі, представлений в даному контексті, змінні можуть бути однаковими або різними.

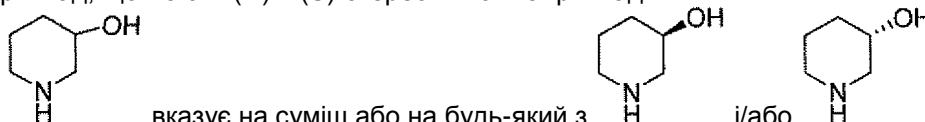
Що стосується числа частин (наприклад, замісники, групи або цикли) в сполуці, то, якщо не обумовлено особливо, вирази "один або декілька" і "щонайменше один" означають, що можливе таке число вищезгаданих частин, яке допустиме з точки зору хімічної структури, і визначення наявності допустимого максимального числа таких частин знаходиться в межах рівня знань фахівців в даній галузі техніки. Що стосується композицій і способів, що включають застосування "щонайменше однієї сполуки за даним винаходом, наприклад, Формули (II)," то в один і той же час можна вводити від однієї до трьох сполук за даним винаходом, наприклад, формули (II), переважно одну.

Сполуки за даним винаходом можуть містити один або декілька циклів, що мають один або декілька замісників циклічної структури. "Замісник циклічної структури" означає замісник,

приєднаний до ароматичної або неароматичної циклічної структури, який, наприклад, заміщає доступний водень на циклічній структурі. Замісники циклічної структури можуть бути однаковими або різними, при цьому кожний з них такий, як описаний в даному контексті, або вибраний з групи, що складається з алкілу, алкенілу, алкінілу, галогеналкілу, гетероалкілу, арилу, гетероарилу, аралкілу, алкіларилу, гетероаралкілу, гетероарилалкенілу, гетероарилалкінілу, алкілгетероарилу, гідрокси, гідроксіалкілу, алкокси, арилокси, аралкокси, ацилу, ароїлу, галогену, нітро, ціано, карбокси, алкоксикарбонілу, арилоксикарбонілу, аралкоксикарбонілу, алкілсульфонілу, арилсульфонілу, гетероарилсульфонілу, алкілтію, арилтію, гетероарилтію, аралкілтію, гетероаралкілтію, циклоалкілу, гетерциклілу, -O-C(O)-алкілу, -O-C(O)-арилу, -O-C(O)-циклоалкілу, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(алкілу), Y¹Y²N-, Y¹Y²N-алкілу-, Y¹Y²NC(O)-, Y¹Y²NSO₂- і -SO₂NY¹Y², де Y¹ і Y² можуть бути однаковими або різними і незалежно вибрані з групи, що складається з водню, алкілу, арилу, циклоалкілу і аралкілу. "Замісник циклічної структури" може також означати окрему частину, яка одночасно замінює два доступних водні при двох сусідніх атомах вуглецю (один H на кожному вуглеці) на циклічній структурі. Приклади таких частин являють собою цикли, такі як гетероарил, циклоалкіл, циклоалкеніл, гетероциклоалкіл і гетероциклоалкенільні структури. Додаткові необмежувальні приклади включають метилендіокси, етилендіокси, -C(CH₃)₂- і т. п., які утворюють частини, такі як, наприклад:

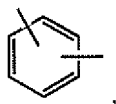


Лінія, у вигляді зв'язку, звичайно вказує на суміш або на будь-який з можливих ізомерів, наприклад, що мають (R)- і (S)-стереохімію. Наприклад:



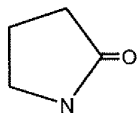
Хвиляста лінія ~~~, використовувана в даному контексті, вказує на точку приєднання до залишку сполуки.

Лінії, намальовані втягнутими в циклічні структури, такі як, наприклад:



означають, що вказана лінія (зв'язок) може бути приєднана до будь-якого з заміщуваних вуглецевих атомів циклу.

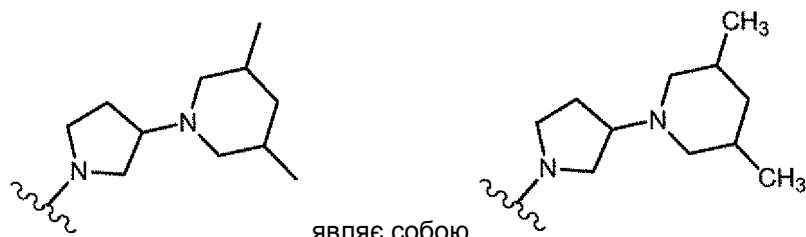
"Оксо" визначають як атом кисню, який зв'язаний подвійним зв'язком з вуглецем циклу в циклоалкілі, циклоалкенілі, гетероциклілі, гетероцикленілі або іншому циклі, описаному в даному контексті, наприклад



У цьому описі, в тих випадках, коли в циклічній структурі є декілька атомів кисню і/або сірки, у вказаній циклічній структурі не можуть бути присутніми ніякі суміжні атоми кисню і/або сірки.

Зазначається, що атоми вуглецю сполук за даним винаходом можуть бути замінені 1-3 атомами кремнію, за умови, що при цьому задоволені всі вимоги валентності.

Як добре відомо в даній галузі, зв'язок, намальований витягнутим в напрямі від конкретного атома, у якого на його кінці немає зображення якої-небудь частини, вказує на наявність метильної групи, зв'язаної через цей зв'язок з атомом, якщо не обумовлено інакше. Наприклад:



У сполуках формули (I)

Терміни "очищений", "в очищеній формі" або "у виділеній і очищеній формі" відносно сполуки стосуються фізичного стану вказаної сполуки після того, як її виділили після закінчення синтезу (наприклад, з реакційної суміші), або природного джерела або їх комбінацій. Так, терміни "очищений", "в очищеній формі" або "у виділеній і очищеній формі" відносно сполуки стосуються фізичного стану вказаної сполуки (або її таутомеру або стереоізомера, або фармацевтично прийнятної солі, або сольвату вказаної сполуки, вказаного стереоізомера або вказаного таутомеру) після її одержання і виділення, використовуючи спосіб очищення або способи, описані в даному контексті або добре відомі фахівцю в даній галузі (наприклад, хроматографія, рекристалізація і т. п.), з чистотою, достатньою для її подальшого *in vivo* або медичного застосування і/або для того, щоб її можна було охарактеризувати звичайними аналітичними методами, розкритими в даному описі або добре відомими фахівцю в даній галузі.

Коли функціональну групу сполуки називають "захищеною", це означає, що група знаходиться в модифікованій формі, яка запобігає протіканню небажаних побічних реакцій в захищеному місці, коли сполуку піддають реакції. Придатні захисні групи можуть бути виявлені середніми фахівцями в даній галузі, а також відсиланням до стандартних керівництв-підручників, таких як, наприклад, Greene T. W. et al., *Protective Groups in organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Відповідно до використання в даному контексті, термін "композиція", як передбачають, охоплює продукт, що містить конкретизовані інгредієнти в точно визначених кількостях, а також будь-який продукт, який, безпосередньо або опосередковано, є результатом комбінації конкретизованих інгредієнтів в точно визначених кількостях.

У даному описі також розглядаються проліки і сольвати сполук за даним винаходом. Обговорення проліків можна знайти в Higuchi T. and Stella V., *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 °F the A.C.S. Symposium Series, and in *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Термін "проліки" означає сполуку (наприклад, попередник лікарської речовини), яка піддається перетворенню *in vivo* з одержанням сполуки за даним винаходом або фармацевтично прийнятній солі, гідрату або сольвату за даним винаходом. Перетворення може відбуватися відповідно до різних механізмів (наприклад, метаболічними або хімічними способами), таких як, наприклад, за допомогою гідролізу в крові. Обговорення використання проліків можна знайти в Higuchi T. and Stella W., "Pro-drugs as Novel Delivery Systems," Vol. 14 °F the A.C.S. Symposium Series, і в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Наприклад, якщо сполука за даним винаходом або фармацевтично прийнятна сіль, гідрат або сольват вказаної сполуки містить функціональну групу карбонової кислоти, то проліки можуть включати в себе складний ефір, утворений шляхом заміщення атома водню кислотної групи групою, такою як, наприклад, (C₁-C₈)алкіл, (C₂-C₁₂)алканойлоксиметил, 1-(алканойлокси)етил, що містить від 4 до 9 атомів вуглецю, 1-метил-1-(алканойлокси)етил, що містить від 5 до 10 вуглецевих атомів, алкоксикарбонілоксиметил, що містить від 3 до 6 вуглецевих атомів, 1-(алкоксикарбонілокси)етил, що містить від 4 до 7 вуглецевих атомів, 1-метил-1-(алкоксикарбонілокси)етил, що містить від 5 до 8 вуглецевих атомів, N-(алкоксикарбоніл)амінометил, що містить від 3 до 9 вуглецевих атомів, 1-(N-(алкоксикарбоніл)аміно)етил, що містить від 4 до 10 вуглецевих атомів, 3-фталідил, 4-котонолактоніл, гамма-бутиролактон-4-іл, ді-N, N-(C₁-C₂)алкіламіно(C₂-C₃)алкіл, такий як (β-диметиламіноетил), карбамоїл-(C₁-C₂)алкіл, N, N-ді(C₁-C₂)алкілкарбамоїл-(C₁-C₂)алкіл і піперидино-, піролідино- або морфоліно(C₂-C₃)алкіл і т. п.

Аналогічно, якщо сполука за даним винаходом містить спиртову функціональну групу, то проліки можуть бути одержані шляхом заміни атома водню спиртової групи групою, такою як, наприклад, (C₁-C₆)алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, 1-метил-1-((C₁-C₆)алканойлокси)етил, (C₁-C₆)алкоксикарбонілоксиметил, N-(C₁-C₆)алкоксикарбоніламінометил, сукциноїл, (C₁-C₆)алканойл, α-аміно(C₁-C₄)алканіл, арилацил і α-аміноацил або α-аміноацил-α-

аміноацил, де кожна α -аміноацильна група незалежно вибрана з природних L-амінокислот, $P(O)(OH)_2$, $-P(O)(O(C_1-C_6)алкіл)_2$ або глікозилу (радикал, який є результатом видалення гідроксильної групи з геміацетальної форми карбогідрату) і т. п.

Якщо сполука за даним винаходом містить функціональну групу аміну, то проліки можуть бути одержані шляхом заміщення атома водню в амінній групі групою, такою як, наприклад, R-карбоніл, RO-карбоніл, NRR'-карбоніл, де R і R' являють собою, кожний, незалежно (C_1-C_{10})алкіл, (C_3-C_7)циклоалкіл, бензил, або R-карбоніл являє собою природний α -аміноацил або природний α -аміноацил, $-C(OH)C(O)OY^1$, де Y^1 являє собою H, (C_1-C_6)алкіл або бензил, $-C(OY^2)Y^3$, де Y^2 являє собою (C_1-C_4)алкіл і Y^3 являє собою (C_1-C_6)алкіл, карбокси(C_1-C_6)алкіл, аміно(C_1-C_4)алкіл або моно-N- або ді-N, N-(C_1-C_6)алкіламіноалкіл, $-C(Y^4)Y^5$, де Y^4 являє собою H або метил і Y^5 являє собою моно-N- або ді-N, N-(C_1-C_6)алкіламіноморфоліно, піперидин-1-іл або піролідин-1-іл і т. п.

Одна або більше число сполук за даним винаходом можуть існувати в несольватованій, а також сольватованій формах з фармацевтично прийнятними розчинниками, такими як вода, етанол і т. п., і, як мається на увазі, даний винахід охоплює як сольватовані, так і несольватовані форми сполук за даним винаходом. "Сольват" означає фізичну асоціацію сполуки за даним винаходом з однією або декількома молекулами розчинника. Ця фізична асоціація передбачає утворення іонних і ковалентних зв'язків різного характеру, включаючи утворення водневого зв'язку. У деяких випадках, сольват може мати здатність до виділення, наприклад, в тих випадках, коли одна або декілька молекул розчинника входять в кристалічну решітку кристалічної твердої речовини. "Сольват" охоплює як фазорозчинні, так і нерозчинні сольвати. Необмежувальні приклади придатних сольватів включають етанолати, метанолати і т. п. "Гідрат" являє собою сольват, де молекулою розчинника є H_2O .

Одна або більше число із сполук за даним винаходом можуть бути необов'язково перетворені в сольват. Одержання сольватів загальновідоме. Так, наприклад, Caira M. et al., J. Pharmaceutical Set., 93(3), 601-611 (2004), описують одержання сольватів протигрибкового флуконазолу в етилацетаті, а також з води. Подібні одержання сольватів, гемісольватів, гідратів і т. п. описані в van Tonder E. C. et al., AAPS PharmSciTech., 5(1), article 12 (2004); і Bingham A. L. et al., Chem. Commun., 603-604 (2001). Типовий, необмежувальний спосіб включає розчинення заявленої сполуки в необхідних кількостях заданого розчинника (органічного розчинника або води або їх суміші) при більш високій температурі, ніж температура навколишнього середовища, і охолодження розчину зі швидкістю, достатньою для утворення кристалів, які потім виділяють стандартними способами. Аналітичні методи, такі як, наприклад, ІЧ-спектроскопія, вказують на присутність розчинника (або води) в кристалах у вигляді сольвату (або гідрату).

Термін "ефективна кількість" або "терапевтично ефективна кількість", як передбачають, описує кількість сполуки або композиції за даним винаходом, ефективну для інгібування вищезазначених захворювань і, отже, одержання бажаної терапевтичної, зменшуючої інтенсивності вияву симптомів хвороби, інгібувальної або профілактичної дії.

Сполуки за даним винаходом можуть утворювати солі, які також входять в обсяг даного винаходу. Посилання на сполуку за даним винаходом, як передбачають, включає відсилання до її солей, якщо не обумовлено інакше. Термін "сіль(олі)", використовуваний в даному контексті, означає кислі солі, утворені з неорганічними і/або органічними кислотами, а також основні солі, утворені з неорганічними і/або органічними основами. Крім того, в тих випадках, коли сполука за даним винаходом містить як основну частину, таку як, але не обмежуючись цим, піридин або імідазол, так і кислотну частину, таку як, але цим не обмежуючись, карбонову кислоту, можуть бути одержані цвітер-іони ("внутрішні солі"), і вони також входять в обсяг терміна "сіль(олі)", використовуваного в даному описі. Переважні фармацевтично прийнятні (тобто нетоксичні, фізіологічно прийнятні) солі, хоч використовують і інші солі. Солі сполук за даним винаходом можуть бути одержані, наприклад, шляхом взаємодії сполуки за даним винаходом з кількістю кислоти або основи, такою як еквівалентна кількість, в середовищі, такому як середовище, в якому сіль осаджується, або у водному середовищі з подальшою ліофілізацією.

Типові адитивні солі кислоти включають ацетати, аскорбати, бензоати, бензолсульфонати, бісульфати, борати, бутирати, цитрати, камфорати, камфорсульфонати, фумарати, гідрохлориди, гідроброміди, гідройодиди, лактати, малеати, метансульфонати, нафталінсульфонати, нітрати, оксалати, фосфати, пропіонати, саліцилати, сукцинати, сульфати, тартрати, тіоціанати, толуолсульфонати (також відомі як тозилати) і т. п. Крім того, наприклад, в Stahl P. et al., Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts, Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; Berge S. et al., Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; Gould P., International J. of Pharmaceutics (1986) 33 201-217; Anderson et al.,

The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; і в The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website), обговорюються кислоти, які звичайно вважають придатними для утворення фармацевтично застосовних солей, виходячи з основних фармацевтичних сполук. Ці розкриття також включені в даний опис у вигляді посилання.

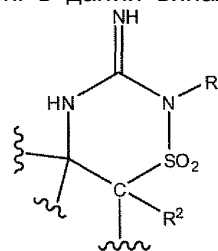
Типові основні солі включають солі амонію, солі лужних металів, такі як солі натрію, літію і калію, солі лужноземельних металів, такі як солі кальцію і магнію, солі з органічними основами (наприклад, органічними амінами), такими як дициклогексиламіни, т-бутиламіни, і солі з амінокислотами, такими як аргінін, лізин і т. п. Основні азотовмісні групи можуть бути кватернізовані агентами, такими як нижчі алкілгалогеніди (наприклад, метил-, етил- і бутилхлориди, броміди і йодиди), діалкілсульфати (наприклад, диметил-, діетил- і дибутилсульфати), довголанцюжкові галогеніди (наприклад, децил-, лаурил- і стеарилхлориди, броміди і йодиди), аралкілгалогеніди (наприклад, бензил- і фенетилброміди) і інші.

Як передбачається, всі такі кислі солі і основні солі являють собою фармацевтично прийнятні солі, що не виходять за рамки обсягу даного винаходу, і для цілей даного винаходу всі вищеперелічені кислі і основні солі вважають еквівалентними вільним формам відповідних сполук.

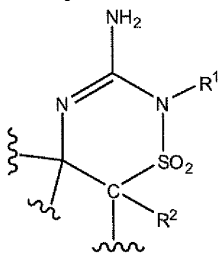
Фармацевтично прийнятні складні ефіри сполук за даним винаходом включають нижченаведені групи: (1) ефіри карбонових кислот, одержані етерифікацією гідроксигруп, в яких некарбонільна складова частини карбонової кислоти складноефірного угруповання вибрана з алкілу з прямим або розгалуженим ланцюгом (наприклад, ацетил, н-пропіл, т-бутил або н-бутил), алкоксіалкілу (наприклад, метоксиметил), аралкілу (наприклад, бензил), арилоксіалкілу (наприклад, феноксиметил), арилу (наприклад, феніл, необов'язково заміщений, наприклад, галогеном, C₁₋₄алкілом, C₁₋₄алкокси або аміно); (2) сульфонатні ефіри, такі як алкіл- або аралкілсульфоніл (наприклад, метансульфоніл); (3) ефіри амінокислот (наприклад, L-валіл або L-ізолейцил); (4) фосфонатні ефіри і (5) моно-, ди- або трифосфатні ефіри. Фосфатні ефіри можуть бути додатково етерифіковані, наприклад, C₁₋₂₀спиртом або його реакційноздатним похідним, або 2,3-ді(C₆₋₂₄)ацилгліцеролом.

Діастереомерні суміші можуть бути розділені на окремі діастереомери, виходячи з їх відмінностей в фізичних і хімічних властивостях, способами, добре відомими фахівцям в даній галузі, такими як, наприклад, хроматографічні методи і/або фракціонування кристалізація. Енантіомери можуть бути розділені перетворенням енантіомерної суміші в діастереомерну суміш шляхом реакції з відповідною оптично активною сполукою (наприклад, хіральною добавкою, така як хіральний спирт або хлорангідридкислоти Мошера), розділення діастереомерів і перетворень (наприклад, гідролізація) окремих діастереомерів у відповідні чисті енантіомери. Також, деякі із сполук за даним винаходом можуть являти собою атропоізомери (наприклад, заміщені біарили) і їх також вважають частиною даного винаходу. Енантіомери також можна розділити, використовуючи хіральну колонку ВЕРХ.

Крім того, можливе існування сполук за даним винаходом в різних таутомерних формах, і всі такі форми входять в обсяг даного винаходу. До того ж, наприклад, всі кетенольні і іміненамінні форми сполук за даним винаходом включені в даний винахід. Так, наприклад,



сполуки за даним винаходом, відповідні формулі



, і ті, і інші, як передбачають, також входять в обсяг даного винаходу.

Передбачається, що в обсяг даного винаходу входять всі стереоізомери (наприклад, геометричні ізомери, оптичні ізомери і т. п.) сполук за даним винаходом (включаючи стереоізомери солей, сольватів, складних ефірів і проліків сполук, а також солей, сольватів і складних ефірів проліків), такі як стереоізомери, які можуть існувати завдяки наявності

асиметричних вуглеців при різних замісниках, включаючи енантімерні форми (які можуть існувати навіть за відсутності асиметричних вуглеців), ротамерні форми, атропоізомери і діастереомерні форми, які являють собою позиційні ізомери (такі як, наприклад, 4-піридил і 3-піридил). (Наприклад, якщо сполука за даним винаходом містить подвійний зв'язок або

5 конденсований цикл, то як цис-, так і транс-форми, а також їх суміші, всі, не виходять за рамки обсягу даного винаходу. Крім того, в даний винахід входять, наприклад, і всі кетоенольні і іміненамінні форми сполук).

Індивідуальні стереоізомери сполук за даним винаходом можуть, наприклад, по суті, бути вільними від інших ізомерів або можуть знаходитися у вигляді сумішей, наприклад у вигляді

10 рацематів або у вигляді суміші зі всіма іншими, або іншими вибраними, стереоізомерами. Хіральні центри сполук за даним винаходом можуть мати S- або R-конфігурацію, визначену Рекомендаціями IUPAC 1974. Використання термінів "сіль", "сольват", "складний ефір", "проліки" і т. п., як передбачають, однаковою мірою застосовне до солі, сольвату, складного ефіру і проліків енантіомерів, стереоізомерів, ротамерів, таутомерів, позиційних ізомерів,

15 рацематів або проліків заявлених сполук.

Даний винахід також охоплює ізотопно мічені сполуки, ізотопні індикатори за даним винаходом, які ідентичні сполукам, перерахованим в даному описі, за винятком того факту, що один або декілька атомів замінені атомом, що має атомну масу або масове число, що

20 відрізняється від атомної маси або масового числа, що звичайно зустрічається в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за даним винаходом, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, фтору і хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F і ^{36}Cl , відповідно.

Деякі ізотопно мічені сполуки за даним винаходом (наприклад, ізотопні індикатори, мічені ^3H і ^{14}C) використовують в аналізах розподілу сполуки і/або субстрату в тканинах. Особливо

25 переважні радіоактивні ізотопи водню, тритій (тобто ^3H), і вуглецю, вуглець-14 (тобто ^{14}C), через їх легкість одержання і здатність до виявлення. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій (тобто ^2H або D), може привнести деякі терапевтичні переваги, що є наслідком більш високої метаболічної стабільності (наприклад, підвищення періоду напіврозпаду in vivo або зниження вимог до дозування), і тому може бути переважним в деяких

30 обставинах. Ізотопні індикатори за даним винаходом, в більшості випадків, можна одержати способами, аналогічними способам, описаним на Схемах і/або в Прикладах, викладених нижче в даному описі, шляхом заміщення реагенту, неміченого ізотопом, придатним ізотопічно міченим реагентом. Необмежувальні приклади дейтерованих сполук за даним винаходом описані нижче в даному описі.

35 Поліморфні форми сполук за даним винаходом і солей, сольватів, складних ефірів і проліків сполук за даним винаходом, як передбачають, також входять в даний винахід.

Придатні дози для введення сполук за даним винаходом пацієнтам можуть бути легко визначені фахівцями в даній галузі, наприклад лікуючим спеціалістом, фармацевтом або іншим кваліфікованим працівником, і можуть варіюватися відповідно до стану здоров'я, віку, маси тіла,

40 частоти введення, використання разом з іншими активними інгредієнтами і/або показання, з яким пов'язане введення сполук. Дози можуть коливатися від близько 0,001 мг/кг маси тіла/день до близько 500 мг/кг маси тіла/день сполуки за даним винаходом. У одному варіанті, доза складає від близько 0,01 маси тіла/день до близько 25 мг/кг маси тіла/день сполуки за даним винаходом або фармацевтично прийнятної солі або сольвату вказаної сполуки. У іншому

45 варіанті, кількість активної сполуки в уніфікованій дозі препарату може варіюватися або регулюватися від близько 1 мг до близько 100 мг, переважно від близько 1 мг до близько 50 мг, більш переважно від близько 1 мг до близько 25 мг, згідно з конкретним застосуванням. У іншому варіанті, типова рекомендована схема прийому добової дози лікарського засобу у випадку перорального введення може коливатися від близько 1 мг/день до близько 500 мг/день,

50 переважно від 1 мг/день до 200 мг/день, в від двох до чотирьох невеликих дозах, повторюваних через певні інтервали часу.

Як обговорювалося вище, кількість і частота введення сполук за даним винаходом і/або їх фармацевтично прийнятних солей можна регулювати відповідно до думки кваліфікованого

55 практикуючого лікаря, враховуючи такі фактори як вік, стан і маса тіла пацієнта, а також тяжкість симптомів, що підлягають лікуванню.

При використанні в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами, сполуки за даним винаходом можуть вводитися одночасно або послідовно. При введенні послідовно, сполуки за даним винаходом можуть вводитися до або після введення

60 одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, вибір яких визначається фахівцями в даній галузі або наданням переваги пацієнта.

При складанні рецептури у вигляді постійної дози, такі комбіновані препарати використовують сполуки за даним винаходом в межах діапазону доз, представлених в даному описі, і інший фармацевтично активний засіб або лікування використовують в межах його діапазону доз.

5 Таким чином, в деякому аспекті, цей винахід включає комбінації, що містять кількість щонайменше однієї сполуки за даним винаходом, або її фармацевтично прийнятної солі, сольовату, складного ефіру або проліків, і ефективну кількість одного або більшого числа додаткових засобів, описаних вище.

10 Фармакологічні властивості сполук за даним винаходом можуть бути підтверджені рядом фармакологічних випробувань. Деякі випробування ілюстровані в цьому документі, в іншому місці нижче.

У випадку одержання фармацевтичних композицій на основі сполук, описаних в цьому винаході, інертні, фармацевтично прийнятні носії можуть бути або твердими, або рідкими. Препарати в твердій формі включають порошки, таблетки, дисперговані гранули, капсули, крохмальні облатки і супозиторії. Порошки і таблетки можуть містити від близько 5 до близько 15 95 процентів активного інгредієнта. Придатні тверді носії відомі в даній галузі техніки, наприклад карбонат магнію, стеарат магнію, тальк, цукор або лактоза. Таблетки, порошки, крохмальні облатки і капсули можуть використовуватися у вигляді твердих лікарських форм, придатних для перорального введення. Приклади фармацевтично прийнятних носіїв і способи одержання різних композицій можна знайти в Gennaro A. (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th Edition (1990), Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania.

20 Препарати в рідкій формі включають розчини, суспензії і емульсії. Як приклад можуть бути згадані водні або вода-пропіленгліколь розчини для парентеральної ін'єкції або додавання підсолоджувальних речовин і опалесцюючих компонентів у випадку пероральних розчинів, суспензій і емульсій. Препарати в рідкій формі можуть також включати розчини для інтраназального введення.

Препарати в аерозольній упаковці (Aerosol preparations), придатні для інгаляції, можуть включати розчини і тверді речовини в порошковій формі, які можуть знаходитися в комбінації з фармацевтично прийнятним носієм, таким як інертний стиснений газ, наприклад азот.

30 Включені також препарати в твердій формі, які, як передбачають, перетворюються, незадовго до використання, в препарати в рідкій формі для або перорального, або парентерального введення. Такі рідкі форми включають розчини, суспензії і емульсії.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також доставлені трансдермальним шляхом. Трансдермальні композиції можуть приймати форму кремів, лосьйонів, аерозолів і/або емульсій і можуть бути включені в трансдермальний пластир матриксного або резервуарного типу, які загалом прийняті в даній галузі для цієї мети.

Сполуки за даним винаходом можуть бути також доставлені підшкірним шляхом.

У одному варіанті, сполуку вводять перорально.

40 У деяких варіантах, може бути корисним для фармацевтичного препарату, що містить одну або декілька сполук за даним винаходом, бути одержаним в уніфікованій лікарській формі. У таких формах, препарат поділений на уніфіковані дози відповідного розміру, що містять адекватні кількості активного компонента, наприклад ефективну кількість, що забезпечує досягнення бажаної мети.

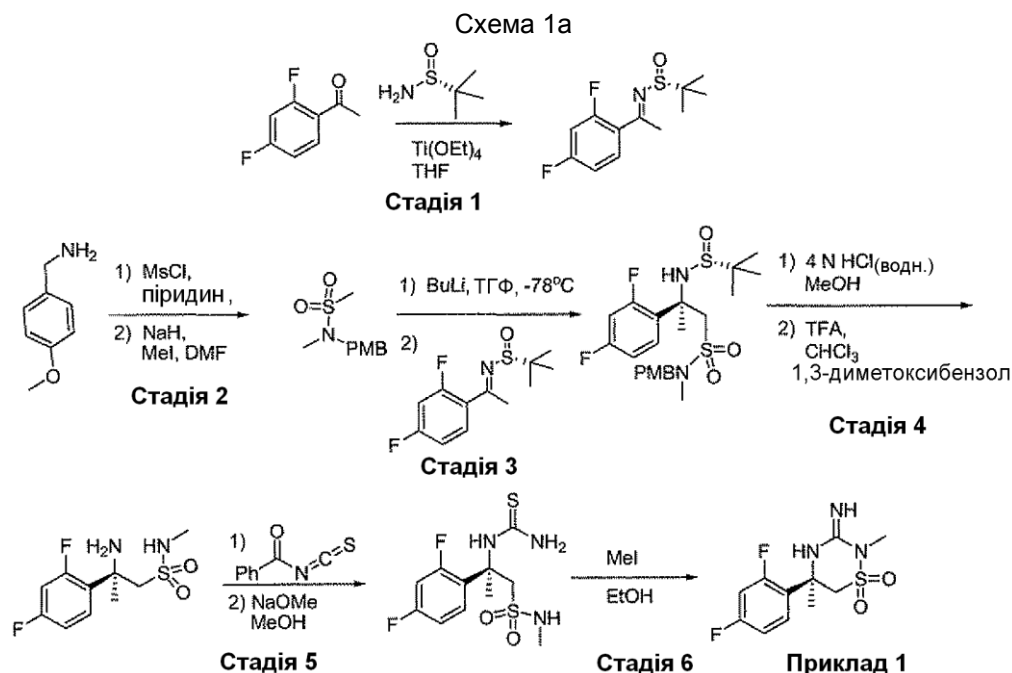
ПРИКЛАДИ ОДЕРЖАННЯ

45 Сполуки за даним винаходом можна одержати, використовуючи способи, відомі в даній галузі техніки. Нижченаведені реакційні схеми демонструють типові способи їх одержання, однак, для фахівців в даній галузі очевидно, що можуть бути придатні і інші способи.

Методи, розчинники і реагенти можуть згадуватися в даному контексті згідно з наступними аббревіатурами:

тонкошарова хроматографія: ТШХ,
високоєфективна рідинна хроматографія: ВЕРХ,
етилацетат: AcOEt або EtOAc,
метанол: MeOH,
простий ефір або діетиловий ефір: Et₂O,
тетрагідрофуран: ТГФ (THF),
ацетонітрил: MeCN або ACN,
1,2-диметоксіетан: DME,
трифтороцтова кислота: TFA,
диметилацетамід: DMA,
диметилформамід: DMF,

диметилсульфоксид: DMSO,
 триетиламін: Et₃N або TEA,
 трет-бутоксикарбоніл: t-Boc або Boc,
 2-(триметилсиліл)етоксикарбоніл: Teos,
 1-(3-диметиламінопропіл)-3-етилкарбодііміду гідрохлорид: EDCI,
 діізопропілетиламін: DIEA або iPr₂NEt,
 діізопропіламін: iPr₂NH,
 2-(триметилсиліл)етанол: TMSетанол,
 3-хлорпероксибензойна кислота: mCPBA,
 н-бутиллітій: n-BuLi,
 літію діізопропіламід: LDA,
 [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпаладій(II): PdCl₂dppf,
 ацетат паладію(II): Pd(OAc)₂,
 метансульфонілхлорид: MeSO₂Cl,
 бензил: Bn,
 4-метоксибензил: PMB,
 феніл: Ph,
 етанол: EtOH,
 літр: л,
 хвилини: хв.,
 обернена фаза: RP,
 гексани: Гекс,
 метиленхлорид: DCM,
 оцтова кислота: HOAc або AcOH,
 насичений: насич.,
 хлорангідрид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти: BOPCl,
 4-(диметиламіно)піридин: DMAP,
 молярний: M,
 2-((триметилсиліл)етокси)метил: SEM,
 діізопропілазодикарбоксилат: DIAD,
 триетилборан: Et₃B,
 трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0): Pd₂dba₃,
 піридин: Pуг,
 (2-біфеніл)ди-трет-бутилфосфін: John-Phos,
 поєднання рідинної хроматографії і мас-спектрометрії: PX-MS,
 мілілітри: мл,
 мілімолі: ммоль,
 мікромолі: кмоль,
 мікролітри: мкл,
 грами: г,
 міліграми: мг,
 N-йодсукцинімід: NIS,
 кімнатна температура (навколишнє середовище, близько 25 °C): кт або КТ,
 час утримування: t_R,
 N-бромсукцинімід: NBS,
 метилмагнійбромід: MeMgBr,
 залізо(III) ацетилацетонату: Fe(acac)₃,
 дифенілфосфорилазид: DPPA,
 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл: X-Phos,
 гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-1,1,3,3-тетраметилуронію: HATU,
 концентрований: конц.,
 тетрабутиламонійфторид: TBAF,
 2-дициклогексилфосфіно-2',6'-діізопропокси-1,1'-біфеніл: RuPhos,
 тетракіс(трифенілфосфін)паладій: Pd(PPh₃)₄.



5 Стадія 1: До розчину 2,4-дифлорацетофенону (15,0 г, 96 ммоль) в ТГФ (100 мл) додають (R)-2-метил-2-пропансульфінамід (12,8 г, 106 ммоль) і $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ (32,0 г, 120 ммоль). Одержаний розчин нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ночі. Після закінчення цього часу, розчин охолоджують до КТ і виливають на лід. До цієї суміші додають CH_2Cl_2 і одержану суміш перемішують при КТ протягом 10 хв. Потім суміш фільтрують через целіт. Осад на фільтрі промивають CH_2Cl_2 . Шари розділяють. Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (2×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO_2 ; градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 45:55), одержуючи кетимін (12,3 г).

15 Стадія 2: До перемішаного розчину 4-метоксибензиламіну (198,9 г, 1,45 моль) в безводному піридині (400 мл) при 0 °С додають по краплях за допомогою краплинної лійки метансульфонілхлорид (116 мл, 1,45 моль) протягом 45 хв. Після завершення додавання, охолоджувальну баню видаляють і одержаний розчин перемішують при КТ протягом ночі. Реакційну суміш концентрують у вакуумі (водяна баня 60-65 °С), видаляючи більшу частину піридину. Залишок обробляють CH_2Cl_2 (1 л). Органічний розчин промивають 1N HCl (водн.) (2×1 л), насич. NaHCO_3 (водн.) (2×1 л) і насиченим розчином солі (1×500 мл). Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи неочищену тверду речовину. Цю тверду речовину розчиняють в 95 % EtOH (430 мл), використовуючи парову ванну для нагрівання розчину. Розчину дають можливість охолотитися, примушуючи продукт осідати з розчину. Продукт витягують фільтрацією і тверду речовину промивають холодним EtOH (3×150 мл).
25 Другу порцію одержують після надання маточному розчину можливості перемішуватися при КТ протягом ночі. Сумарний вихід продукту становить 246,5 г (вихід 79 %).

Цей продукт розчиняють в безводному DMF (3,0 л), охолоджують до 0 °С і розміщують в атмосфері N_2 . До цього розчину додають невеликими порціями гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 60,2 г, 1,51 моль, 1,3 екв.). Після завершення додавання, суміш перемішують протягом ще 10 хв. До цієї суміші додають по краплях за допомогою краплинної лійки метилйодид (250 г, 1,76 моль, 1,5 екв.). Після завершення додавання, охолоджувальну баню видаляють і суміші дають можливість перемішуватися при КТ протягом ночі. Потім суміш концентрують у вакуумі ($p=10$ тор [1 тор = 133,32 паскаль], темп. бані = 55-60 °С), видаляючи приблизно 2,5 л DMF. З розчину осаджується деяка кількість твердої речовини. Суміш, що залишилася, розподіляють між 5 л талої води, 5 л Et_2O і 500 мл EtOAc. Органічний шар відділяють. Водний шар екстрагують Et_2O (2×1 л). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (2×1 л), сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Тверду речовину перемішують з гексанами, використовуючи дротяну перемішувальну лопать для розбивання в порошок твердої речовини. Тверду речовину витягують фільтрацією і промивають гексанами (2×250 мл). Тверду речовину розчиняють в суміші гексани/EtOAc (1:1, 450 мл), використовуючи парову баню для нагрівання суміші. При охолодженні утворюється не зовсім

білий осад і його відфільтровують (182 г). Маточний розчин, що залишився, очищають флеш-хроматографією (SiO_2 : суміш гексани:EtOAc 1:1), одержуючи додатковий продукт (51,8 г), сумарний вихід 233,8 г (вихід 89 %).

Стадія 3: До розчину сульфонаміду зі Стадії 2 (4,18 г, 18,2 ммоль) в безводному ТГФ (50 мл) при -78°C в атмосфері N_2 додають по краплях розчин $n\text{-BuLi}$ (1,6М в гесанах, 11,4 мл, 18,2 ммоль). Одержаний розчин перемішують при -78°C протягом 30 хв. Після закінчення цього часу, розчин кетиміну зі Стадії 1 (3,15 г, 12,1 ммоль) в ТГФ (50 мл), попередньо охолоджений до -78°C в окремій круглодонній колбі, переносять за допомогою канюлі у вищезазначений розчин. Одержаний розчин перемішують при -78°C протягом 3,5 годин. Додають воду і суміші дають можливість нагрітися до КТ. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO_2 : градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 40:60), одержуючи сульфінамід (3,95 г, вихід 67 %).

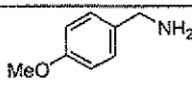

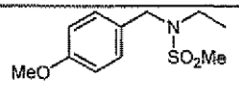
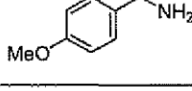
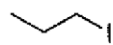
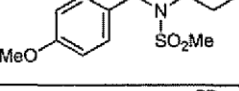
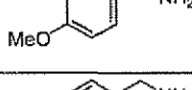
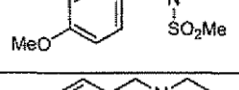
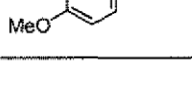
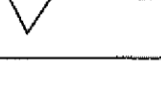
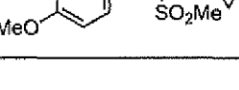
Стадія 4: До розчину сульфінаміду зі Стадії 3 (3,80 г, 7,6 ммоль) в суміші $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (3:1 80 мл) додають розчин 4М HCl (діоксан) (11,4 мл, 45,4 ммоль). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 1,5 години. Розчин концентрують. Залишок реконцентрують з толуолу (1×). Потім залишок обробляють CHCl_3 і TFA (26 мл, 1:1). До цього розчину додають 1,3-диметоксибензол (6,5 мл, 50 ммоль). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом ночі. Одержаний розчин концентрують. Одержане масло розподіляють між Et_2O і 1М HCl (водн.). Водний шар екстрагують Et_2O (2×). Потім водний шар доводять до pH 10 додаванням насич. Na_2CO_3 (водн.). Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (3×). Органічні шари екстрагують з основного водного шару, об'єднують, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи амін (1,88 г, 85 %).

Стадія 5: До розчину аміну зі Стадії 4 (1,80 г, 6,8 ммоль) в CH_2Cl_2 (30 мл) додають бензоїлізотіоціанат (1,01 мл, 7,49 ммоль). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом ночі. Потім розчин концентрують. Залишок знову розчиняють в MeOH (20 мл). До цього розчину додають розчин NaOMe в MeOH (25 %, 3,9 мл). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 45 хв. Розчин концентрують у вакуумі. Потім залишок розподіляють між CH_2Cl_2 і водою. pH водного шару доводять до приблизно 11 додаванням NaHCO_3 (водн.). Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи тіосечовину (1,90 г, 86 %).

Стадія 6: До тіосечовини зі Стадії 5 (1,90 г, 5,88 ммоль) в EtOH (40 мл) додають метилйодид (0,42 мл, 6,7 ммоль). Одержаний розчин нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 3 годин. Розчин охолоджують до КТ і концентрують у вакуумі. Залишок розподіляють між EtOAc і Na_2CO_3 (водн.). Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO_2 : градієнтне елювання сумішшю $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ від 100:0 до 92:8), одержуючи Приклад 1 (1,12 г, вихід 66 %). РХ-МС (умови D): $t_R=1,73$ хв., $m/e=290,2$ (M+H).

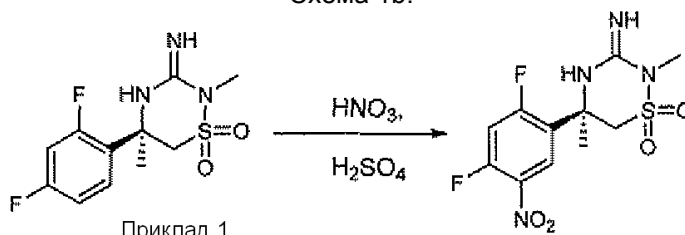
Таблиця 1

Нижченаведені сульфонаміди одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 1а, Стадія 2

Позиція	Амін	Алкілгалогенід	Сульфонамід
1			
2			
3*		CD_3I	
4*			

* карбонат цезію використовують замість NaN для позиції 3 і 4

Схема 1b:



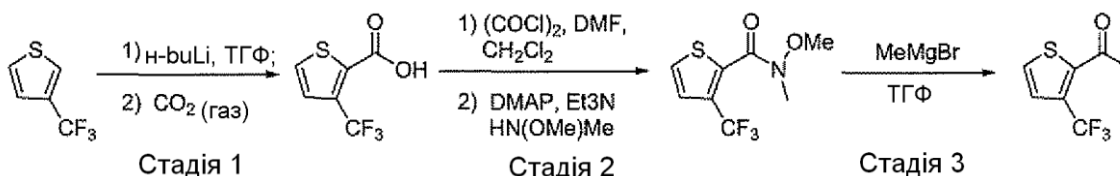
Приклад 1

5

Стадія 1: До суміші Прикладу 1 (8,00 г, 28,0 ммоль) і концентрованої сірчаної кислоти (16 мл) додають димлячу азотну кислоту (2,24 мл) при 0 °С. Реакційну суміш перемішують при температурі, починаючи від 0 °С до кімнатної температури, протягом 2 год. Після закінчення цього часу, реакційну суміш підлюговують карбонатом натрію до рН 10 і екстрагують етилацетатом (2×200 мл). Об'єднані екстракти сушать над безводним Na₂SO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи нітросполуку (8,81 г, 94 %).

10

Схема 2:



Стадія 1

Стадія 2

Стадія 3

15

Стадія 1: До розчину 3-трифторметилтіофену (3,75 г, 24,6 ммоль) в безводному ТГФ (60 мл) при -78 °С додають розчин n-BuLi (2,5М в гексанах, 13 мл, 32,5 ммоль). Одержаний розчин перемішують при -78 °С протягом 10 хв. Розчин барботують CO₂ (газ) протягом 20 хв. при -78 °С. Розчину дають можливість нагрітись до КТ і перемішують протягом ще 40 хв. при КТ, продовжуючи барботування розчину CO₂ (газ). Після закінчення цього часу, до розчину додають 1М НСІ (водн.). Потім водний шар екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂: суміш CH₂Cl₂:MeOH:AcOH 85:15:1), одержуючи карбонову кислоту (4,33 г, 90 %).

20

Стадія 2: До розчину частини кислоти зі Стадії 1 (465 мг, 2,37 ммоль) в CH₂Cl₂ (12 мл) і DMF (0,20 мл) при 0 °С додають по краплях розчин оксалілхлориду (2М в CH₂Cl₂, 3,5 мл, 3 екв.). Одержаний розчин перемішують при 0 °С протягом 15 хв. з подальшим перемішуванням ще 1 годину при КТ. Розчин концентрують. До залишку додають N, O-диметилгідроксиаміну гідрохлорид (470 мг, 2 екв.), а потім CH₂Cl₂ (18 мл). Одержану суміш охолоджують до 0 °С. До цієї суміші додають Et₃N (1,4 мл) і DMAP (10 мг). Розчин перемішують при 0 °С протягом 1 години. До розчину додають 1М НСІ (водн.) (60 мл) і CH₂Cl₂ (60 мл). Шари розділяють. Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елюювання сумішшю гептан:EtOAc від 100:0 до 60:40), одержуючи амід (426 мг, 75 %).

25

Стадія 3: До розчину амиду зі Стадії 2 (4,10 г, 17,1 ммоль) в ТГФ (70 мл) при 0 °С повільно додають розчин метилмагнійброміду (3М в Et₂O, 7 мл). Одержаний розчин перемішують при 0 °С протягом 3 годин. Після закінчення цього часу, додають 1М НСІ (водн.). Потім суміш екстрагують за допомогою Et₂O. Органічний шар сушать, фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елюювання сумішшю пентан:EtOAc від 100:0 до 60:40), одержуючи кетон (3,22 г, 97 %) у вигляді безбарвного масла.

35

40

Таблиця 1b

Нижченаведені кетони одержують, використовуючи способи, аналогічні способу, описаному на Схемі 2, стадії 2 і 3, використовуючи придатні карбонові кислоти

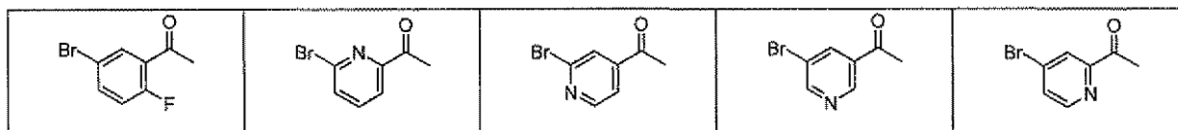
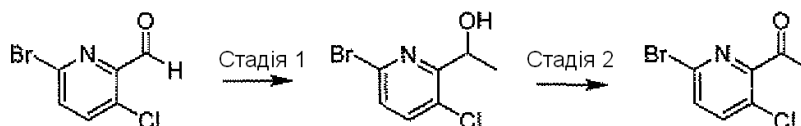


Схема 2b:



5

Стадія 1: До розчину 6-бром-3-хлорпіколінальдегіду (10,0 г, 45,45 ммоль) в 200 мл ТГФ, перемішуючи при -78°C в атмосфері N_2 , повільно додають метилмагнійбромід (3,0М в діетиловому ефірі, 16,63 мл, 50 ммоль). Реакційну суміш перемішують при цій температурі протягом 3 годин і потім додають насичений хлорид амонію. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (суміш 0-10 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи 1-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)етанол (8,4 г, 78 %).

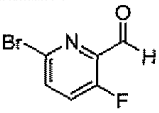
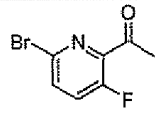
10

Стадія 2: Речовину, одержану вище (8,4 г, 35,5 ммоль), перемішують протягом ночі при кімнатній температурі в 100 мл DCM разом з хлорхроматом піридинію (15 г, 71 ммоль) і приблизно 5 г целіту. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають DCM. Фільтрат концентрують досуха у вакуумі і залишок очищують хроматографією на силікагелі (суміш 0-10 % EtOAc/гексани протягом 22 хвилин), одержуючи 1-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)етанон (6,85 г, 82 %).

15

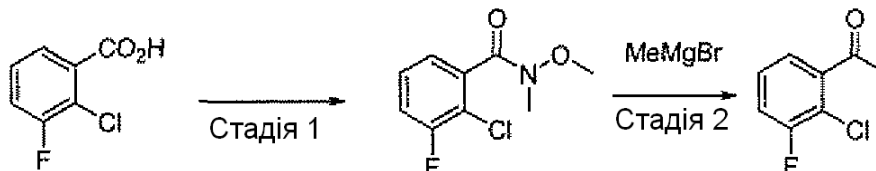
Таблиця 1c

Нижченаведені кетони одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 2b

Позиція	Альдегід	Кетон
1		

20

Схема 2c:



Стадія 1: До розчину 2-хлор-3-фторбензойної кислоти (30 г, 172 ммоль) в 300 мл DCM додають карбонілдіімідазол (CDI) (32,0 г, 198 ммоль) порціями. Після додавання і потім перемішування при КТ протягом 1 год., в суміш додають HCl-сіль N, O-диметилгідроксиаміну (18,5 г, 189 ммоль), а потім Et_3N (20 мл). Суміш перемішують при КТ протягом ночі. Після гасіння реакційної суміші водою, водний шар екстрагують DCM (2×). Органічні шари промивають 2N HCl (водн.), водою, насич. NaHCO_3 (водн.) і насиченим розчином солі. Розчин сушать (MgSO_4) і концентрують. Продукт, 2-хлор-3-фтор-N-метокси-N-метилбензамід (32, г), одержують хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-30 % EtOAc/гексан).

25

30

Стадія 2: Вищезгадану речовину обробляють згідно зі Схемою 2, Стадія 3, одержуючи продукт кетону (вихід 89 %).

Таблиця II

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи способи, аналогічні способу, описаному на Схемі 1а, використовуючи придатні вихідні продукти

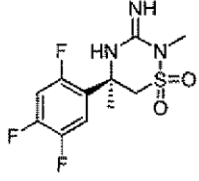
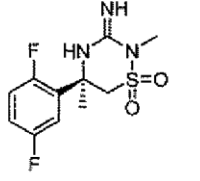
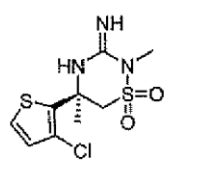
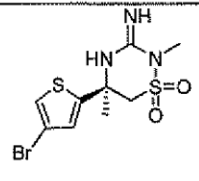
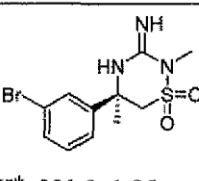
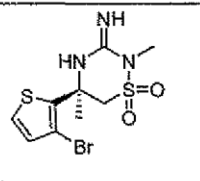
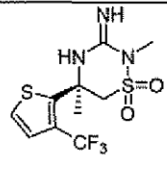
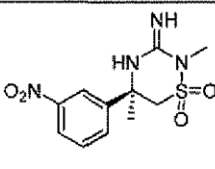
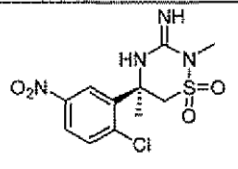
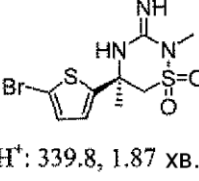
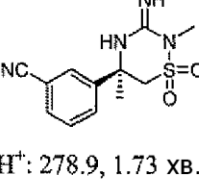
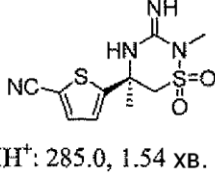
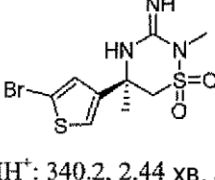
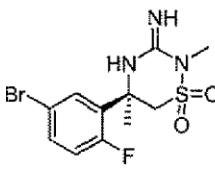
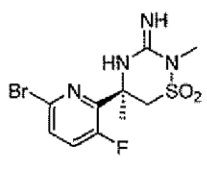
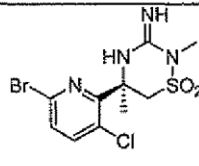
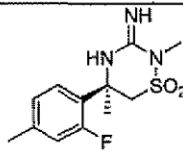
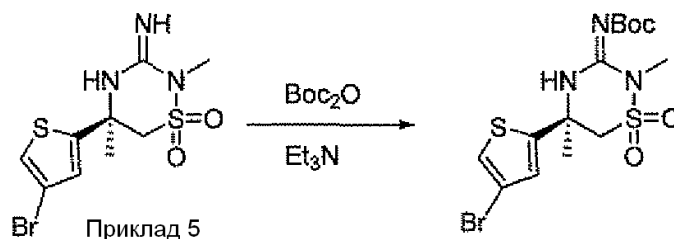
Приклади (Дані PX-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)					
2		3		4	
	MH^+ : 308.2, 1.64 хв., D		MH^+ : 290.0, 1.99 хв., B		MH^+ : 294.2, 1.43 хв., A
5		6		7	
	MH^+ : 340.2, 2.64 хв., A		MH^+ : 331.9, 1.95 хв., B		MH^+ : 340.2, 2.19 хв., A
8		9		10	
11		12		13	
	MH^+ : 339.8, 1.87 хв., A		MH^+ : 278.9, 1.73 хв., B		MH^+ : 285.0, 1.54 хв., B
14		14a		14b	
	MH^+ : 340.2, 2.44 хв., A		MH^+ : 350.0, 1.72 хв., D		
14c		14d			

Схема 3:



- 5 До розчину Прикладу 5 (1,60 г, 5,53 ммоль) в CH_2Cl_2 додають Boc_2O (1,24 г, 5,68 ммоль) і Et_3N (0,82 мл, 5,91 ммоль). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом ночі. Розчин промивають 1/2 насиченим NaHCO_3 (водн.). Водний шар знов екстрагують CH_2Cl_2 (2×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO_2 : градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 70:30), одержуючи трет-бутилкарбамат (1,74 г, вихід 84 %).

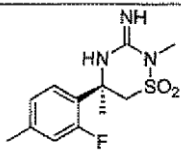
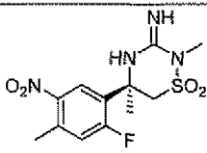
Таблиця IIb

Нижченаведені карбамати одержують, використовуючи способи, аналогічні способу, описаному на Схемі 3, використовуючи придатні вихідні продукти

Позиції					
1		2		3	
4		5		6	
7		8		9	
10		11		12	
13		14		15	
16					

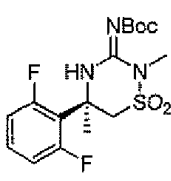
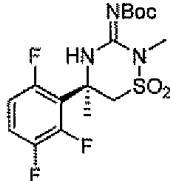
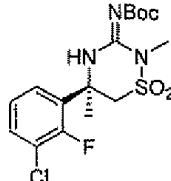
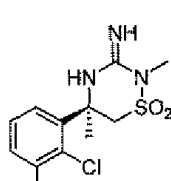
Таблиця ІІс

Нижченаведений приклад одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 1b, використовуючи наступний модифікований температурний профіль: додавання азотної кислоти при -40 °C, потім нагрівання до 0 °C

Приклад	Вихідний продукт	Продукт
14e	 <p>Приклад 14d</p>	

Таблиця ІІd

Нижченаведені тїадіазиндіоксиди одержують згідно зі способами, аналогічними способам, представленим на Схемах 1a і 3, з відміченими нижче виключеннями

Позиції							
1^{a,b}		2^{a,b}		3^c		Ex. 14f^{d,e}	

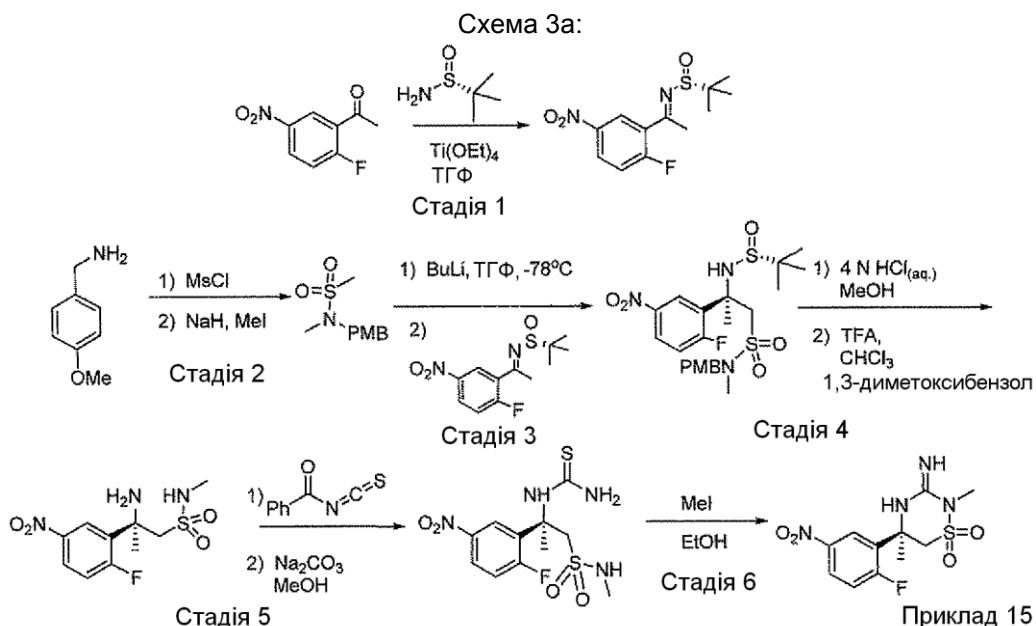
^a(S)-2-метил-2-пропансульфінамід використовують на Схемі 1a, Стадія 1, замість (R)-2-метил-2-пропансульфінаміду.

^bРекристалізацію з суміші 95 % MeOH/5 % вода використовують для видалення діастереомерного продукту після очищення на силікагелі на Стадії 3 Схеми 1a.

^cНадкритичну флюїдну хроматографію [SFC] (TharSFCSO, Chiralpak OD-H, 50×250 мм, 5 мкм, 150 бар з 30 % iPrOH, 250 г/хв., 40 °C) використовують для видалення діастереомерного продукту після очищення на силікагелі на Стадії 3 Схеми 1a.

^dНадкритичну флюїдну хроматографію [SFC] (TharSFCSO, Chiralpak OJ-H, 50×250 мм, 5 мкм, 150 бар з 25 % iPrOH, 250 г/хв., 40 °C) використовують для видалення діастереомерного продукту після очищення на силікагелі в Стадії 3 Схеми 1a.

^eПродукт зі Стадії 4 Схеми 1a обробляють згідно зі Схемою 3b з одержанням Прикладу 14f відразу, замість використання Схеми 1a, Стадії 5 і 6.

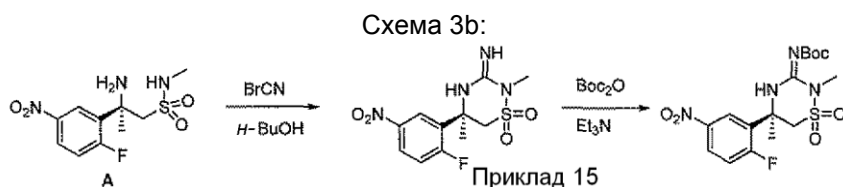


Стадії 1-4: Ці стадії здійснюють, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним в Стадіях 1-4 Схеми 1а.

Стадія 5: До розчину аміну зі Стадії 4 (10,5 г, 36 ммоль) в CH_2Cl_2 (200 мл) додають бензоїлізотіоціанат (4,3 мл, 1,1 екв.). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 2,5 днів. Додають додаткову кількість бензоїлізотіоціанату (0,86 мл, 0,2 екв.) і розчин перемішують при КТ протягом ще 2 годин. Потім розчин концентрують у вакуумі.

Частина цієї речовини (6,5 г, ~14 ммоль) розчиняють в MeOH (200 мл). До цього розчину додають Na_2CO_3 (нас.) (1,52 г, 14 ммоль). Одержану суміш перемішують при КТ протягом 45 хв. Після закінчення цього часу, до розчину додають невеликий надлишок HOAc. Потім суміш концентрують. Залишок розподіляють між CH_2Cl_2 і 1/2 насич. NaHCO_3 (водн.). Водний шар екстрагують CH_2Cl_2 (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Тіосечовину (~4,9 г) переносять в наступну реакцію без додаткового очищення.

Стадія 6: Приклад 15 одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 1а, Стадія 6.



До зависі аміну А (Схема 3а, Стадія 4) (13,7 г) в н-бутанолі (150 мл) додають розчин ціанброміду (5М в MeCN). Одержану суміш нагрівають при температурі утворення флегми протягом 4 годин. Суміш концентрують до 1/3 первинного об'єму. До суміші додають Et_2O (200 мл). Одержану тверду речовину видаляють фільтрацією і тверду речовину промивають Et_2O (2×). Тверду речовину розподіляють між EtOAc і насич. Na_2CO_3 (водн.). Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи 10,6 г Прикладу 15. Цю речовину перетворюють в т-бутилкарбамат, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 3.

Таблиця ІІе

Нижченаведені тїадіазиндіоксиди одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 3а (позиція 1), 3b (позиції 2-5) і 3, використовуючи сульфонаміди, показані в Таблиці І і на Схемі 1а

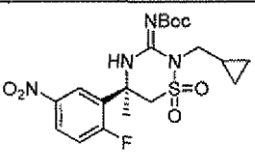
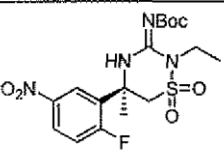
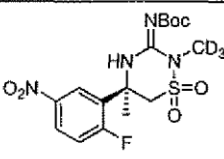
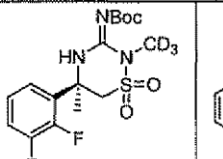
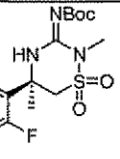
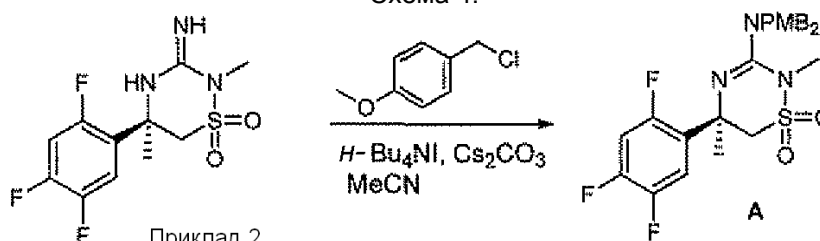
Позиції				
				
1	2	3	4	5

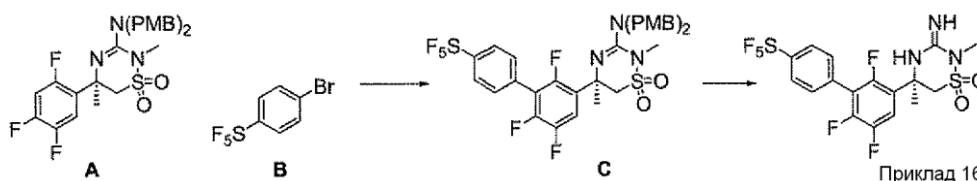
Схема 4:



Приклад 2

До розчину Прикладу 2 (3,8 г, 12,2 ммоль) в MeCN (40 мл) додають 4-метоксибензилхлорид (4,6 г, 29 ммоль), Cs₂CO₃ (9,9 г, 31 ммоль) і n-Bu₄NI (450 мг, 1,2 ммоль). Одержану суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 16 годин. Після закінчення цього часу, додають ще 4-метоксибензилхлорид (1,9 г, 12 ммоль) і Cs₂CO₃ (4,4 г, 12 ммоль) і суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом ще 4 годин. Потім суміш концентрують у вакуумі при КТ. Залишок розподіляють між водою і CH₂Cl₂. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂. Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищають флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 80:20), одержуючи біс-PMB-сполуку А (4,9 г, 73 %).

Схема 5:



Приклад 16

Мікрохвильову посудину об'ємом 20 мл піддають сушінню полум'ям і охолоджують у вакуумі, потім знов заповнюють N₂, потім іде два цикли обробки-заповнення вакуум/N₂. NaHMDS (1M в ТГФ, 2,2 мл, 2,2 ммоль) додають до розчину тїадіазиндіоксиду А (Схема 4) (547 мг, 1,0 ммоль) в діоксані (5 мл) при КТ, і перемішують протягом 30 хв. Додають свіжоприготований розчин ZnCl₂ (1,2M в ТГФ, 2,0 мл, 2,4 ммоль), і продовжують перемішування протягом 30 хв. при КТ. Додають Pd(OAc)₂ (45 мг, 0,2 ммоль), X-Phos (190 мг, 0,4 ммоль) і арилбромід В (509 мг, 1,80 ммоль) і реакційну суміш дегазують (4× вакуум/N₂), закупорюють і поміщають в попередньо нагріту 100 °С масляну баню на 3 год. Сиру реакційну суміш охолоджують до КТ, розбавляють сумішшю EtOAc/вода, фільтрують через подушку целіту і водний шар екстрагують EtOAc (2×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (1×), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи сирий залишок, який піддають хроматографії на силікагелі (суміш 0→30 % EtOAc/гексани), з подальшим проведенням RP-HPLC [ВЕРХ з оберненою фазою], умови (моніторинг при 220 нм), одержуючи інтермедіат С (73 мг, 97 мкмоль).

5



15



20



25

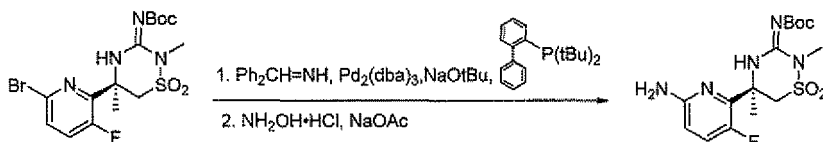
Схемі 3b, за винятком того, що як розчинник замість *n*-BuOH використовують *t*-BuOH.

30

35

одержаний розчин завантажують гідрохлорид гідроксиламіну (2,16 г, 31,1 ммоль) і ацетат натрію (2,55 г, 31,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 40 хв. Після закінчення цього часу, реакційну суміш концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняють в етилацетаті (200 мл) і промивають насиченим водним бікарбонатом натрію (100 мл), водою (100 мл) і насиченим розчином солі (100 мл). Потім органічний шар сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (діоксид кремнію, суміш 0-100 % етилацетат/гептан), одержуючи амінопіридин (0,880 г, 34 %).

Схема 7b:



У осушену полум'ям колбу додають піридилбромід (Таблиця IIb, позиція 15, 1,5 г, 3,3 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (305 мг, 0,3 ммоль), (2-біфеніл)ди-трет-бутилфосфін (200 мг, 0,7 ммоль), трет-бутоксид натрію (1,02 г, 0,011 ммоль), бензофенонімін (670 мкл, 4 ммоль) і толуол (21 мл). Суміш відкачують у вакуумі і знов заповнюють N_2 (3×). Суміш перемішують при 60 °C протягом 1 год. Після фільтрації через целіт, фільтрат концентрують. Необроблений залишок розчиняють в 36 мл метанолу і додають гідрохлорид гідроксиламіну (458 мг, 6,6 ммоль) і ацетат натрію (541 мг, 6,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 35 хв. і потім гасять насиченим водним бікарбонатом натрію. Суміш екстрагують етилацетатом, і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують. Сирий залишок очищають на флеш-колонці на основі діоксиду кремнію (суміш 50 % етилацетат/гексан), одержуючи продукт амінопіридину (730 мг, 68 %).

Таблиця IIIa

Нижченаведені амінопіридини одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 7a, використовуючи придатні кетони з Таблиці Ib

Позиції					
1		2		3	

Таблиця IIIb

Нижченаведену сполуку одержують з броміду (позиція 16 Таблиці IIb), використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 7b

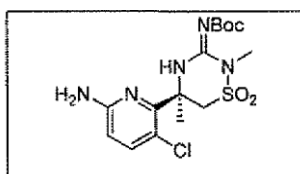
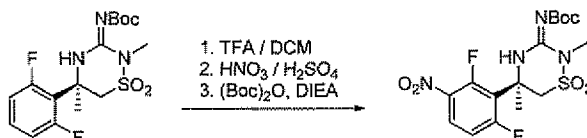


Схема 7c:



До розчину галогенфенілтіадіазину (Табл. IIId, позиція 1, 2,31 г, 5,9 ммоль) в 5 мл DCM додають 1 мл TFA. Суміш перемішують протягом 4 год. і потім концентрують. При 0 °С, до розчину цього неочищеного залишку в 4 мл сірчаної кислоти обережно додають суміш 0,5 мл димлячої азотної кислоти і 1,2 мл сірчаної кислоти. Суміш перемішують при 0 °С протягом 2 год.

5 і потім виливають в 150 мл льоду. Суміш нейтралізують, обережно додаючи насичений розчин бікарбонату натрію і твердий гідроксид натрію. Одержану суміш екстрагують етилацетатом і об'єднані органічні шари сушать над сульфатом магнію і концентрують. Цей неочищений залишок розчиняють в 20 мл DCM, і додають (Boc)₂O (1,29 г, 5,9 ммоль) і DIEA (2,56 мл, 14,75 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом ночі, і потім гасять за допомогою 1N HCl. Суміш екстрагують DCM, органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію і концентрують.

10 Сирий залишок очищують на флеш-колонці на основі діоксиду кремнію (суміш 25 % етилацетат/гексан), одержуючи продукт нітрофенілтіадіазину (1,93 г, вихід 76 %).

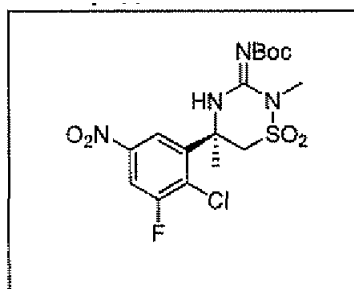
Таблиця IIIc

Нижченаведені сполуки одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 7с, виходячи з придатних вихідних продуктів, представлених в Таблиці IIb

Позиції			
1	2	3	4

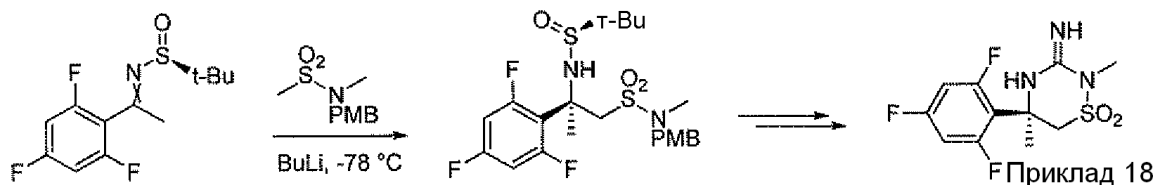
Таблиця IIId

Нижченаведену сполуку одержують з Прикладу 14f, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 7с, опускаючи початкову обробку за допомогою TFA



15

Схема 8:



20

До розчину N-(4-метоксибензил)-N-метилметансульфонаміду (26,8 г, 117 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78 °С додають н-бутиллітій (2,5М в гексанах, 47 мл, 118 ммоль) протягом 10 хвилин. Після завершення додавання, суміші дають можливість перемішуватися при -78 °С протягом 1 год.

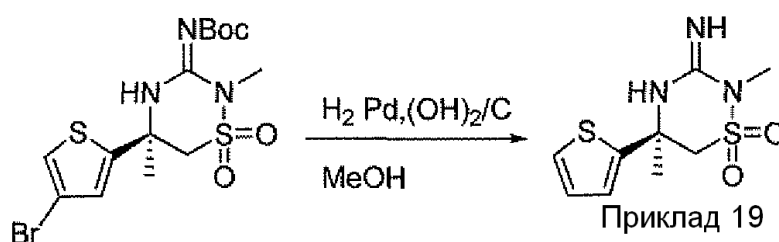
Потім до цієї суміші додають розчин (S)-2-метил-N-(1-(2,4,6-трифторфеніл)етиліден)пропан-2-сульфінаміду (21,6 г, 77,9 ммоль, одержаного з 2,4,6-трифторацетофенону і (S)-2-метил-2-

пропансульфінамід у згідно зі Схемою 1а, Стадія 1) в ТГФ (150 мл) при -78 °С. Одержаний суміші дають можливість перемішуватися при -78 °С протягом 4 год. Після цього, реакційну суміш гасять швидким розбавленням водою (~400 мл). Потім суміш нагрівають до КТ, далі розбавляють EtOAc і насиченим розчином солі. Фази розділяють і водний шар екстрагують EtOAc (4×). Органічні шари об'єднують, промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують. Цей сирий залишок піддають обробці колонковою хроматографією (діоксид кремнію 600 г, 100 мл/хв., суміш 0 % до 60 % EtOAc/гексани), одержуючи (R)-2-((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)-N-(4-метоксибензил)-N-метил-2-(2,4,6-трифторфеніл)пропан-1-сульфонамід у вигляді 4:1 суміші з його діастереомером (загальна маса 14,5 г, 37 %).

Цю речовину потім піддають обробці SFC хроматографією (TharSFC80, Chiralpak OJ-H, 21×250 мм, 5 мкм, 200 бар з 5 % MeOH, 55 г/хв., 35 °С), одержуючи (R)-2-((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)-N-(4-метоксибензил)-N-метил-2-(2,4,6-трифторфеніл)пропан-1-сульфонамід.

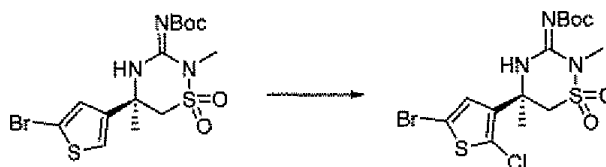
Вищезгадану речовину обробляють згідно зі Схемою 1а, Стадії 4-6, одержуючи Приклад 18, дигідро-2,5(R)-диметил-5-(2,4,6-трифторфеніл)-2Н-1,2,4-тіадіазин-3(4Н)-імін-1,1-діоксид. РХ-МС (умови А): t_R=1,45 хв., m/e=308,2 (M+H).

Схема 9:



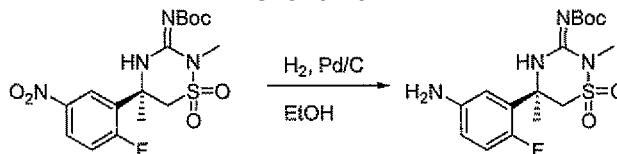
До дегазованого розчину трет-бутилкарбамату (Схема 3) (348 мг, 0,794 ммоль) в MeOH (10 мл) додають 20 % Pd(OH)₂/C (50 % води) (52 мг, 0,074 ммоль). Колбу продувають H₂ і дають можливість перемішуватися при КТ в атмосфері H₂, що подається з балона, протягом 2,75 годин. Суміш продувають N₂, фільтрують через целіт і концентрують. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елювання сумішшю CH₂Cl₂:MeOH від 100:0 до 95:5), одержуючи Приклад 19 (69 мг). РХ-МС (умови А): t_R=2,00 хв., m/e=260,1 (M+H).

Схема 9а:



До броміду (Таблиця IIb, позиція 13) (0,8 г, 1,8 ммоль) в DMF (6 мл) додають N-хлорсукцинімід (0,7 г, 5,5 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 60 °С і перемішують протягом 5 год. Додають етилацетат і суміш промивають насиченим NaHCO₃ (водн.), водою і насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (сумішшю 0-30 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи білу піну, яку потім очищують хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елювання сумішшю вода:MeCN:мурашина кислота від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи хлортіофен (0,63 г, 1,3 ммоль).

Схема 10:



Розчин нітросполуки (Схема 3b) (2,50 г, 6,0 ммоль) в EtOH (150 мл) дегазують шляхом барботування N₂ через розчин протягом 3 хв. До цього розчину додають Pd/C (10 % мас./мас., 50 % H₂O, 698 мг.). Суміш розміщують в атмосфері N₂. Атмосферу відкачують і зворотно

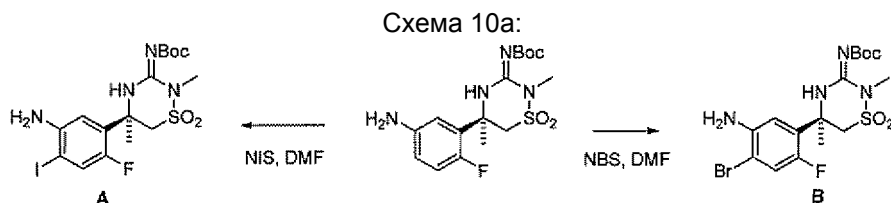
наповнюють H_2 (3×). Одержану суміш перемішують при КТ в атмосфері H_2 , що подається з балона, протягом 2 годин. Суміш продувають шляхом барботування через неї N_2 , фільтрують через целіт і концентрують. Продукт очищають шляхом фільтрації через невелику подушку силікагелевої колонки, елюючи EtOAc, з одержанням аніліну (2,2 г, 97 %).

5

Таблиця IV

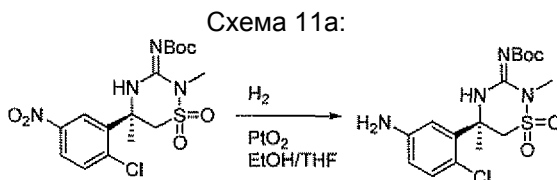
Нижченаведені аніліни одержують з відповідних нітросполук, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 10

Позиції				
1	2	3	4	5



10 Одержання йоданіліну А: NIS (2,52 г, 11,2 ммоль) додають при 0 °С до розчину аніліну (3,6 г, 9,31 ммоль, Схема 10) в DMF (40 мл). Через 60 хвилин при 0 °С і 60 хв. при КТ, реакційну суміш гасять насиченим водн. $NaHCO_2$, екстрагують за допомогою EtOAc (3×), і об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 . Після видалення летких компонентів при зниженому тиску, залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 70:30), одержуючи йоданілін (3,2 г, 67 %).

15 Одержання броманіліну В: NBS (1,05 г, 6,21 ммоль) додають при КТ до розчину аніліну (2,0 г, 5,17 ммоль, Схема 10) в DMF (21 мл). Через 30 хвилин, реакційну суміш гасять 10 % водн. Na_2SO_3 , розбавляють за допомогою EtOAc і органічний шар промивають насиченим водн. $NaHCO_3$ (2×), насиченим розчином солі (1×) і сушать над Na_2SO_4 . Після видалення летких компонентів при зниженому тиску, залишок (2,57 г) піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 50:50), одержуючи броманілін (2,065 г, 86 %).



25

30 Розчин нітросполуки (Позиція 9, Таблиця IIb) (515 мг, 1,19 ммоль) в суміші 1:1 EtOH:ТГФ (24 мл) в посудині високого тиску дегазують шляхом барботування через нього N_2 протягом 5 хв. До цього розчину додають PtO_2 (27 мг, 0,12 ммоль). Посудину герметизують. Потім посудину відкачують і зворотно наповнюють N_2 (3×). Потім посудину відкачують і продувають H_2 (3×). У посудині створюють тиск H_2 60 фунт/дюйм² і струшують при КТ протягом ночі. Після закінчення цього часу, посудину продувають N_2 . Потім суміш фільтрують через целіт. Розчинник видаляють у вакуумі, одержуючи анілін (500 мг, 100 %).

Нижченаведену сполуку одержують з відповідної нітросполуки (Таблиця IIIId) згідно зі способами, описаними на Схемі 11a

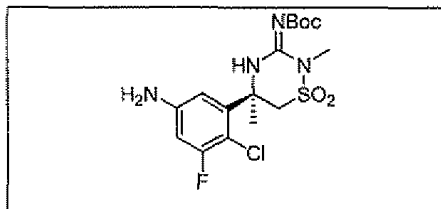
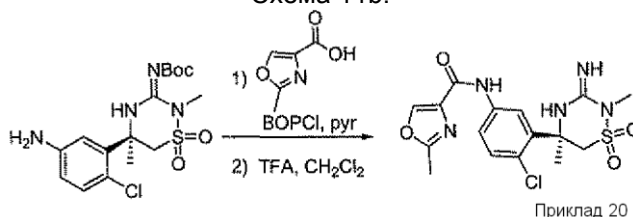


Схема 11b:

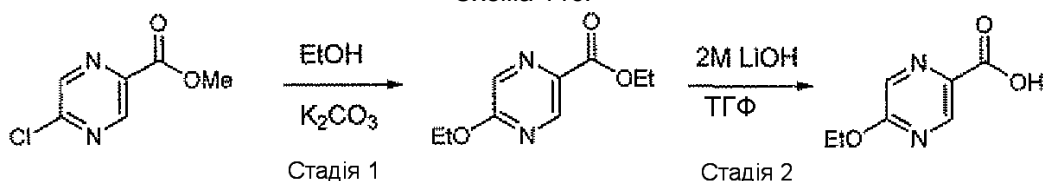


Приклад 20

5 Стадія 1: У колбу, що містить анілін (Схема 11a) (100 мг, 0,25 ммоль) і 2-метил-1,3-оксазол-4-карбонову кислоту (47 мг, 0,37 ммоль), додають BOPCl (145 мг, 0,57 ммоль). Колбу герметизують і продувають N₂. У колбу додають піридин (1,0 мл). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 1 години. Після закінчення цього часу, розчин розподіляють між EtOAc і водою. Суміш фільтрують через целіт для видалення твердих речовин. Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищують флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 65:35), одержуючи амід (81 мг, 64 %).

10 Стадія 2: До розчину амиду зі Стадії 1 (81 мг, 0,16 ммоль) в CH₂Cl₂ (1,5 мл) додають TFA (1,5 мл). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 2 годин. Розчин концентрують у вакуумі, одержуючи Приклад 20 (83 мг) у вигляді трифторацетатної солі. Дані PX-MC (спосіб D): t_R=1,75 хв., m/e=412,0 (M+H).

Схема 11c:



Стадія 1

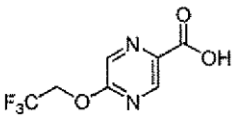
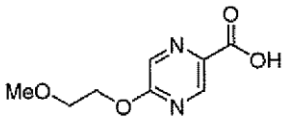
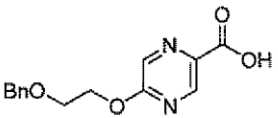
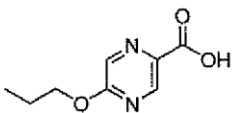
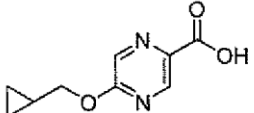
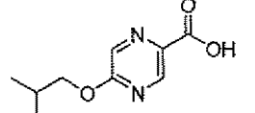
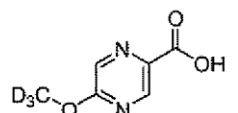
Стадія 2

20 Стадія 1: До зависі метил-5-хлорпіразин-2-карбоксилату (250 мг, 1,45 ммоль) в EtOH (5 мл) додають карбонат калію (300 мг, 2,18 ммоль). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 2 годин. Суміш концентрують. Залишок розподіляють між водою і CH₂Cl₂. Водний шар екстрагують за допомогою CH₂Cl₂ (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують, одержуючи етил-5-етоксипіразин-2-карбоксилат (110 мг, 39 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

30 Стадія 2: До розчину речовини зі Стадії 1 (110 мг, 0,60 ммоль) в ТГФ (3 мл) додають розчин LiOH (2M у воді, 0,90 мл, 1,8 ммоль). Розчин перемішують при КТ протягом 1 год. Розчин доводять до pH 1, використовуючи 1M HCl (водн.). Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують, одержуючи кислоту (75 мг, 74 %).

Таблиця IVb

Нижченаведені піразинкарбонові кислоти одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11с, використовуючи придатний спирт на Стадії 1. Модифікації для конкретних прикладів перераховані нижче в Таблиці

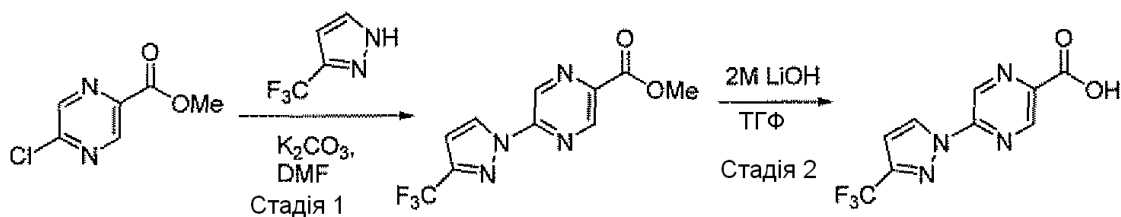
Позиції					
1		2 ^a		3 ^b	
4 ^a		5 ^b		6 ^c	
7					

^a Модифікація Стадії 1: простий ефір очищають флеш-хроматографією (SiO_2 градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 70:30).

^b Модифікація Стадії 1: простий ефір очищають флеш-хроматографією (C_{18} , градієнтне елювання сумішшю вода:MeCN:мурашина кислота від 90:10:0,1 до 0:100:0,1).

^c Модифікація Стадії 1: піразинкислоту очищають флеш-хроматографією (C_{18} , градієнтне елювання сумішшю вода:MeCN:мурашина кислота від 90:10:0,1 до 0:100:0,1).

Схема 11d:



5

Стадія 1: До розчину метил-5-хлорпіразин-2-карбоксилату (500 мг, 2,90 ммоль) і 3-(трифторметил)-1H-піразолу (591 мг, 4,35 ммоль) в DMF (7 мл) додають карбонат калію (591 мг, 4,35 ммоль). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом ночі. Суміш розподіляють між водою і EtOAc і шари розділяють. Органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи біаріловий складний ефір (560 мг, 71 %).

10

Таблиця IVc

Нижченаведені піразонкарбонові кислоти одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11d, використовуючи придатний піразол

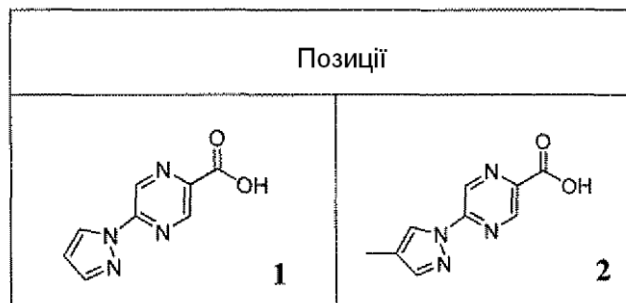
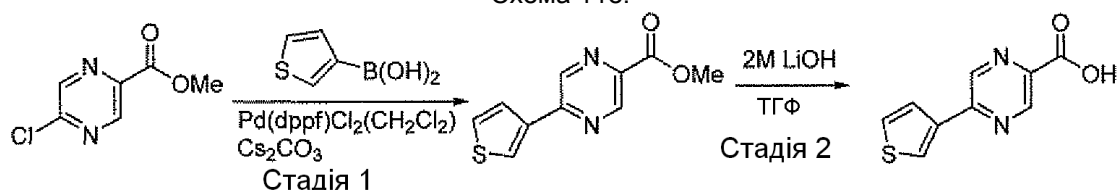


Схема 11e:



5

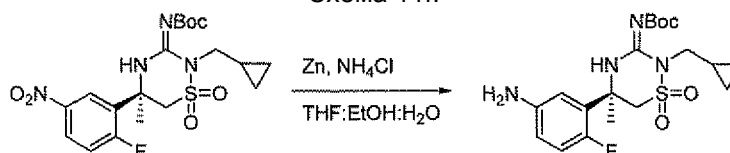
Стадія 1: Дегазовану суміш 5-хлорпіразин-2-карбоксилату (500 мг, 2,90 ммоль), CS_2CO_3 (1,1 г, 3,5 ммоль), $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (237 мг, 0,29 ммоль) і тіофен-3-ілборонової кислоти (445 мг, 3,5 ммоль) в діоксані (10 мл) нагрівають при температурі утворення флегми протягом 2 годин. Суміш концентрують. Залишок розподіляють між водою і CH_2Cl_2 і фільтрують через целіт. Водний шар фільтрату екстрагують за допомогою CH_2Cl_2 (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 10:90), одержуючи біаріловий складний ефір (560 мг, 88 %).

10

Стадія 2: Кислоту одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11c, Стадія 2.

15

Схема 11f:



20

Розчин нітросполуки (Таблиця IIe, позиція 1, 1,70 г, 3,7 ммоль) в суміші ТГФ:EtOH:H₂O (30 мл, 3:1:0,3) дегазують шляхом барботування через розчин N_2 протягом 3 хв. До розчину додають Zn (2,4 г, 37 ммоль) і NH_4Cl (996 мг, 18 ммоль). Одержану суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником в атмосфері N_2 протягом 3 годин. Суміш фільтрують через целіт і концентрують. Залишок очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою (C_{18} , градієнтне елювання сумішшю H_2O :MeCN:мурашина кислота від 90:10:0,1 до 0:100:0,1). Одержану форміатну сіль розподіляють між EtOAc і насич. NaHCO_3 (водн.). Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи анілін (847 мг, 54 %).

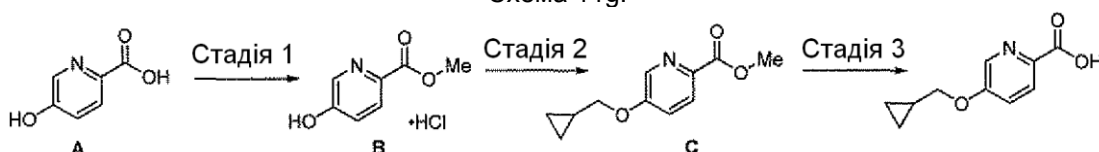
25

Таблиця IVd

Нижченаведені сполуки одержують згідно зі способами, описаними на Схемі 11f, за виключенням того, що їх очищують флеш-хроматографією на SiO₂

Позиції				
1	2	3	4	5

Схема 11g:



5

Стадія 1: До 5-гідроксипіридин-2-карбонової кислоти (4,40 г, 32 ммоль), суспендованої в метанолі (77 мл), додають по краплях тіонілхлорид (6,9 мл, 95 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником і перемішують протягом 22 год. Після охолодження до кімнатної температури, суміш концентрують у вакуумі, одержуючи метиловий складний ефір (5,71 г, 95 %).

10

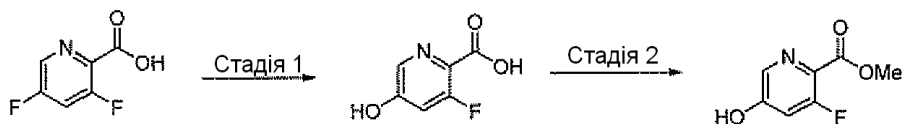
Стадія 2: До метилового складного ефіру (0,40 г, 2,1 ммоль), одержаного на Стадії 1, в DMF (3 мл) додають карбонат калію (0,88 г, 6,3 ммоль) і циклопропілметилбромід (0,41 мл, 4,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 65 °С і перемішують протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім концентрують у вакуумі. Залишок розтирають в EtOAc і фільтрують, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи сирий продукт, який очищують хроматографією на силікагелі (суміш 0-50 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи циклопропілметиловий ефір (0,27 г, 61 %).

15

Стадія 3: До продукту зі Стадії 2 (0,27 г, 1,3 ммоль) в ТГФ (2 мл) додають 2N LiOH (водн.) (1,9 мл, 3,9 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. pH доводять до 4, використовуючи насичену водну лимонну кислоту. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи карбонову кислоту (0,23 г, 94 %).

20

Схема 11h:



25

Стадія 1: До 3,5-дифторпіридин-2-карбонової кислоти (3,0 г, 19 ммоль) в ТГФ (30 мл) в скляній трубчастій реакційній посудині додають 2N LiOH (водн.). Реакційну суміш закупорюють і нагрівають до 100 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 18 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають TFA (5 мл) і реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією з оберненою фазою [C₁₈ (360 г), суміш 0,1 % мурашина кислота/вода протягом 20 хвилин, а потім суміш 0-100 % 0,1 % мурашина кислота/ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота/вода], одержуючи гідроксипіридин (2,1 г) у вигляді ~1:1 суміші вихідного продукту і одержаного продукту. Суміш безпосередньо використовують на наступній стадії.

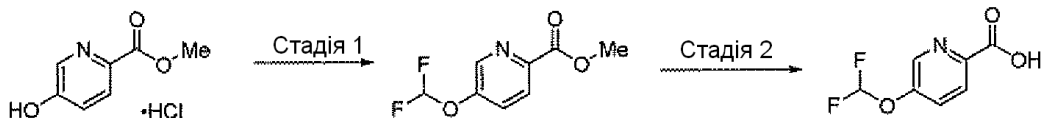
30

Стадія 2: До гідроксипіридину, одержаного в попередній стадії (2,1 г), в метанолі (20 мл) додають тіонілхлорид (2,2 мл, 31 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 70 °С і перемішують протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією з оберненою фазою [C₁₈ (205 г), 0-100 % протягом

35

20 хвилин 0,1 % мурашина кислота/ацетонітрил/0,1 % мурашина кислота/вода], одержуючи метиловий складний ефір (1,0 г, 31 % за 2 стадії).

Схема 11i:



5

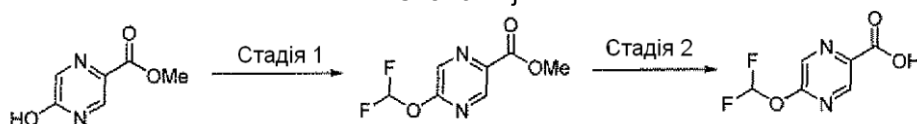
Стадія 1: До гідрохлориду метил-5-гідроксипіколілату, одержаного на Стадії 1 Схеми 11g (0,21 г, 1,1 ммоль), в скляному трубчастому реакторі, в ацетонітрилі (4 мл) додають воду (4 мл), карбонат калію (5,5 г, 40 ммоль) і 2-хлор-2,2-дифторацетофенон (1,0 г, 5,5 ммоль). Реакційну посудину закупорюють і нагрівають до 80 °С. Реакційну суміш перемішують при 80 °С протягом 3 год. і охолоджують до кімнатної температури. Суміш фільтрують, промиваючи простим ефіром. Фільтрат промивають простим ефіром. Ефірні промивання об'єднують і промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи жовтувато-коричнєве масло. Масло очищають хроматографією на силікагелі (0-40 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи простий ефір (0,13 г, 60 %).

10

15

Стадія 2: Використовуючи спосіб, описаний в Стадії 3 Схеми 11g, продукт Стадії 1 перетворюють в карбонову кислоту.

Схема 11j:



20

Стадія 1: До метилового ефіру 5-гідроксипіразин-2-карбонової кислоти (2,0 г, 13 ммоль) в скляній трубчастій реакційній посудині в DMF (26 мл) додають карбонат калію (5,3 г, 39 ммоль) і 2-хлор-2,2-дифторацетат натрію (4,0 г, 26 ммоль). Реакційну посудину закупорюють і нагрівають до 100 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин і охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш фільтрують, промивають за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок обробляють EtOAc і вміст промивають насиченим розчином солі. Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-40 % EtOAc/гексан), одержуючи метил-5-(дифторметокси)піразин-2-карбоксилат (0,09 г, 0,46 ммоль) (0,40 г, 20 %).

25

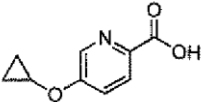
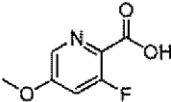
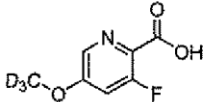
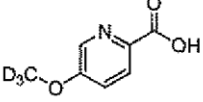
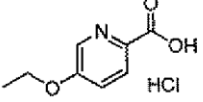
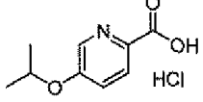
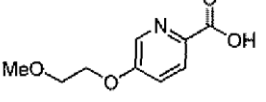
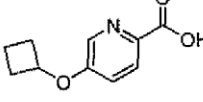
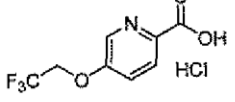
30

Стадія 2: До продукту зі Стадії 1 (0,09 г, 0,46 ммоль) додають 3N HCl (водн.). Реакційну суміш нагрівають в герметизованій реакційній пробірці для обробки в НВЧ-печі до 100 °С протягом 2 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, одержуючи карбонову кислоту (0,88 г, 100 %).

35

Таблиця IVf

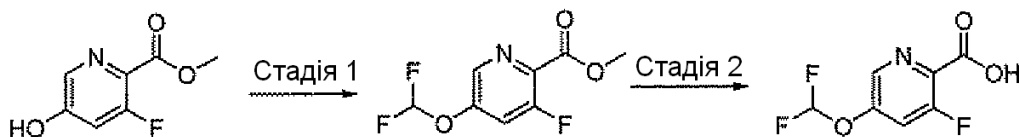
Нижченаведені піридинкарбонові кислоти одержують з будь-якого інтермедіату В, Схеми 11g, або гідроксипіридину зі Схеми 11h, використовуючи умови, аналогічні умовам, описаним на Схемі 11g, Стадії 2 і 3.
Модифікації експериментальних умов відмічені нижче в Таблиці

Позиція		Позиція		Позиція	
1^a		2^b		3^b	
4^b		5^{c, g}		6^{c, g}	
7^f		8^d		9^e	

Умови алкілювання: a: Cs₂CO₃, NaI, 150 °C, 7 год.; b: кт; c: 45 °C; d: 100 °C; e: 130 °C, мікрохвильова обробка, 1 год.; f: 70 °C.

Умови гідролізу: g: Дивись Схему 11j, стадія 2

Схема 11k:



5

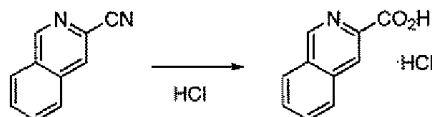
Стадія 1: До гідроксипіридину, одержаного в Схемі 11h (0,19 г, 1,1 ммоль), в ацетонітрилі (4 мл) і воді (4 мл), додають карбонат калію (5,5 г, 40 ммоль) і 2-хлор-2,2-дифторацетофенон. Скляну реакційну ампулу герметизують і нагрівають до 80 °C. Через 3,5 год., реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і фільтрують, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат екстрагують простим ефіром. Об'єднані ефірні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/рексан протягом 30 хвилин), одержуючи продукт (0,15 г, 60 %).

10

Стадія 2: Продукт зі Стадії 1 перетворюють в карбонову кислоту, використовуючи умови, представлені на Стадії 3 Схеми 11g.

15

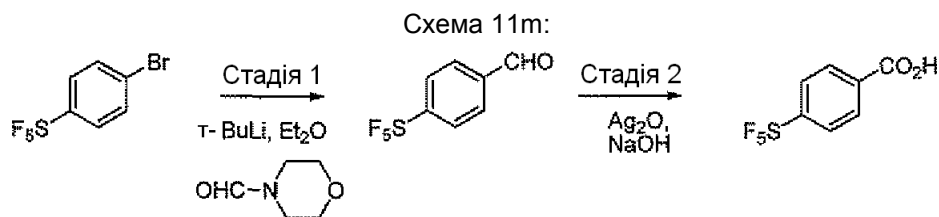
Схема 11l:



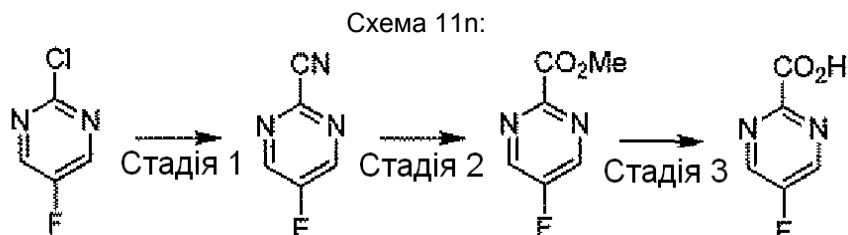
20

3-Ціаноізохінолін (1,047 г, 6,79 ммоль) суспендують в 6М HCl (водн.) (50 мл) і кип'ячать із зворотним холодильником при 95 °C протягом 18 год. Реакційну суміш охолоджують до КТ, і леткі компоненти видаляють у вакуумі, одержуючи карбонову кислоту (2,07 г), яку використовують в тому вигляді, як вона є.

25



4-Пентафторсіркобензойну кислоту одержують в дві стадії з 4-бромфенілсіркопентафториду згідно зі способом, описаним в літературі Zarantonello et al., J. Fluor. Chem. 2007, 128, 1449-1453.



Стадія 1: До 2-хлор-5-фторпіримідину (2 г, 15 ммоль) в круглодонній колбі об'ємом 250 мл додають DMA (8 мл), трис(дифеніліденацетон)дипаладій (0,544 г, 0,6 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен (0,67 г, 1,2 ммоль), ціанід цинку (1,15 г, 9,8 ммоль) і цинковий пил (0,237 г, 3,62 ммоль). Колбу закупорюють, продувають азотом і перемішують протягом 2,5 годин при 100 °С. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, фільтрують через целіт і промивають за допомогою DCM. Фільтрат виливають у воду і екстрагують за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (0-10 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи нітрилсполуку (0,58 г, 31 %).

Стадія 2: До нітрилсполуки, одержаної на Стадії 1 (0,51 г, 4,14 ммоль), перемішуваної в 5 мл MeOH, додають 5 мл конц. HCl. Реактор оснащують дефлегматором і суміш нагрівають при 80 °С протягом 2 годин, потім охолоджують до кімнатної температури. Додають насичений водний бікарбонат натрію і перемішують протягом 1 години при кімнатній температурі. Суміш підкисляють до pH 4, використовуючи 1N HCl (водн.) і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи метиловий складний ефір (0,256 г, 40 %).

Стадія 3: До метилового складного ефіру, одержаного на Стадії 2 (0,256 г, 1,64 ммоль), в 6 мл суміші 1:1:1 ТГФ:H₂O:MeOH додають гідрат LiOH (0,272 г, 4,04 ммоль), і суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакційну суміш підкисляють до pH 4, використовуючи 1N HCl (водн.), і екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи карбонову кислоту (0,136 г, 58 %).

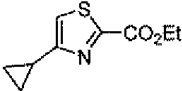
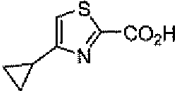
Таблиця IVg

Нижченаведені кислоти одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11n, використовуючи придатний арилхлорид (позиції 1-3) або бромід (позиції 4 і 5)

Позиції									
1		2		3		4		5	

Таблиця IVh

Нижченаведену кислоту одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11n, Стадія 3

Позиція	Вихідний продукт	Кислота
1		

Таблиця IVi

Нижченаведену кислоту одержують згідно зі способами, аналогічними способам, описаним на Схемі 11n, використовуючи Стадію 1 і потім Стадію 3, опускаючи Стадію 2

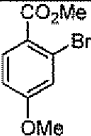
Позиція	Вихідний продукт	Кислота
1		

Схема 11o:



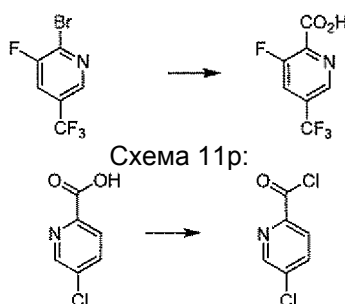
5

До 2-бром-5-(метил-D₃)піразину (400 мг, 2,27 ммоль), перемішаного в 8 мл безводного ТГФ при -78 °С в атмосфері N₂, повільно додають n-BuLi (2,5M в гексанах, 1,14 мл, 2,85 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при цій температурі, після чого діоксид вуглецю барботують через розчин протягом 15 хвилин за допомогою катетеризуючої голки. Холодну ванну видаляють і реакційній суміші надають можливість досягнути кімнатної температури повільно протягом 1 години. Потім додають воду і реакційну суміш екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, сушать (MgSO₄) і концентрують у вакуумі, одержуючи масло (120 мг, 38 %), яке використовують без додаткового очищення.

10

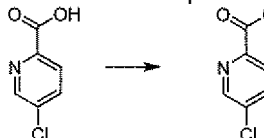
15

3-Фтор-5-(трифторметил)піколінову кислоту одержують з 2-бром-3-фтор-5-(трифторметил)піридину, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному вище на Схемі 11o.



20

Схема 11p:



До 5-хлорпіколінової кислоти (0,3 г, 1,9 ммоль), перемішуючи при кімнатній температурі в 6 мл ТГФ і 1 краплі DMF, повільно додають по краплях оксалілхлорид (0,48 мл, 5,7 ммоль). Спостерігається сильне виділення газу. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1,5 години, потім концентрують досуха у вакуумі і продукт використовують без додаткового очищення.

25

Таблиця IVj

Нижченаведені хлорангідриди кислот одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11р, з придатної карбонової кислоти

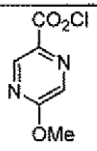
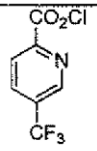
Позиції	
 1	 2

Схема 11q:



5

Стадія 1: До 3,5-дифторпіридин-2-карбонової кислоти (2 г, 12,6 ммоль), перемішуючи в 20 мл суміші 4:1 толуол:MeOH при кімнатній температурі, повільно додають по краплях триметилсилілдіазометан (2,0М в гексанах, 15,1 ммоль, 7,5 мл). Реакційній суміші дають можливість перемішуватися протягом 30 хвилин і потім концентрують досуха у вакуумі, і продукт використовують без додаткового очищення.

10

Стадія 2: До метилового складного ефіру, одержаного на Стадії 1 (1,09 г, 6,3 ммоль), перемішуючи при кімнатній температурі в 20 мл MeOH в 350-мл герметизованій посудині, додають 25 % мас. метоксиду натрію в метанолі (3,4 г метоксиду натрію, 13,6 г розчину, 63 ммоль). Реакційну суміш продувають азотом, герметизують і перемішують 16 годин на масляній бані при 100 °C. На наступний день реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і підкисляють до pH 4, використовуючи 1N HCl. Розчин екстрагують сумішшю 1:1 EtOAc:ТГФ (250 мл). Органічний шар сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-60 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи необхідну біс-метоксисполуку (0,53 г, 43 %).

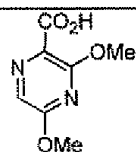
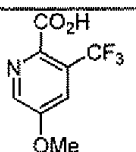
15

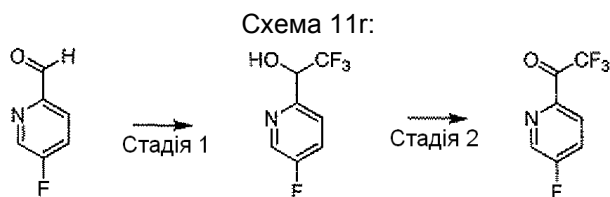
20

Стадія 3: Метилловий складний ефір перетворюють в карбонову кислоту, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11n, Стадія 3.

Таблиця IVk

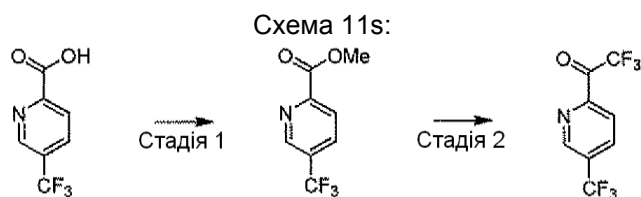
Нижченаведені кислоти одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11q, використовуючи відповідний арилхлорид

Позиції	
 1	 2



5 Стадія 1: До 2-фтор-5-формілпіридину (1,57 г, 12,55 ммоль), перемішуючи в безводному ТГФ (20 мл) при 0 °С в атмосфері азоту, повільно додають (трифторметил)триметилсилан (2,67 г, 18,78 ммоль). Суміш перемішують при 0 °С протягом 15 хвилин, і потім до суміші повільно по краплях додають фторид тетрабутиламонію (1,0М в ТГФ, 31,38 мл, 31,38 ммоль), після чого видаляють баню з льодом і реакційній суміші дають можливість перемішуватися при кімнатній температурі протягом ночі (загальний час реакції 16 годин). Потім реакційну суміш виливають у воду і екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-20 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи продукт трифторметилового спирту (2,01 г, 82 %).

10 Стадія 2: До трифторметилового спирту, одержаного на Стадії 1 (1 г, 5,12 ммоль), перемішуючи в безводному DCM (20 мл), додають періодинан Десса-Мартіна (2,63 г, 6,14 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом ночі (загальний час реакції 16 годин). Додають гексани, після чого утворюється осад. Тверду речовину відфільтровують і промивають за допомогою DCM. Беруть фільтрат і виливають в насичений водний бікарбонат натрію і екстрагують за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-20 % EtOAc/гексани за 20 хвилин), одержуючи продукт трифторметилкетону (0,453 г, 46 %).



25

Стадія 1: Карбонову кислоту (1,5 г, 7,84 ммоль) перетворюють в метиловий складний ефір, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11q, Стадія 1. Неочищену реакційну суміш упарюють досуха у вакуумі і залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-30 % EtOAc/гексани за 20 хвилин, потім 30-40 % EtOAc/гексан за 20-30 хвилин), одержуючи продукт метилового складного ефіру у вигляді твердої речовини (1,02 г, 63 %).

30 Стадія 2: До суміші метил-5-(трифторметил)піридин-2-карбоксилату, одержаного вище (0,2 г, 0,97 ммоль), і (трифторметил)триметилсилану (0,173 г, 1,22 ммоль), перемішуючи при -78 °С в пентані (3 мл) в атмосфері азоту, повільно додають фторид тетрабутиламонію (1,0М в ТГФ, 25 мкл, 0,024 ммоль). Реакційній суміші дають можливість досягнути кімнатної температури і перемішують протягом ночі (загальний час реакції 16 годин). Після цього, додають 2N HCl, і суміш енергійно перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчин екстрагують за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (0-20 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи продукт трифторметилкетону (0,084 г, 35 %).

40

Таблиця IVI

Нижченаведена піразинкарбонову кислоту одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11e

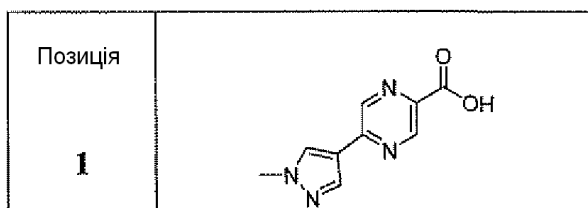
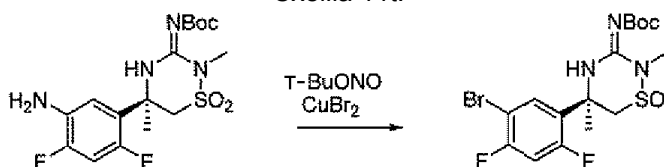


Схема 11t:

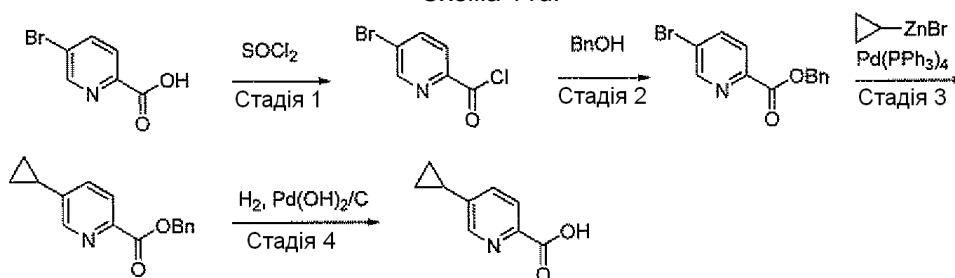


5

У велику мікрохвильову ампулу завантажують послідовно MeCN (9 мл), трет-бутилнітрит (0,15 мл, 1,2 ммоль) і бромід міді(II) (0,331 г, 1,48 ммоль). Ампулу щільно закривають і занурюють в масляну баню при 60 °С. До одержаної чорнувато-зеленої суміші додають розчин 1,1-диметилетил-[5(R)-(5-аміно-2,4-дифторфеніл)дигідро-2,5-диметил-1,1-діоксидо-2H-1,2,4-тіадіазин-3(4H)-іліден]карбамат (Таблиця IV, позиція 2, 500 мг, 1,24 ммоль) в MeCN (3 мл) за допомогою шприца протягом ~2 хв. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішують при 60 °С протягом 20 хв. Після цього, реакційну суміш охолоджують, розбавляють за допомогою EtOAc і фільтрують через целіт. Фільтрат розбавляють водою і EtOAc. Фази розділяють і водний шар екстрагують 2× за допомогою EtOAc. Органічні шари об'єднують, промивають насич. водн. NaHCO₃ і насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують. Цей сирий зразок піддають обробці колонковою хроматографією (діоксид кремнію 80 г, 60 мл/хв., від 0 % до 50 % EtOAc/гексани), одержуючи продукт, 1,1-диметилетил-[5(R)-(5-бром-2,4-дифторфеніл)дигідро-2,5-диметил-1,1-діоксидо-2H-1,2,4-тіадіазин-3(4H)-іліден]карбамат (0,30 г, 52 %).

20

Схема 11u:



Стадія 1: До суспензії 5-бромпіколінової кислоти (20,2 г, 100 ммоль) в 200 мл толуолу додають тіонілхлорид (11 мл, 150 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 20 хв. і потім нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 30 хв. Одержаний розчин охолоджують до кімнатної температури і концентрують досуха. Неочищений продукт, 5-бромпіколіноілхлорид, використовують безпосередньо на наступній стадії.

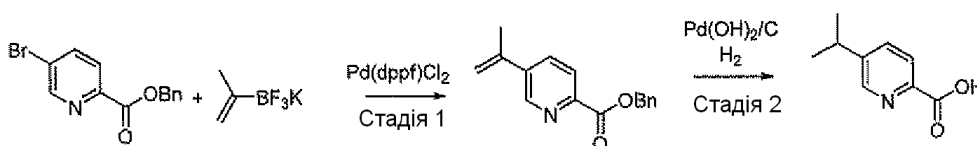
Стадія 2: Після додавання ТГФ (200 мл) і Et₃N (42 мл) до вищезазначеного залишку, суміш охолоджують на бані з сумішшю лід-вода. Повільно додають бензиловий спирт (31,1 мл, 300 ммоль). Суміш нагрівають до кімнатної температури і перемішують протягом ночі.

Реакційну суміш розбавляють простим ефіром, промивають насич. NaHCO₃ (водн.), H₂O, насиченим розчином солі і потім сушать (MgSO₄). Після концентрування і кристалізації, одержують необхідний продукт, бензил-5-бромпіколінат (20,6 г).

Стадія 3: До розчину бензил-5-бромпіколілату (876 мг, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл) додають $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (173 мг, 0,15 ммоль) в атмосфері N_2 . Після додавання розчину циклопропілцинкброміду в ТГФ (0,5М, 10 мл), суміш нагрівають при 80 °С протягом 3 годин і потім охолоджують до кімнатної температури. Реакційну суміш гасять насич. NH_4Cl (водн.) і екстрагують за допомогою EtOAc (3×). Органічний шар промивають насич. NaHCO_3 (водн.), насиченим розчином солі і сушать (MgSO_4). Продукт, бензил-5-циклопропілпіколілат (510 мг), одержують хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-15 % EtOAc /гексан, потім 15 % EtOAc /гексан).

Стадія 4: До розчину бензил-5-циклопропілпіколілату в MeOH (15 мл) додають 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (100 мг). Гідрогеноліз під дією H_2 здійснюють при кімнатній температурі в атмосфері H_2 , що подається з балона. Необхідний продукт, 5-циклопропілпіколінову кислоту (305 мг), одержують після фільтрації і концентрування.

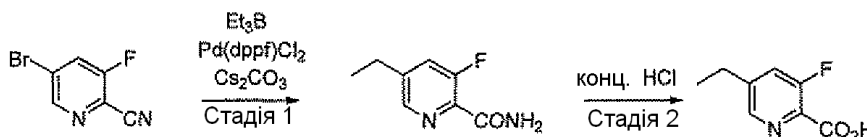
Схема 11v:



Стадія 1: Суміш бензил-5-бромпіколілату (2,92 г, 10 ммоль), ізопропенілтрифторборату калію (3,05 г, 21 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (445 мг, 0,54 ммоль) і Et_3N (1,4 мл) в ізопропіловому спирті (20 мл) дегазують за допомогою N_2 і нагрівають при 80 °С протягом 7 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють за допомогою EtOAc . Органічний шар промивають H_2O , 5 % лимонною кислотою, насич. NaHCO_3 (водн.) і насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO_4) і концентрують. Продукт, бензил-5-ізопропенілпіколілат (1,27 г), одержують хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-16 % EtOAc /гексан).

Стадія 2: Розчин бензил-5-ізопропенілпіколілату (1,27 г, 5 ммоль) в MeOH (25 мл) піддають гідруванню в присутності 20 % $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (200 мг) воднем, що подається з балона, протягом 2 год. Продукт, 5-ізопропенілпіколінову кислоту (780 мг), одержують фільтрацією і концентруванням.

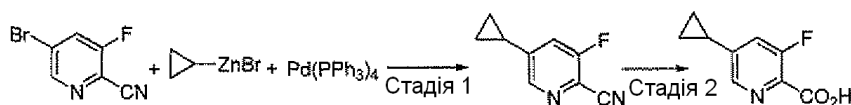
Схема 11w:



Стадія 1: Суміш 5-бром-3-фторпіколінонітрилу (1,0 г, 5 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (82 мг, 0,1 ммоль) і карбонату цезію (3,26, 10 ммоль) в ТГФ (20 мг) дегазують за допомогою N_2 . Після додавання розчину триетилборану (1,0М ТГФ, 10 мл), суміш нагрівають при 65 °С протягом 5 год. Суміш охолоджують до кімнатної температури і потім ще охолоджують на бані з льодом. У суміш додають розчин NaOH (1,2 г) в 20 мл H_2O , а потім H_2O_2 (30 % водн., 7 мл). Суміш перемішують при 0 °С протягом 30 хв. і екстрагують простим ефіром (4×). Органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і концентрують. Продукт, 5-етил-3-фторпіколінамід (370 мг), одержують при обробці залишку хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-40 % EtOAc /гексан).

Стадія 2: Суміш амід (475 мг, 2,8 ммоль) в 10 мл конц. HCl нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником протягом 5 год. Суміш концентрують і сушать у вакуумі, одержуючи продукт, 5-етил-3-фторпіколінову кислоту.

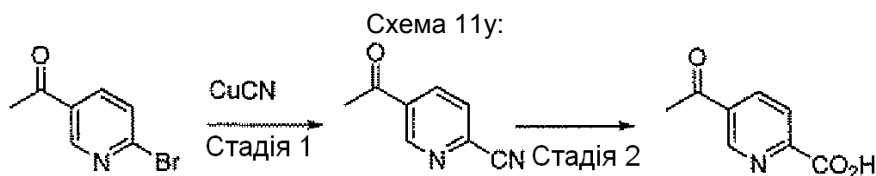
Схема 11x:



Стадія 1: До розчину 5-бром-3-фторпіколінонітрилу (603 мг, 3,0 ммоль) і $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (173 мг, 0,15 ммоль) в 10 мл ТГФ додають циклопропілцинкбромід (0,5М, 10 мл) в атмосфері N_2 . Після нагрівання при 80 °С протягом 4 год., суміш охолоджують до кімнатної температури і гасять

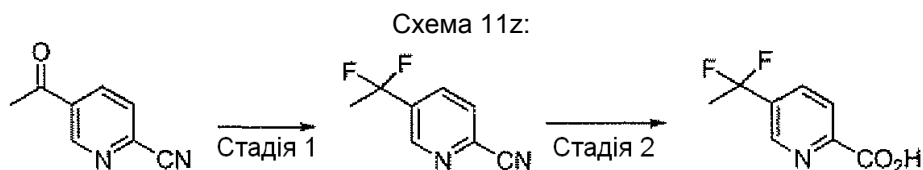
насич. NH_4Cl (водн.). Суміш екстрагують EtOAc (3×) і об'єднані органічні шари промивають насич. NaHCO_3 (водн.) і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і концентрують. Сирий продукт очищають хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-8 % EtOAc /гексан), одержуючи 5-циклопропіл-3-фторпіколінонітрил (406 мг).

- 5 Стадія 2: Продукт зі Стадії 1 нагрівають до температури кипіння із зворотним холодильником в 10 мл конц. HCl протягом ночі. Після концентрування, твердий продукт, 5-циклопропіл-3-фторпіколінову кислоту (400 мг), промивають холодною водою і сушать у вакуумі.



Стадія 1: Суміш 1-(6-бромпіридин-3-іл)етанону (200 мг, 1,0 ммоль) і CuCN (179 мг, 2,0 ммоль) в безводному DMF (5 мл) нагрівають при 110°C протягом 18 год. в атмосфері N_2 . Суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють водою. Після додавання EtOAc і фільтрації, водний шар екстрагують EtOAc . Органічний шар промивають насич. NaHCO_3 (водн.), насиченим розчином солі, і потім сушать (MgSO_4) і концентрують. Продукт, 5-ацетилпіколінонітрил (120 мг), одержують в результаті обробки хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-20 % EtOAc /гексан).

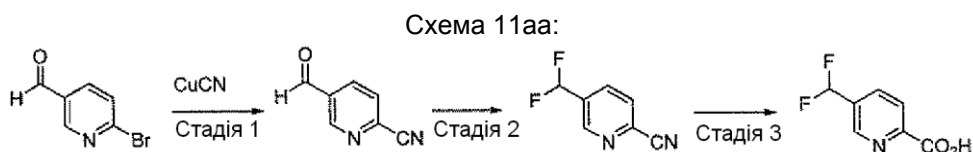
- 15 Стадія 2: 5-Ацетилпіколінонітрил (146 мг, 1,0 ммоль) в 5 мл конц. HCl нагрівають при кипінні протягом 2,5 год. Суміш концентрують і сушать у вакуумі. Сирий продукт, 5-ацетилпіколінову кислоту, використовують без додаткового очищення.
- 20



Стадія 1: Суміш 5-ацетилпіколінонітрилу (146 мг, 1,0 ммоль) і Deохо-Fluor™ (1,0 мл, 50 % в толуолі) нагрівають при 80°C протягом 3 год. в атмосфері N_2 . Суміш охолоджують до кімнатної температури і розбавляють DCM. Органічний шар промивають насич. NaHCO_3 (водн.) і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4) і концентрують. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-15 % EtOAc /Гекс), одержуючи 5-(1,1-дифторетил)піколінонітрил (120 мг).

Стадія 2: 5-(1,1-Дифторетил)піколінонітрил (120 мг, 0,71 ммоль) в 9 мл конц. HCl нагрівають при 110°C протягом 5 год. Суміш концентрують. До залишку додають діізопропілетиламін (2 мл) і суміш концентрують. Залишок сушать у вакуумі і використовують без додаткового очищення.

35



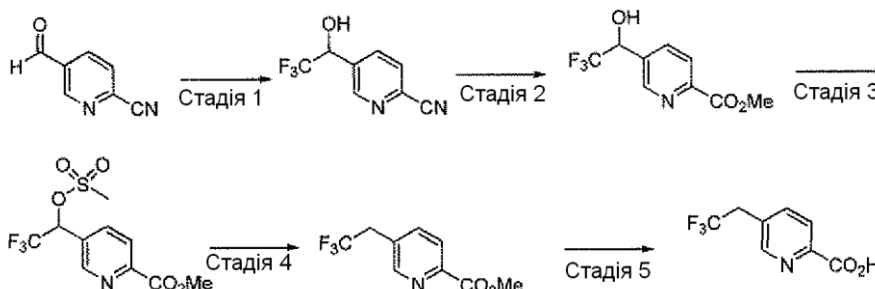
Стадія 1: Суміш 6-бромнікотинальдегіду (11,2 г, 60 ммоль) і CuCN (8,06 г, 90 ммоль) в DMF (100 мл) нагрівають при 120°C протягом 3 год. в атмосфері N_2 . Суміш охолоджують до КТ, розбавляють за допомогою EtOAc і фільтрують через подушку целіту. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі і потім сушать (MgSO_4) і концентрують. Продукт, 5-формілпіколінонітрил (4,55 г), одержують в результаті обробки хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-20 % EtOAc /гексан).

45 Стадія 2: Суміш 5-формілпіколінонітрилу (132 мг, 1,0 ммоль) і Deохо-Fluor® (1,0 мл, 50 % в толуолі) перемішують при кімнатній температурі 16 год. Після розбавлення за допомогою DCM, розчин промивають насич. NaHCO_3 , насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO_4) і концентрують. Продукт, 5-(диформетил)піколінонітрил (118 мг), одержують в результаті обробки хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-10 % EtOAc /гексан).

Стадія 3: 5-(Дифторметил)піколінонітрил (118 мг, 0,75 ммоль) в 9 мл конц. HCl нагрівають при 110 °С протягом 2,5 год. Суміш охолоджують, концентрують і обробляють діізопропілетиламіном (2 мл). Суміш повторно концентрують і сушать у вакуумі, одержуючи 5-(дифторметил)піколінову кислоту, яку використовують без додаткового очищення.

5

Схема 11ab:



Стадія 1: До розчину при -78 °С 5-формілпіколінонітрилу (1,0 г 7,58 ммоль) і трифенілдіфторсилікату тетрабутиламонію (4,9 г, 9,10 ммоль) в 60 мл ТГФ додають розчин триметил(трифторметил)силану (1,62 г, 114 ммоль). Суміш перемішують протягом 20 хв. при -78 °С. Потім охолоджувальну ванну замінюють на баню з льодом. Після перемішування протягом ще 30 хв., реакційну суміш гасять насич. NH₄Cl (водн.). Суміш екстрагують EtOAc (3×). Органічний шар промивають насич. NaHCO₃ (водн.), насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO₄) і концентрують. Продукт, 5-(2,2,2-трифтор-1-гідроксietил)піколінонітрил (600 мг), одержують хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-40 % EtOAc/гексан).

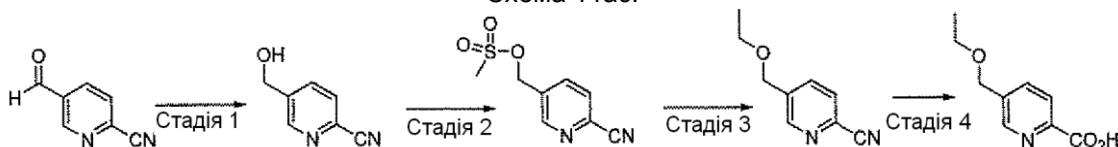
Стадія 2: Суміш 5-(2,2,2-трифтор-1-гідроксietил)піколінонітрилу (202 мг, 1,0 ммоль), конц. HCl (0,5 мл) і конц. H₂SO₄ (0,25 мл) в 10 мл безводного MeOH нагрівають при кипінні протягом 19 год. Розчин концентрують і нейтралізують за допомогою насич. NaHCO₃ (водн.). Екстракція за допомогою EtOAc з подальшим концентруванням органічного шару і очищенням залишку хроматографією на силікагелі (елюювання сумішшю 0-45 % EtOAc/гексан) дає метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гідроксietил)піколінат (76 мг).

Стадія 3: До розчину метил-5-(2,2,2-трифтор-1-гідроксietил)піколінату (76 мг, 0,32 ммоль) в 3 мл DCM додають триетиламін (0,22 мл), а потім розчин метансульфонілхлориду (45 мг, 0,39 ммоль) в 1 мл DCM. Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 7 год. і потім розбавляють за допомогою DCM. Розчин промивають 5 % лимонною кислотою і насич. NaHCO₃ (водн.), сушать (MgSO₄) і концентрують. Продукт, метил-5-(2,2,2-трифтор-1-(метилсульфонілокс)етил)піколінат (95 мг), очищують хроматографією.

Стадія 4: До розчину метил-5-(2,2,2-трифтор-1-(метилсульфонілокс)етил)піколінату (95 мг, 0,3 ммоль) в 5 мл MeOH додають 10 % Pd/C (45 мг). Гідрювання при 1 атм. H₂ здійснюють при кімнатній температурі протягом 2 год. Після видалення каталізатора фільтрацією, фільтрат концентрують. Залишок розчиняють в DCM і промивають насич. NaHCO₃ (водн.) і насиченим розчином солі. Розчин сушать (MgSO₄) і концентрують, одержуючи метил-5-(2,2,2-трифторетил)піколінат, який використовують без очищення.

Стадія 5: Суміш метил-5-(2,2,2-трифторетил)піколінату (57 мг, 0,26 ммоль) і LiOH (12,5 мг, 0,52 ммоль) в 6 мл суміші MeOH/вода (5:1) перемішують при кімнатній температурі протягом 3,5 год. Реакційну суміш підкисляють за допомогою 5 % лимонної кислоти і потім концентрують. Залишок екстрагують DCM (4×). Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать (Na₂SO₄). Після концентрування, продукт, 5-(2,2,2-трифторетил)піколінову кислоту, сушать у вакуумі і використовують без додаткового очищення.

Схема 11ac:



Стадія 1: При 0 °С до розчину 5-формілпіколінонітрилу (490 мг, 3,71 ммоль) в 15 мл MeOH додають NaBH₄ (140 мг, 3,71 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 0 °С протягом 1 год. і гасять 5 % лимонною кислотою. Після видалення більшої частини MeOH концентруванням, залишок розподіляють між незмішуваними розчинниками, DCM і насич. NaHCO₃ (водн.). Водний

шар екстрагують за допомогою DCM (10×). Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать (Na_2SO_4). Продукт, 5-(гідроксиметил)піколінонітрил (431 мг), одержують концентруванням у вакуумі.

5 Стадія 2: До розчину 5-(гідроксиметил)піколінонітрилу (1,59 г, 11,9 ммоль) в 80 мл DCM додають діізопропілетиламін (3,2 мл), а потім розчин метансульфонілхлориду (1,49 г, 13,0 ммоль) в 20 мл DCM при 0 °C. Розчин перемішують при 0 °C протягом 40 хв. і промивають 5 % лимонною кислотою, насич. NaHCO_3 (водн.) і насиченим розчином солі. Після концентрування, залишок очищають хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-30 % EtOAc/гексан), одержуючи (6-ціанопіридин-3-іл)метилметансульфонат (2,33 г).

10 Стадія 3: (6-Ціанопіридин-3-іл)метилметансульфонат (199 мг, 0,94 ммоль) в 2 мл безводного EtOH нагрівають при 85 °C в герметизованій ампулі протягом 3,5 год. Суміш концентрують і очищають хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-25 % EtOAc/гексан), одержуючи 5-(етоксиметил)піколінонітрил (104 мг).

15 Стадія 4: Розчин 5-(етоксиметил)піколінонітрилу (104 мг) в 10 мл конц. HCl нагрівають при кипінні протягом 3,5 год. Після концентрування, до залишку додають діізопропілетиламін (3 мл). Суміш концентрують і сушать у вакуумі. Продукт, 5-(етоксиметил)піколінову кислоту, використовують без додаткового очищення.

Таблиця IVm

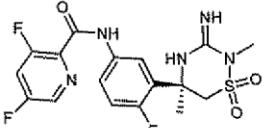
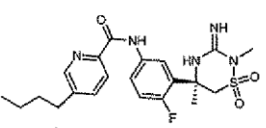
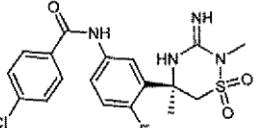
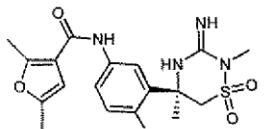
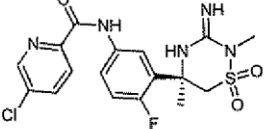
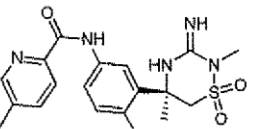
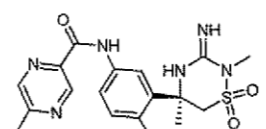
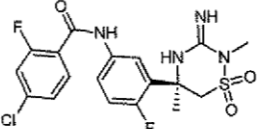
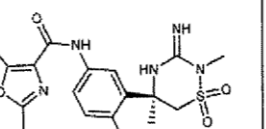
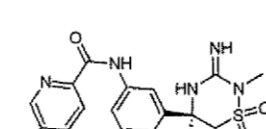
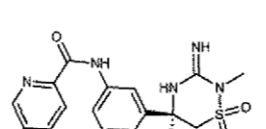
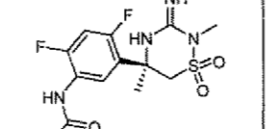
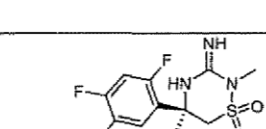
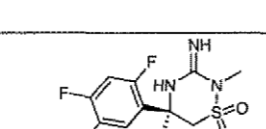
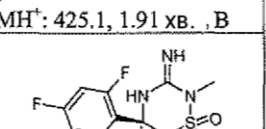
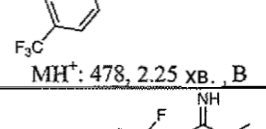
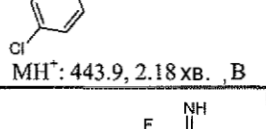
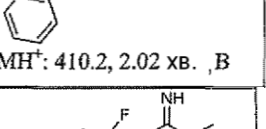
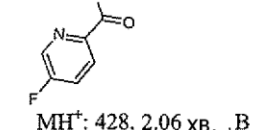
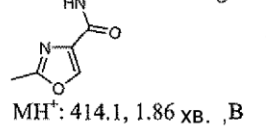
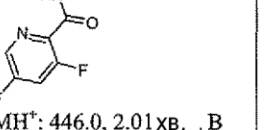
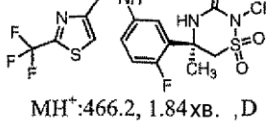
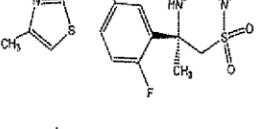
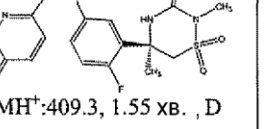
Нижченаведені кислоти одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 11ас, заміщуючи відповідний спирт на Стадії 3

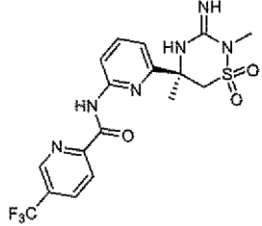
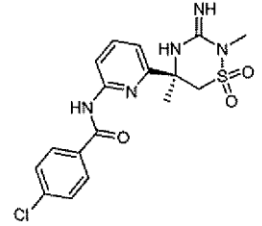
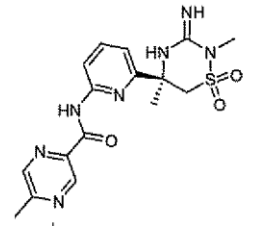
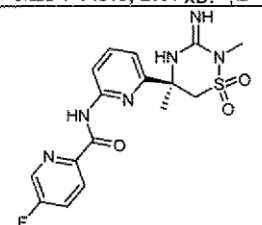
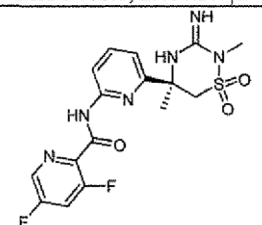
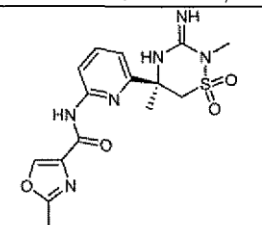
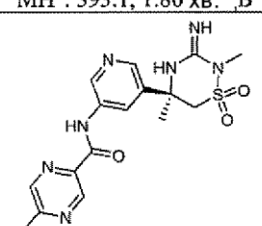
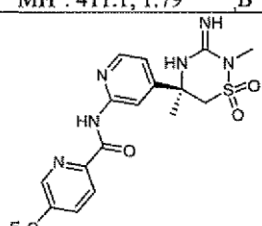
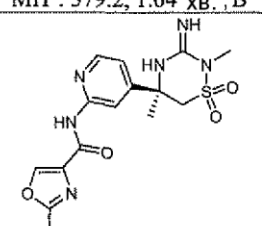
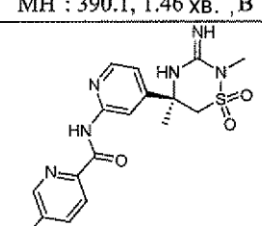
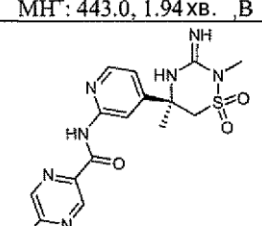
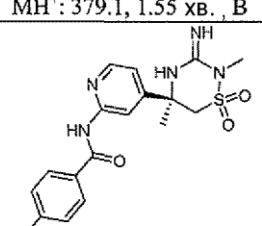
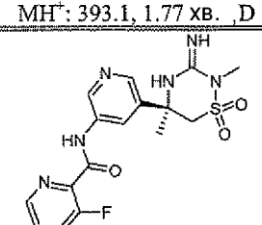
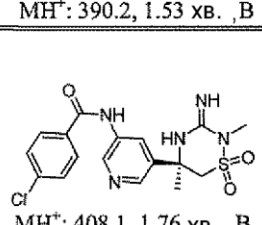
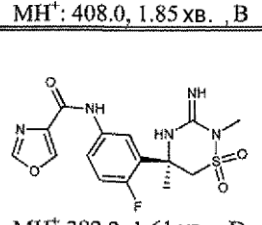
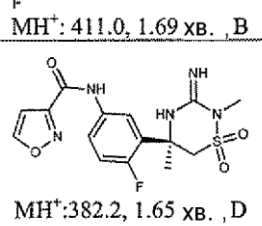
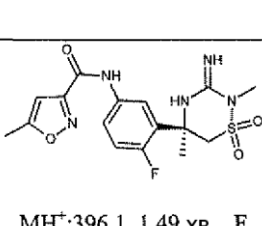
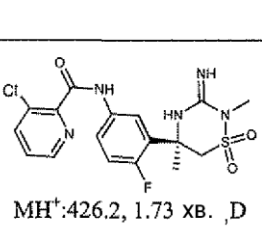
Позиції		
1	2	3

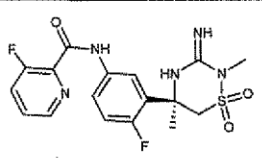
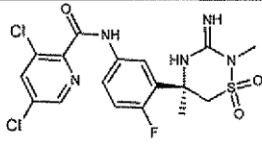
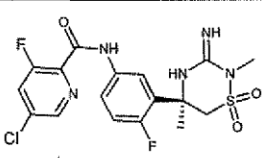
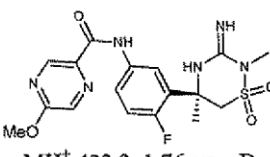
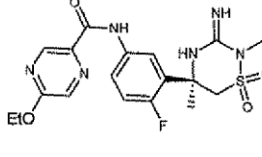
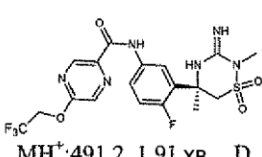
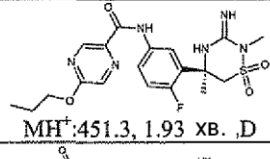
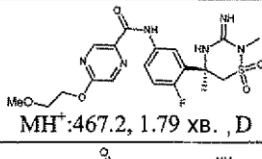
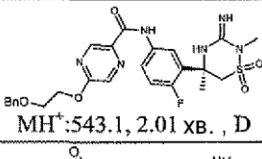
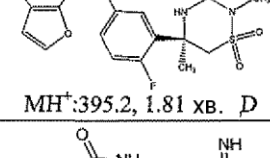
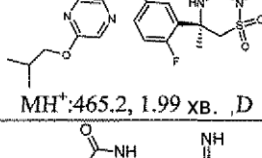
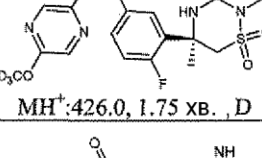
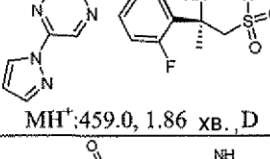
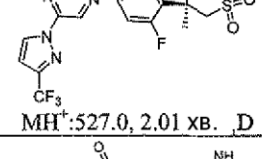
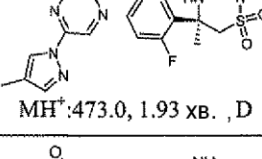
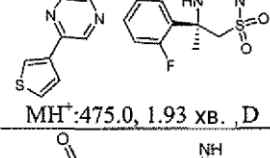
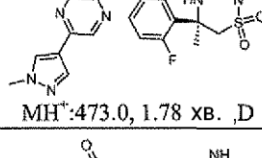
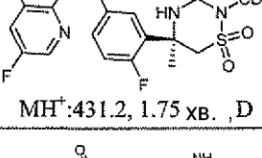
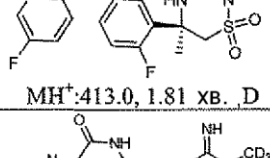
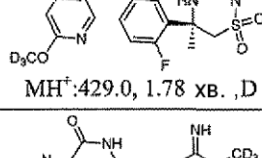
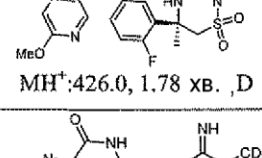
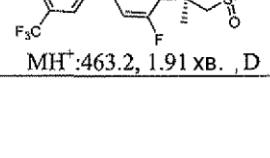
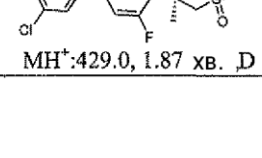
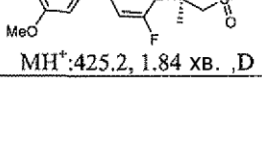
Таблиця V

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, використовуючи придатні аміни і карбонові кислоти

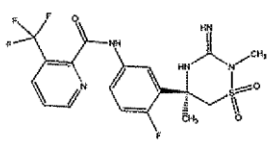
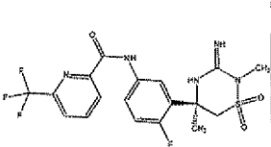
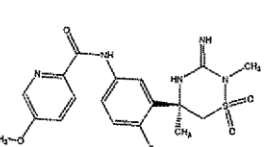
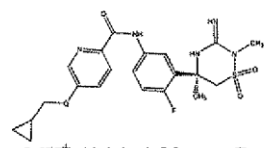
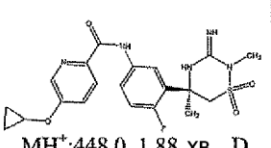
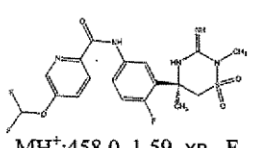
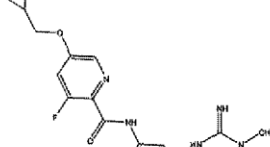
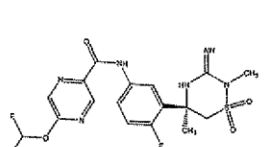
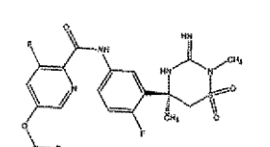
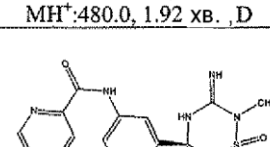
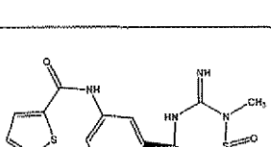
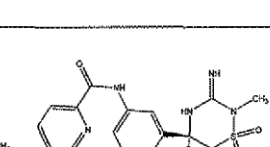
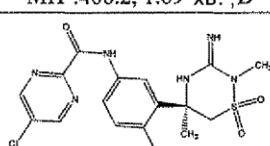
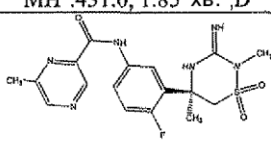
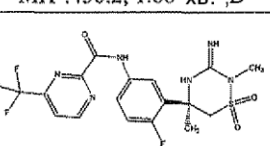
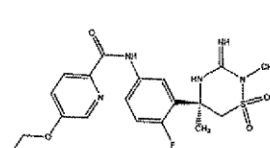
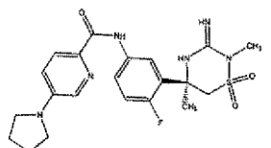
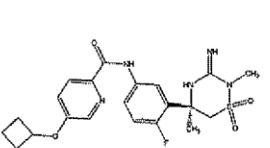
Приклади (Дані PX-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)					
21		22		23	
	MH^+ : 442, 1.89 хв., D		MH^+ : 392, 1.76 хв., D		MH^+ : 378, 1.64 хв., D
24		25		26	
	MH^+ : 396.0, 1.69 хв., D		MH^+ : 410.0, 1.79 хв., D		MH^+ : 460.0, 1.90 хв., D
27		28		29	
	MH^+ : 407, 1.86 хв., D		MH^+ : 392, 1.76 хв., D		MH^+ : 470.0, 1.87 хв., D

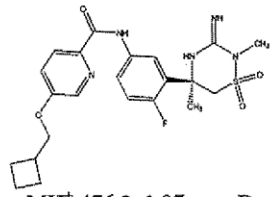
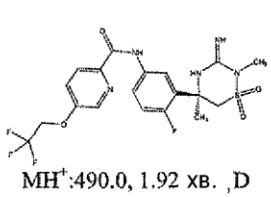
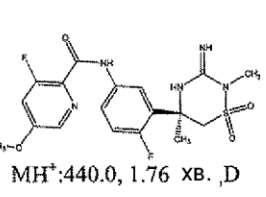
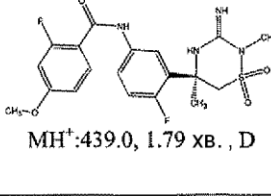
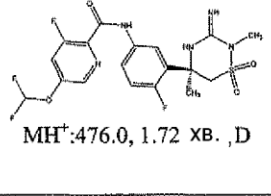
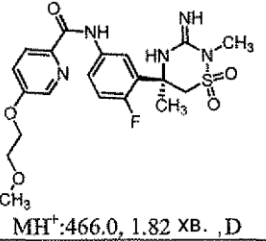
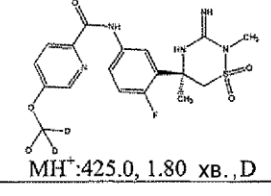
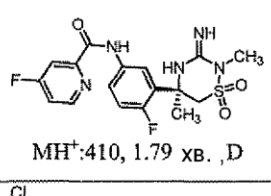
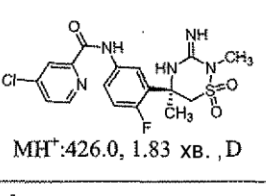
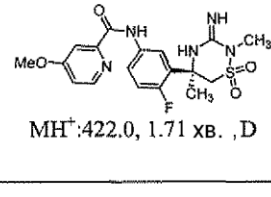
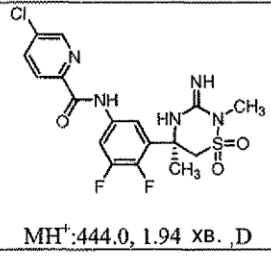
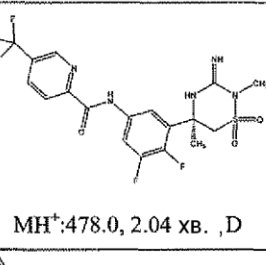
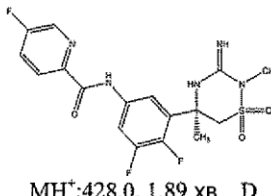
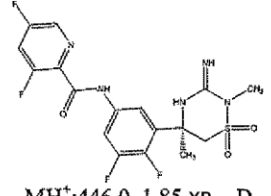
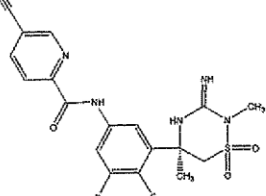
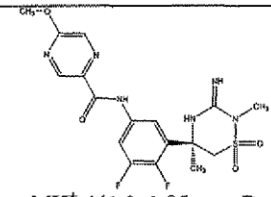
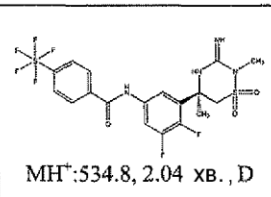
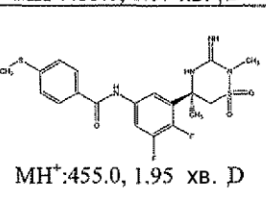
30	 MH ⁺ : 428, 1.76 xB. , D	31	 MH ⁺ : 448.2, 2.02 xB. , D	32	 MH ⁺ : 426, 1.88 xB. , D
33	 MH ⁺ : 409.2, 1.68 xB. , D	34	 MH ⁺ : 426.2, 3.25 xB. , A	35	 MH ⁺ : 406.2, 1.8 xB. , D
36	 MH ⁺ : 407.2, 1.71 xB. , D	37	 MH ⁺ : 444, 1.86 xB. , D	38	 MH ⁺ : 410.2, 1.78 xB. , D
39	 MH ⁺ : 476.0, 1.91 xB. , D	40	 MH ⁺ : 426.0, 1.83 xB. , D	40a	 MH ⁺ : 425.1, 1.91 xB. , B
40b	 MH ⁺ : 478, 2.25 xB. , B	40c	 MH ⁺ : 443.9, 2.18 xB. , B	40d	 MH ⁺ : 410.2, 2.02 xB. , B
40e	 MH ⁺ : 428, 2.06 xB. , B	40f	 MH ⁺ : 414.1, 1.86 xB. , B	40g	 MH ⁺ : 446.0, 2.01 xB. , B
40h	 MH ⁺ : 466.2, 1.84 xB. , D	40i	 MH ⁺ : 412.2, 1.77 xB. , D	40j	 MH ⁺ : 409.3, 1.55 xB. , D
40k	 MH ⁺ : 443.1, 1.94 xB. , B	40l	 MH ⁺ : 379.1, 1.49 xB. , B	40m	 MH ⁺ : 393, 1.73 xB. , B

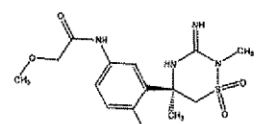
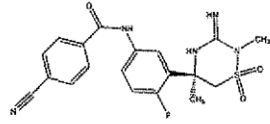
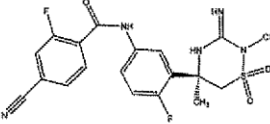
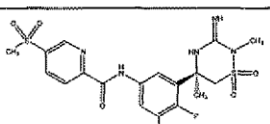
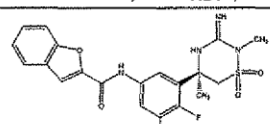
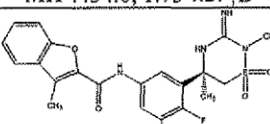
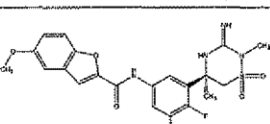
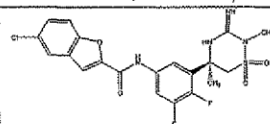
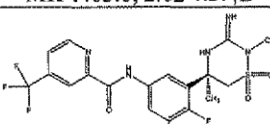
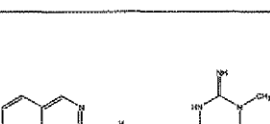
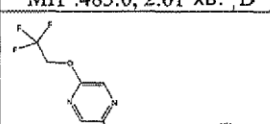
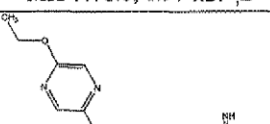
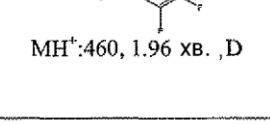
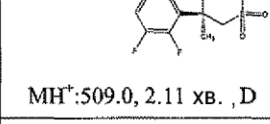
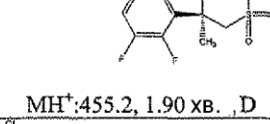
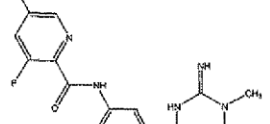
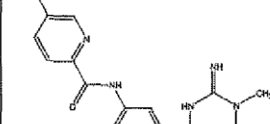
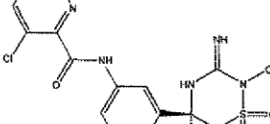
40n	 MH ⁺ : 443.1, 2.07 xB. , B	40o	 MH ⁺ : 408.1, 2.03 xB. , B	40p	 MH ⁺ : 390.2, 1.66 xB. , B
40q	 MH ⁺ : 393.1, 1.86 xB. , B	40r	 MH ⁺ : 411.1, 1.79 , B	40s	 MH ⁺ : 379.2, 1.64 xB. , B
40t	 MH ⁺ : 390.1, 1.46 xB. , B	40u	 MH ⁺ : 443.0, 1.94 xB. , B	40v	 MH ⁺ : 379.1, 1.55 xB. , B
40w	 MH ⁺ : 393.1, 1.77 xB. , D	40x	 MH ⁺ : 390.2, 1.53 xB. , B	40y	 MH ⁺ : 408.0, 1.85 xB. , B
40z	 MH ⁺ : 411.0, 1.69 xB. , B	40aa	 MH ⁺ : 408.1, 1.76 xB. , B	40ab	 MH ⁺ : 382.2, 1.61 xB. , D
40ac	 MH ⁺ : 382.2, 1.65 xB. , D	40ad	 MH ⁺ : 396.1, 1.49 xB. , F	40ae	 MH ⁺ : 426.2, 1.73 xB. , D

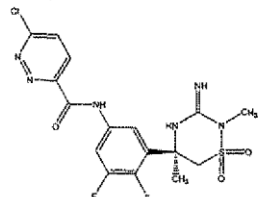
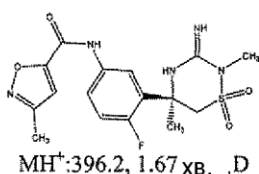
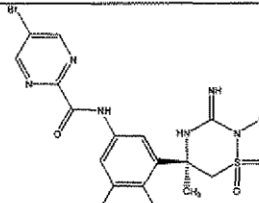
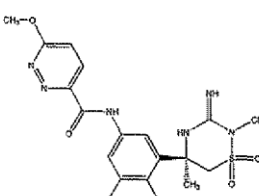
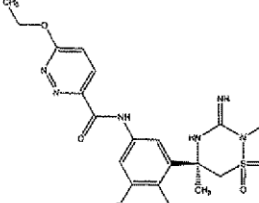
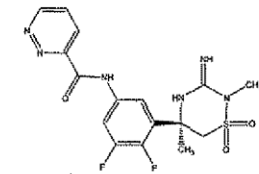
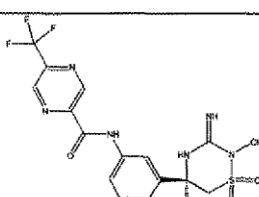
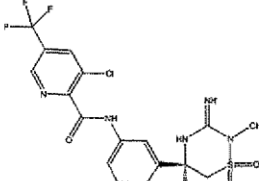
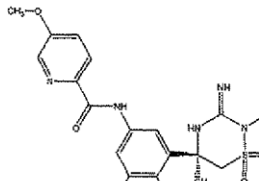
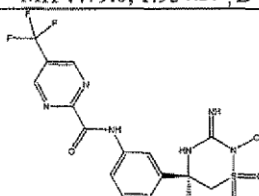
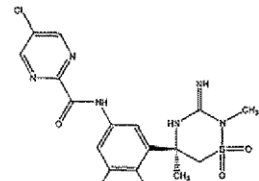
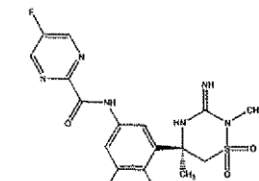
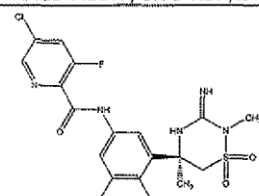
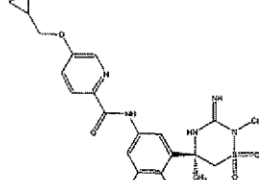
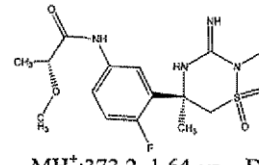
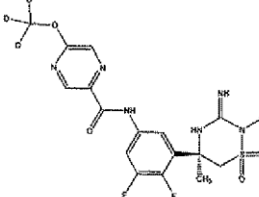
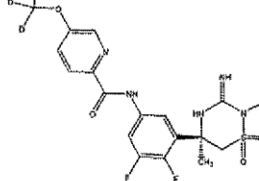
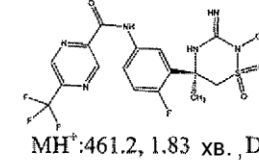
40af	 MH ⁺ :410.2, 1.71 XB. ,D	40ag	 MH ⁺ :460.2, 1.82 XB. ,D	40ah	 MH ⁺ :444.2, 1.78 XB. ,D
40ai	 MH ⁺ :423.2, 1.76 XB. ,D	40aj	 MH ⁺ :437.2, 1.85 XB. ,D	40ak	 MH ⁺ :491.2, 1.91 XB. ,D
40al	 MH ⁺ :451.3, 1.93 XB. ,D	40am	 MH ⁺ :467.2, 1.79 XB. ,D	40an	 MH ⁺ :543.1, 2.01 XB. ,D
40ao	 MH ⁺ :395.2, 1.81 XB. ,D	40ap	 MH ⁺ :465.2, 1.99 XB. ,D	40aq	 MH ⁺ :426.0, 1.75 XB. ,D
40ar	 MH ⁺ :459.0, 1.86 XB. ,D	40as	 MH ⁺ :527.0, 2.01 XB. ,D	40at	 MH ⁺ :473.0, 1.93 XB. ,D
40au	 MH ⁺ :475.0, 1.93 XB. ,D	40av	 MH ⁺ :473.0, 1.78 XB. ,D	40aw	 MH ⁺ :431.2, 1.75 XB. ,D
40ax	 MH ⁺ :413.0, 1.81 XB. ,D	40ay	 MH ⁺ :429.0, 1.78 XB. ,D	40az	 MH ⁺ :426.0, 1.78 XB. ,D
40ba	 MH ⁺ :463.2, 1.91 XB. ,D	40bb	 MH ⁺ :429.0, 1.87 XB. ,D	40bc	 MH ⁺ :425.2, 1.84 XB. ,D

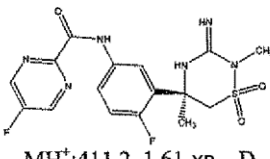
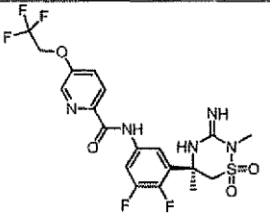
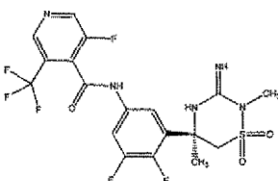
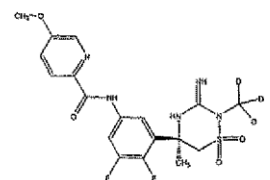
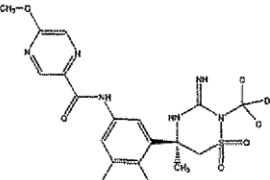
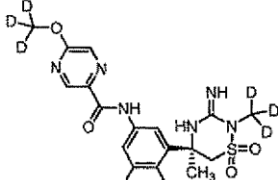
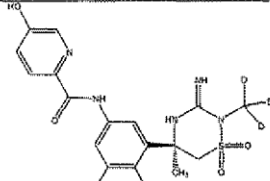
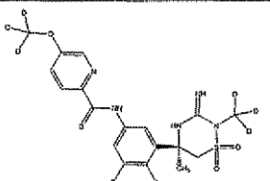
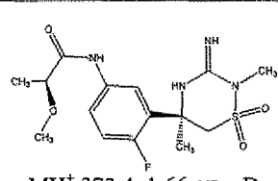
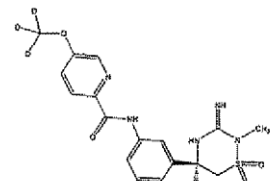
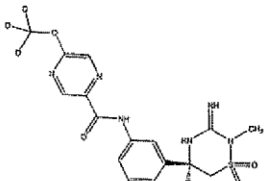
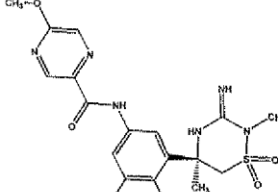
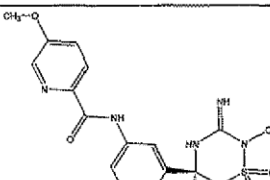
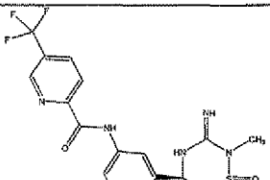
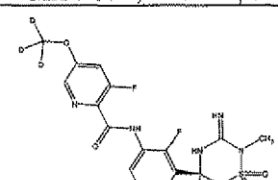
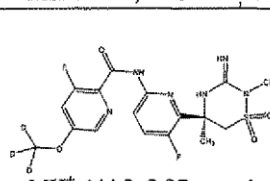
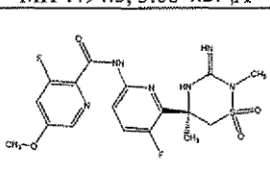
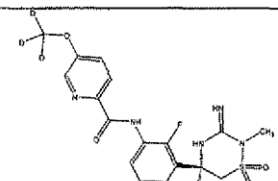
40bd	 MH ⁺ :428.2, 1.78 XB. , D	40be	 MH ⁺ :440.0, 1.88 XB. , D	40bf	 MH ⁺ :424.0, 1.82 XB. , D
40bg	 MH ⁺ :437.0, 1.82 XB. , D	40bh	 MH ⁺ :458.0, 1.87 XB. , D	40bi	 MH ⁺ :474.0, 1.87 XB. , D
40bj	 MH ⁺ : 474.2, 1.95 XB. , D	40bk	 MH ⁺ :436.0, 1.85 XB. , D	40bl	 MH ⁺ :500.0, 1.98 XB. , D
40bm	 MH ⁺ :466.0, 1.95 XB. , D	40bn	 MH ⁺ :462.0, 1.92 XB. , D	40bo	 MH ⁺ :463.0, 1.90 XB. , D
40bp	 MH ⁺ :450.0, 1.91 XB. , D	40bq	 MH ⁺ :460.0, 1.87 XB. , D	40br	 MH ⁺ :444.0, 1.81 XB. , D
40bs	 MH ⁺ :438.0, 1.86 XB. , D	40bt	 MH ⁺ :439.0, 1.83 XB. , D	40bu	 MH ⁺ :453.0, 1.92 XB. , D
40bv	 MH ⁺ :427.0, 1.79 XB. , D	40bw	 MH ⁺ :478.0, 1.87 XB. , D	40bx	 MH ⁺ :494.2, 1.81 XB. , D
40by	 MH ⁺ :461.2, 1.73 XB. , D	40bz	 MH ⁺ :442.0, 1.86 XB. , D	40ca	 MH ⁺ :473.0, 1.71 XB. , D

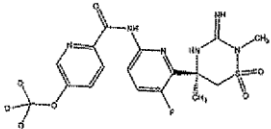
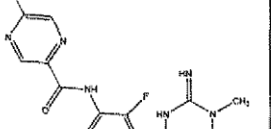
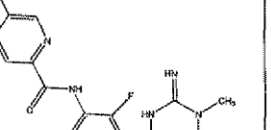
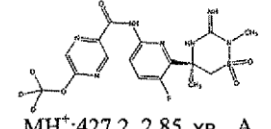
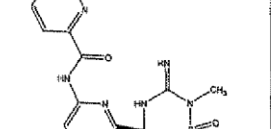
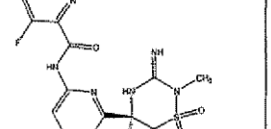
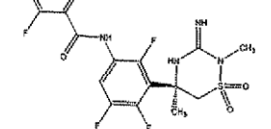
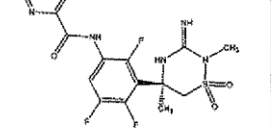
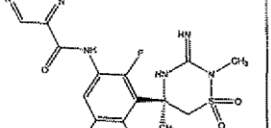
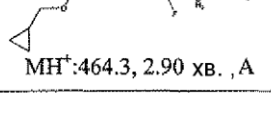
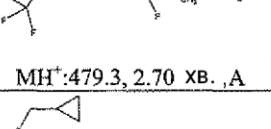
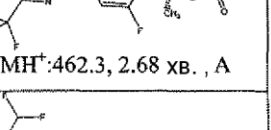
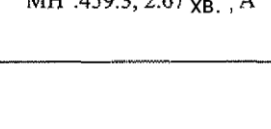
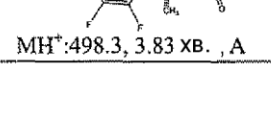
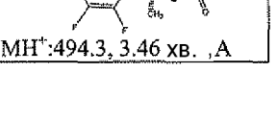
40cb		40cc		40cd	
	MH ⁺ :460.2, 1.78 xB., D		MH ⁺ :460.2, 1.87 xB., D		MH ⁺ :422.2, 1.79 xB., D
40ce		40cf		40cg	
	MH ⁺ :484.2, 1.90 xB., D		MH ⁺ :448.0, 1.88 xB., D		MH ⁺ :458.0, 1.59 xB., F
40ch		40ci		40cj	
	MH ⁺ :480.0, 1.92 xB., D		MH ⁺ :459.2, 1.73 xB., D		MH ⁺ :443.0, 1.79 xB., D
40ck		40cl		40cm	
	MH ⁺ :408.2, 1.69 xB., D		MH ⁺ :431.0, 1.85 xB., D		MH ⁺ :450.2, 1.88 xB., D
40cn		40co		40cp	
	MH ⁺ :427.0, 1.67 xB., D		MH ⁺ :407.0, 1.72 xB., D		MH ⁺ :461.0, 1.75 xB., D
40cq		40cr		40cs	
	MH ⁺ :436.2, 1.84 xB., D		MH ⁺ :461.4, 1.83 xB., D		MH ⁺ :462.0, 1.92 xB., D

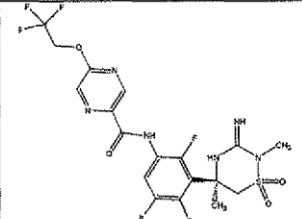
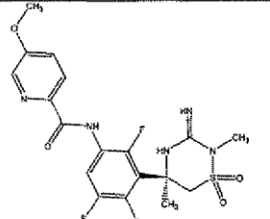
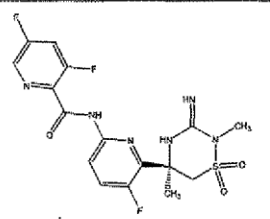
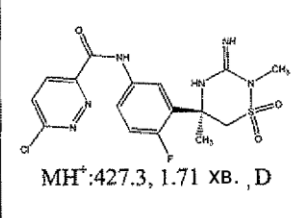
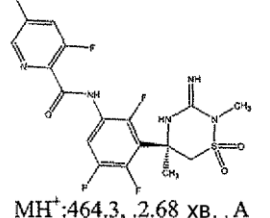
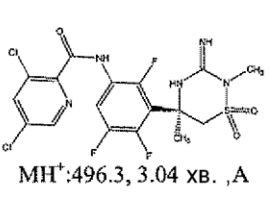
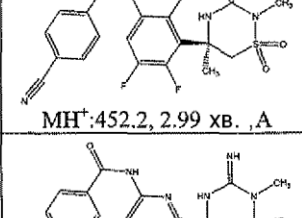
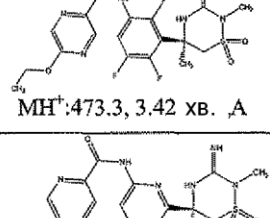
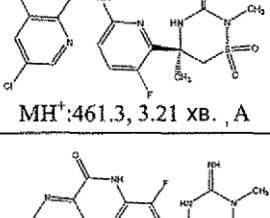
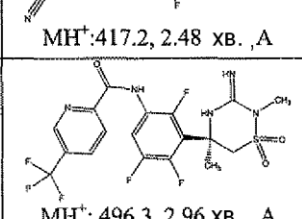
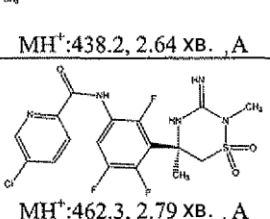
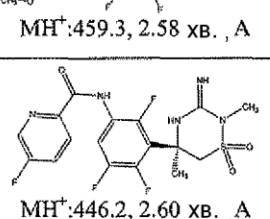
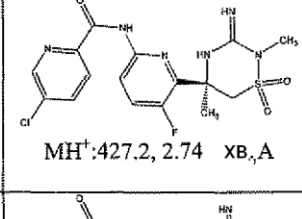
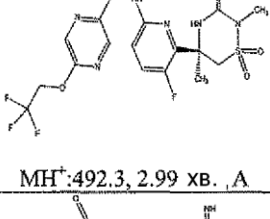
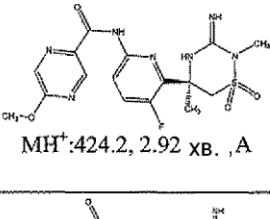
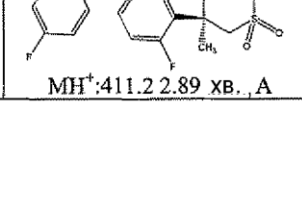
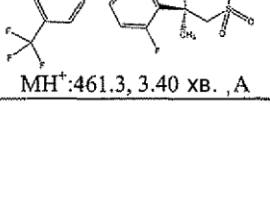
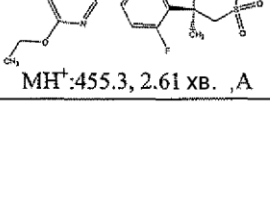



40ct	 MH ⁺ :476.2, 1.97 xB. , D	40cu	 MH ⁺ :490.0, 1.92 xB. , D	40cv	 MH ⁺ :440.0, 1.76 xB. , D
40cw	 MH ⁺ :439.0, 1.79 xB. , D	40cx	 MH ⁺ :476.0, 1.72 xB. , D	40cy	 MH ⁺ :466.0, 1.82 xB. , D
40cz	 MH ⁺ :425.0, 1.80 xB. , D	40da	 MH ⁺ :410, 1.79 xB. , D	40db	 MH ⁺ :426.0, 1.83 xB. , D
40dc	 MH ⁺ :422.0, 1.71 xB. , D	40dd	 MH ⁺ :444.0, 1.94 xB. , D	40de	 MH ⁺ :478.0, 2.04 xB. , D
40df	 MH ⁺ :428.0, 1.89 xB. , D	40dg	 MH ⁺ :446.0, 1.85 xB. , D	40dh	 MH ⁺ :435.0, 1.87 xB. , D
40di	 MH ⁺ :441.0, 1.85 xB. , D	40dj	 MH ⁺ :534.8, 2.04 xB. , D	40dk	 MH ⁺ :455.0, 1.95 xB. , D

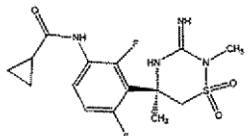
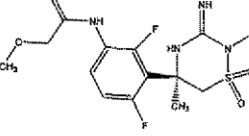
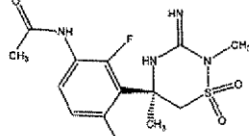
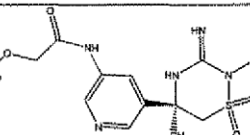
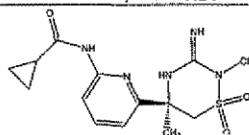
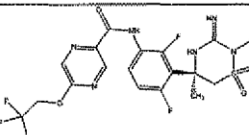
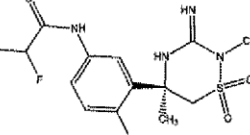
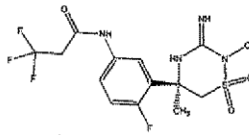
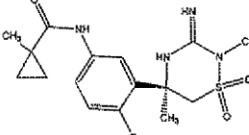
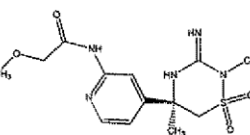
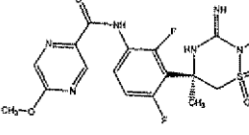
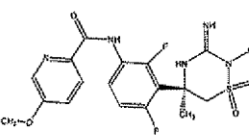
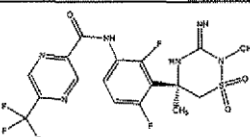
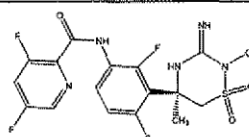
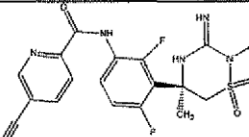
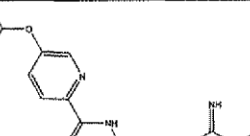
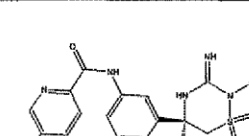
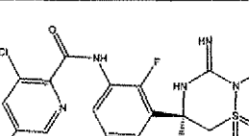
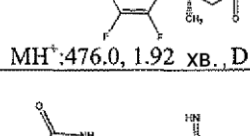
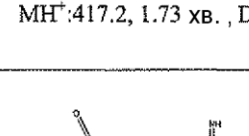
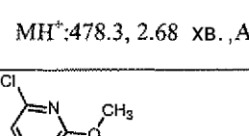
40dl	 MH ⁺ :359.0, 1.58 xB. , D	40dm	 MH ⁺ :416.0, 1.75 xB. , D	40dn	 MH ⁺ :434.0, 1.75 xB. , D
40do	 MH ⁺ :488.0, 1.81 xB. , D	40dp	 MH ⁺ :449.0, 1.93 xB. , D	40dq	 MH ⁺ :463.0, 2.02 xB. , D
40dr	 MH ⁺ :479.0, 1.94 xB. , D	40ds	 MH ⁺ :483.0, 2.01 xB. , D	40dt	 MH ⁺ :478.0, 1.97 xB. , D
40du	 MH ⁺ :460, 1.96 xB. , D	40dv	 MH ⁺ :509.0, 2.11 xB. , D	40dw	 MH ⁺ :455.2, 1.90 xB. , D
40dx	 MH ⁺ :456.2, 1.92 xB. , D	40dy	 MH ⁺ :450.2, 1.95 xB. , D	40dz	 MH ⁺ :478.0, 1.92 xB. , D
40ea	 MH ⁺ :445.0, 1.87 xB. , D	40eb	 MH ⁺ :425.0, 1.81 xB. , D	40ec	 MH ⁺ :490.0 1.90 xB. , D

40ed	 MH ⁺ :445.0, 1.84 xB., D	40ee	 MH ⁺ :396.2, 1.67 xB., D	40ef	 MH ⁺ :488.8, 1.80 xB., D
40eg	 MH ⁺ :441.0 1.84 xB., D	40eh	 MH ⁺ :455.0, 1.91 xB., D	40ei	 MH ⁺ :411.0, 1.76 xB., D
40ej	 MH ⁺ :479.0, 1.95 xB., D	40ek	 MH ⁺ :422.0, 1.71 xB., D	40el	 MH ⁺ :440.0, 1.88 xB., D
40em	 MH ⁺ :422.0, 1.71 xB., D	40en	 MH ⁺ :445.0, 1.79 xB., D	40eo	 MH ⁺ :429.0, 1.73 xB., D
40ep	 MH ⁺ :462.0, 1.90 xB., D	40eq	 MH ⁺ :480.0, 1.98 xB., D	40er	 MH ⁺ :373.2, 1.64 xB., D
40es	 MH ⁺ :444.2, 1.84 xB., D	40et	 MH ⁺ :461.2, 1.83 xB., D	40eu	 MH ⁺ :461.2, 1.83 xB., D

40ev	 MH ⁺ :411.2, 1.61 XB. ,D	40ew	 MH ⁺ :443.0, 1.88 XB. ,D	40ex	 MH ⁺ :496.0, 1.88 XB. ,D
40ez	 MH ⁺ :443.0, 1.85 XB. ,D	40fa	 MH ⁺ :444.0, 1.84 XB. ,D	40fb	 MH ⁺ :447.0, 1.83 XB. ,D
40fc	 MH ⁺ :429.0, 1.75 ,D	40fd	 MH ⁺ :446.0, 1.84 XB. ,D	40fe	 MH ⁺ :373.4, 1.66 XB. ,D
40ff	 MH ⁺ :459.3, 1.78 XB. ,A	40fg	 MH ⁺ :460.3, 2.72 XB. ,A	40fh	 MH ⁺ :457.3, 2.71 XB. ,A
40fi	 MH ⁺ :456.3, 2.76 XB. ,A	40fj	 MH ⁺ :494.3, 3.08 XB. ,A	40fk	 MH ⁺ :461.3, 2.83 XB. ,A
40fl	 MH ⁺ :444.2, 2.87 XB. ,A	40fm	 MH ⁺ :441.2, 2.80 XB. ,A	40fn	 MH ⁺ :461.3, 2.88 XB. ,A

40fo	 MH ⁺ :426.2, 2.68 xB. , A	40fp	 MH ⁺ :462.3, 3.09 xB. , A	40fq	 MH ⁺ :444.2, 2.82 xB. , A
40fr	 MH ⁺ :427.2, 2.85 xB. , A	40fs	 MH ⁺ :423.2, 2.46 xB. , A	40ft	 MH ⁺ :445.2, 3.04 xB. , A
40fu	 MH ⁺ :480.3, 2.68 xB. , A	40fv	 MH ⁺ :447.2, 2.04 xB. , A	40fw	 MH ⁺ :497.3, 2.84 xB. , A
40fx	 MH ⁺ :464.3, 2.90 xB. , A	40fy	 MH ⁺ :479.3, 2.70 xB. , A	40fz	 MH ⁺ :462.3, 2.68 xB. , A
40ga	 MH ⁺ :459.3, 2.67 xB. , A	40gb	 MH ⁺ :498.3, 3.83 xB. , A	40gc	 MH ⁺ :494.3, 3.46 xB. , A

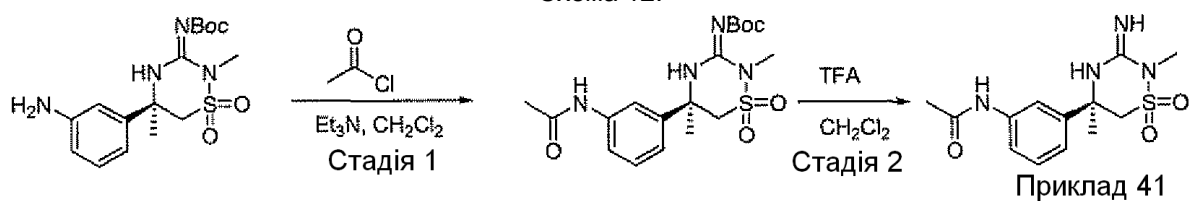
40gd	 MH ⁺ :527.3, 3.75 , A	40ge	 MH ⁺ :458.3, 3.23 , A	40gf	 MH ⁺ :429.2, 2.51 , A
40gg	 MH ⁺ :427.3, 1.71 xB. , D	40gh	 MH ⁺ :464.3, 2.68 xB. , A	40gi	 MH ⁺ :496.3, 3.04 xB. , A
40gj	 MH ⁺ :452.2, 2.99 xB. , A	40gk	 MH ⁺ :473.3, 3.42 xB. , A	40gl	 MH ⁺ :461.3, 3.21 xB. , A
40gm	 MH ⁺ :417.2, 2.48 xB. , A	40gn	 MH ⁺ :438.2, 2.64 xB. , A	40go	 MH ⁺ :459.3, 2.58 xB. , A
40gp	 MH ⁺ : 496.3, 2.96 xB. , A	40gq	 MH ⁺ :462.3, 2.79 xB. , A	40gr	 MH ⁺ :446.2, 2.60 xB. , A
40gs	 MH ⁺ :427.2, 2.74 xB. , A	40gt	 MH ⁺ :492.3, 2.99 xB. , A	40gu	 MH ⁺ :424.2, 2.92 xB. , A
40gv	 MH ⁺ :411.2 2.89 xB. , A	40gw	 MH ⁺ :461.3, 3.40 xB. , A	40gx	 MH ⁺ :455.3, 2.61 xB. , A

40gy	 MH ⁺ :373.2, 2.24 xB. , A	40gz	 MH ⁺ :377.2, 1.96 xB. , A	40ha	 MH ⁺ :347.2, 1.76 xB. , A
40hb	 MH ⁺ :342.2, 1.19 xB. , A	40hc	 MH ⁺ :338.2, 2.02 xB. , A	40hd	 MH ⁺ :509.3, 2.86 xB. , A
40he	 MH ⁺ :365.0, 1.62 xB. , D	40hf	 MH ⁺ :397.0, 1.71 xB. , D	40hg	 MH ⁺ :369.0, 1.71 xB. , D
40hh	 MH ⁺ :342.2, 1.62 xB. , A	40hi	 MH ⁺ :441.2, 2.88 xB. , A	40hj	 MH ⁺ :440, 2.07 xB. , D
40hk	 MH ⁺ :478.3, 2.72 xB. , A	40hl	 MH ⁺ :446.2, 2.33 xB. , A	40hm	 MH ⁺ :435.2, 2.39 xB. , A
40hn	 MH ⁺ :476.0, 1.92 xB. , D	40ho	 MH ⁺ :417.2, 1.73 xB. , D	40hp	 MH ⁺ :478.3, 2.68 xB. , A
40hq	 MH ⁺ :438.0, 1.89 xB. , D	40hr	 MH ⁺ :478.3, 1.99 xB. , A	40hs	 MH ⁺ :457.0, 1.79 xB. , D

40ht		40hu		40hv	
	MH ⁺ :410.0, 1.71 xB. , D		MH ⁺ :409.2, 1.79 xB. , D		MH ⁺ :500.0, 1.81 xB. , D
40hw		40hx		40hy	
	MH ⁺ :446.0, 1.79 xB. , D		MH ⁺ :423.0, 1.68 xB. , D		MH ⁺ :410.2, 1.69 xB. , D
40hz		40ia		40ib ^a	
	MH ⁺ :396.2, 1.65 xB. , D		MH ⁺ :382.2, 1.58 xB. , D		MH ⁺ :409.0, 1.58 xB. , D
40ic ^a		40id ^a		40ie	
	MH ⁺ :430.0, 1.66 xB. , D		MH ⁺ :427.0, 1.68 xB. , D		MH ⁺ :453.2, 1.60 xB. , D
40if		40ig		40ih ^a	
	MH ⁺ :411.0, 1.83 xB. , D		MH ⁺ :490.0, 1.96 xB. , D		MH ⁺ :412.0, 1.72 xB. , D
40ii		40ij			
	MH ⁺ :443.2, 2.57 xB. , A		MH ⁺ :477.3, 2.95 xB. , A		

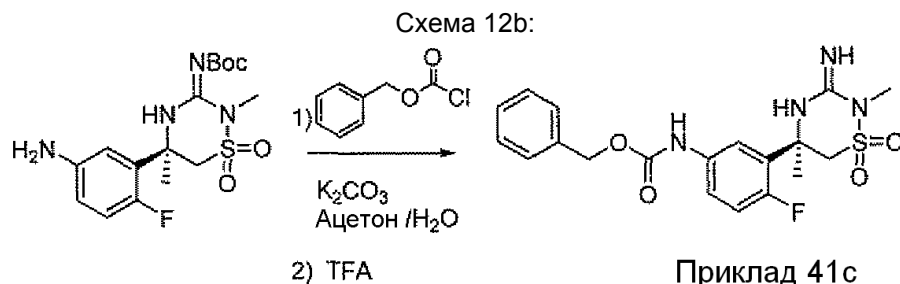
^aГідроксипіразинаміди одержують, використовуючи циклопропілметилоксипіразинкарбонову кислоту (позиція 5, Таблиця IVb) замість 1,3-оксазол-4-карбоної кислоти на Стадії 1 Схеми 11b.

Схема 12:



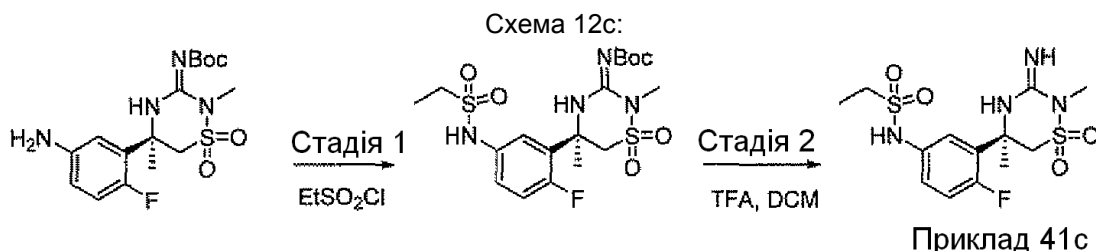
Стадія 1: До розчину аніліну з Таблиці IV, позиція 1 (80 мг), і Et₃N (50 мкл) в CH₂Cl₂ (2 мл) додають ацетилхлорид (1,2 екв.). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 2 годин. Додають воду і водний шар екстрагують CH₂Cl₂, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищають флеш-хроматографією (SiO₂: від 0 до 60 % EtoAc в гексані).

Стадія 2: Приклад 41 одержують у вигляді солі TFA з продукту Стадії 1, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Дані PX-MC (спосіб D): t_R=0,91 хв., m/e=311 (M+H).



До суміші аніліну зі Схеми 10 (50 мг, 0,13 ммоль) і карбонату калію (18 мг, 0,13 ммоль) в суміші 1:1 ацетон:вода (4 мл) додають бензилхлорформіат (0,028 мл, 0,19 ммоль). Суміш перемішують при КТ протягом 30 хв. Додають воду і суміш екстрагують CH₂Cl₂ (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂, градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 70:30), одержуючи карбамат.

Приклад 41b одержують у вигляді солі TFA з вищезгаданого карбамату, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Дані PX-MC (спосіб D): t_R=1,88 хв., m/e=421,0 (M+H).



Стадія 1: До суміші аніліну (200 мг, 0,517 ммоль, Схема 10) і DIEA (0,36 мл, 2,07 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) при КТ додають по краплях етилсульфонілхлорид (0,074 мл, 0,775 ммоль). Після закінчення 18 год., реакційну суміш гасять 1M HCl і водний шар екстрагують DCM. Об'єднані органічні шари сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску.

Стадія 2: Приклад 41с одержують з вищезгаданої речовини, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Після зняття захисту, одержаний залишок очищають хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елюювання сумішшю вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 41с у вигляді солі TFA. PX-MC (умови D): t_R=1,64 хв., m/e=379,0 (M+H).

Таблиця Va

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 12с

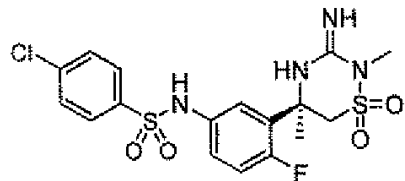
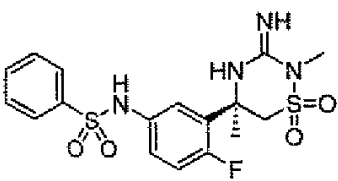
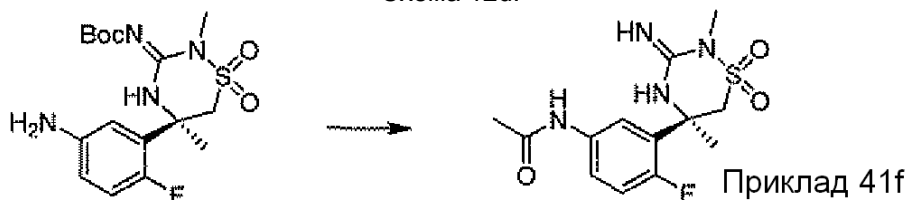
Приклади (Дані PX-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)			
41d		41e	
	MH^+ :460.8, 1.86 хв. , D		MH^+ :427.0, 1.78 хв. , D

Схема 12d:



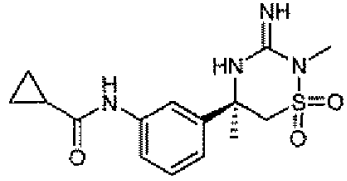
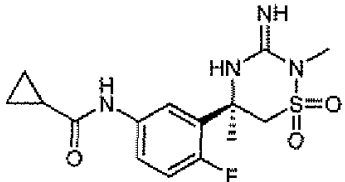
5

До аніліну (Схема 10, 70 мг, 0,18 ммоль) в 2 мл DCM додають оцтовий ангідрид (19 мкл, 0,2 ммоль) і триетиламін (29 мкл, 0,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 3 годин при кімнатній температурі, потім виливають у воду. Суміш екстрагують за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари сушать над ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (0-50 % EtOAc/гексани протягом 30 хвилин), одержуючи продукт метиламіду. Цю речовину перемішують в 2 мл суміші 20 % TFA/DCM протягом 1 год. і потім концентрують у вакуумі, одержуючи Приклад 41f у вигляді трифторацетатної солі (0,041 г, 69 %). Дані PX-МС (спосіб A): t_R =2,96 хв., m/e =379,2 ($M+H$).

10

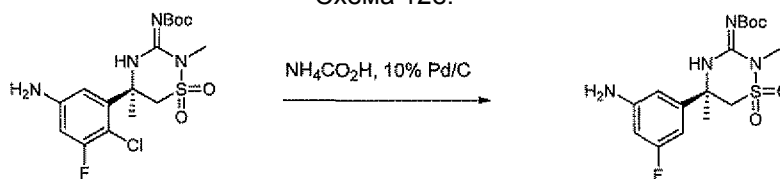
Таблиця VI

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 12, використовуючи придатні хлорангідриди кислот і арилами́ди

Приклади (Дані PX-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)			
42		42a	
	MH^+ :337, 1.57 хв. , D		MH^+ :335.0, 1.66 хв. , D

15

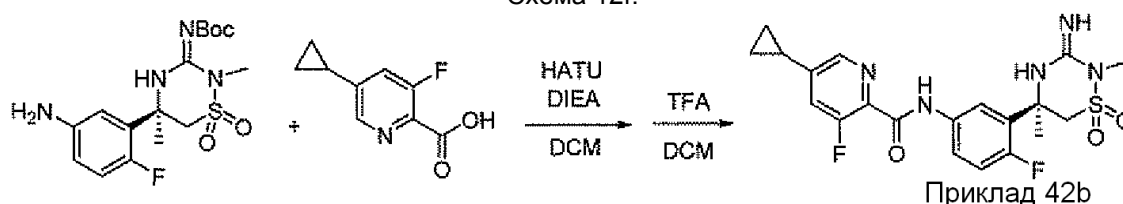
Схема 12e:



- 5 Суміш 2-хлор-3-фтораніліну (252 мг, 0,60 ммоль), формиату амонію (5,0 г, 79 ммоль) в 25 мл ізопропанолу нагрівають при 70 °С протягом ночі. Після фільтрації і концентрування, залишок очищують хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-30 % EtOAc/гексан), одержуючи продукт 3-фтораніліну (150 мг).

10

Схема 12f:



- 15 Суміш аніліну (96 мг, 0,25 ммоль, Схема 10), кислоти (Схема 11x, 81 мг, 0,45 ммоль), HATU (230 мг, 0,60 ммоль) і DIEA (0,36 мл, 2,0 ммоль) в 5 мл DCM перемішують при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш розбавляють за допомогою DCM, промивають 5 % лимонною кислотою, насич. NaHCO_3 і насиченим розчином солі. Після сушіння (MgSO_4) і концентрування, залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (елювання сумішшю 0-25 % EtOAc/Гекс). Одержаний продукт розчиняють в 6 мл суміші 25 % TFA/DCM і перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. Концентрування і сушіння у вакуумі дає Приклад 42b (143 мг) у вигляді TFA-солі. PX-MC (умови D): $t_R=1,91$ хв., $m/e=450,2$ (M+H).
- 20

Таблиця VIb

Нижченаведені приклади одержують з відповідних аніліну і карбонової кислоти, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 12f

Приклади (Дані PX-MC, представлені для кожної сполуки: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-MC)					
42c		42d		42e	
	MH^+ : 432.2, 1.95 хв., D		MH^+ : 434.2, 1.99 хв., D		MH^+ : 438.2, 1.91 хв., D
42f		42g		42h	
	MH^+ : 442.2, 0.81 хв., E		MH^+ : 434.2, 0.76 хв., E		MH^+ : 432.2, 1.95 хв., D
42i		42j		42k	
	MH^+ : 474.0, 0.84 хв., E		MH^+ : 436.0, 0.77 хв., E		MH^+ : 450.0, 0.84 хв., E

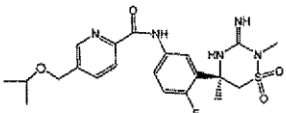
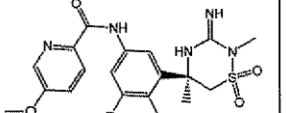
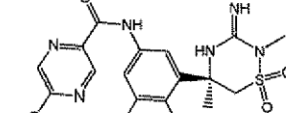
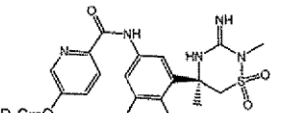
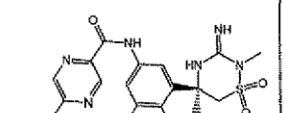
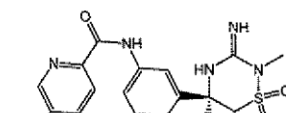
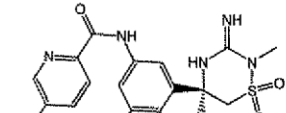
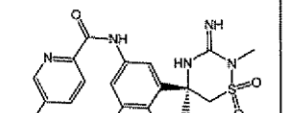
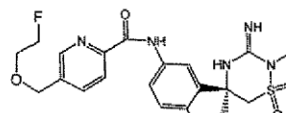
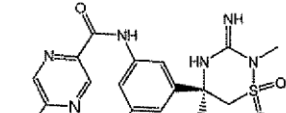
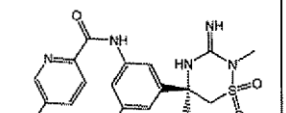
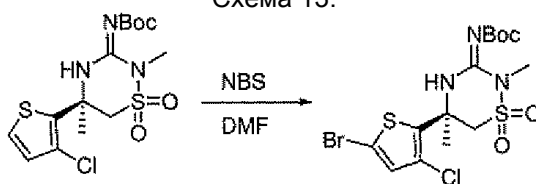
42l		42m		42n	
	MH ⁺ : 464.0, 0.88 хв. , E		MH ⁺ : 456.0, 1.87 хв. , D		MH ⁺ : 457.0, 0.84 хв. , E
42o		42p		42q	
	MH ⁺ : 459.0, 0.84 хв. , E		MH ⁺ : 460.0, 0.84 хв. , E		MH ⁺ : 493.9, 0.88 хв. , E
42r		42s		42t	
	MH ⁺ : 444.0, 0.82 хв. , E		MH ⁺ : 459.9, 0.88 хв. , E		MH ⁺ : 468.0, 0.79 хв. , E
42u		42v			
	MH ⁺ : 432.0, 0.78 хв. , E		MH ⁺ : 410.0, 0.79 хв. , E		

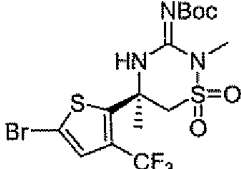
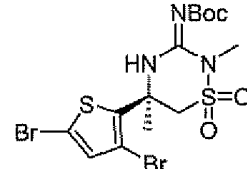
Схема 13:

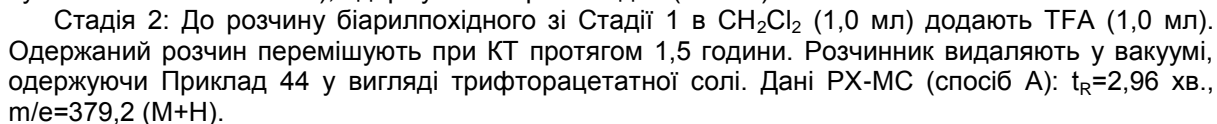
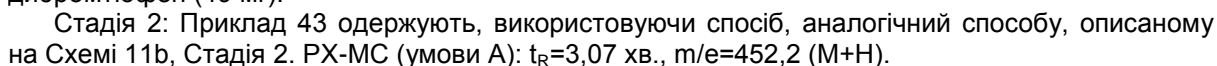


- 5 До розчину тіофену з Таблиці IIb, позиція 3 (2,2 г, 5,6 ммоль), в DMF, розміщеному в обгорненій алюмінієвою фольгою круглодонній колбі, в атмосфері N₂ додають NBS (2,7 г, 15 ммоль). Одержаний розчин нагрівають до 50 °C при перемішуванні протягом 8 годин. Розчин охолоджують до КТ. До розчину додають водний розчин NaHCO₃ і Na₂S₂O₅. Водний шар екстрагують за допомогою EtOAc. Органічний шар промивають насич. NaHCO₃ (водн.) (2×).
- 10 Органічний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 83:17), одержуючи бромтіофен (1,7 г, вихід 63 %).

Таблиця VII

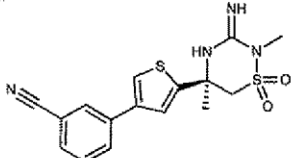
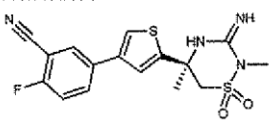
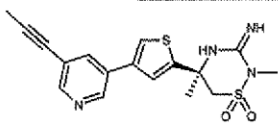
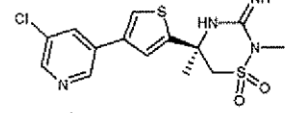
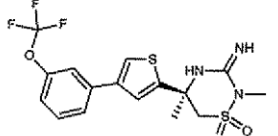
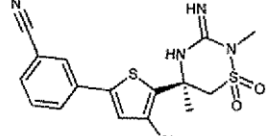
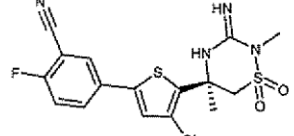
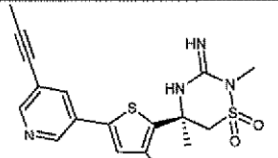
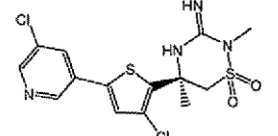
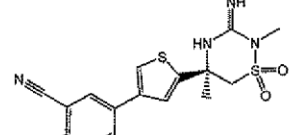
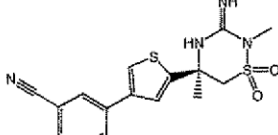
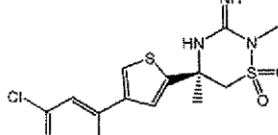
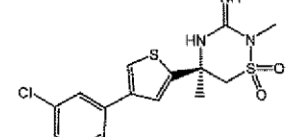
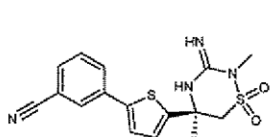
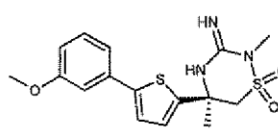
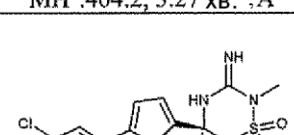
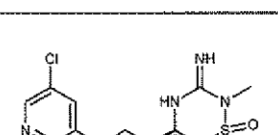
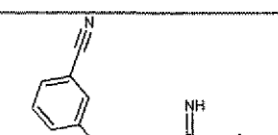
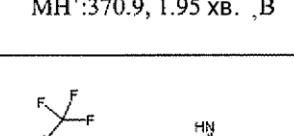
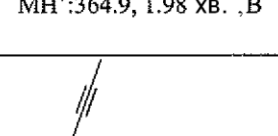
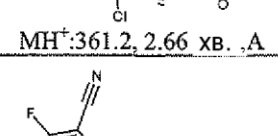
Нижченаведені сполуки одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 13, використовуючи придатний вихідний продукт

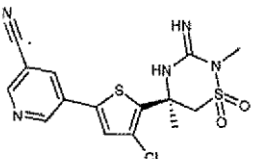
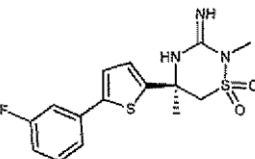
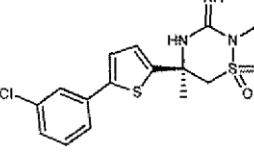
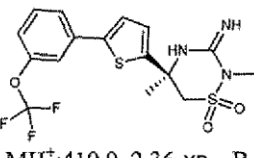
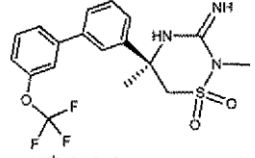
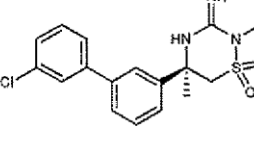
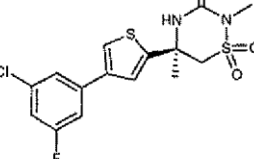
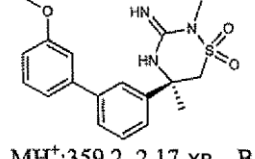
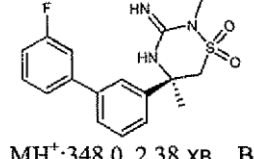
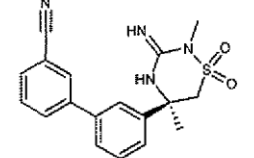
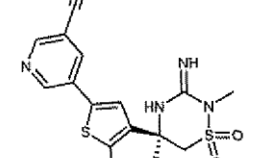
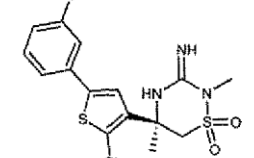
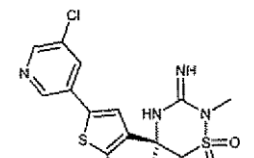
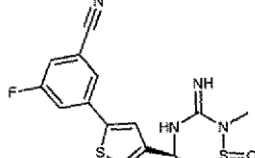
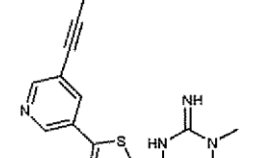
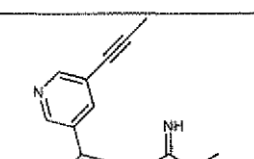
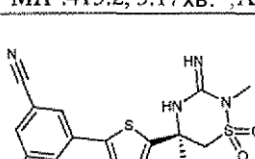
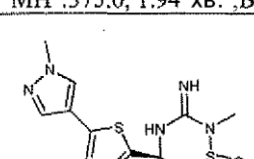
Позиція	2-бромтіофен	Позиція	2-бромтіофен
1		2	



Таблиця VIII

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 15, використовуючи арилбромід і боронову кислоту/складний ефір

Приклади (Дані РХ-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)					
45		46		47	
	MH ⁺ :361.2, 2.66 хв. ,A		MH ⁺ :379.2, 3.43 хв. ,A		MH ⁺ :375.2, 2.90 хв. ,A
48		49		50	
	MH ⁺ :371.2, 3.11 хв. ,A		MH ⁺ :420.2, 3.33 хв. ,A		MH ⁺ :395.2, 2.99 хв. ,A
51		52		53	
	MH ⁺ :413.2, 3.11 хв. ,A		MH ⁺ :409.2, 2.83 хв. ,A		MH ⁺ :405.2, 2.80 хв. ,A
54		55		56	
	MH ⁺ :395.2, 3.00 хв. ,A		MH ⁺ :362.2, 2.37 хв. ,A		MH ⁺ :370.2, 3.15 хв. ,A
57		58		59	
	MH ⁺ :404.2, 3.27 хв. ,A		MH ⁺ :360.8, 2.09 хв. ,B		MH ⁺ :365.9, 2.19 хв. ,B
60		61		62	
	MH ⁺ :370.9, 1.95 хв. ,B		MH ⁺ :364.9, 1.98 хв. ,B		MH ⁺ :361.2, 2.66 хв. ,A
63		64		65	
	MH ⁺ :454.2, 3.36 хв. ,A		MH ⁺ :409.2, 2.87 хв. ,A		MH ⁺ :413.2, 3.16 хв. ,A

66	 MH ⁺ :396.2, 2.49 XB. , A	67	 MH ⁺ :353.9, 2.20 XB. , B	68	 MH ⁺ :369.9, 2.27 XB. , B
69	 MH ⁺ :419.9, 2.36 XB. , B	70	 MH ⁺ :413.9, 2.42 XB. , B	71	 MH ⁺ :363.9, 2.28 XB. , B
72	 MH ⁺ :386.2, 3.09 XB. , A	73	 MH ⁺ :359.2, 2.17 XB. , B	74	 MH ⁺ :348.0, 2.38 XB. , B
75	 MH ⁺ :355.0, 2.30 XB. , B	76	 MH ⁺ :396.2, 2.56 XB. , A	77	 MH ⁺ :400.2, 3.10 XB. , A
78	 MH ⁺ :406.2, 2.88 XB. , A	79	 MH ⁺ :413.2, 3.17 XB. , A	80	 MH ⁺ :375.0, 1.94 XB. , B
81	 MH ⁺ :369.0, 1.95 XB. , B	82	 MH ⁺ :413.2, 2.96 XB. , A	83	 MH ⁺ :374.2, 2.59 XB. , A

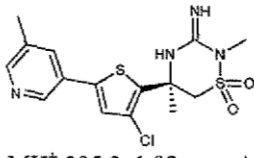
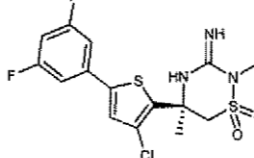
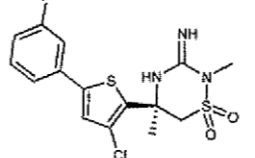
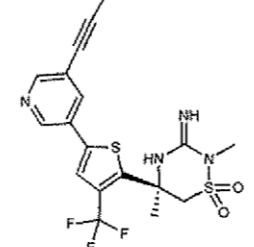
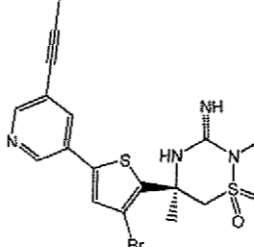
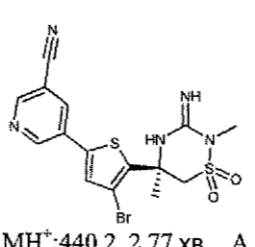
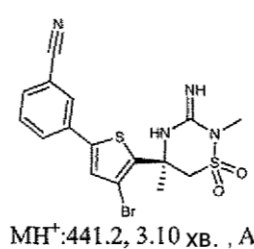
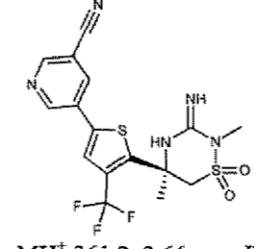
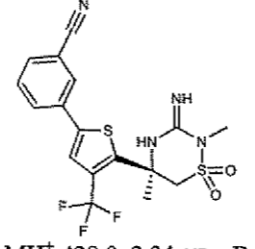
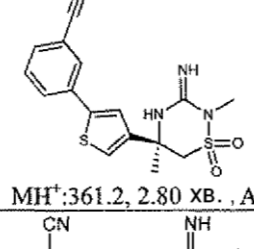
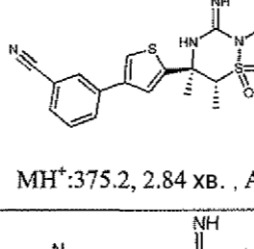
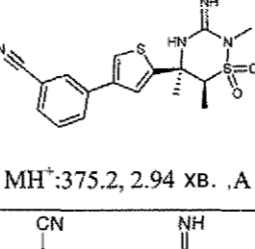
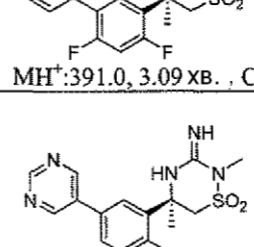
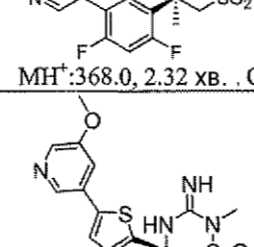
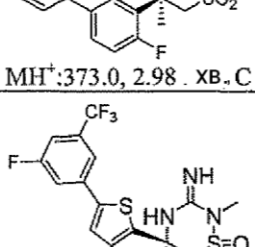
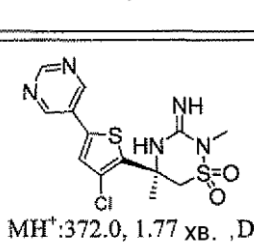
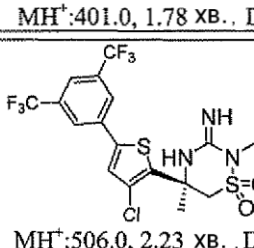
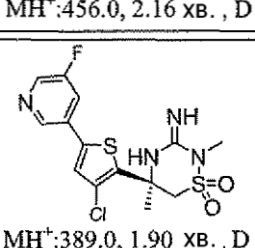



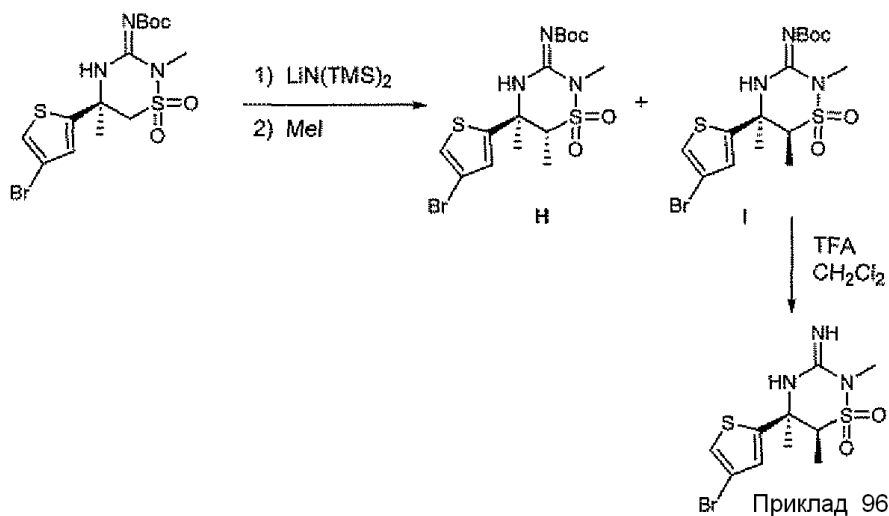
84	 MH ⁺ :385.2, 1.92 XB. , A	85	 MH ⁺ :406.2, 3.22 XB. , A	86	 MH ⁺ :388.2, 3.15 XB. , A
87	 MH ⁺ :442.9, 2.06 XB. , B	88	 MH ⁺ :455.3, 2.99 XB. , A	89	 MH ⁺ :440.2, 2.77 XB. , A
90	 MH ⁺ :441.2, 3.10 XB. , A	91	 MH ⁺ :361.2, 2.66 XB. , B	92	 MH ⁺ :428.9, 2.34 XB. , B
93	 MH ⁺ :361.2, 2.80 XB. , A	94	 MH ⁺ :375.2, 2.84 XB. , A	95	 MH ⁺ :375.2, 2.94 XB. , A
95a	 MH ⁺ :391.0, 3.09 XB. , C	95b	 MH ⁺ :368.0, 2.32 XB. , C	95c	 MH ⁺ :373.0, 2.98 XB. , C
95d	 MH ⁺ :350.0, 2.15 XB. , C	95e	 MH ⁺ :401.0, 1.78 XB. , D	95f	 MH ⁺ :456.0, 2.16 XB. , D
95g	 MH ⁺ :372.0, 1.77 XB. , D	95h	 MH ⁺ :506.0, 2.23 XB. , D	95i	 MH ⁺ :389.0, 1.90 XB. , D

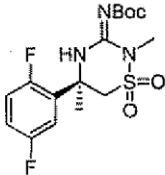

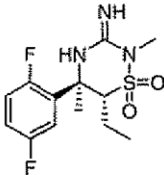
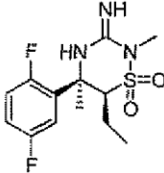
Схема 16



- 5 Стадія 1: До розчину тіофену (Схема 3) (238 мг, 0,54 ммоль) в безводному ТГФ (2,5 мл) при -78 °С додають розчин LHMDs (1,0М в ТГФ, 1,63 мл). Одержаний розчин перемішують при -78 °С протягом 1 години. До цього розчину додають метилйодид (0,086 мл, 1,36 ммоль). Одержаний розчин перемішують при -78 °С протягом ще 1,25 години. Після закінчення цього часу, додають воду і суміші дають можливість нагрітися до КТ. Потім водний шар екстрагують EtOAc (3×).
- 10 Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 80:20), одержуючи транс-ізомер H, що більш швидко елюється (20 мг, 8,1 %), і цис-ізомер I, що більш повільно елюється (168 мг, 68 %).
- 15 Стадія 2: До розчину I (16 мг, 0,035 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) додають TFA (1 мл). Одержаний розчин перемішують при КТ протягом 1,5 години. Розчин концентрують, одержуючи Приклад 96 (15 мг) у вигляді трифторацетатної солі. Дані PX-MC (спосіб A): t_R=2,79 хв., m/e=354,2 (M+H).

Таблиця IX

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 16, за винятком того, що замість LHMDs на Стадії 1 використовують NaHMDs

Остов (каркас сполуки)	Алкілгалоген	Приклади		PX-МС, спостережуваний MH ⁺	PX-МС, час утримування (хв. ⁻¹)	PX-МС, умови проведення
		97		318.1	2.02	В
		98		318.0	2.44	В

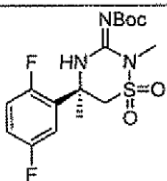
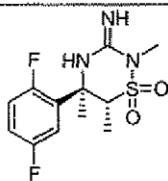
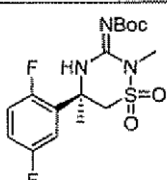
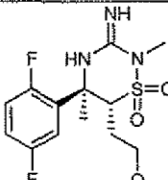
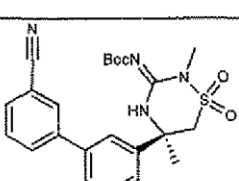
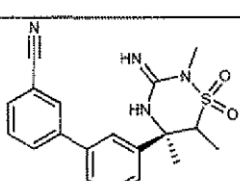
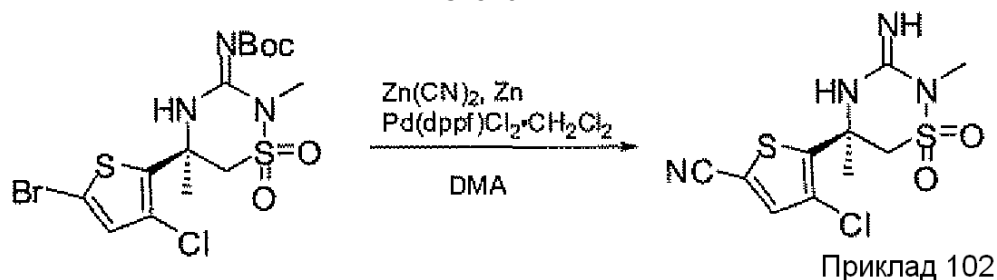
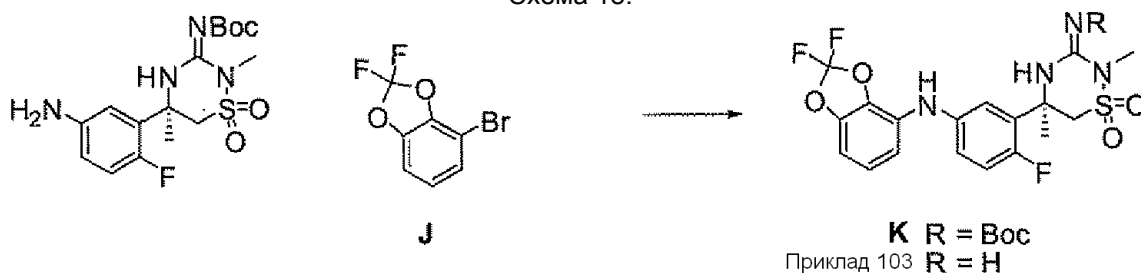
	MeI	99		304.0	1.77	B
	Br-CH ₂ -CH ₂ -OCH ₃	100		348.1	2.12	B
	MeI	101		369.0	2.16	B

Схема 17:



- 5 Закриту щільно мікрохвильову ампулу, що містить завись тіофену, одержаного по Схемі 13 (74 мг, 0,16 ммоль), Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂ (19 мг, 0,023 ммоль), цинку (8,2 мг, 0,12 ммоль), ціаніду цинку (11 мг, 0,094 ммоль) в N, N-диметилацетаміді (2,0 мл), дегазують шляхом барботування через неї N₂ протягом 5 хв. Потім суміш нагрівають до 85 °С при перемішуванні протягом 2 годин. Суміш охолоджують до КТ і розбавляють за допомогою Et₂O. Органічний шар промивають водою (2×), сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий залишок очищають препаративною ТШХ (SiO₂; суміш 95:5 CH₂Cl₂:MeOH), одержуючи Приклад 102 (15 мг). Дані РХ-МС (спосіб А): t_R=2,22 хв., m/e=319,2 (M+H).
- 10

Схема 18:



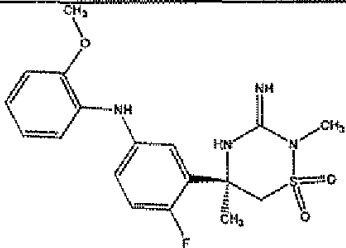
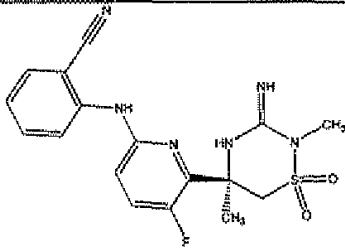
15

- Мікрохвильову посудину об'ємом 20 мл сушать полум'ям і охолоджують у вакуумі, потім знову заповнюють N₂, потім іде два цикли обробки вакуум/заповнення N₂. Анілін (Схема 10) (55 мг, 142 ммоль), Pd₂dba₃·CHCl₃ (17 мг, 19 мкмоль), ди-трет-бутилфосфіл-2-біфеніл (15 мг, 50 мкмоль), трет-бутоксид натрію (31 мг, 322 мкмоль) і 4-бром-2,2-дифторбензо[d][1,3]діоксид J (48 мг, 202 мкмоль) суспендують в безводному толуолі (2 мл), мікрохвильову ампулу щільно закривають і занурюють в попередньо нагріту до 65 °С масляну баню. Після перемішування протягом 18 год., реакційну суміш розбавляють за допомогою EtOAc, промивають насич. водним NaHCO₃ (1×), сушать над MgSO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску,
- 20

5 одержуючи жовте масло, яке піддають обробці хроматографією на силікагелі, використовуючи як елюент суміш 0→20 % EtOAc/гексани, з одержанням проміжного продукту К у вигляді плівки (39 мг). З цього проміжного продукту знімають захист обробкою TFA (2 мл) в CH₂Cl₂ (3 мл) при КТ, потім розбавляють толуолом (5 мл), концентрують при зниженому тиску і залишок піддають обробці RP-HPLC [БЕРХ з оберненою фазою] (C₁₈, 30 мл/хв., 10 %-100 % MeCN/H₂O в присутності 0,1 % TFA), одержуючи Приклад 103 з виходом 32 % (24,9 мг, TFA-сіль). РХ-МС (умови С): t_R=3,44 хв., m/e=443,2 (M+H).

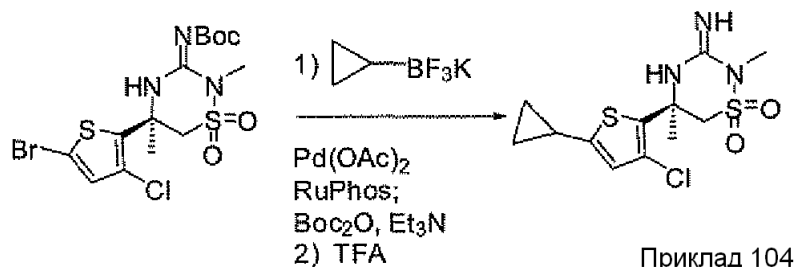
Таблиця IXa

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи способи, описані на Схемі 18, при наступній модифікації: реакцію зв'язування проводять при 80 °С

Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)			
103a		103b	
	MH ⁺ :393, 2.01 хв. ,D		MH ⁺ :389, 1.88 хв. ,D

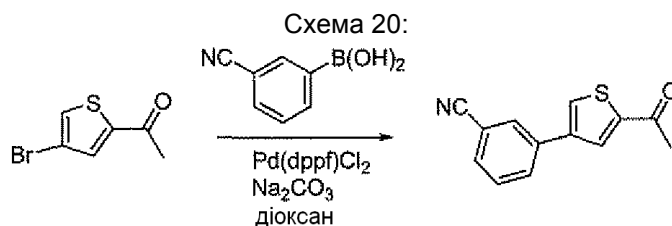
10

Схема 19:



15 Стадія 1: У мікрохвильову ампулу, що містить 3 мл суміші толуол/вода (3:1), додають бромтіофен, одержаний по Схемі 13 (50 мг, 0,11 ммоль), Pd(OAc)₂ (5 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (21 мг, 0,04 ммоль), циклопропілтрифторборат калію (17 мг, 0,12 ммоль) і Cs₂CO₃ (108 мг, 0,33 ммоль). Ампулу щільно закривають і продувають N₂. Потім суміш нагрівають при 70 °С протягом 12 годин. Додають додаткову кількість Pd(OAc)₂ (5 мг, 0,02 ммоль), RuPhos (21 мг, 0,04 ммоль), циклопропілтрифторборату калію (17 мг, 0,12 ммоль) і суміш нагрівають в атмосфері N₂ до 70 °С протягом ще 12 годин. Суміш охолоджують до КТ, фільтрують через целіт і екстрагують за допомогою CH₂Cl₂. Водний шар сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Потім необроблену суміш розчиняють в CH₂Cl₂. До цього розчину додають Boc₂O (24 мг, 0,11 ммоль) і Et₃N (13 мг, 0,13 ммоль). Одержаний розчин перемішують протягом ночі при КТ. Розчин концентрують і сирий продукт очищають препаративною ТШХ (SiO₂; суміш 70:30 гексани:EtOAc).

25 Стадія 2: Приклад 104 одержують з вищезгаданої речовини, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Дані РХ-МС (спосіб А): t_R=2,85 хв., m/e=334,2 (M+H).



- 5 Біарилкетон одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 15, Стадія 1.

Таблиця X

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи способи, аналогічні способу, описаному на Схемі 1а, виходячи з кетону зі Схеми 20 і відповідного сульфонамідів з Таблиці 1

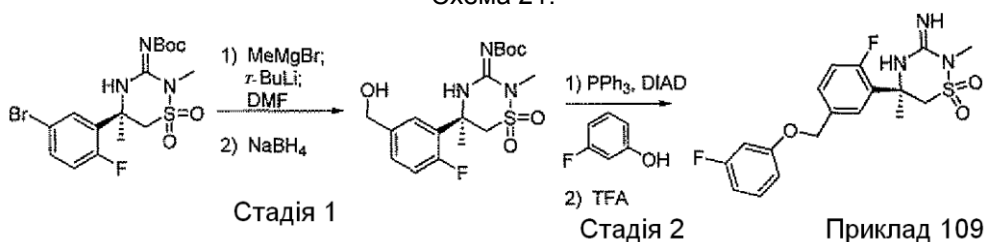
Приклади (Дані PX-МС: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)			
105	 MH^+ : 374.9, 2.13 хв. В	106	 MH^+ : 388.9, 2.22 хв. В

Таблиця XI

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2

Карбамат	Приклади		PX-МС, спостережуваний MH^+	PX-МС, час утримування (хв.)	PX-МС, спосіб
	107		374.2	2.81	A
	108		374.2	2.69	A

Схема 21:



Стадія 1: До розчину броміду (Таблиця 11b, позиція 14) (500 мг, 1,11 ммоль) в ТГФ (7 мл) при -20 °С додають розчин MeMgBr (3М в Et₂O, 0,48 мл, 1,4 ммоль). Розчин перемішують протягом 30 хв. при -20 °С. Потім розчин охолоджують до -78 °С. До розчину додають t-BuLi (1,7М в пентані, 1,6 мл, 2,8 ммоль). Розчин перемішують протягом 2 год. при -78 °С. До розчину додають DMF (0,13 мл, 1,7 ммоль). Розчину дають можливість повільно нагрітися до КТ протягом 2,5 годин. Потім до розчину додають насич. NH₄Cl (водн.) (20 мл) і суміш екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂; суміш 3:1 гептан:EtOAc), одержуючи альдегід (237 мг, 54 %).

До розчину альдегіду (1,04 г, 2,60 ммоль) в MeOH (10 мл) при 0 °С додають порціями протягом 3 хв. NaBH₄ (197 мг, 5,21 ммоль). Одержану суміш перемішують протягом 20 хв. Потім до розчину додають насич. NH₄Cl (водн.) (30 мл) і суміш екстрагують CH₂Cl₂ (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂; суміш 1:1 гептан:EtOAc), одержуючи спирт (949 мг, 91 %).

Стадія 2: До розчину спирту зі Стадії 1 (105 мг, 0,26 ммоль) і трифенілфосфіну (102 мг, 0,39 ммоль) в ТГФ (3 мл) додають 3-фторфенол (0,030 мл, 0,33 ммоль). До цього розчину додають по краплях DIAD (0,075 мл, 0,39 ммоль) і одержаний розчин перемішують протягом 2 годин. Реакційну суміш навантажують на флеш-колонку на основі SiO₂ і очищають (градієнтне елювання сумішшю гептан:EtOAc від 100:0 до 0:100) з одержанням простого ефіру (73 мг, 56 %).

Приклад 109 одержують з вищезгаданої речовини, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. РХ-МС (умови В): t_R=2,10 хв., m/e=396,0 (M+H).

Таблиця XII

Нижченаведені приклади одержують з бензилового спирту, описаного на Схемі 21, Стадія 1, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 21, Стадія 2, використовуючи придатний ариловий спирт

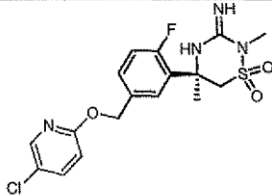
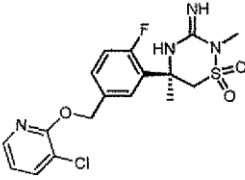
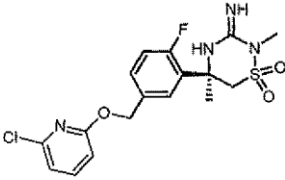
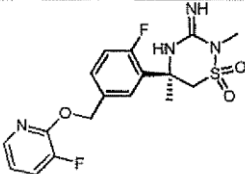
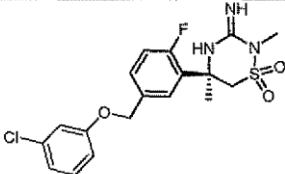
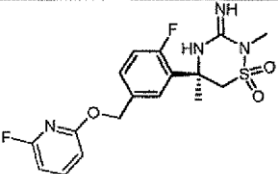
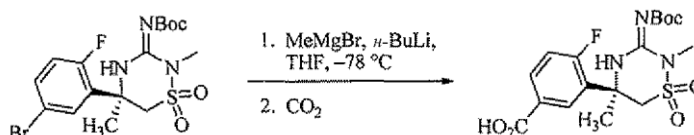
Приклади (Дані РХ-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)					
110		111		112	
	МН ⁺ :412.0, 2.17 хв. ,В		МН ⁺ :413.0, 2.02 хв. ,В		МН ⁺ :397.0, 1.99 хв. ,В
113		114		115	
	МН ⁺ :396.0, 2.06 хв. ,В		МН ⁺ :397.1, 1.96 хв. ,В		МН ⁺ :412.9, 2.08 хв. ,В

Схема 22:



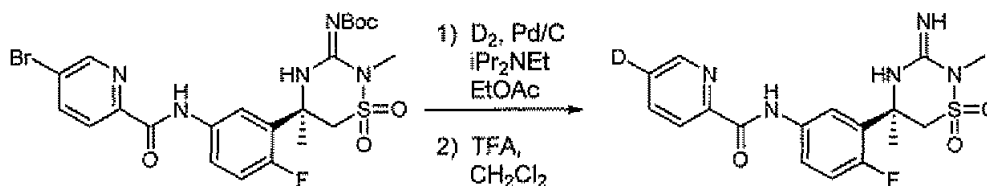
- До перемішаного розчину броміду (Таблиця 11b, позиція 14, 2,55 г, 5,66 моль) в безводному ТГФ (45 мл) додають розчин MeMgBr (3М в Et₂O, 2,4 мл, 7,20 ммоль) при -78 °С в атмосфері азоту. Після завершення додавання, реакційну суміш перемішують протягом 20 хв. Після закінчення цього часу, розчин n-BuLi (2,5М в гексанах, 5,1 мл, 12,8 ммоль) додають по краплях протягом 5 хв. Потім реакційну суміш перемішують протягом 50 хв. при -78 °С і видаляють охолоджувальну баню. Газ CO₂ барботують через реакційну суміш протягом 50 хв. Після закінчення цього часу, реакційну суміш гасять насиченим водним NH₄Cl (50 мл) і 1N хлороводневою кислотою (водн.) (100 мл). Одержану суміш екстрагують EtOAc (3×100 мл). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі (100 мл), сушать над безводним сульфатом натрію, фільтрують і концентрують при зниженому тиску. Залишок очищають колонковою хроматографією (діоксид кремнію, суміш 10 % метанол/метиленхлорид), одержуючи карбонову кислоту (1,49 г, 53 %).

Таблиця XIII

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, використовуючи кислоту зі Схеми 22 і придатний ариламін. Молярні відношення, використовувані для кожної кислоти, аміну і BOPCl, складають 1:1,3:1,5, відповідно

Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)			
116		117	
	МН ⁺ :459.0, 2.35 хв. , В		МН ⁺ :460.1, 2.02 хв. , В
118		119	
	МН ⁺ :426.1, 1.86 хв. , В		МН ⁺ :410.1, 1.74 хв. , В

Схема 23

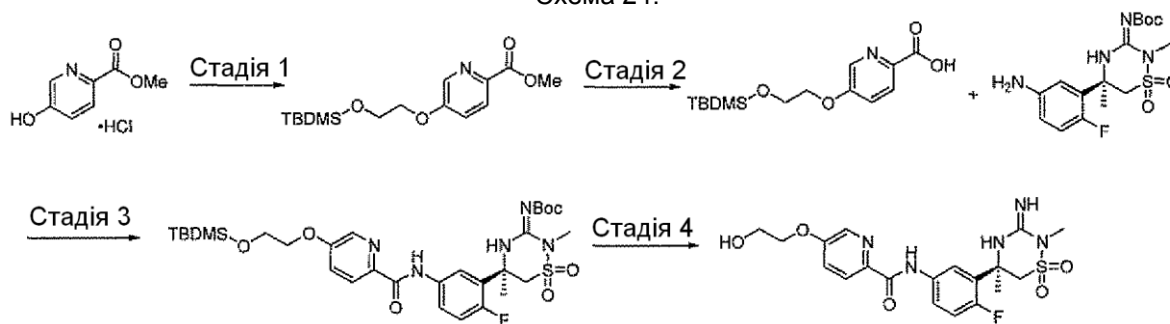


Приклад 120

- 5 У герметизовану круглодонну колбу, що містить розчин броміду (Таблиця V; Вос-проміжний продукт для Прикладу 29) (48 мг, 0,084 ммоль), в EtOAc (4 мл) в атмосфері N₂, додають iPr₂NEt (22 мкл, 0,13 ммоль) і 10 % Pd/C, типу Degussa (9,0 мг, 0,0042 ммоль). Колбу відкачують і зворотно наповнюють D₂ (3×). Суміш перемішують в атмосфері D₂ протягом 4,5 годин. Суміш продувають N₂, фільтрують і концентрують. Залишок розподіляють між EtOAc і 1/2 насич.
- 10 NaHCO₃ (водн.). Водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують, одержуючи дейтерат (38 мг, 92 %) у вигляді білої твердої речовини. Приклад 120 одержують у вигляді його TFA-солі з вищезгаданої речовини, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Дані PX-МС (спосіб D): t_R=1,76 хв., m/e=393,0 (M+H).

15

Схема 24:



Приклад 121

- Стадія 1: До гідрохлориду метил-5-гідроксипіколілату, одержаного по Схемі 11h (0,40 г, 2,1 ммоль), в DMF (1 мл) додають карбонат калію (0,88 г, 6,3 ммоль) і (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилан (0,68 мл, 3,2 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 70 °C і перемішують протягом 18 годин. Додають ще еквівалент (2-брометокси)-трет-бутилдиметилсилану і реакційну суміш перемішують протягом ще 1,5 год. при 90 °C. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають воду. Суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-30 % EtOAc/гексан) протягом 30 хвилин, одержуючи продукт (0,31 г, 47 %).

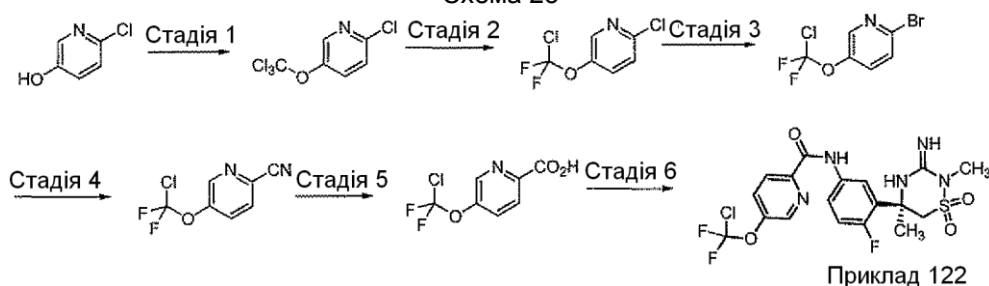
- Стадія 2: До сполуки, одержаної на Стадії 1 (0,31 г, 1,0 ммоль), в ТГФ (1,5 мл) додають 2N LiOH (1,5 мл, 3 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 год. Реакційну суміш доводять до pH~4, використовуючи насичену водну лимонну кислоту. Суміш екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи карбонову кислоту (0,18 г, 60 %).

- Стадія 3: До аніліну, одержаного по Схемі 10 (0,15 г, 0,39 ммоль), в піридині (1,5 мл) додають карбонову кислоту, одержану на Стадії 2 (0,17 г, 0,58 ммоль), потім іде додавання BOPCl (0,23 г, 0,89 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4,5 год. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і залишок обробляють EtOAc і промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-30 % EtOAc/гексан) протягом 30 хвилин, одержуючи продукт аміду (0,14 г, 54 %).

- Стадія 4: До продукту зі Стадії 3 (0,20 г, 0,30 ммоль) в ТГФ (1 мл) додають TBAF (1,0M в ТГФ, 0,33 мл, 0,33 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 24 год. До реакційної суміші додають EtOAc і суміш промивають водою і насиченим розчином солі,

сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-70 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи спирт (0,14 г, 85 %). До цього продукту (0,14 г, 0,25 ммоль) в DCM (2 мл) додають TFA (2 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і концентрують у вакуумі. Потім реакційну суміш перемішують протягом 1 год. з метанолом (1 мл) і сумішню 7N NH_3/MeOH (0,5 мл). Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі і обробляють EtOAc. Суміш промивають насиченим NaHCO_3 , водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи Приклад 121 (0,10 г, 88 %). Дані PX-MC (спосіб D): $t_R=1,68$ хв., $m/e=452,0$ (M+H).

Схема 25



Стадія 1: До 2-хлор-5-гідроксипіридину (10 г, 80 ммоль) в 1,5М NaOH (водн.) (67 мл) при 0 °C додають по краплях тіофосген (6,0 мл, 79 ммоль) в хлороформі (46 мл). Після додавання, реакційну суміш перемішують протягом 2 год. Потім реакційну суміш екстрагують CHCl₃. Об'єднані шари CHCl₃ промивають 1N HCl (водн.) і водою, сушать (MgSO₄) і фільтрують. Через цей розчин барботують газ Cl₂ доти, поки реакційна суміш не нагріється до кімнатної температури (~1 хвилину). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім знов через неї барботують газ Cl₂. Потім реакційну суміш перемішують протягом 18 год. Потім для видалення залишкового газу Cl₂ через реакційну суміш барботують газ азот. Потім реакційну суміш концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією з оберненою фазою [C₁₈ (800 г) 5 % (2 об'єми колонки (CV), 5-100 % (10 CV), 100 (2 CV); 0,1 % мурашина кислота/вода/0,1 % мурашина кислота/ацетонітрил)], одержуючи трихлорметилловий ефір (4,0 г, 21 %).

Стадія 2: До трифториду сурми (4,1 г, 22,7 ммоль) і пентахлориду сурми (0,22 мл, 1,7 ммоль) при 120 °С додають трихлорметильовий ефір, одержаний на Стадії 1 (2,8 г, 11,3 ммоль). Суміш нагрівають до 150 °С, перемішують протягом 1 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають DCM і насичений NaHCO_3 (водн.) і водний шар екстрагують DCM. Комбінацію промивають 20 % KF (водн.), водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи продукт (2,0 г, 83 %).

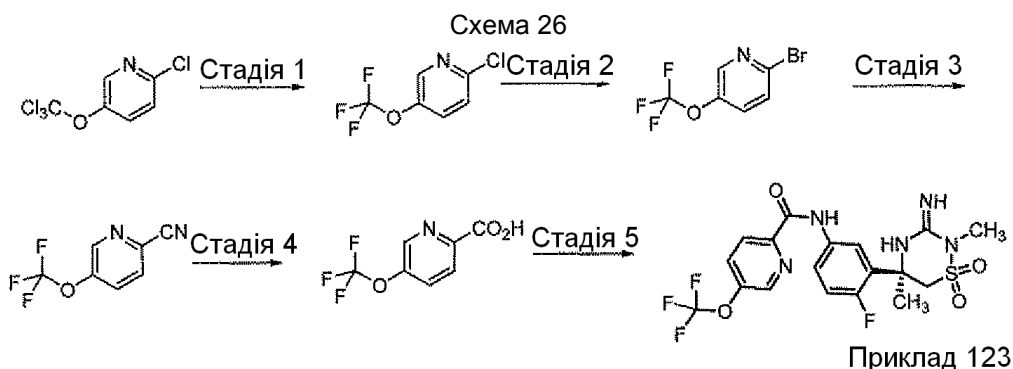
Стадія 3: До хлоридформетилетилового ефіру, одержаного на Стадії 2 (2,0 г, 9,3 ммоль), в пропаннітрилі (11 мл) додають бромтриметилсилан (2,8 мл 21 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 100 °C і перемішують протягом 6,5 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають насичений NaHCO_3 . Суміш екстрагують EtOAc . Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи продукт (2,1 г), який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 4: Через бромпіридин, одержаний на Стадії 3 (0,33 г, 1,3 ммоль), в DMF (2,7 мл), в мікрохвильовій реакційній ампулі, барботують газ N_2 протягом 5 хвилин. Додають $Zn(CN)_2$ (0,22 г, 1,9 ммоль) і через одержану реакційну суміш барботують азот протягом 5 хвилин. Додають $Pd(PPh_3)_4$ (0,078 г, 0,07 ммоль) і через цю реакційну суміш барботують азот протягом 5 хвилин. Реакційну посудину щільно закривають і нагрівають до 100 °C, потім перемішують протягом 2,5 год. і охолоджують до кімнатної температури. Додають воду і EtOAc і потім цю суміш фільтрують через подушку целіту, промиваючи за допомогою EtOAc. Потім фільтрат екстрагують EtOAc. Потім органічні шари об'єднують і промивають водою і насиченим розчином солі, сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі, потім очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-8 % EtOAc/гексани протягом 30 хвилин), одержуючи продукт (0,21 г, 81 %).

Стадія 5: до нітрату, одержаного на Стадії 4 (0,21 г, 1,0 ммоль), в етанолі (2 мл) додають 2N LiOH (водн.) (2,7 мл). Реакційну суміш нагрівають до 100 °C і перемішують протягом 2 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і етанол видаляють у вакуумі. pH водного шару доводять до ~4, використовуючи насичену водну лимонну кислоту. Додають

твердий хлорид натрію і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи білу тверду речовину (0,14 г, 62 %).

Стадія 6: До аніліну, одержаного по Схемі 10 (0,20 г, 0,52 ммоль), в ТГФ (0,84 мл) при 0 °C додають карбонову кислоту, одержану на Стадії 5 (0,14 г, 0,63 ммоль), N, N-діізопропілетиламін (0,27 мл, 1,6 ммоль) і 50 % циклічний ангідрид 1-пропанфосфонової кислоти в етилацетаті (0,42 мл, 0,71 ммоль), у вказаному порядку. Потім реакційну суміш перемішують протягом 1 год. при 0 °C і потім ще годину при кімнатній температурі. До реакційної суміші додають воду і суміш інтенсивно перемішують протягом 20 хвилин. Потім суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-30 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи амід (0,26 г, 84 %). До амиду (0,26 г, 0,44 ммоль) в DCM (1 мл) при кімнатній температурі додають TFA (0,68 мл, 8,8 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 18 год. і потім концентрують у вакуумі. Залишок обробляють DCM і перемішують з насиченим NaHCO_3 (водн.). Суміш екстрагують за допомогою DCM. Об'єднані шари DCM промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи Приклад 122. Дані РХ-МС (спосіб D): $t_R=2,06$ хв., $m/e=492$ (M+H).



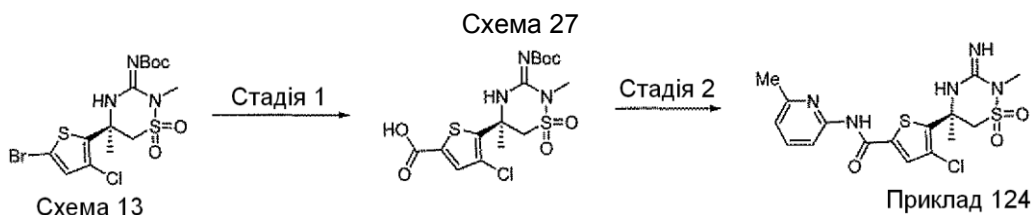
Стадія 1: До трифториду сурми (4,05 г, 23 ммоль) і пентахлориду сурми (0,22 мл, 1,7 ммоль) при 120 °C додають трихлорметилловий ефір, одержаний на Стадії 1 Схеми 25 (2,80 г, 11 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 165 °C в атмосфері азоту і перемішують протягом 14 год. і потім нагрівають до 175 °C і перемішують протягом ще 4 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури. Одержану тверду масу перемішують інтенсивно з насиченим NaHCO_3 (водн.) [виділення газу!] і EtOAc. Суміш фільтрують через подушку целіту, промиваючи EtOAc. Фільтрат екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-10 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин) (0,90 г, 40 %).

Стадія 2: Трифторметилловий ефір, одержаний на Стадії 1, перетворюють в бромпіридин за способом Стадії 3 Схеми 25.

Стадія 3: Бромпіридин, одержаний на Стадії 2, перетворюють в ціанопіридин за способом Стадії 4 Схеми 25.

Стадія 4: Ціанопіридин, одержаний на Стадії 3, перетворюють в піридилкарбонову кислоту за способом Стадії 5 Схеми 25.

Стадія 5: Піридилкарбонову кислоту, одержану на Стадії 4, перетворюють в Приклад 123 за способом Стадії 6 Схеми 25. РХ-МС (умови D): $t_R=2,04$ хв., $m/e=476,0$ (M+H).



Стадія 1: До бромтіофену, одержаного по Схемі 13 (1,34 г, 2,83 ммоль), в ТГФ (9,2 мл) при 0 °C додають метилмагнійхлорид (3,0M в ТГФ, 1,18 мл, 3,54 ммоль). Реакційну суміш

перемішують протягом 30 хвилин при 0 °C і потім охолоджують до -78 °C. н-Бутиллітій (2,5М в гексанах, 2,55 мл, 6,38 ммоль) додають протягом 10 хвилин. Реакційну суміш перемішують протягом 1 години при -780 і потім через реакційну суміш барботують газ CO₂. Холодну баню прибирають і реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури, продовжуючи при цьому барботування через суміш газу CO₂. До суміші додають 1N HCl (водн.) і суміш екстрагують за допомогою EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-80 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи карбонову кислоту (0,97 г, 78 %).

Стадія 2: До карбонової кислоти, одержаної на Стадії 1 (0,027 г, 0,06 ммоль), в піридині (0,25 мл) додають 2-аміно-6-метилпіридин (0,013 г, 0,12 ммоль) і хлорангідрид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти (0,024 г, 0,09 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 18 год. при кімнатній температурі і потім концентрують у вакуумі. Додають воду і суміш екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають препаративною ТШХ на силікагелі (SiO₂ 1000 мкм, суміш 30 % EtOAc/гексан), одержуючи продукт (13 мг, 40 %). До аміді (0,065 г, 0,14 ммоль) в DCM (0,4 мл) додають TFA (0,2 мл). Реакційну суміш перемішують протягом 20 год. при КТ і потім концентрують у вакуумі, одержуючи Приклад 124 у вигляді TFA-солі. Дані PX-MC (спосіб D): t_R=1,59 хв., m/e=428,0 (M+H).

Таблиця XIV

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 27, використовуючи придатні ариламіни

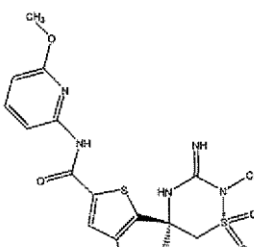
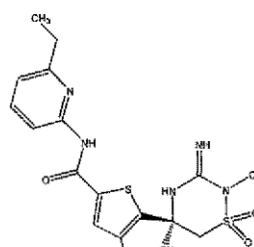
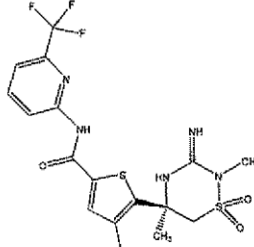
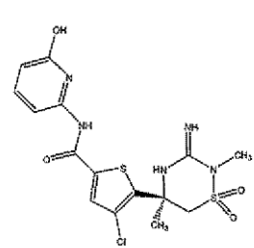
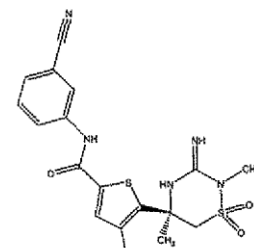
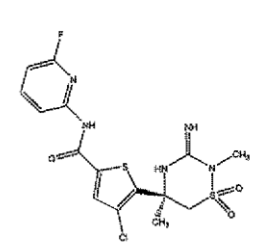
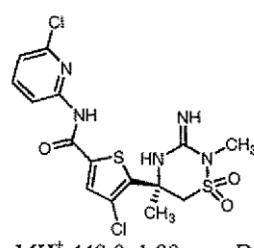
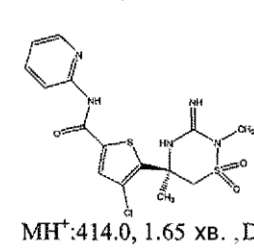
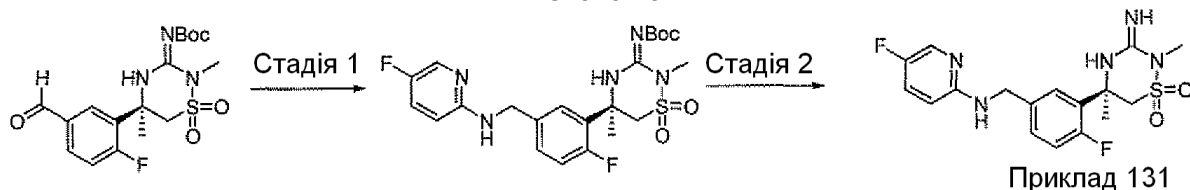
Приклади (Дані PX-MC: спостережуваний MH ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-MC)		
125  MH ⁺ :466.0, 1.82 хв., D	126  MH ⁺ :482.0, 2.21 хв., D	127  MH ⁺ :442.0, 1.70 хв., D
128  MH ⁺ :430.0, 1.74 хв., D	129  MH ⁺ :438.0, 1.84 хв., D	130  MH ⁺ :432.0, 1.83 хв., D
130a  MH ⁺ :448.0, 1.89 хв., D	130b  MH ⁺ :414.0, 1.65 хв., D	

Схема 28



5

Стадія 1: До альдегіду (проміжного продукту зі Схеми 21 Стадії 1 до його обробки за допомогою NaBH_4) (0,10 г, 0,2 ммоль) в метанолі (1,5 мл) і піридині (0,5 мл) додають молекулярні сита 4Å (100 мг), 2-аміно-5-фторпіридин (0,056 г, 0,5 ммоль) і оцтову кислоту (0,02 мл, 0,35 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 50 °C і перемішують протягом 18 год. Після охолодження до кімнатної температури, додають насичений бікарбонат натрію (0,5 мл) і суміш перемішують протягом 10 хвилин. Потім суміш фільтрують і фільтрат концентрують у вакуумі. Залишок очищують хроматографією на силікагелі (суміш 0-35 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи продукт (0,077 г, 78 %).

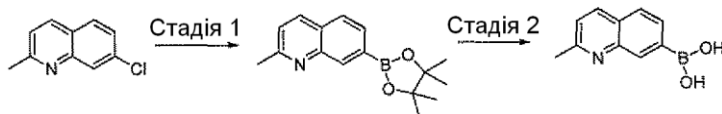
10

15

Стадія 2: До речовини, одержаної на Стадії 1 (0,077 г, 0,16 ммоль), в DCM (0,4 мл) додають TFA (0,24 мл, 3,1 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 год. і потім концентрують у вакуумі. Залишок обробляють DCM і промивають насиченим NaHCO_3 (водн.), водою і насиченим розчином солі. DCM шар сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Потім залишок обробляють DCM і додають надмірну кількість 2N HCl/простий ефір. Суміш концентрують, одержуючи Приклад 131 (57 мг) у вигляді HCl-солі. Дані PX-MC (спосіб D): $t_R=1,56$ хв., $m/e=396,2$ (M+H).

20

Схема 29:



25

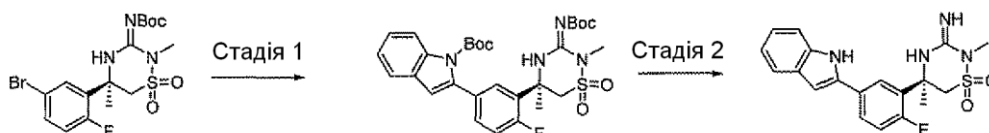
Стадія 1: До 7-хлорхінальдину (1,2 г, 6,5 ммоль) в ТГФ (80 мл) додають біс(пінаcolato)дибор (1,9 г, 7,6 ммоль), 1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)імідазол-2-ілідену гідрохлорид (0,17 г, 0,4 ммоль) і ацетат калію (1,6 г, 16 ммоль). Азот барботують через реакційну суміш протягом 10 хвилин. Додають ацетат паладію (0,044 г, 0,20 ммоль) і реакційну суміш нагрівають при кипінні і перемішують протягом 6 годин. Реакційну суміш фільтрують через подушку силікагелю, промиваючи за допомогою EtOAc. Фільтрат концентрують у вакуумі. Фільтрат очищують хроматографією на силікагелі (суміш 0-30 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи ефір боронової кислоти (0,97 г, 55 %).

30

Стадія 2: До ефіру боронової кислоти, одержаного на Стадії 1 (0,78 г, 2,9 ммоль), в ТГФ (6 мл) додають воду (24 мл) і метаперіодат натрію (0,93 г, 4,4 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 1 год. і потім додають 3M HCl (водн.) (19 мл). Суміш перемішують протягом 45 хвилин і потім екстрагують за допомогою EtOAc. Потім водний шар підлугуюють насиченим NaHCO_3 (водн.) і екстрагують EtOAc. Органічний шар промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі, одержуючи боронову кислоту (0,34 г, 63 %).

40

Схема 30:



Приклад 132

45

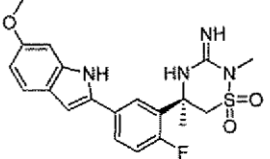
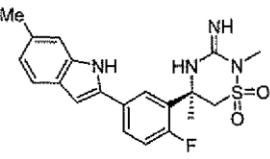
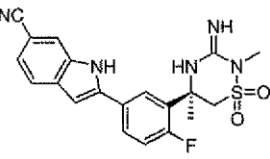
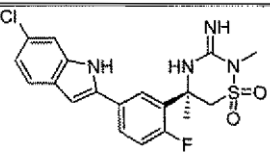
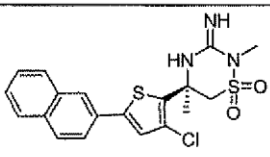
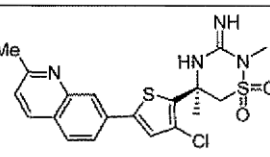
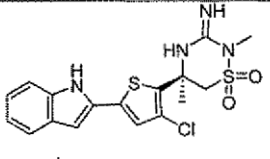
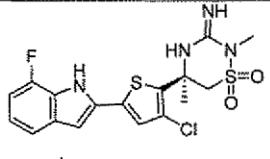
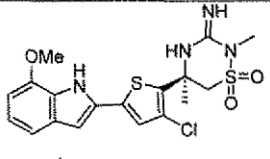
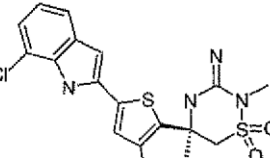
Стадія 1: До броміду (Таблиця IIb, позиція 14) (0,15 г, 0,33 ммоль), в мікрохвильовій реакційній посудині, додають т-бутанол (1,5 мл), 1-(т-бутоксикарбоніл)індол-2-боронову кислоту (0,16 г, 0,60 ммоль) і водний карбонат калію (2M, 0,25 мл, 0,50 ммоль). Через реакційну суміш барботують азот протягом 10 хвилин. Додають $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0,054 г, 0,066 ммоль) і через

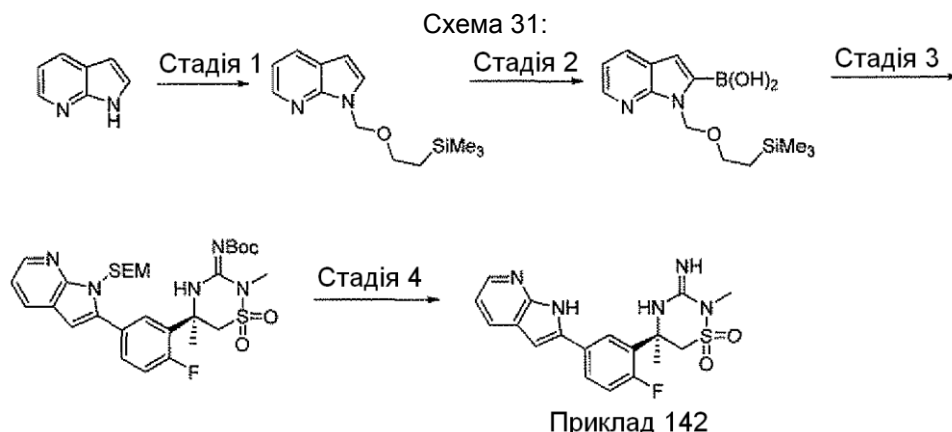
реакційну суміш барботують азот протягом 5 хвилин. Реакційну посудину щільно закривають, нагрівають до 65 °C і перемішують протягом 3 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають EtOAc. Суміш промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-20 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи біарилловий продукт (0,12 г, 60 %).

Стадія 2: До продукту, одержаного на Стадії 1 (0,12 г, 0,20 ммоль), в DCM (2 мл) додають TFA (2 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім концентрують у вакуумі, одержуючи Приклад 132 у вигляді TFA-солі (0,078 г, 78 %). Дані РХ-МС (спосіб D): t_R =1,96 хв., m/e =387,0 (M+H). Залишок додатково очищають, у міру потреби, хроматографією з оберненою фазою [C₁₈ 5 % (2 об'єми колонки (CV), 5-100 % (10 CV), 100 (2 CV); 0,1 % мурашина кислота/вода//0,1 % мурашина кислота/ацетонітрил)].

Таблиця XV

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі, використовуючи відповідні арилброміди і боронові кислоти

Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)					
133		134		135	
	MН ⁺ :417.0, 1.93 хв. , D		MН ⁺ :401.0, 2.01 хв. , D		MН ⁺ :412.0, 1.93 хв. , D
136		137		138	
	MН ⁺ :421.0, 2.03 хв. , D		MН ⁺ :420.0, 2.07 хв. , D		MН ⁺ :435.0, 1.68 хв. , D
139		140		141	
	MН ⁺ :409.0, 1.95 хв. , D		MН ⁺ :428.0, 1.99 хв. , D		MН ⁺ :439.0, 1.96 хв. , D
141a		**	**	**	**
	MН ⁺ :443.0, 2.13 хв. , D				

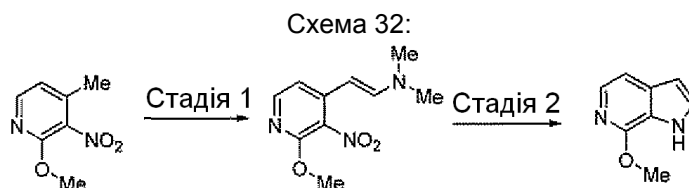


Стадія 1: До 7-азаіндолу (1,5 г, 12,7 ммоль) в DMF (30 мл) при 0 °C додають NaN (60 % дисперсія в мінеральному маслі, 0,56 г, 14 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 15 хвилин при кімнатній температурі, потім охолоджують до -40 °C (EtOAc/CO₂ охолоджувальна баня). Потім додають (2-(хлорметоксі)етил)триметилсилан (2,5 мл, 14 ммоль) і реакційній суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури. Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Додають EtOAc і суміш промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-10 % EtOAc/гексани протягом 30 хвилин), одержуючи SEM-захисний індол (2,9 г, 91 %).

Стадія 2: До SEM-захисного індолу, одержаного на Стадії 1 (0,99 г, 4,0 ммоль), в ТГФ (10 мл) при -40 °C додають n-BuLi (2,5M в гексанах, 1,9 мл, 4,8 ммоль). Суміш перемішують -40 °C протягом 1 год. і потім додають триізопропілборат (1,2 мл, 5,2 ммоль). Суміші дають можливість нагрітися до кімнатної температури при перемішуванні протягом 18 год. До реакційної суміші додають 1N HCl (водн.). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Потім суміш доводять до pH~5, використовуючи насичений NaHCO₃ (водн.). Суміш екстрагують простим ефіром. Об'єднані органічні ефірні екстракти промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (Na₂SO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-50 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи індолборонову кислоту (0,20 г, 17 %).

Стадія 3: До броміду (Таблиця IIb, позиція 14) (0,21 г, 0,46 ммоль) в т-бутанолі (3 мл) в мікрохвильовій реакційній посудині додають боронову кислоту, одержану на Стадії 2 (0,20 г, 0,68 ммоль), і 2M K₂CO₃ (водн.) (0,34 мл, 0,68 ммоль). Через реакційну суміш барботують азот протягом 10 хвилин. Додають PdCl₂(dppf) (0,075 г, 0,092 ммоль) і реакційну посудину щільно закривають і нагрівають до 65 °C. Через 3 год., реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і додають EtOAc. Суміш промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-20 % EtOAc/гексан протягом 30 хвилин), одержуючи продукт зв'язування (0,21 г, 74 %).

Стадія 4: До продукту зв'язування, одержаного на Стадії 3 (0,086 г, 0,14 ммоль), додають 4M HCl в етанолі (6 мл). Реакційну суміш нагрівають до 60 °C і перемішують протягом 20 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі і потім очищають хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елювання сумішшю вода:MeCN:мурашина кислота від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 142 (0,030 г). Дані PX-MC (спосіб D): t_R=1,67 хв., m/e=388,0 (M+H).

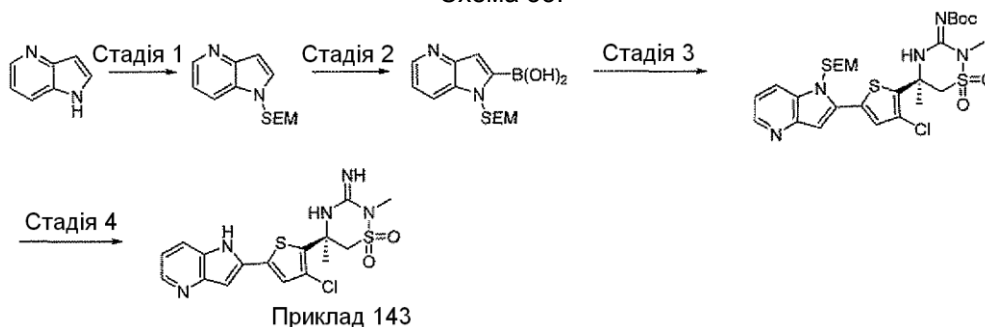


Стадія 1: До нітропіридину (5,1 г, 30 ммоль) в DMF (5 мл) додають 1,1-метокси-N, N-диметилметанамін (15 мл, 110 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до 130 °C і перемішують протягом 16 год. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і потім переносять в

хімічну склянку з льодом. Одержану тверду речовину виділяють фільтрацією, одержуючи продукт (5,9 г, 88 %).

Стадія 2: До енаміну, одержаного на Стадії 1 (5,9 г, 26 ммоль), в етанолі (275 мл) додають 10 % паладію на вуглеці, типу Degussa (1,5 г). Реакційну суміш струшують в атмосфері водню (15 psi [15 фунт/дюйм²]) протягом 15 хвилин. Реакційну суміш фільтрують через шар целіту, промиваючи за допомогою DCM. Фільтрат концентрують у вакуумі, одержуючи індол (4,3 г, 61 %).

Схема 33:



Стадія 1: 4-Азаіндол захищають групою SEM згідно зі способом, описаним на Стадії 1 Схеми 31.

Стадія 2: SEM-захищений індол, одержаний на Стадії 1, перетворюють в 2-боронову кислоту способом, описаним на Стадії 2 Схеми 31.

Стадія 3: До SEM-захищеної індол-2-боронової кислоти, одержаної на Стадії 2 (0,40 г, 1,37 ммоль), в мікрохвильовій реакційній посудині, в т-бутанолі (3 мл) додають карбонат калію (2М, 0,6 мл, 1,1 ммоль) і бромтіофен, одержаний по Схемі 13 (0,36 г, 0,76 ммоль). Через реакційну суміш барботують азот протягом 10 хвилин, після чого додають PdCl₂(dppf) (0,12 г, 0,15 ммоль). Реакційну посудину щільно закривають і нагрівають до 65 °С. Реакційну суміш перемішують протягом 16 год. і потім охолоджують до кімнатної температури. Додають EtOAc і суміш промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок обробляють DCM (2 мл) і додають (Boc)₂O (166 мг). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 18 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, одержуючи залишок, який очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-40 % EtOAc/гексан), одержуючи суміш бажаного продукту і біс-бос-продукту (360 мг). Суміш переносять безпосередньо на наступну стадію.

Стадія 4: Біарил, одержаний на Стадії 3 (0,28 г, 0,43 ммоль), нагрівають в 4N HCl в етанолі (12 мл) до 65 °С протягом 12 год. Реакційну суміш концентрують у вакуумі, одержуючи необхідний продукт і індол N-гідроксиметил інтермедіат. Суміш обробляють ацетоном (2 мл) і етанолом (1 мл) і додають карбонат кадію (0,15 г, 1,1 ммоль). Суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 год. і потім додають до насиченого NH₄Cl (водн.). Суміш екстрагують EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають водою і насиченим розчином солі, сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають препаративною ТШХ на силікагелі (суміш 10 % MeOH/DCM), одержуючи Приклад 143 (0,10 г, 57 %). Дані РХ-МС (спосіб D): t_R=1,67 хв., m/e=410,0 (M+H). (Альтернативно, залишок може бути очищений хроматографією з оберненою фазою [C₁₈ 5 % (2 об'єми колонки (CV), 5-100 % (10 CV), 100 (2 CV); 0,1 % мурашина кислота/вода/0,1 % мурашина кислота/ацетонітрил]).

Використовуючи умови, описані на Схемі 33, нижченаведені приклади одержують з придатних арилбромідів і арилборонових кислот

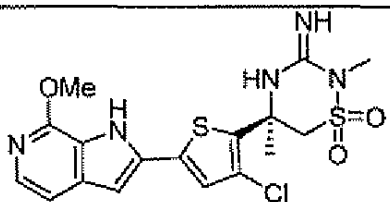
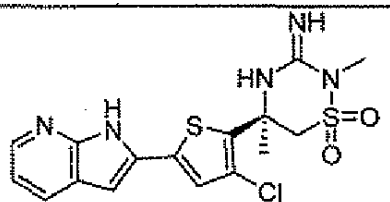
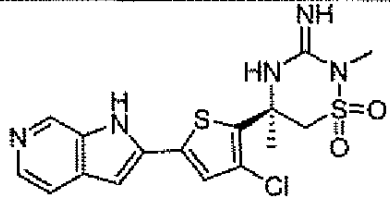
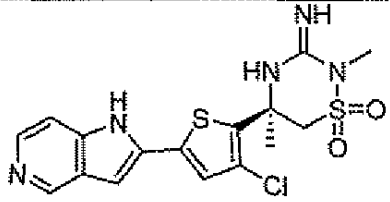
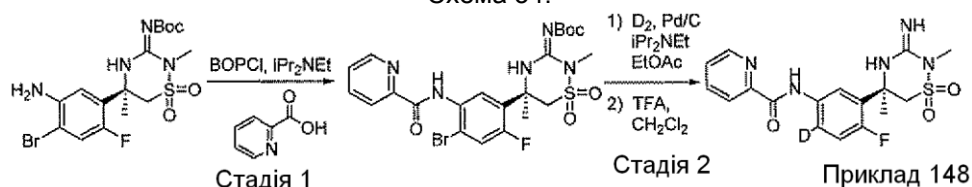
Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)			
144		145	
	MН ⁺ :440.0, 1.65 хв. ,D		MН ⁺ :410.0, 1.78 хв. ,D
146		147	
	MН ⁺ :410.0, 1.70 хв. ,D		MН ⁺ :410.0, 1.67 хв. ,D

Схема 34:



5

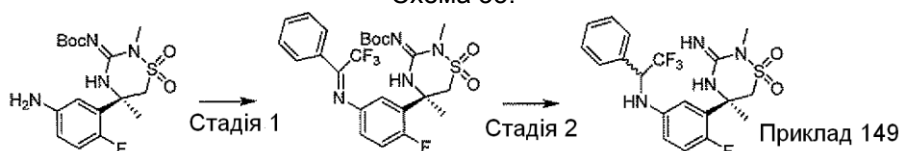
Стадія 1: До зависі аніліну зі Схеми 10а (95 мг, 0,20 ммоль), піколінової кислоти (30 мг, 0,25 ммоль) і BOPCl (78 мг, 0,31 ммоль) в CH₂Cl₂ (4 мл) при 0 °С додають iPr₂NEt (89 мкл, 0,51 ммоль). Одержану суміш нагрівають до КТ і перемішують протягом 16 годин. Суміш розподіляють між CH₂Cl₂ і водою. Водний шар екстрагують CH₂Cl₂ (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують. Сирий продукт очищають препаративною ТШХ (SiO₂; суміш 1:1 гексани:EtOAc), одержуючи амід (47 мг, 40 %) у вигляді білої твердої речовини.

10

Стадія 2: Приклад 148 одержують у вигляді його TFA-солі з вищезгаданої речовини, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 23. Дані РХ-МС (спосіб D): t_R=1,75 хв., m/e=393,0 (M+H).

15

Схема 35:



20

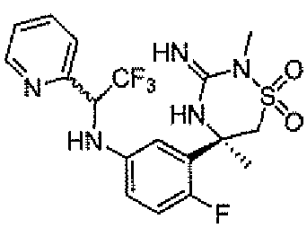
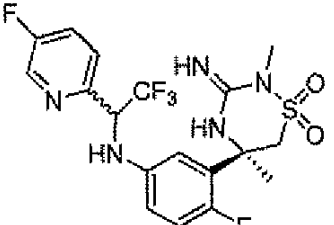
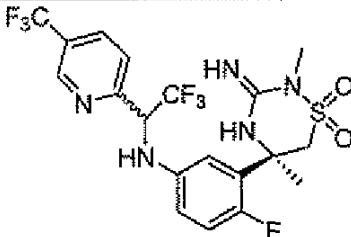
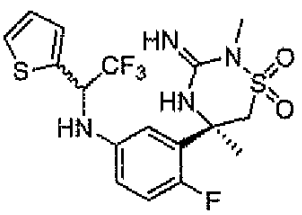
Стадія 1: При КТ до суміші аніліну (Схема 10, 0,1 г, 0,26 ммоль), 2 мл DCM, діізопропілетиламіну (45 мкл, 0,26 ммоль) і трифторацетофенону (0,045 г, 0,26 ммоль) повільно додають по краплях тетрахлорид титану (1,0М в DCM, 0,26 мл, 0,26 ммоль). Реакційну суміш перемішують протягом 2 годин. Потім насичений водний бікарбонат натрію виливають в реакційну суміш, утворюючи білий осад, який потім відфільтровують через целіт. Целіт

промивають DCM і фільтрат екстрагують DCM. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO_4), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-30 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи продукт іміну (0,051 г, 36 %).

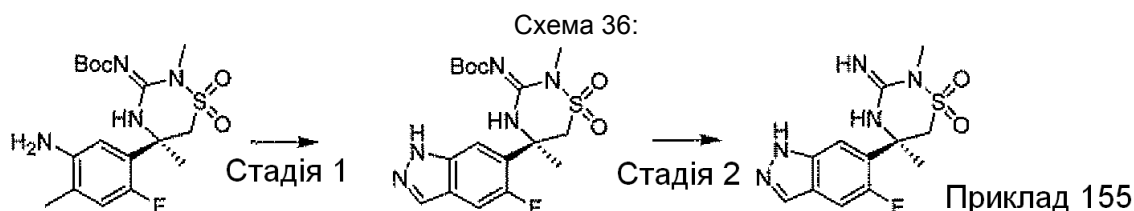
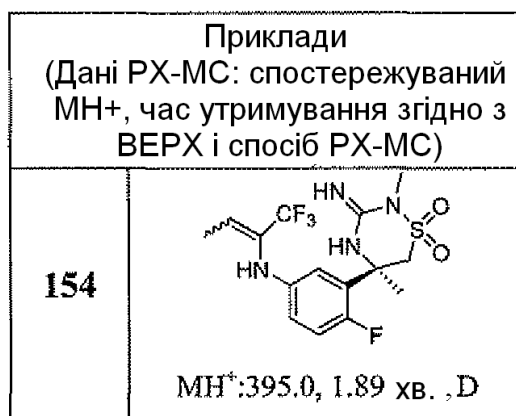
- 5 Стадія 2: До іміну, одержаного на Стадії 1 (0,051 г, 0,09 ммоль), перемішуючи в 2 мл MeOH, додають натрійборогідрид (0,007 г, 0,18 ммоль). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 1 години, потім концентрують досуха у вакуумі. Реакційну суміш очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (10-100 % ацетонітрилу з 0,1 % мурашиної кислоти/води з 0,1 % мурашиної кислоти протягом 22 хвилин), одержуючи продукт аміну. Цю речовину обробляють 2 мл сумішшю 20 % TFA/DCM протягом 1 години, і потім концентрують у
- 10 вакуумі, одержуючи Приклад 149 (1:1 суміш діастереомерів) у вигляді трифторацетатної солі (39 мг, 75 %). Дані РХ-МС (спосіб D): $t_R=1,97$ хв., $m/e=445,0$ ($M+H$).

Таблиця XVII

Нижченаведені приклади одержують згідно зі способами, описаними на Схемі 35

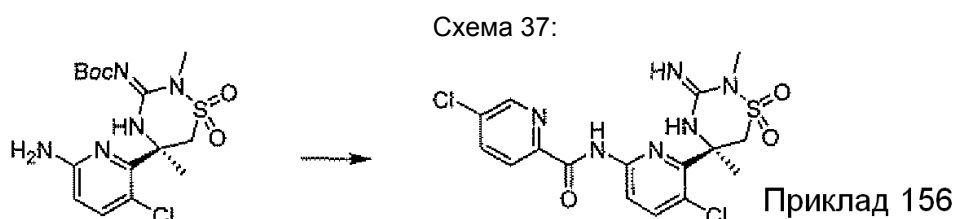
Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)			
150		151	
	$MH^+: 446.0, 1.87, D$		$MH^+: 464.0, 1.93, D$
152		153	
	$MH^+: 514.0, 1.99, D$		$MH^+: 451.0, 1.93, D$

Нижченаведений приклад одержують у вигляді суміші діастереомерів, використовуючи наступну послідовність : (1) Схема 35, Стадія 1, (2) Схема 11b, Стадія 2



Стадія 1: До аніліну (Таблиця IV, позиція 5, 0,2 г, 0,5 ммоль), перемішуючи при кімнатній температурі в льодяній оцтовій кислоті (5 мл), по краплях додають розчин нітриту натрію (0,035 г, 0,5 ммоль) у воді (0,25 мл). Реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі 6 годин, потім концентрують досуха у вакуумі. Залишок очищають х_{хв.} атографією на силікагелі (суміш 0-100 % EtOAc/гексани протягом 30 хвилин), одержуючи продукт індазолу у вигляді твердої речовини (0,060 г, 29 %).

Стадія 2: Речовину зі Стадії 1 (0,005 г, 0,012 ммоль) обробляють згідно зі Схемою 11b, Стадія 2, одержуючи Приклад 155 у вигляді TFA-солі (0,005 г, 97 %). Дані РХ-МС (спосіб D): t_R=1,63 хв., m/e=312,0 (M+H).



До сполуки амінопіридину (Таблиця IIIb, 0,068 г, 0,17 ммоль), перемішуючи в 1,68 мл суміші 4:1 DMF:діізопропілетиламін при кімнатній температурі, додають 5-хлорпіколіноїлхлорид (Схема 11p) і 1 кристал DMAP. Реакційну суміш нагрівають до 50 °C і перемішують протягом 48 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-60 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин, потім суміш 60-100 % EtOAc/гексани 20-30 хвилин), одержуючи продукт аміду (0,014 г, 15 %). Цю речовину обробляють згідно зі Схемою 11b, Стадія 2, одержуючи Приклад 156 (0,014 г, 97 %) у вигляді трифторацетатної солі. Дані РХ-МС (спосіб D): t_R=1,91 хв., m/e=443,0 (M+H).

Нижченаведені приклади одержують згідно зі способами, описаними на Схемі 37, використовуючи хлорангідриди кислот з Таблиці IVj

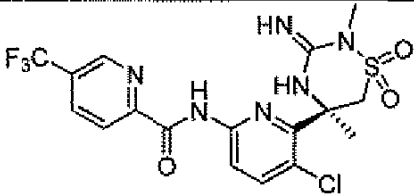
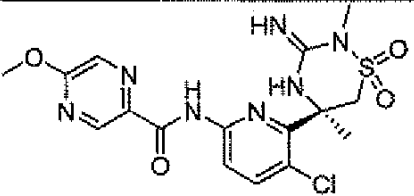
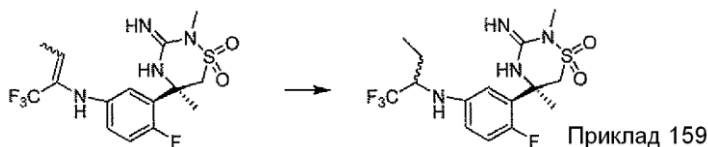
Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний МН⁺, час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)			
157		158	
	МН ⁺ :477.0, 1.93 хв., D		МН ⁺ :440.0, 1.84 хв., D

Схема 38:

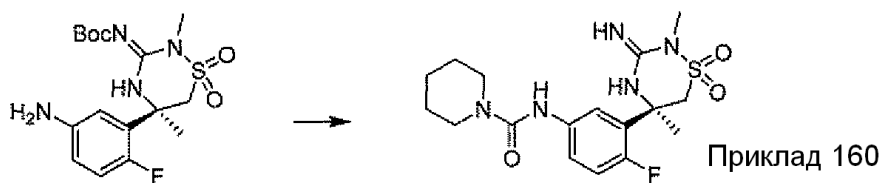


5

До Прикладу 154 (0,020 г, 0,04 ммоль), перемішуючи в 2 мл EtOH, додають 10 % паладій на вуглєці (0,010 г). Цей розчин піддають впливу атмосфери водню (балон) і перемішують 16 годин. Реакційну суміш фільтрують через целіт і промивають MeOH. Фільтрат концентрують досуха у вакуумі і очищають препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (суміш 10-100 % ацетонітрил з 0,1 % мурашиної кислоти/вода з 0,1 % мурашиної кислоти протягом 22 хвилин), одержуючи Приклад 159 у вигляді суміші діастереомерів у вигляді форміатної солі (0,013 г, 65 %). Дані РХ-МС (спосіб D); $t_R=1,92$ хв., $m/e=397,0$ (M+H).

10

Схема 39:



15

Стадія 1: До аніліну (Схема 10, 0,1 г, 0,26 ммоль), перемішуючи в 3 мл DCM, додають триетиламін (54 мкл, 0,39 ммоль) і 1-піперидинкарбонілхлорид (34 мкл, 0,27 ммоль) і суміші дають можливість перемішуватися протягом 3 днів при кімнатній температурі. Реакційну суміш виливають у воду і екстрагують DCM. Об'єднані органічні шари сушать (MgSO₄), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-80 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи продукт сечовини (0,093 г, 72 %). Потім цю сполуку обробляють по Схемі 11b, Стадія 2, одержуючи Приклад 160 (0,094 г, 98 %) у вигляді трифторацетатної солі. Дані РХ-МС (спосіб D); $t_R=1,75$ хв., $m/e=398,2$ (M+H).

20

25

Нижченаведені приклади одержують згідно зі способами, описаними на Схемі 39, використовуючи придатний карбонілхлорид

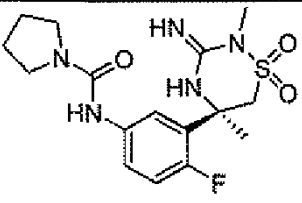
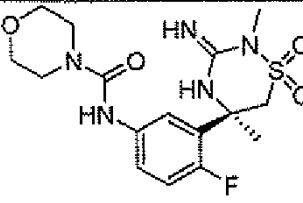
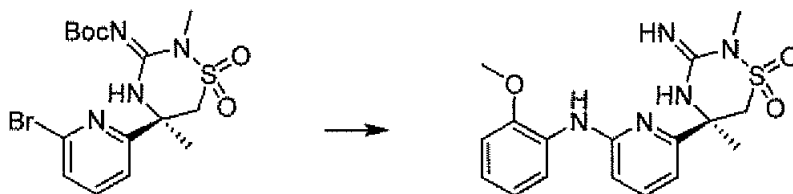
Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)			
161		161a	
	MH^+ :384.2, 1.61 хв., D		MH^+ :400.0, 1.47 хв., D

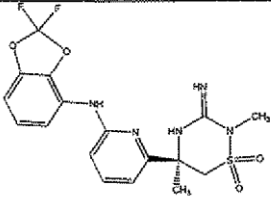
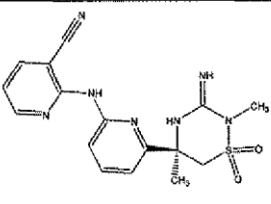
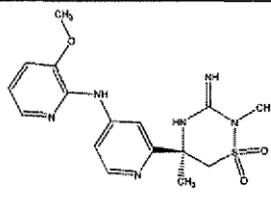
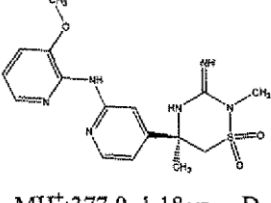
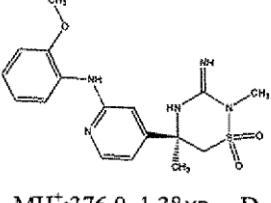
Схема 40:

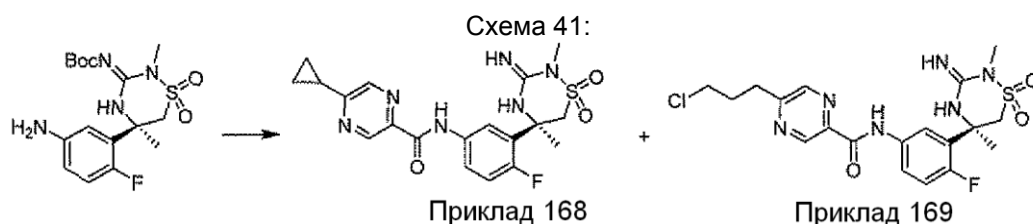


Приклад 162

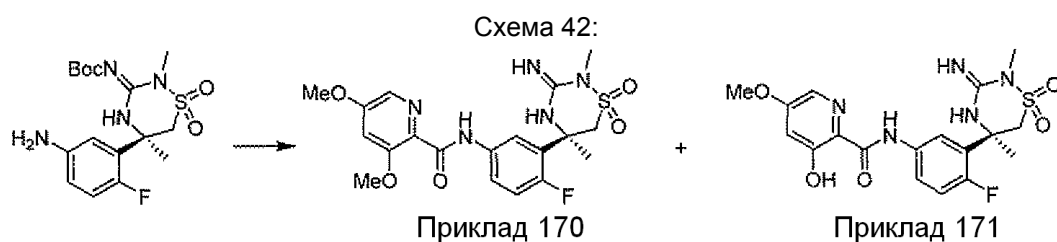
- 5 Сполуку бромпіридину (Схема 7а, Стадія 6) (0,07 г, 0,16 ммоль) разом з О-анізином (22 мкл, 0,19 ммоль), трис(дифеніліденацетон)дипаладієм (0,003 г, 0,003 ммоль), рацемічним 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилом (0,004 г, 0,006 ммоль) і т-бутоксидом натрію (0,022 г, 0,22 ммоль) перемішують в осушеній полум'ям, щільно закритій мікрохвильовій посудині, що продувається азотом, в 2 мл безводного толуолу при 80 °С протягом 3,5 годин. Реакційну суміш охолоджують до кімнатної температури, виливають у воду і екстрагують за допомогою DCM.
- 10 Об'єднані органічні шари сушать ($MgSO_4$), фільтрують і концентрують у вакуумі. Залишок очищають хроматографією на силікагелі (суміш 0-60 % EtOAc/гексани протягом 20 хвилин), одержуючи продукт біариламіну (0,007 г, 9 %). Цю речовину обробляють по Схемі 11b, Стадія 2, одержуючи Приклад 162 у вигляді трифторацетатної солі (0,007 г, 97 %). Дані РХ-МС (спосіб D):
- 15 t_R =1,80 хв., m/e =376,2 ($M+H$).

Нижченаведені приклади одержують згідно зі способами, представленими на Схемі 40

Приклади (Дані PX-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)					
163		164		165	
	MН ⁺ :426.0, 2.05 хв. , D		MН ⁺ :372.0, 1.83 хв. , D		MН ⁺ :377.0, 1.65 хв. , D
166		167			**
	MН ⁺ :377.0, 1.18 хв. , D		MН ⁺ :376.0, 1.38 хв. , D		

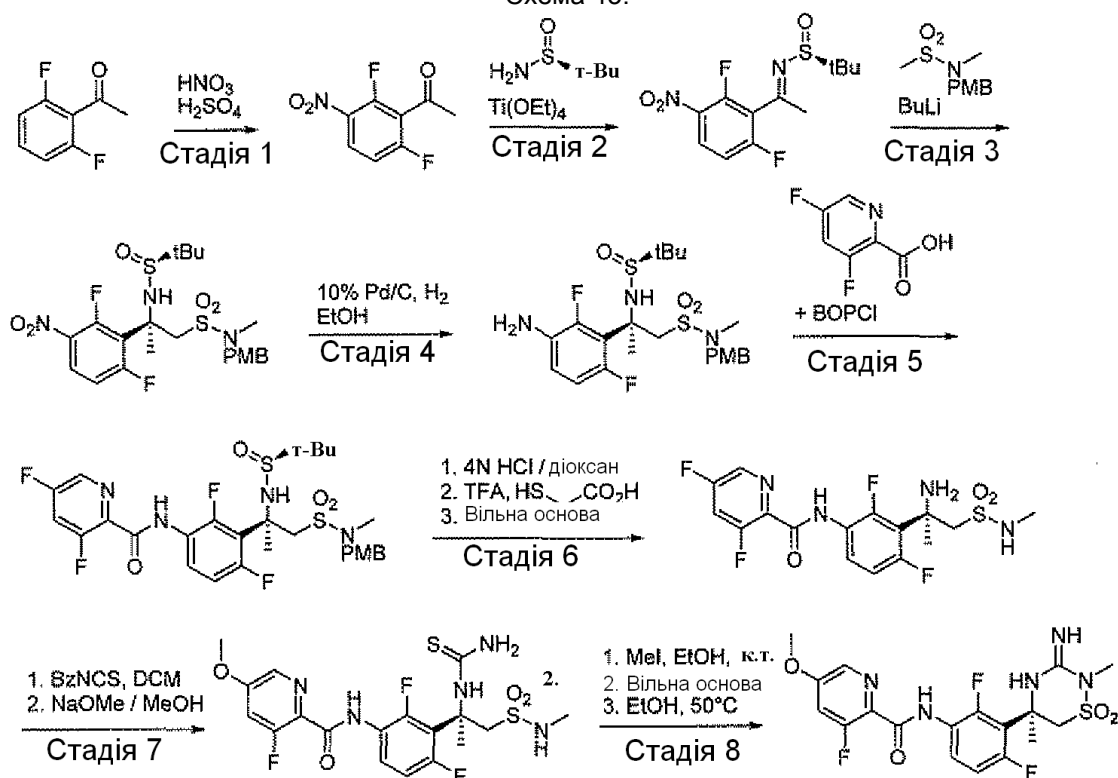


Представлений вище анілін (Схема 10) обробляють по Схемі 11b, використовуючи 5-циклопропілпіразин-2-карбонову кислоту (Таблиця IVg, позиція 4), одержуючи, після розділення, як Приклад 169 [дані PX-МС (спосіб D): $t_R=1,80$ хв., $m/e=433,0$ (M+H)], так і Приклад 168 [дані PX-МС (спосіб D): $t_R=1,83$ хв., $m/e=469,0$ (M+H)], обидва, у вигляді TFA-солей.



Представлений вище анілін (Схема 10) обробляють по Схемі 11b, використовуючи 3,5-диметоксипіридин-2-карбонову кислоту (Схема 11g), одержуючи, після розділення, як Приклад 170 [дані PX-МС (спосіб D): $t_R=1,73$ хв., $m/e=452,0$ (M+H)], так і Приклад 171 [дані PX-МС (спосіб D): $t_R=1,85$ хв., $m/e=438,0$ (M+H)], обидва, у вигляді TFA-солей.

Схема 43:



Приклад 172

5 Стадія 1: При -40°C до суміші концентрованої H_2SO_4 (100 мл) і димлячої HNO_3 (100 мл) додають по краплях 1-(2,6-дифторфеніл)етанон (20 г, 128 ммоль). Одержану суміш перемішують при -40°C протягом 2 год., потім виливають повільно на лід. Цю суміш розбавляють DCM і фази розділяють. Органічний шар нейтралізують насич. водним NaHCO_3 і потім екстрагують DCM. Всі органічні частини об'єднують, сушать над MgSO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи 1-(2,6-дифтор-3-нітрофеніл)етанон (26,3 г, 131 ммоль, >теоретичного), який використовують без додаткового очищення.

Стадія 2: Нітрофенілкетон з попередньої стадії обробляють згідно зі Схемою 1а, Стадія 1 [замінюючи (R)-2-метил-2-пропансульфінамід (S)-2-метил-2-пропансульфінамідом], з одержанням продукту кетиміну (17,1 г, 44 % виходячи з 1-(2,6-дифторфеніл)етанону зі Стадії 1).

15 Стадія 3: Кетимін зі Стадії 2 (17,1 г, 56,2 ммоль) обробляють згідно зі Схемою 1а, Стадія 3, одержуючи необхідний син-адитивний продукт (6 г, 20 %), а також суміш з син- і анти-діастеремерів (6 г, 3:1, 20 %).

Стадія 4: До розчину син-адитивного продукту зі Стадії 3 (2,71 г, 5,1 ммоль) в 25 мл етанолу додають 10 % Pd/C (298 мг). Суміш витримують в атмосфері H_2 (що постачається з балона) протягом ночі. Після фільтрації через целіт, фільтрат концентрують. Сирий залишок очищують на флеш колонці на основі діоксиду кремнію (суміш 60 %-100 % EtOAc /гексани), одержуючи продукт аніліну (1,75 г, вихід 68 %).

25 Стадія 5: Суміш аніліну зі Стадії 4 (453 мг, 0,9 ммоль), 3,5-дифторпіколінової кислоти (215 мг, 1,4 ммоль) і BOPCI (527 мг, 2,07 ммоль) в 4 мл піридину перемішують протягом ночі. Після гасіння суміші 1N HCl (водн.), суміш екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, сушать над MgSO_4 і концентрують. Сирий залишок очищують на флеш колонці на основі діоксиду кремнію (суміш 40 % EtOAc /гексан), одержуючи продукт аміду (431 мг, вихід 74 %).

30 Стадія 6: До розчину вищезгаданої речовини (431 мг, 0,67 ммоль) в 3 мл DCM і 1 мл метанолу додають 4N HCl в діоксані (1 мл, 4,0 ммоль). Після перемішування суміші протягом 1 год., суміш концентрують. Цей зразок обробляють сумішшю TFA (4 мл) і тіогліколевої кислоти (0,46 мл, 6,7 ммоль). Після перемішування суміші протягом 4 год., її концентрують. Сирий залишок нейтралізують, обережно додаючи насичений розчин бікарбонату натрію. Одержану суміш екстрагують етилацетатом, органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію і концентрують, одержуючи продукт аміну, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

Стадія 7: До речовини зі Стадії 6 (приблизно в кількості 0,67 ммоль) в 5 мл DCM додають бензоїлізотіоціанат (0,12 мл, 0,87 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при КТ. Після концентрування суміші, залишок розчиняють в 5 мл метанолу і додають метоксид натрію (25 % в метанолі, 0,37 мл). Суміш перемішують протягом 2 год. при КТ. Реакційну суміш гасять 2

5

краплями оцтової кислоти. Після концентрування суміші, сирий залишок розбавляють насиченим карбонатом натрію і екстрагують DCM. Об'єднані органічні частини сушать над сульфатом магнію і концентрують, одержуючи продукт ізотіосечовини, який використовують на наступній стадії без додаткового очищення.

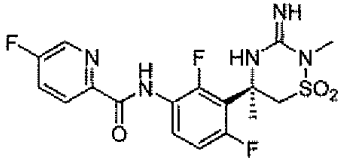
Стадія 8: До розчину продукту зі Стадії 7 (приблизно в кількості 0,67 моль) в 5 мл етанолу додають метилйодид (0,05 мл, 0,8 ммоль). Суміш перемішують протягом ночі при кімнатній температурі і потім розбавляють насиченим бікарбонатом натрію. Після екстракції суміші етилацетатом, органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію і концентрують. Сирий залишок розчиняють в 5 мл етанолу і суміш нагрівають при 50 °C протягом 2 год. Потім суміш розбавляють насиченим бікарбонатом натрію і екстрагують етилацетатом. Органічні шари об'єднують, сушать над сульфатом магнію і концентрують. Сирий залишок очищають ВЕРХ з оберненою фазою (C₁₈, радіальна компресія, суміш 10 % до 100 % MeCN/вода з 0,1 % TFA), одержуючи Приклад 172 у вигляді TFA-солі (40,3 мг, 14 % від продукту Стадії 5). РХ-МС (умови А): t_R=2,43 хв., m/e=458,3 (M+H).

10

15

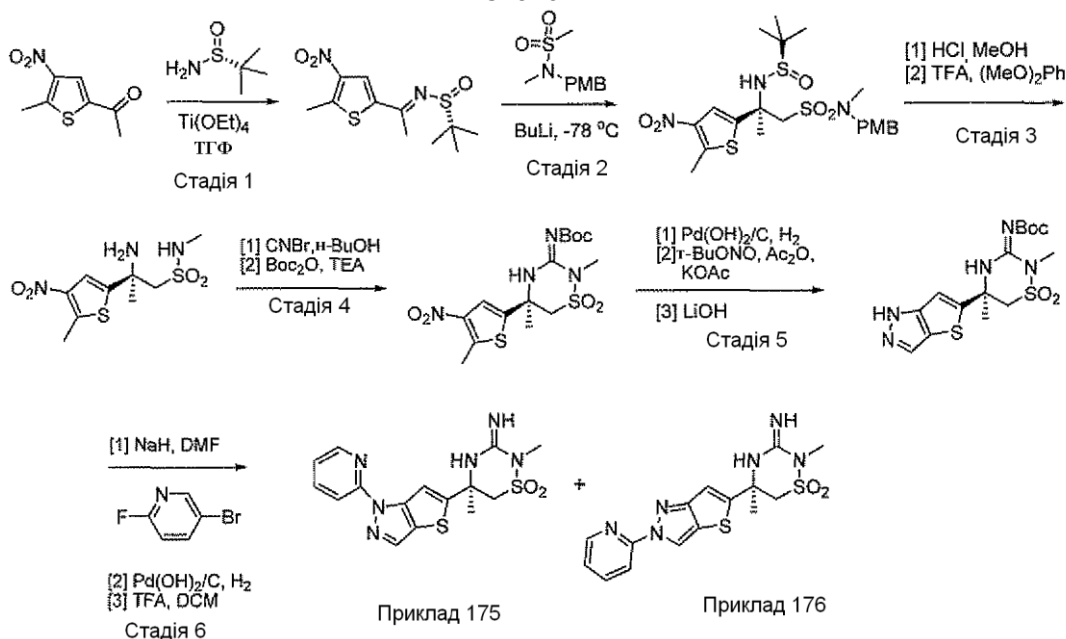
Таблиця XXII

Нижченаведені приклади одержують з 1-(2,6-дифторфеніл)етанону, використовуючи способи, аналогічні способам, описаним на Схемі 43, замінюючи відповідну кислоту на Стадії 5

Приклади (Дані РХ-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб РХ-МС)		
173		174
МН ⁺ :428.2, 2.46 хв., А		МН ⁺ :442.2, 3.17 хв., А

20

Схема 44:



Стадії 1-4: 1-(5-Метил-4-нітротіофен-2-іл)етанон, одержаний нітруванням 1-(5-метилтіофен-2-іл)етанону згідно зі способом, опублікованим в літературі (Campraigne E., Diedrich J. L., J. Am. Chem. Soc. 1951, 73, 5240-5243), перетворюють в продукт Стадії 4, використовуючи аналогічні

5 способи в наступній послідовності: (i) Схема 1a, Стадії 1-4, (ii) Схема 3b.

Стадія 5: До розчину продукту зі стадії 4 (570 мг, 1,37 ммоль) в MeOH (25 мл) додають 10 % Pd(OH)₂/C (250 мг), і реакційну суміш перемішують в шейкері Парра в атмосфері H₂ (50 фунт/дюйм² [50 псі]) протягом 18 год. Реакційну суміш фільтрують через подушку целіту, залишок на фільтрі промивають MeOH і об'єднані органічні шари концентрують при зниженому тиску, одержуючи залишок (423 мг, 80 %). До розчину цього залишку (423 мг, 1,08 ммоль) в толуолі (3 мл) додають KOAc (85 мг, 0,86 ммоль), оцтовий ангідрид (0,205 мл, 2,16 ммоль) і трет-бутилнітрит (0,145 мл, 1,2 ммоль). Реакційну суміш перемішують при 90 °C протягом 4,5 год., потім охолоджують до КТ і розбавляють за допомогою EtOAc. Після фільтрації через целіт, фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи залишок, який піддають обробці

15 хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 70:30). Одержану суміш ацетильованого і деацетильованого продуктів (298 мг) розчиняють в ТГФ (5 мл) і обробляють водним 1M LiOH (2 мл) протягом 30 хв. при КТ. Реакційну суміш розбавляють EtOAc, шари розділяють і водний шар екстрагують EtOAc (1×). Об'єднані органічні шари промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі, одержуючи продукт Стадії 5 (282 мг, 65 %).

Стадія 6: Гідрид натрію (60 % в мінеральному маслі, 20 мг, 0,5 ммоль) додають до розчину продукту зі Стадії 5 (78 мг, 0,195 ммоль) в DMF (2 мл) при КТ. Через 5 хв., додають 2-фтор-5-бромпіридин (54 мг, 0,306 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 19 год. при КТ, потім гасять водою і EtOAc. Органічний шар промивають насиченим водним NaHCO₃ (водн.), насиченим розчином солі і потім сушать над MgSO₄ і концентрують у вакуумі. До розчину цього залишку в MeOH додають 10 % Pd(OH)₂/C (110 мг) і реакційну суміш перемішують в атмосфері (балон) H₂ протягом 72 год. Каталізатор видаляють фільтрацією через целіт і фільтрат концентрують при зниженому тиску, одержуючи суміш регіоізомерних проміжних продуктів, які розділяють хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc). З кожного регіоізомеру знімають захист способом, описаним на Схемі 11b, Стадія 2, потім піддають обробці хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елюювання сумішшю вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 175 і Приклад 176 у вигляді їх TFA-солей. РХ-МС для Прикладу 175 (умови D): t_R=1,80 хв., m/e=377,0 (M+H); РХ-МС для Прикладу 176 (умови D): t_R=1,78 хв., m/e=377,0 (M+H).

Таблиця XXIII

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 44, опускаючи частину гідрування стадії 6

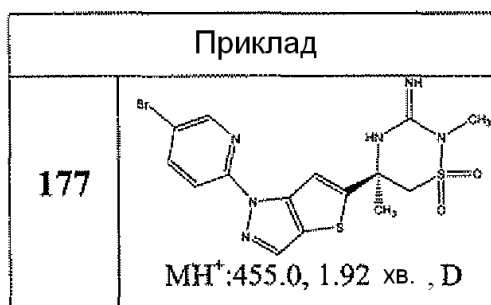
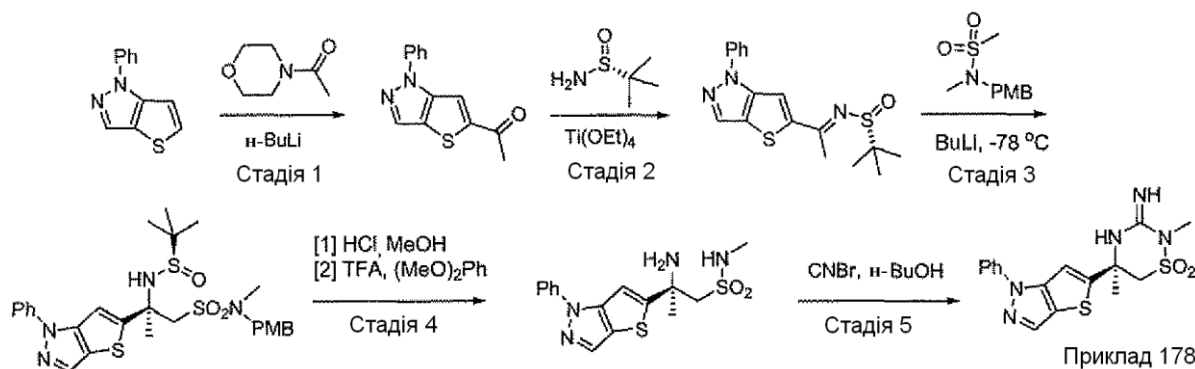


Схема 45

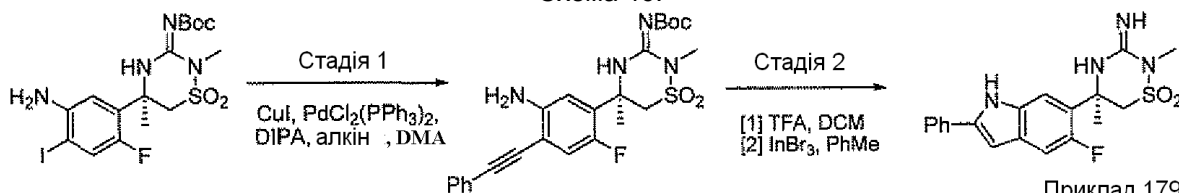


Приклад 178

Стадія 1: При -78°C до розчину 1-феніл-1H-тієно[3,2-с]піразолу (1,94 г, 9,68 ммоль), одержаного з 3-бромтієфен-2-карбальдегіду згідно зі способом, опублікованим в літературі (Lebedev et al., J. Org. Chem. 2005, 70, 596-602), додають n-BuLi (4,25 мл 2,5М розчину в гексанах, 10,65 ммоль) протягом 5 хв. Через 30 хв. при -78°C , додають N-ацетилморфолін (2,3 мл, 20 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 60 хв. при -78°C , потім перемішують протягом 6 год. при повільному нагріванні до КТ. Реакційну суміш гасять насиченим водним NH_4Cl і розбавляють EtOAc. Органічний шар промивають насич. водним NaHCO_3 і насиченим розчином солі, сушать над MgSO_4 і концентрують при зниженому тиску. Залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елюювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 85:15), одержуючи 1-(1-феніл-1H-тієно[3,2-с]піразол-5-іл)етанон (682 мг, 2,81 ммоль, 29 %) разом з регенованим вихідним продуктом (823 мг, 4,13 ммоль, 43 %).

Стадії 2-5: Ці стадії здійснюють, використовуючи способи, аналогічні наступній послідовності: (i) Схема 1a, Стадії 1-4, (ii) Схема 3b, опускаючи перетворення в т-бутилкарбамат. Кінцевий проміжний продукт піддають обробці хроматографією з оберненою фазою (C_{18} : градієнтне елюювання сумішшю вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 178 у вигляді його TFA-солі. PX-МС для Прикладу 178 (умови D): $t_R=1,82$ хв., $m/e=376,0$ (M+H).

Схема 46:

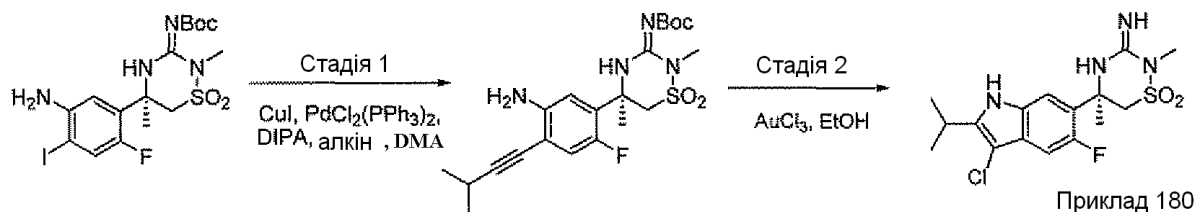


Приклад 179

Стадія 1: CuI (7,6 мг, 0,04 ммоль) додають до розчину йодоаніліну (200 мг, 0,39 ммоль, Схема 10a), діізопропіламіну (0,169 мл, 1,2 ммоль), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (28 мг, 0,04 ммоль) і фенілацетилену (0,132 мкл, 1,2 ммоль) в диметилацетаміді (2 мл), і реакційну суміш перемішують при 40°C протягом 6 год. Реакційну суміш розбавляють насич. водним розчином NaHCO_3 і EtOAc, потім фільтрують через целіт. Після промивання залишку за допомогою EtOAc, водний шар екстрагують EtOAc (3×). Об'єднані органічні шари сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи залишок, який потім піддають обробці хроматографією на силікагелі (суміш 1→20 % EtOAc/гексани), одержуючи інтермедіат аніліноацетилену (181 мг, 95 %).

Стадія 2: Трифтороцтову кислоту (0,2 мл) додають до розчину продукту зі Стадії 1 (181 мг, 0,37 ммоль) в DCM (1 мл) при КТ. Через 2 год., реакційну суміш концентрують у вакуумі. До частини залишку (50 мг, 0,13 ммоль) в толуолі (1 мл) додають InBr_3 (46 мг, 0,13 ммоль), і реакційну суміш нагрівають до 115°C протягом 2 год. Після видалення летких компонентів при зниженому тиску, залишок суспендують в MeOH, фільтрують через PTFE-фільтр і фільтрат піддають обробці хроматографією з оберненою фазою (C_{18} : градієнтне елюювання сумішшю вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 179 у вигляді його TFA-солі (11,7 мг, 30 %). PX-МС для Прикладу 179 (умови D): $t_R=1,98$ хв., $m/e=387,2$ (M+H).

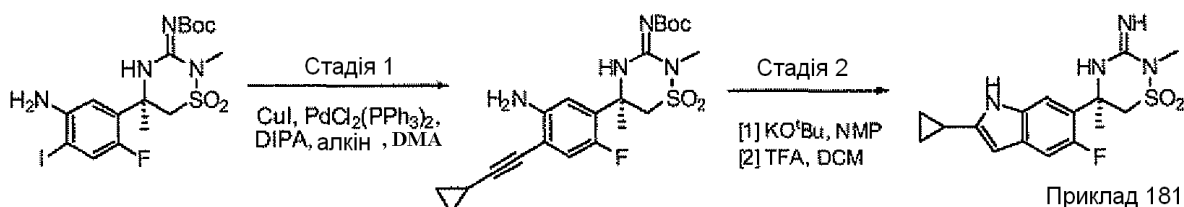
Схема 47:



Стадія 1: Інтермедіат аніліноацетилену одержують таким же способом, як на Схемі 46, Стадія 1, за винятком того, що замість фенолацетилену використовують ізопропілацетилен.

Стадія 2: До інтермедіату аніліноацетилену зі Стадії 1 (100 мг, 0,22 ммоль) в EtOH (1 мл) додають AuCl_3 (133 мг, 0,44 ммоль) і реакційну суміш нагрівають до 70 °C протягом 3 год. Після видалення летких компонентів при зниженому тиску, залишок суспендують в MeOH, фільтрують через PTFE-фільтр і фільтрат піддають хроматографії з оберненою фазою (C_{18} : градієнтне елювання, суміш вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 180 у вигляді TFA-солі (17,2 мг, 20 %). PX-МС для Прикладу 180 (умови D): $t_R=2,04$ хв., $m/e=387,0$ (M+H).

Схема 48:



Стадія 1: Інтермедіат аніліноацетилену одержують таким же способом, як зображено на Схемі 46, Стадія 1, за винятком того, що замість фенолацетилену використовують циклопропілацетилен.

Стадія 2: До інтермедіату аніліноацетилену зі Стадії 1 (54 мг, 0,11 ммоль) в NMP (1 мл) додають трет-бутоксид калію (37 мг, 0,33 ммоль) і реакційну суміш перемішують протягом 18 год. при КТ. Потім суміш розбавляють водою і EtOAc, органічний шар сушать над Na_2SO_4 , фільтрують і концентрують, одержуючи залишок, який потім піддають хроматографії на силікагелі (10→25 % EtOAc/гексани), одержуючи інтермедіат, Вос-захиснений індол (35 мг, 70 %). З цього інтермедіату знімають захист згідно зі способом, описаним на Схемі 11b, Стадія 2, потім піддають обробці хроматографією з оберненою фазою (C_{18} : градієнтне елювання сумішшю вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 181 у вигляді його TFA-солі. PX-МС для Прикладу 181 (умови D): $t_R=1,91$ хв., $m/e=351,2$ (M+H).

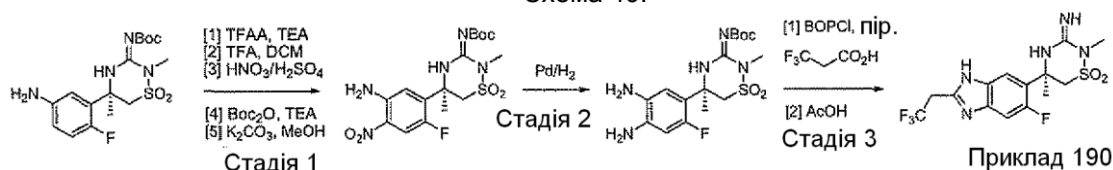
Таблиця XXIV

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемах 46, 47 і 48

Приклади (Дані PX-МС: спостережуваний MH^+ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)			
182		183	
$\text{MH}^+: 421.2, 2.07$ хв., D		$\text{MH}^+: 353.2, 1.96$ хв., D	
184		$\text{MH}^+: 401.2, 2.01$ хв., D	

185		186		187	
	MH ⁺ :353.0, 1.98 хв., D		MH ⁺ :325.0, 1.85 хв., D		MH ⁺ :388.0, 1.74 хв., D
188		189			
	MH ⁺ :367.0, 2.02 хв., D		MH ⁺ :339.0, 1.87 хв., D		

Схема 49:



5 Стадія 1: Трифтороцтовий ангідрид (2,34 мл, 16,85 ммоль) додають по краплях до розчину аніліну (5,5 г, 14,24 ммоль, Схема 10) і триетиламіну (2,39 мл, 17,1 ммоль) в DCM (30 мл) при 0 °C. Після перемішування при КТ протягом 2 год., реакційну суміш гасять насиченим водним NaHCO₃ і розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи тверду речовину (6,0 г), яку розчиняють в DCM (10 мл) і перемішують з TFA (2 мл) протягом 1 год. при КТ. Реакційну суміш концентрують при зниженому тиску і залишок розчиняють в концентрованій H₂SO₄ (9 мл). Після охолодження до 0 °C, суміш димляча HNO₃/конц. H₂SO₄ (1,26 мл/3 мл) повільно додають за допомогою краплинної лійки. Через 40 хв., реакційну суміш обережно гасять насиченим водним NaHCO₃ і розбавляють за допомогою EtOAc. Водний шар екстрагують (3×) і об'єднані органічні шари сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок розчиняють в DCM (100 мл) і додають триетиламін (7,93 мл, 56,56 ммоль) і ди-трет-бутилкарбонат (3,09 г, 28,28 ммоль). Після перемішування протягом 18 год. при КТ, реакційну суміш гасять насиченим водним NH₄Cl і розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над Na₂SO₄, концентрують при зниженому тиску і одержаний залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 80:20 до 75:25), одержуючи суміш ацетильованого і деацетильованого продукту. До розчину цієї суміші в MeOH (100 мл) при КТ додають розчин K₂CO₃ (5 г, 36 ммоль) у воді (20 мл) і реакційну суміш перемішують протягом 2 год. при КТ. Реакційну суміш гасять 1M HCl (водн.) і розбавляють за допомогою EtOAc. Органічний шар сушать над Na₂SO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи продукт (3,3 г, 54 %).

Стадія 2: До розчину продукту зі Стадії 1 (600 мг, 1,39 ммоль) в суміші EtOAc/EtOH (10/10 мл) додають 5 % Pd/C (300 мг) і одержану суміш струшують в шейкері Парра протягом 4 год. в атмосфері H₂ при тиску 45 фунт/дюйм². Каталізатор відфільтровують через целіт і залишок промивають EtOAc, і органічний шар концентрують при зниженому тиску. Одержаний залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 95:5 до 90:10), одержуючи продукт (377 мг, 68 %).

Стадія 3: До розчину продукту зі стадії 2 (150 мг, 0,37 ммоль) в піридині (3 мл) додають 3,3,3-трифторпропіонову кислоту (0,032 мл, 0,37 ммоль) і хлорангідрид біс(2-оксо-3-оксазолідиніл)фосфінової кислоти (188 мг, 0,74 ммоль). Після перемішування протягом 18 год. при КТ, леткі компоненти видалають у вакуумі і залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 60:40 до 30:70), одержуючи суміш амідів (102 мг, 54 %). Цю суміш розчиняють в льодяній AcOH (2 мл) і нагрівають до 130 °C протягом 1 год. Леткі компоненти видалають при зниженому тиску і одержаний залишок очищають хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елювання, суміш вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 190 у вигляді його TFA-солі. PX-MS для Прикладу 190 (умови D): t_R 1,29 хв., m/e=394,2 (M+H).

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 49

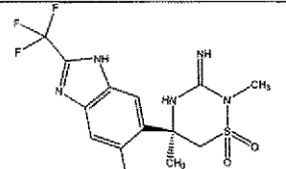
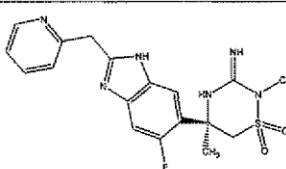
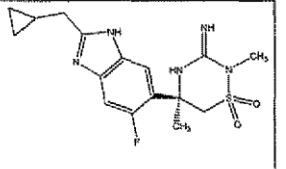
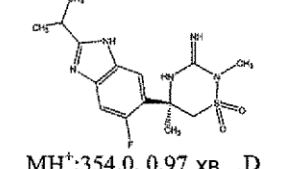
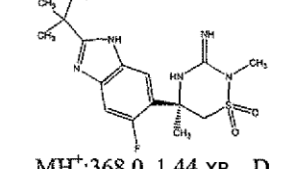
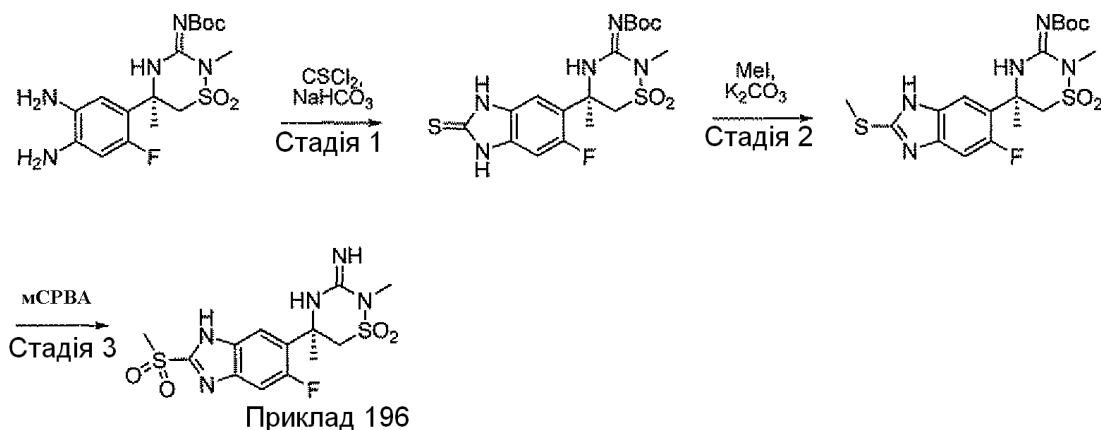
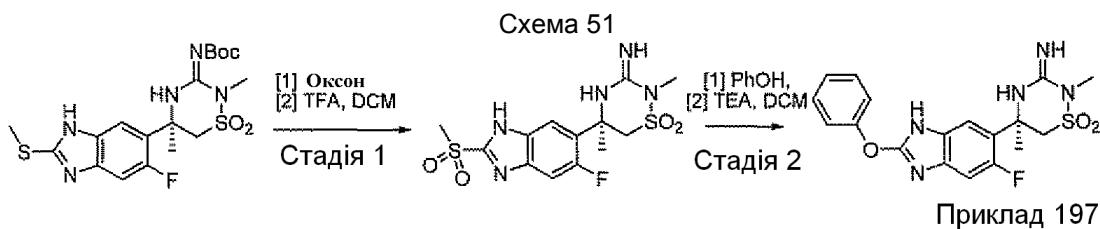
Приклади (Дані PX-МС: спостережуваний МН ⁺ , час утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)					
191		192		193	
	MН ⁺ :380.2, 1.10 хв. ,D		MН ⁺ :403.2, 1.18 хв. ,D		MН ⁺ :366.2, 1.18 хв. ,D
194		195			
	MН ⁺ :354.0, 0.97 хв. ,D		MН ⁺ :368.0, 1.44 хв. ,D		

Схема 50:



- 5 Стадія 1: Тіофосген (0,320 мл, 4,21 ммоль) повільно додають в двофазну суміш насиченого водного NaHCO₃ і розчину діаніліну (1,566 г, 3,90 ммоль, Схема 49, Стадія 2) в DCM (15 мл). Через 1 год. при КТ, фази розділяють і водний шар екстрагують за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним NaHCO₃, насиченим розчином солі, потім сушать над Na₂SO₄, фільтрують і концентрують при зниженому тиску, одержуючи тіосечовину (1,604 г, 93 %).
- 10 Стадія 2: Карбонат калію (750 мг, 5,43 ммоль) додають до розчину тіосечовини зі Стадії 1 (1,604 г, 3,62 ммоль) в DMF (18 мл) при КТ. Через 10 хв., додають розчин метилйодиду (0,23 мл, 3,68 ммоль) в DMF (2 мл) протягом 10 хв. і реакційну суміш перемішують протягом 90 хв. Реакційну суміш гасять насиченим водним NaHCO₃ і розбавляють за допомогою EtOAc, і органічний шар промивають насиченим розчином солі, сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску (1,725 г). Залишок піддають обробці хроматографією на силікагелі (градієнтне елювання сумішшю гексани:EtOAc від 100:0 до 60:40), одержуючи тіометилсечовину (846 мг, 51 %).
- 15 Стадія 3: Мета-хлорпероксибензойну кислоту (72 %, 150 мг, 0,63 ммоль) додають при КТ до розчину тіометилсечовини зі Стадії 2 (100 мг, 0,21 ммоль) в DCM (5 мл). Через 2 год., суміш розбавляють EtOAc і промивають насиченим водним NaHCO₃ (2×), насиченим розчином солі, і сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи залишок (150 мг), який потім піддають обробці хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елювання, суміш вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 196 у вигляді його TFA-солі. PX-МС для Прикладу 196 (умови D): t_R=1,41 хв., m/e=390,0 (M+H).
- 20
- 25



5 Стадія 1: Розчин оксону (пероксимоносульфат калію, 3,2 г, 5,20 ммоль) у воді (10 мл) додають при КТ до розчину тіометилсечовини зі Схеми 50, Стадія 2 (755 мг, 1,65 ммоль), в MeOH (10 мл). Через 1 год., суміш фільтрують через целіт, осад на фільтрі промивають EtOAc і фільтрат розбавляють EtOAc. Об'єднані органічні шари промивають насиченим водним NaHCO₃, сушать над MgSO₄ і концентрують при зниженому тиску, одержуючи проміжний продукт (681 мг) з виходом 84 %.

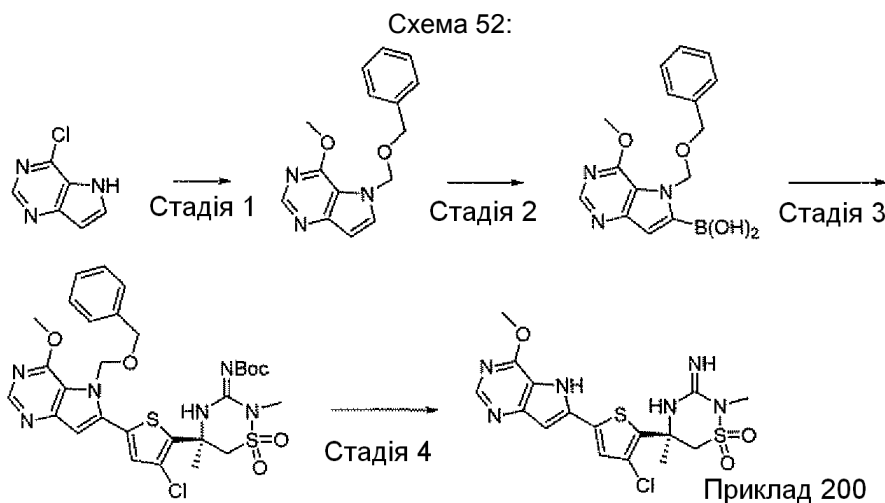
10 Стадія 2: 3 продукту зі Стадії 1 (93 мг, 0,19 ммоль) знімають захист, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Після зняття захисту, одержаний залишок концентрують у вакуумі і додають триетиламін (0,132 мл, 0,95 ммоль) і фенол (90 мг, 0,95 ммоль). Суміш нагрівають при 120 °С протягом 22 год., потім охолоджують до КТ. Залишок піддають обробці хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елювання, суміш вода:MeCN:TFA від 90:10:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 197 у вигляді його TFA-солі. PX-МС для Прикладу 197 (умови D): t_R=1,78 хв., m/e=404,2 (M+H).

Таблиця XXVI

Нижченаведені приклади одержують, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 51, замінюючи фенол на Стадії 2 тіофенолом або аніліном, відповідно

Приклади (Дані PX-МС, представлені для кожної сполуки: спостережуваний МН ⁺ , утримування згідно з ВЕРХ і спосіб PX-МС)			
198		199	
	MH ⁺ :420.0, 1.76 хв., D		MH ⁺ :403.2, 1.64 хв., D

20

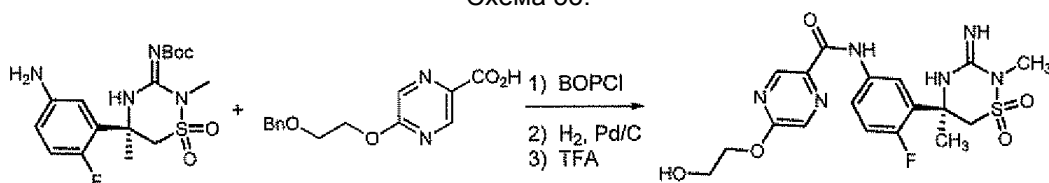


Стадія 1: До суспензії 4-хлор-5Н-піроло[3,2-d]піримідину (1,53 г, 10,0 моль) в 30 мл ТГФ додають порціями NaH (560 мг, 14,0 ммоль, 60 % в мінеральному маслі) в атмосфері N₂. Після охолодження суміші до 0 °С, додають бензилхлорметилловий ефір (1,71 мл, 13,0 ммоль). Потім суміш перемішують при КТ протягом 1 год. (контролюючи за допомогою ТШХ, суміш 40 % EtOAc/гексан). У реакційну суміш додають 8 мл безводного MeOH, а потім додають порціями NaH (400 мг, 10,0 ммоль, 60 % в мінеральному маслі). Одержану суміш перемішують при КТ протягом ночі. Після того, як суміш погасить насич. NH₄Cl, її екстрагують за допомогою EtOAc (3×). Органічний шар промивають насич. NaHCO₃ (водн.), насиченим розчином солі, потім сушать (MgSO₄) і концентрують. Хроматографія на силікагелі (елювання сумішшю 0-30 % EtOAc/гексан) дає продукт, 5-(бензилоксиметил)-4-метокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин (2,36 г).

Стадія 2 і 3: 5-(Бензилоксиметил)-4-метокси-5Н-піроло[3,2-d]піримідин обробляють по Схемі 31, Стадії 2 і 3, одержуючи продукт біарилу.

Стадія 4: До розчину продукту зі Стадії 3 (26 мг, 0,039 ммоль) в 8 мл DCM додають суспензію AlCl₃ (52 мг, 0,39 ммоль) в 4 мл DCM. Після перемішування суміші при КТ протягом 1,5 год., додають 3 мл води. Реакційну суміш підлюговують за допомогою NaHCO₃ і екстрагують DCM (3×). Органічний шар промивають насиченим розчином солі і сушать (Na₂SO₄) і концентрують. Сирий залишок очищають препаративною ТШХ (10 % 2N NH₃·MeOH в DCM), одержуючи Приклад 200 (10 мг). РХ-МС (умови E): t_R=0,60 хв., m/e=441,0 (M+H).

Схема 53:



Приклад 201

Стадія 1: Анілін зі Схеми 10 і кислоту (позиція 3, Таблиця IVb) піддають реакції зв'язування, використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 1.

Стадія 2: У посудину високого тиску, що містить розчин аміду зі Стадії 1 (181 мг, 0,28 ммоль), в EtOH (15 мл) додають 10 % Pd/C (50 % води, типу Degussa). Посудину щільно закривають, відкачують і зворотно заповнюють N₂ (3×). Потім посудину відкачують і зворотно заповнюють H₂ (3×). У посудині створюють надмірний тиск H₂ 50 фунт/дюйм², після чого її вміст піддають струшуванню при КТ протягом 6 годин. Суміш продувають N₂, фільтрують через целіт і концентрують. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією (SiO₂: градієнтне елювання сумішшю гексан:EtOAc від 100:0 до 1:1), одержуючи гідроксисполуку (24 мг, 15 %).

Стадія 3: Приклад 201 одержують з продукту зі Стадії 2 (24 мг), використовуючи спосіб, аналогічний способу, описаному на Схемі 11b, Стадія 2. Сирий продукт очищають флеш-хроматографією з оберненою фазою (C₁₈: градієнтне елювання сумішшю H₂O:MeCN:мурашина кислота від 95:5:0,1 до 0:100:0,1), одержуючи Приклад 201 (11 мг, 51 %) у вигляді форміатної солі.

Умови РХ/МС

Спосіб А:

Колонка: Gemini C-18, 50×4,6 мм, 5 мікрон, одержана від Phenomenex,

рухома фаза: А: 0,05 % трифтороцтова кислота у воді,

В: 0,05 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі,

градієнт: від 90:10 до 5:95 (А:В) за 5 хв.,

швидкість потоку: 1,0 мл/хв.,

УФ-детектування: 254 нм,

ESI-MS: поєднання рідинної хроматографії і мас-спектрометрії з електророзпилювальною іонізацією (ESI-LC/MS) здійснюють на системі PE SCIEX API-150EX, мас-спектрометр з одним квадруполом.

Спосіб В:

Колонка: Waters SunFire C-18 4,6×50 мм,

рухома фаза: А: 0,05 % трифтороцтова кислота у воді,

В: 0,05 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі,

градієнт: 90:10 (А:В) протягом 1 хв., від 90:10 до 0:100 (А:В) за 4 хв., 0:100 (А:В) протягом 2 хв.,

швидкість потоку: 1,0 мл/хв.,

УФ-детектування: 254 нм,
мас-спектрометр: Finnigan LCQ Duo електророзпилення.
Спосіб C:

Колонка: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0×50 мм) 1,8 мкм,
рухома фаза: А: 0,05 % трифтороцтова кислота у воді,
В: 0,05 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі,
градієнт: 90:10 (А:В) протягом 0,3 хв., від 90:10 до 5:95 (А:В) за 5,1 хв., 5:95 (А:В) протягом 1,2 хв.,

швидкість потоку: 1,0 мл/хв.,
УФ-детектування: 254 і 220 нм,
мас-спектрометр: квадрупольний Agilent 6140.
Спосіб D:

Колонка: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0×50 м) 1,8 мкм,
рухома фаза: А: 0,05 % трифтороцтова кислота у воді,
В: 0,05 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі,
градієнт: 90:10 (А:В) протягом 0,3 хв., від 90:10 до 5:95 (А:В) за 1,2 хв., 5:95 (А:В) протягом 1,2 хв.,

швидкість потоку: 1,0 мл/хв.,
УФ-детектування: 254 і 220 нм,
мас-спектрометр: квадрупольний Agilent 6140.
Спосіб E:

Колонка: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0×50 мм) 1,8 мкм,
рухома фаза: А: 0,05 % трифтороцтова кислота у воді,
В: 0,05 % трифтороцтова кислота в ацетонітрилі,
градієнт: 90:10 (А:С) протягом 0,1 хв., від 90:10 до 5:95 (А:С) за 1,0 хв., 5:95 (А:С) протягом 0,36 хв.,

швидкість потоку; 2,0 мл/хв.,
УФ-детектування: 254 і 220 нм,
мас-спектрометр: квадрупольний Agilent 6140.

Спосіб F:
Колонка: Agilent Zorbax SB-C18 (3,0×50 мм) 1,8 мкм,
рухома фаза: А: 0,05 % мурашина кислота у воді,
В: 0,05 % мурашина кислота в ацетонітрилі,
градієнт: від 90:10 до 5:95 (А:В) за 1,5 хв., 5:95 (А:В) протягом 1,2 хв.,

швидкість потоку: 1,0 мл/хв.,
УФ-детектування: 254 і 220 нм,
мас-спектрометр: квадрупольний Agilent 6140.

ВИПРОБУВАННЯ

Протокол, який використовують для визначення цитованих нижче корисних показників, описаний докладно нижче.

Аналіз активності BACE-1 з використанням методу HTRF FRET

Реагенти

Na⁺-ацетат pH 5,0,

1 % Brij-35,

гліцерин,

диметилсульфоксид (ДМСО [DMSO]),

Розчинний каталітичний домен рекомбінантної людської BACE-1 (чистота >95 %),

мутантний пептидний субстрат APP Swedish (QSY7-APP^{SWE}-Eu): QSY7-EISEVNLDAEFC-Європей-амід.

Гомогенний аналіз, оснований на часорозрізняльному флуоресцентному резонансному перенесенні енергії, використовують для визначення значень IC₅₀ для інгібіторів розчинного каталітичного домену BACE-1 людини. Цей тест дозволяє контролювати збільшення флуоресценції при 620 нм, яке є наслідком розщеплення ферментом BACE-1 мутантного пептидного FRET субстрату APP Swedish (QSY7-EISEVNLDAEFC-Європей-амід). Цей субстрат містить N-кінцеву частину QSY7, яка служить як гаситель [флуоресценції] C-кінцевого Європей-аміду флуорофору (випромінювання 620 нм). За відсутності активності ферменту, в цьому випробуванні флуоресценція при 620 нм низька і вона зростає лінійно протягом 3 годин в присутності неінгібованого ферменту BACE-1. Інгібування розщеплення QSY7-APP^{SWE}-Eu субстрату, що викликається активністю BACE-1, інгібіторами виявляється у вигляді пригнічення флуоресценції при 620 нм.

Варіювні концентрації інгібіторів при 3× кінцевій бажаній концентрації в об'ємі 10 мкл попередньо інкубують з очищеним каталітичним доменом BACE-1 людини (3 нм в 10 мкл) протягом 30 хвилин при 30 °C в реакційному буфері, що містить 20 мМ Na-ацетату pH 5,0, 10 % гліцерину, 0,1 % Brij-35 і 7,5 % ДМСО. Реакції ініціюють додаванням 10 мкл 600 нМ QSY7-APP^{swe}-Eu-субстрату (кінцева 200 нМ), одержуючи кінцевий реакційний об'єм 30 мкл в 384-ямковому Nunc HTRF планшеті. Реакційні суміші інкубують при 30 °C протягом 1,5 години. Потім зчитують флуоресценцію при 620 нм на Rubystar HTRF планшет-рідері (BMG Labtechnologies), використовуючи 50 мкс затримку, за якою іде 400 мс часове вікно збирання даних. Значення IC₅₀ інгібіторів одержують, використовуючи метод лінійної регресії для аналізу кривих концентрація-відповідь. Потім із значень IC₅₀ обчислюють значення K_i, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff, використовуючи попередньо визначене значення K_m, що дорівнює 8 мкМ для QSY7-APP^{swe}-Eu-субстрату відносно BACE-1.

У цьому BACE-1 аналізі були тестовані всі сполуки прикладів за даним винаходом (за винятком Прикладів 8, 9, 10, 14b, 14c, 14d, 14e і 14f) і вони показали значення K_i менше ніж близько 7,5 мкМ і вище ніж близько 0,5 нМ в цьому тесті. Всі сполуки прикладів, за винятком прикладів 19, 40x, 98, 101 і 189, показали значення K_i менше, ніж близько 5 мкМ в цьому тесті. Деякі із сполук прикладів показали значення K_i менше ніж близько 4 мкМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 3 мкМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 2 мкМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 1 мкМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 500 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 300 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 200 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 100 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 50 нМ в цьому тесті, інші менше ніж близько 10 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 5 нМ в цьому тесті. Сполука Прикладу 45 показала значення K_i близько 26 нМ в цьому тесті. Сполука Прикладу 47 показала значення K_i близько 6,5 нМ в цьому тесті.

Аналіз активності BACE-2

Концентрацію, що викликає 50 % інгібування очищеної людської аутоBACE-2 [IC₅₀], для сполук-інгібіторів за даним винаходом визначають в тесті, використовуючи метод аналізу протеолізу з часовим розрізненням, який дозволяє виміряти гідроліз FRET пептидного субстрату QSY7-EISEVNLDAEFC-Eu-аміду (BACE-HTRF assay). BACE-опосередкований гідроліз цього пептиду приводить до збільшення відносної флуоресценції (RFU) при 620 нм після збудження світлом 320 нм. Сполуки-інгібітори, одержані при 3× бажаній кінцевій концентрації в 1× буфері для аналізу BACE (20 мМ ацетат натрію pH 5,0, 10 % гліцерину, 0,1 % Brij-35), доповненому 7,5 % ДМСО, попередньо інкубують з рівним об'ємом ферменту аутоBACE-2, розведеним в 1× буфері для аналізу BACE (кінцева концентрація ферменту 1 нМ) в чорних 384-ямкових NUNC планшетах протягом 30 хвилин при 30 °C. Реакцію протеолізу ініціюють шляхом додавання рівного об'єму QSY7-EISEVNLDAEFC-Eu-амідного субстрату (кінцева концентрація 200 нМ, K_m=8 мкМ для 4 мкМ аутоBACE-2), одержаного в 1× буфері для BACE-аналізу, доповненому 7,5 % ДМСО, і інкубують протягом 90 хвилин при 30 °C. У цьому тесті ДМСО присутній при кінцевій концентрації 5 %. Після збудження лазером ямок із зразком при 320 нм, сигнал флуоресценції при 620 нм збирають протягом 400 мс після 50 мкс затримки на RUBystar HTRF планшет-рідері (BMG Labtechnologies). Необроблені дані RFU нормують до максимального (1,0 нМ BACE/ДМСО) і мінімального (без ферменту/ДМСО) значень RFU. IC₅₀ визначають аналізом методом нелінійної регресії (сигмоподібна крива доза-відповідь, змінної крутості) даних інгібування, виражених в процентах, при мінімальному і максимальному значеннях, визначених як 0 і 100 процентів, відповідно. Аналогічні IC₅₀ одержують при використанні необроблених даних RFU. Значення K_i обчислюють, виходячи з IC₅₀, використовуючи рівняння Cheng-Prusoff.

У цьому BACE-2 аналізі були тестовані всі сполуки за даним винаходом, представлені прикладами їх одержання, за винятком наступних прикладів: 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 14b, 14c, 14d, 14e, 14f, 15, 16, 17, 19, 40a, 40b, 40ea, 40h, 40o, 40p, 40q, 40u, 40w, 40x, 40y, 40aa, 40au, 40cc, 40co, 40cp, 40cy, 40dj, 40gy, 40gz, 40ha, 40hb, 40hc, 40ih, 41, 43, 45, 49, 60, 61, 67, 68, 69, 70, 71, 73, 74, 75, 77, 85, 86, 88, 89, 90, 91, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 105, 108, 109, 115, 116, 117, 122, 123, 125, 130b, 137, 138, 143, 145, 161b, 176, 179, 182, 189, 192, 194, 195, 199. Зі сполук прикладів за даним винаходом, які були тестовані в цьому BACE-2 аналізі, всі показали значення K_i менше ніж близько 900 нМ і вище ніж близько 0,04 нМ в цьому тесті. Всі сполуки прикладів, які були тестовані в цьому аналізі, крім прикладів 40ex, 40do, 160, 161a, 164 і 197, показали значення K_i менше ніж близько 500 нМ в цьому тесті. Деякі із сполук прикладів показали значення K_i менше ніж близько 200 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 100 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 50 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 25 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 10 нМ в цьому тесті; інші менше ніж

близько 5 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 1 нМ в цьому тесті; інші менше ніж близько 0,5 нМ в цьому тесті. Сполука Прикладу 47 показала значення K_i близько 1 нМ в цьому тесті.

Несподівано було встановлено, що нові похідні імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом виявляють властивості, які, як передбачають, визначають можливість їх застосування як інгібіторів BACE і/або розробки різних способів з їх використанням.

Кортикальний A β

Похідні імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом, як було виявлено, несподівано і переважно, виявляють підвищену ефективність в зниженні продукування A β_{40} в корі головного мозку в порівнянні з їх аналогами імінотіадіазиндіоксиду. Для підтвердження вищесказаного використовують нижченаведені способи. Результати представлені в таблиці нижче.

Взяття зразка тканини у щурів

Щурів лінії CD, самців (~100 г; Crl:CD(SD); Charles River Laboratories, Kingston, NY), розміщують в клітки групами і піддають акліматизації у виварії протягом 5-7 днів до використання в дослідженні. Сполуки застосовують у вигляді композицій, що містять 20 % гідроксипропіл- β -циклодекстрину, і вводять перорально щурам, об'єм дозування 5 мл/кг маси тіла. Через три години після введення лікарського засобу, щурів умертвляють надлишком CO $_2$. Головний мозок витягують з черепа і негайно заморожують, використовуючи сухий лід. Всі тканини зберігають при -70 °C до кількісного визначення A β .

Визначення рівнів A β_{40} в корі головного мозку щурів методом ELISA

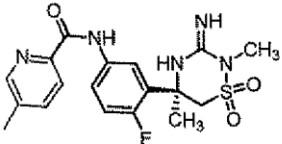
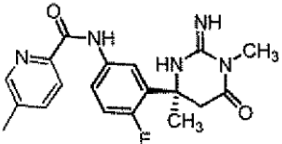
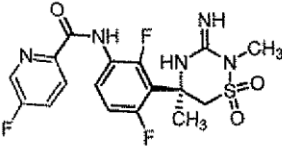
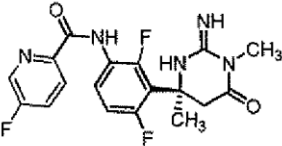
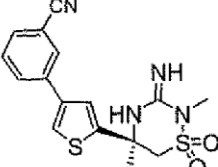
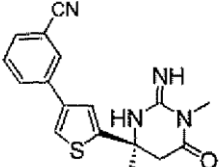
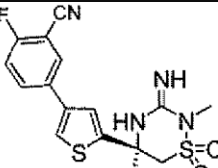
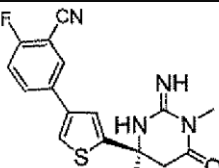
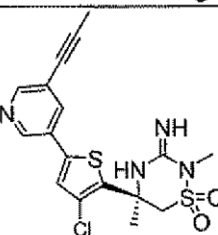
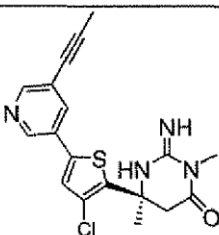
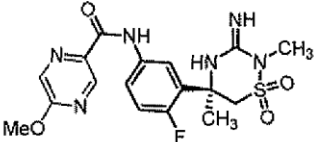
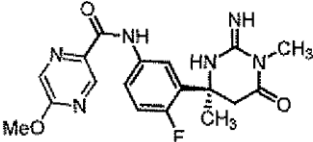
Визначення ендogenous A β_{1-40} (A β_{40}) в кортикальному шарі щурів спиралося на антитіло 585 (Ab585, BioSource), каталожний № N0N0585, яке специфічно розпізнає N-кінцеву послідовність A β_{40} гризуна, і моноклональне антитіло, G2-10, яке специфічно розпізнає вільний C-кінець A β_{40} . Ab585 мітять біотином (b-Ab585), спочатку піддаючи екстенсивному діалізу зразок антитіла проти PBS (pH 7,8) для видалення домішок, з подальшим розведенням до концентрації білка між 1 і 2 мг/мл. EZ-Link Sulfo-NHS-LC-Biotin (Pierce) розчиняють в PBS (pH 7,8) при концентрації 1 мг/мл безпосередньо перед використанням. Ab585 мітять EZ-Link Sulfo-NHS-LC-біотином, використовуючи співвідношення біотин:антитіло, шляхом інкубації при кімнатній температурі протягом 1 години. Реакцію мічення гасять додаванням 1,0М гліцину до кінцевої концентрації 0,1М, за яким іде інкубація протягом 10 хвилин при кімнатній температурі. Гліцин видаляють екстенсивним діалізом проти PBS.

Використання імуноаналізу на основі технології Lumindex для визначення кортикального A β_{40} у щурів вимагає, щоб антитіло G2-10 було помічене Bio-Plex COOH Bead 25 (Bio-Rad laboratories каталожний номер 171506025). Антитіло зв'язують з мікросферами, використовуючи Bio-Plex Amine Coupling Набір (Bio-Rad), згідно з рекомендаціями виробника.

Рівні A β_{40} в кортикальному шарі щура вимірюють з екстрактів кори головного мозку окремого щура в гуанідині-HCl, використовуючи імунологічний аналіз на основі технології Lumindex. Головний мозок щурів розморожують короткочасно при 37 °C і видаляють області як середнього мозку, так і заднього мозку. Речовину, що залишилася, яка складається, в основному, з кори головного мозку (~800 мг), піддають процедурі екстракції гуанідином. Кору головного мозку додають в 2-мл пробірку BioPur (Еппендорф) разом з 6,35 мм покритою хромом сталлю кулькою і 1,0 мл буфера, що містить сахарозу, для гомогенізації (20 мМ HEPES [pH 7,5], 50 мМ KCl, 50 мМ сахароза, 2 мМ EDTA, 2 мМ EGTA, доповненого повними інгібіторами протеаз [Roche, без EDTA]). Потім зразки гомогенізують шляхом перемішування протягом 1,5 хв. при 30 циклів/сек. в тканинному змішувачі MM300 (Retsch®). Одержаний кортикальний гомогенат екстрагують за допомогою гуанідину-HCl, змішуючи 67 мкл гомогенату з 133 мкл 5М гуанідину-HCl, 50 мМ Tris-HCl (pH 8,0). Для максимізування ефективності екстракції A β , зразки струшують і потім піддають обробці ультразвуком протягом 2 хвилин на бані з льодом, використовуючи ультразвуковий апарат з чашоподібним розтрубом Ultrasonics XL в режимі енергоспоживання 8 (Heat Systems, Inc.). Нерозчинну речовину видаляють ультрацентрифугуванням, використовуючи ротор TLA-55 в настільній центрифугі TL-100 (Beckman) при 100000×g протягом 30 хвилин. Потім одержаний супернатант або піддають розведенню 1:10 в 5М гуанідині-HCl, 0,05М Tris-HCl (pH 8,0) для аналізу на білок (BCA protein assay, Pierce Biochemicals), або аналізують, в нерозбавленому вигляді, на рівень A β_{40} . Lumindex-аналіз A β_{40} гризуна здійснюють таким чином. Спочатку, 96-ямкові фільтрувальні зв'язувальні планшети (Millipore, каталожний символ MSBVN12) зволожують 100 мкл 1× LA β_{40} буфера (0,05М HEPES [pH 7,5], 0,2 % BSA, 0,2 % Tween-20, 0,15М NaCl) шляхом вакуумної фільтрації на пристрої для одночасної фільтрації 96-ямок Millipore. Дно планшета щільно закривають і в кожну ямку додають 100 мкл 1× LA β_{40} буфера, з подальшим додаванням 50 мкл кожного з G2-10:COOH мікросфер (1000 мікросфер/ямку) і 50 мкл b-Ab585 при 0,5 мкг/мл в 1× LA β_{40} буфері. Гуанідин-HCl додають до синтетичних стандартів A β_{40} гризуна для здійснення контролю над можливим впливом

гуанідину, присутнього в екстрактах головного мозку, на хід аналізу. У кожену ямку додають десять мікролітрів кортикального екстракту, стандартів A β ₄₀ гризуна або кортикального екстракту білка-попередника амілоїду від мишей-нокаутів (для визначення фонові імунореактивності). Планшети закривають і інкубують протягом ночі при 4 °C. Після інкубації, ямки прояснюють у вакуумі і промивають двічі 100 мкл 1× LA β ₄₀ буфера на фільтраційній установці Millipore. Кон'югований з фікоеритрином стрептавідин (PE-стрептавідин, BioRad) для виявлення зв'язаного b-Ab585 розводять в 100 разів в 1× LA β ₄₀ буфері і 50 мкл додають в кожену ямку і інкубують протягом 1 години при кімнатній температурі при струшуванні. Незв'язаний PE-стрептавідин видаляють трьома промиваннями по 100 мкл буфера для аналізу цитокінів (BioRad). Відмиті мікросфери ресуспендують в 125 мкл буфера для аналізу цитокінів при струшуванні на шейкері для мікропланшетів. Планшети зчитують на BioPlex імуноаналізаторі (BioRad) в режимі 40 мікросфер на зчитувану область і верхньою межею параметра DD gate, встановленою 10000. Необроблені дані флуоресценції аналізують, використовуючи метод нелінійної регресії, і екстраполяцією стандартної кривої одержують абсолютні рівні A β ₄₀, використовуючи програмне забезпечення GraphPad Prism 4.0.2. Абсолютні кількості A β ₁₋₄₀ виражають у вигляді пікограмів на мікрограм білка. Значення зміни, в процентах, для кожної сполуки обчислюють шляхом нормування середнього абсолютного кортикального рівня A β ₁₋₄₀ в кожній групі щурів, обробленій сполукою, до середнього абсолютного кортикального рівня A β ₁₋₄₀ в групі, обробленій наповнювачем. Порівняльні результати представлені в таблиці нижче. "NT" означає "не тестовані".

Зміна в кортикальному A β ₄₀ у щурів через 3 години після пероральної дози сполуки 10 мг/кг					
Імінотіадіазиндіоксид				Імінопіримідинон	
Приклад № (позиція)	Структура	BACE-1, Ki(нм) BACE-2, Ki(нм)	Зміна в кортикальному A β ₄₀ у щурів	Структура	Зміна в кортикальному A β ₄₀ у щурів
34		0.949 ----- 0.22	-51%		-19%
26		1.261 ----- 2.46	-33%		0%
25		1.753 ----- 0.37	-49%		-11%
36		10 ----- 4.85	-25%		NT
40di		1.05 ----- 2.15	-38%		+5%

35		$\frac{3.0}{0.45}$	NT		NT
173		$\frac{4.88}{0.47}$	-27%		-3%
45		$\frac{25.6}{NT}$	NT		-5%
46		$\frac{46}{8.23}$	NT		NT
52		$\frac{2.387}{0.37}$	-53%		-54%
40ai		$\frac{1.64}{1.99}$	-51%		

Двонаправлена проникність на культурі клітин Сасо-2

Було встановлено, що сполуки за даним винаходом виявляють несподівано знижену схильність до відтоку при сприянні Р-глікопротеїну (Р-gp) в порівнянні із сполуками, що містять частину імінопіримідинону, які, загалом-то, структурно ідентичні. Р-gp виявлений, серед інших його місцезонашувань, в тканинах організму, в гематоенцефалічному бар'єрі, і зниження схильності до відтоку при сприянні цього білка є бажаною характеристикою сполук-препаратів центральної дії (A. Schinkel Advanced Drug Delivery Reviews 1999, 36, 179-194). Наступні способи використовують для підтвердження вищесказаного. Результати представлені в таблиці нижче.

Двонаправлена проникність на культурі клітин Сасо-2

Двонаправлену проникність відносно потенціалу відтоку з потенціалом відтоку вибраних сполук за даним винаходом в порівнянні із, загалом-то, структурно ідентичними імінопіримідинонами (спільно звані випробуваними сполуками і представлені в таблиці нижче) оцінюють, використовуючи клітинну лінію Сасо-2. Клітини Сасо-2 підтримують в DMEM (модифіковане за способом Дульбекко середовище Ігла), що містить 10 % фетальної бичачої сироватки, 1 % незамінних амінокислот, 2 mM L-глутаміну, і 1 % пеніциліну-стрептоміцину, в інкубаторі при ~37 °C в атмосфері 5 % CO₂ і відносній вологості близько 90 %. Середовище клітинної культури міняють три рази на тиждень. Моношари Сасо-2 клітин вирощують на поліетилентерефталатних фільтрах, використовуючи 24-ямкові планшети для вирощування епітеліальних клітин BD Falcon™ (insert area 0,33 cm², розмір пор 1 мкм; BD Biosciences, Bedford, MA). Культуральне середовище планшета міняють через день до використання в експерименті по перенесенню (21-28 днів після висівання).

Буфер для перенесення (ТМ) являє собою збалансований сольовий розчин Хенкса (HBSS) з 10 mM HEPES і 25 mM глюкози (pH 7,4) для дозування і ТМ з 4 % бичачого сироваткового

альбуміну для приймача (pH 7,4). Двонаправлену проникність випробуваних сполук тестують при концентраціях 1, 10 і 100 мкМ, і її вимірюють в трьох екземплярах при 2-годинній інкубації. Цілісність моношару клітин контролюють, вимірюючи трансепітеліальний електричний опір до і після проведення експерименту і проникність флуоресцентного барвника - Lucifer Yellow (LY) після проведення експерименту, інкубуючи протягом 1 години. Випробувані зразки аналізують, використовуючи РХ-МС/МС [поєднання рідинної хроматографії і тандемної мас-спектрометрії], і концентрацію LY вимірюють, використовуючи аналітичний планшет-рідер Perkin Elmer HTS 7000 Plus Bio (Waltham, MA) при довжинах хвиль збудження і випромінювання 485 нм і 538 нм, відповідно.

Уявну проникність, значення витягання і коефіцієнт закінчення обчислюють, використовуючи наступні рівняння:

$$P_{app}(\text{нм/с}) = \frac{dM/dt}{S \times C_0} = \frac{dC_R/dt \times V_R}{S \times C_0} \times 10^7,$$

$$\text{Коефіцієнт витікання} = \frac{P_{app_BL \text{ до } AP}}{P_{app_AP \text{ до } BL}},$$

$$\text{Загальне витягання (\%)} = \frac{C_{D, \text{кінцев.}}}{C_0} \times 100 + \frac{\text{Накопичена кількість в приймачі}}{C_0 \times V_D} \times 100,$$

де

dC_R/dt : крутість кривої (тангенс кута нахилу) акумулятивна концентрації в камері-приймачі - час інкубації (мкМ•с⁻¹);

C_0 : концентрація донора (мкМ) відразу після дозування;

$C_{D, \text{кінцев.}}$: концентрація донора (мкМ) в кінці інкубації;

S : площа поверхні мембрани (см²);

V_D : об'єм камери-донора (мл);

V_R : об'єм камери-приймача (мл);

$P_{app_BL \text{ до } AP}$: проникність в напрямі перенесення від базолатеральної (сторони) (BL) до апікальної (сторони) (AP);

$P_{app_AP \text{ до } BL}$: проникність в напрямі перенесення від AP до BL.

Оцінка інгібування Р-gr-відтоку, з викорисанням аналізу двонаправленої проникності на культурі клітин Сасо-2

Для оцінки сполук, представлених в таблиці нижче, як потенційних субстратів Р-gr здійснюють попереднє дослідження, використовуючи аналіз двонаправленого перенесення в клітинах Сасо-2. Дигоксин використовують як детектований субстрат Р-gr. ³Н-дигоксиндозуючий розчин одержують шляхом розведення вихідного розчину дигоксину в ДМСО за допомогою ТМ і/або розчинами інгібітору і титрування ³Н-дигоксином (кінцева концентрація дигоксину становила 5 мкМ при радіоактивності 0,5 мкКі/мл). Дві концентрації випробуваних сполук (5 і 50 мкМ) одержують шляхом розведення вихідного розчину в ДМСО за допомогою ТМ (pH 7,4). Двонаправлену проникність ³Н-дигоксину в клітинах Сасо-2 в присутності або за відсутності випробуваної сполуки як інгібітору вимірюють, як описано в розділі двонаправлена проникність на культурі клітин Сасо-2, представленому вище. Загальну радіоактивність для кожного зразка зчитують, використовуючи рідинний сцинтиляційний аналізатор Packard 2250CA.

Інгібування відтоку дигоксину, в процентах, обчислюють, використовуючи наступне рівняння:

$$\text{Інгібування, \%} = \left(1 - \frac{P_{app_BL \text{ до } AP}^{\text{інгібітор}} - P_{app_AP \text{ до } BL}^{\text{інгібітор}}}{P_{app_BL \text{ до } AP} - P_{app_AP \text{ до } BL}}\right) \times 100,$$

де

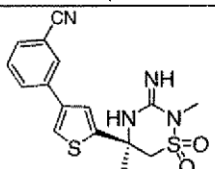
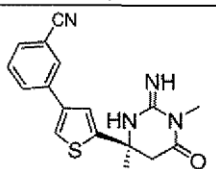
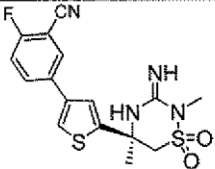
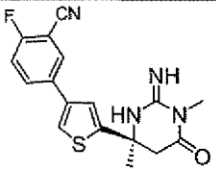
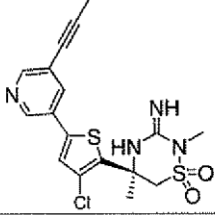
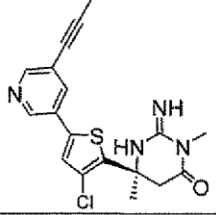
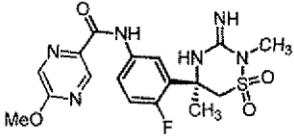
$P_{app_BL \text{ до } AP}$: проникність дигоксину в напрямі перенесення від BL до AP,

$P_{app_AP \text{ до } BL}$: проникність дигоксину в напрямі перенесення від AP до BL,

$P_{app_BL \text{ до } AP}^{\text{інгібітор}}$: проникність дигоксину в присутності інгібітору в напрямі перенесення від BL до AP,

$P_{app_AP \text{ до } BL}^{\text{інгібітор}}$: проникність дигоксину в присутності інгібітору в напрямі перенесення від AP до BL.

Проникність (AP → BL) і співвідношення відтоку в клітинах Caco-2 (AP - апікальна, BL - базолатеральна)						
Імінотіадіазиндіоксид				Імінопіримідинон		
Пр. # (позиція)	Структура	Caco-2 AP → BL (нм/с)	Caco-2 Співвідношення відтоку	Сполука #	Caco-2 AP → BL (нм/с)	Caco-2 Співвідношення відтоку
34		118	3.1		0	NA
26		89	2.9		17	11.3
25		128	2.4		22	10.6
36		54	3.3		11	12.9
40di		136	2.0		65	3.2
35		151	2.1		0	NA
173		126	2.2		25	6.1

45		226	1.4		174	2.6
46		189	1.9		136	2.6
52		278	1.6		153	2.4
40ai		133	1.8	NA		

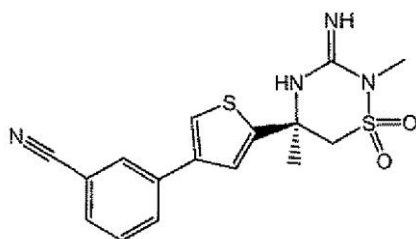
Стабільність в розчині

Похідні імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом, як було встановлено, несподівано і переважно, демонструють підвищену стабільність в розчині (наприклад, резистентність до гідролізу) в порівнянні зі структурно подібними імінопіримідинонами. На підтвердження вищесказаного використовують нижченаведені порівняльні способи дослідження. Результати останніх представлені в Прикладах А і В нижче.

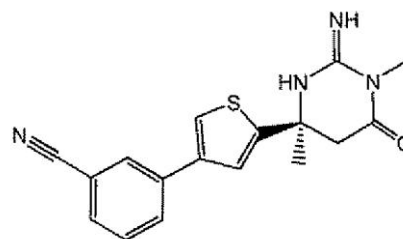
Одержують 1,05 мг/мл вихідного розчину (5 мл) Прикладу 45 в MeOH. З вихідного розчину відбирають 1,25 мл і розводять до 25 мл шляхом додавання 23,75 мл суміші 10 мМ фосфатний буфер (pH 7,4)/MeOH (70/30 об./об.). Цей новий розчин ділять на три. Один розчин інкубують при 4 °C, інший інкубують при 25 °C і третій інкубують при 40 °C. Кожний розчин аналізують за допомогою LC/MS після закінчення 1, 2, 6 днів інкубування, відповідно, і порівнюють зі стандартною калібрувальною кривою для Прикладу 45.

Приклад А: Порівняльні дослідження стабільності для Прикладу 45 і Сполуки Z

У нижченаведеному дослідженні, вимірюють стабільність в розчині сполуки Прикладу 45 і порівнюють зі стабільністю в розчині Сполуки Z. Сполука Прикладу 45 являє собою похідне імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом. Сполука Z являє собою відповідне похідне імінопіримідину. Структури сполуки Прикладу 45 і Сполуки Z показані нижче. Дослідження здійснюють у водному pH 7,4 буфері, що містить метанол, при 4 °C, 25 °C і 40 °C. При 4 °C, після закінчення 6 днів сполука Прикладу 45 демонструвала 0,93 % деградації, в той час як Сполука Z демонструвала 18,3 % деградації вже через 1 день. При 25 °C, сполука Прикладу 45 демонструвала 7,4 % деградації після закінчення 6 днів, в той час як Сполука Z демонструвала 53,87 % деградації. При 40 °C, сполука Прикладу 45 демонструвала 30,71 % деградації через 6 днів, в той час як Сполука Z демонструвала 79,93 % деградації вже через 1 день.



Приклад 45

Сполука Z
(патент США 20060111370)

Стабільність в розчині для Прикладу 45 при pH 7,4

Умова	4 °C				
Номер партії	7				
Час, дні	Вихідний	1	2	6	
Аналіз (площа %)	99,82	99,69	99,04	98,89	
Умова	25 °C				
Аналіз (площа %)	99,82	98,45	96,07	92,43	
Умова	40 °C				
Аналіз (площа %)	99,82	96,32	89,70	69,11	-

а: результати по нормуванню площі.

ND = не виявлено.

(-) означає >20 % деградації.

Стабільність в розчині для Сполуки Z при pH 7,4

Умова	4 °C				
Номер партії	7				
Час, дні	Вихідний	1	2	6	
Аналіз (площа %)	88,15	69,84	-	-	-
Умова	25 °C				
Аналіз (площа %)	88,15	34,28	-	-	-
Умова	40 °C				
Аналіз (площа %)	88,15	8,22	-	-	-

а: апроксимативні RRT для споріднених сполук.

Результати по нормуванню площі.

ND = не виявлено.

(-) означає >20 % деградації.

Вихідні розчини випробуваних сполук одержують шляхом розчинення близько 3 мг кожної сполуки в 3 мл ацетонітрилу. Стандарти для випробуваних сполук одержують шляхом розбавлення 1 мл вихідного розчину ще 4 мл ацетонітрилу. Ці стандарти зберігають при 4 °C. Зразки одержують шляхом розведення 1 мл вихідного розчину 4 мл 50 мМ фосфатного буфера pH 7,4. Ці зразки зберігають при 25 °C за відсутності світла. Стандарти і зразки аналізують за допомогою РХ/МС в початковій стадії і на день 1, день 4 і день 6.

Умови ВЕРХ:

рухома фаза А: буфер, 10 мМ ацетат амонію pH 5:метанол (90:10),

рухома фаза В: буфер, 10 мМ ацетат амонію pH 5:метанол (10:90),

колонка: Zorbax SB-Phenyl 4,6×50 мм, 1,8 мкм,

температура колонки: 40 °C,

швидкість потоку: 0,8 мл/хв.

градієнт:

Час (хв.)	% В
0	40
9	100
11	100

детектори: УФ при 220 нм і 236 нм,

МС, електророзпилювальна іонізація, режим реєстрації позитивних іонів, для ідентифікації тільки в кінцевий момент часу.

Терміни, представлені в нижченаведених таблицях, мають наступні значення:

площа % - інтегрування піка, одержаного згідно з ВЕРХ, за допомогою програмного забезпечення Waters Empower II,

RRT являє собою відносний час утримування нового продукту в порівнянні зі стандартом випробовуваної сполуки.

Формула для розрахунку RRT являє собою:

Час утримування нового продукту

5 Час утримування стандарту

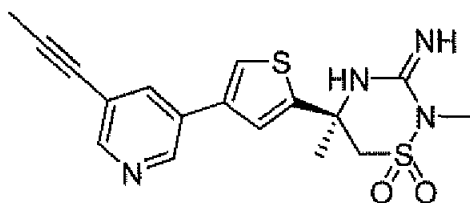
M+1 являє собою масу, спостережувану з врахуванням протонізації (+ 1 масова одиниця).

ND означає, що пік не виявляється УФ-детектором.

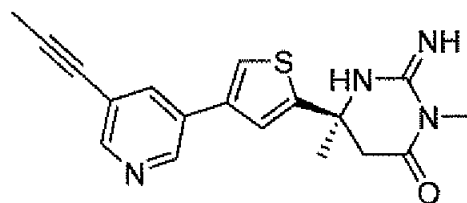
* означає, що іон не виявляється мас-спектрометром.

Приклад В: Порівняльні дослідження стабільності Прикладу 47 і Сполуки Y

10 У нижченаведеному дослідженні, вимірюють стабільність в розчині сполуки Прикладу 47 і порівнюють зі стабільністю в розчині Сполуки Y. Сполука Прикладу 47 являє собою похідне імінотіадіазиндіоксиду за даним винаходом. Сполука Y являє собою відповідне похідне імінопіримідину. Структури сполуки Прикладу 47 і Сполуки Y показані нижче. Дослідження здійснюють в рН 7,4 буфері при 25 °С. У цих умовах, сполука Прикладу 47 демонструвала 0 % продукту гідролізу після закінчення 6 днів експерименту, в той час як Сполука Y показала 12,45 % продукту гідролізу.



Приклад 47



Сполука Y
(патент США 20070287692)

Приклад 20: MM вільної основи = 374,09

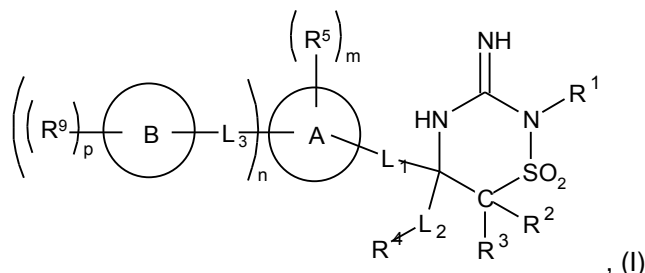
	Опис піка	RRT	M+1	Площа %, вихідна	Площа %, день 1	Площа %, день 4	Площа %, день 6
Стандарт	Приклад 47	1,00	375,10	98,53	98,55	98,52	98,52
	Невідом.	1,49	*	1,47	1,45	1,48	1,48
Зразок при рН 7,4	Приклад 47	1,00	375,10	98,55	98,56	98,53	98,53
	Невідом.	1,49	*	1,45	1,44	1,47	1,47
Сполука Y: MM вільної основи = 338,12							
	Опис піка	RRT	M+1	Площа %, вихідна	Площа %, день 1	Площа %, день 4	Площа %, день 6
Стандарт	Сполука Y	1,00	339,15	100,0	100,0	100,0	100,0
Зразок при рН 7,4	Сполука Y	1,00	339,10	99,36	96,89	93,02	87,55
	Продукт гідролізу	0,76	357,10	0,64	3,11	6,98	12,45

20 Хоч даний винахід описаний вище на конкретних прикладах, що ілюструють варіанти його здійснення, середнім фахівцем в даній галузі техніки очевидна реалізація його різних альтернатив, модифікацій і внесення інших змін. У зв'язку з вищесказаним мається на увазі, що

25 всі такі альтернативи, модифікації і зміни не виходять за рамки суті і обсягу даного винаходу.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структурну формулу (I):



де:

$-L_1-$ являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу-, -алкенілу - і -алкінілу-;

$-L_2-$ являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу-, -алкенілу - і -алкінілу-;

кожний $-L_3-$ незалежно являє собою зв'язок або двовалентну частину, незалежно вибрану з групи, що складається з -алкілу-, -галогеналкілу-, -гетероалкілу-, -алкенілу-, -алкінілу-, $-N(R^7)-$, $-NHC(O)-$, $-C(O)NH-$, $-NHS(O)_2-$, $-S(O)_2NH-$, -O-алкілу-, -алкіл-O-, $-N(R^7)$ -алкілу-, -алкіл- $N(R^7)-$, -галогеналкіл-NH- і -NH-галогеналкілу-;

m, n і p являють собою, кожний, незалежно вибрані цілі числа, де:

m дорівнює 0 або вище;

n дорівнює 0 або вище; і

p дорівнює 0 або вище,

де максимальне значення суми m і n дорівнює максимальному числу доступних заміщуваних атомів водню на циклі A, і де максимальне значення p дорівнює максимальному числу доступних заміщуваних атомів водню на циклі B;

R^1 вибраний з групи, що складається з: H, алкілу, гетероалкілу, гетерогалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу-, арилу, арилалкілу-, гетероарилу і гетероарилалкілу-,

де кожний з вищезгаданих алкілу, гетероалкілу, гетерогалогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу, гетероциклоалкілалкілу-, арилу, арилалкілу-, гетероарилу і гетероарилалкілу- R^1 є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R^{10} ;

R^2 вибраний з групи, що складається з H, галогену, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу, де кожний з вказаного алкілу і вказаного галогеналкілу R^2 є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R^{10} ;

R^3 вибраний з групи, що складається з H, галогену, алкілу, галогеналкілу і гетероалкілу, де кожний з вказаного алкілу і вказаного галогеналкілу R^3 є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R^{10} ;

R^4 вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкенілу,

де кожний з вказаних алкілу, арилу, гетероарилу, циклоалкілу, циклоалкенілу, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкенілу R^4 є незаміщеним або заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами R^{10} ;

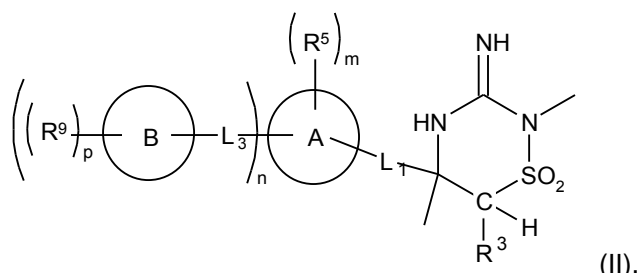
цикл A вибраний з групи, що складається з моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної, моноциклічної циклоалکیلної, моноциклічної циклоалкенільної, моноциклічної гетероциклоалکیلної, моноциклічної гетероциклоалкенільної і поліциклічної групи;

кожний цикл B (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з моноциклічної арильної, моноциклічної гетероарильної, моноциклічної циклоалکیلної, моноциклічної циклоалкенільної, моноциклічної гетероциклоалکیلної, моноциклічної гетероциклоалкенільної і поліциклічної групи;

кожний R^5 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, -CN, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-NO_2$, $-Si(R^6)_3$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(OR^7)(R^7)$, $-N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, циклоалкілу, гетероциклоалкілу, арилу і гетероарилу,

де кожний вказаний алкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероалкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил і гетероарил R^5 (якщо присутній) є необов'язково незалежно незаміщеним або додатково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого гетероалкілу, галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-C(O)N(R^8)_2$ і циклоалкілу; кожний R^6 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з алкілу, арилу, арилалкілу-, галогеналкілу, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероарилу і гетероарилалкілу-; кожний R^7 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з H , алкілу, алкенілу, гетероалкілу, галогеналкілу, арилу, арилалкілу-, гетероарилу, гетероарилалкілу-, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілалкілу-; кожний R^8 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з H , алкілу, алкенілу, гетероалкілу, галогеналкілу, галогеналкенілу, арилу, арилалкілу-, гетероарилу, гетероарилалкілу-, циклоалкілу, циклоалкілалкілу-, гетероциклоалкілу і гетероциклоалкілалкілу-; кожний R^9 (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з: галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-OSF_5$, $-NO_2$, $-Si(R^6)_3$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(OR^7)(R^7)$, $-N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, алкілу, галогеналкілу, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу, арилу, арилалкілу-, циклоалкілу, гетероарилу, гетероарилалкілу- і гетероциклоалкілу; кожний R^{10} (якщо присутній) незалежно вибраний з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-Si(R^6)_3$, $-P(O)(OR^7)_2$, $-P(O)(OR^7)(R^7)$, $-N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)R^7$, $-NR^8S(O)_2R^7$, $-NR^8C(O)N(R^8)_2$, $-NR^8C(O)OR^7$, $-C(O)R^7$, $-C(O)_2R^7$, $-C(O)N(R^8)_2$, $-S(O)R^7$, $-S(O)_2R^7$, $-S(O)_2N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, алкілу, галогеналкілу, галогеналкокси, гетероалкілу, алкенілу, алкінілу і циклоалкілу, де кожний вказаний алкіл, галогеналкіл, галогеналкокси, гетероалкіл, алкеніл, алкініл і циклоалкіл R^{10} (якщо присутній) є необов'язково незалежно незаміщеним або додатково заміщеним однією або декількома незалежно вибраними групами, вибраними з групи, що складається з нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого гетероалкілу, галогену, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$ і $-C(O)N(R^8)_2$.

2. Сполука за п. 1 або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має формулу (II):



3. Сполука за п. 2 або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, де:

цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тіазолілу, оксазолілу, бензотієнілу, бензімідазолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу;

m дорівнює 0 або вище;

кожна група R^5 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклоалкілу;

n дорівнює 1;

$-L_3-$ являє собою зв'язок або двовалентну частину, вибрану з групи, що складається з $-NHC(O)-$ і $-C(O)NH-$;

цикл В вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу, ізотіазолілу, індолілу, піролопіридилу і піролопіримідинілу;

i дорівнює 0 або вище; і

кожна група R^9 (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, $-CN$, $-SF_5$, $-N(R^8)_2$, $-OR^7$, $-SR^7$, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу, фенілу, бензилу і циклоалкілу.

4. Сполука за п. 2 або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, де:

n дорівнює 0;

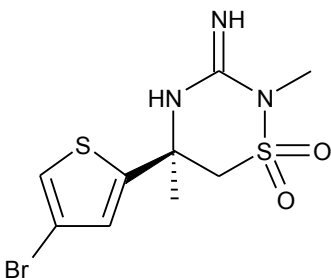
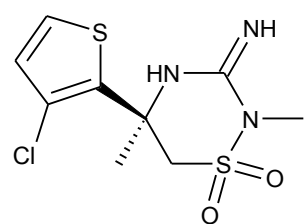
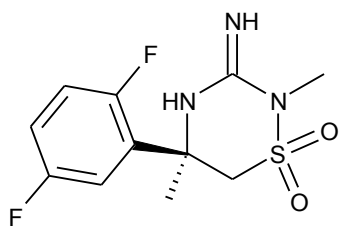
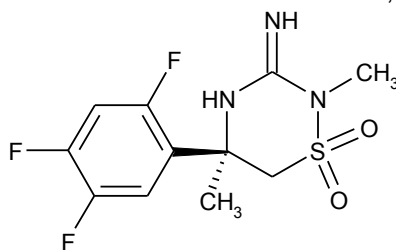
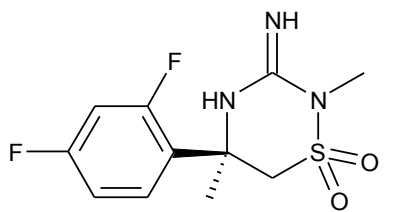
т дорівнює 1 або вище;

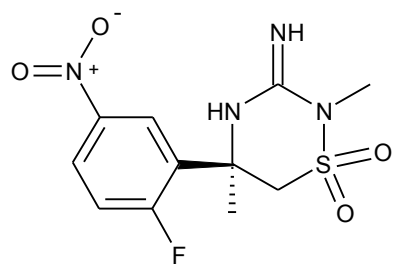
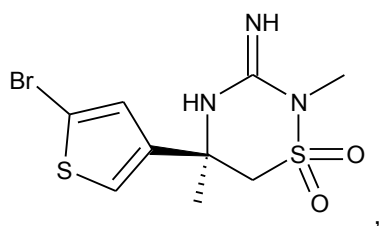
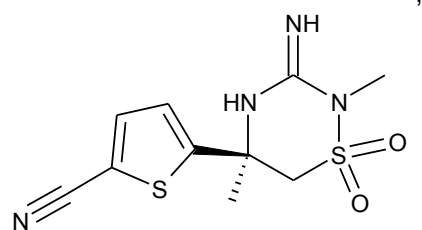
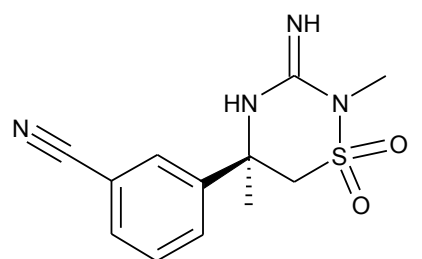
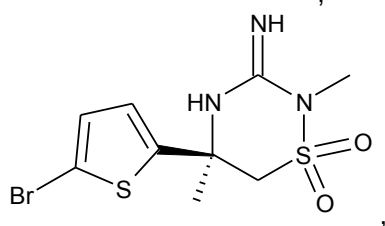
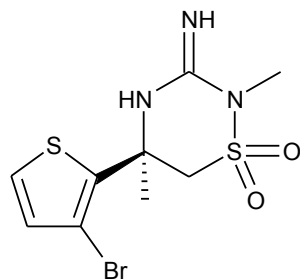
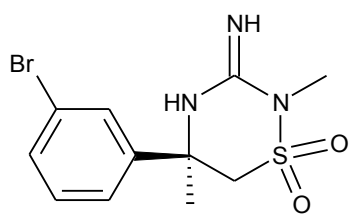
-L₁- являє собою зв'язок, -CH₂- або -CH₂CH₂-;

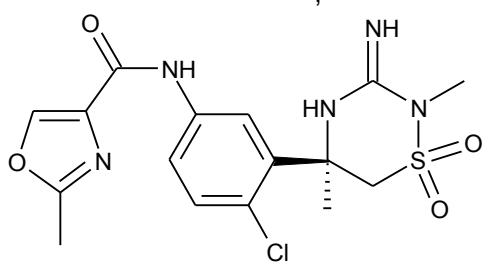
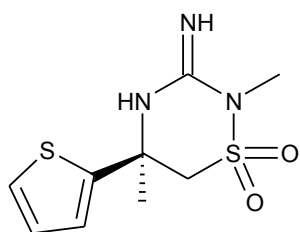
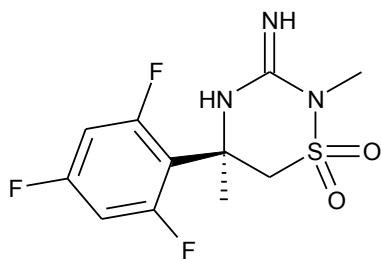
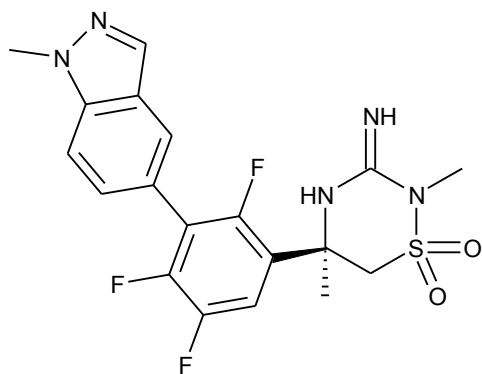
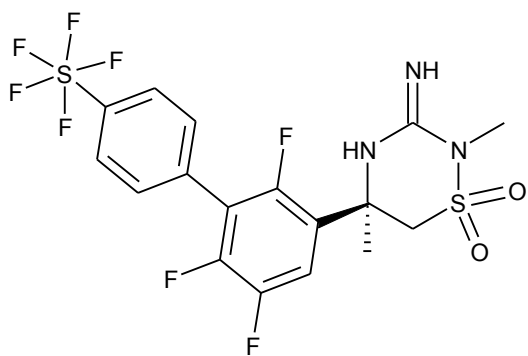
цикл А вибраний з групи, що складається з фенілу, піридилу, піразинілу, фуранілу, тієнілу, піримідинілу, піридазинілу, тiazолілу, оксазолілу, імідазолілу, піразолілу, хіназолінілу, бензофуранілу, бензімідазолілу, бензоксазолілу, бензотіазолілу, бензотієнілу, нафтилу, хінолілу, ізохінолілу, індазолілу, індолілу і тієнопіразолілу; і

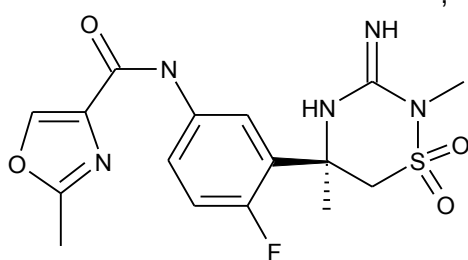
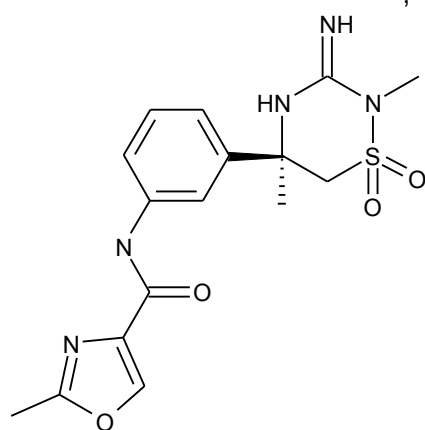
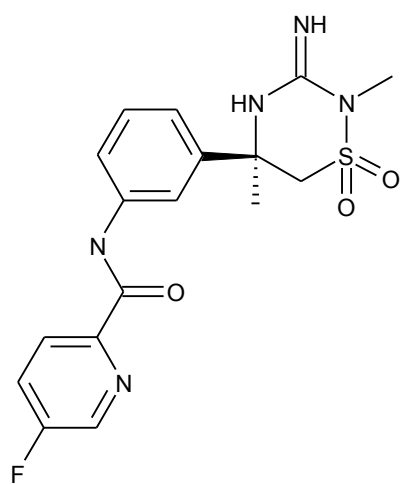
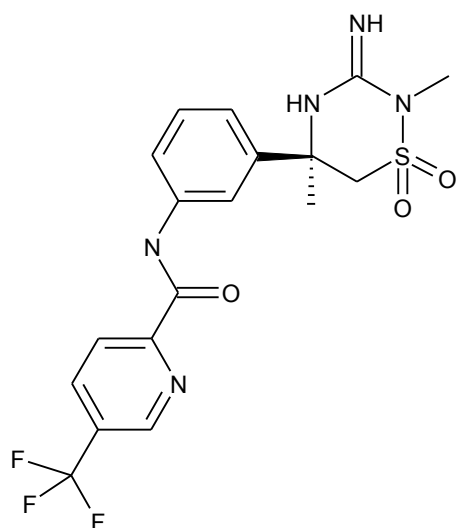
кожна група R⁵ (якщо присутня) незалежно вибрана з групи, що складається з галогену, -CN, -SF₅, -N(R⁸)₂, -OR⁷, -SR⁷, нижчого алкілу, нижчого галогеналкілу, нижчого гетероалкілу, нижчого алкінілу і циклоалкілу.

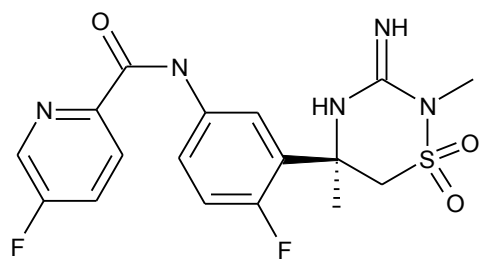
10 5. Сполука за п. 1 або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука вибрана з групи, що складається з:



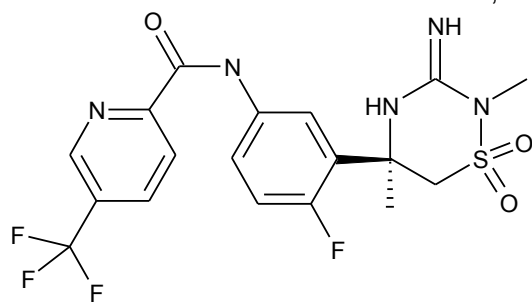




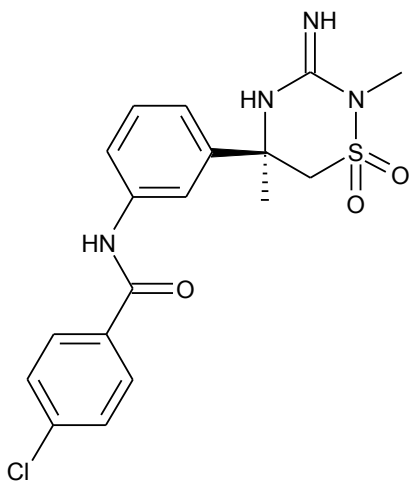




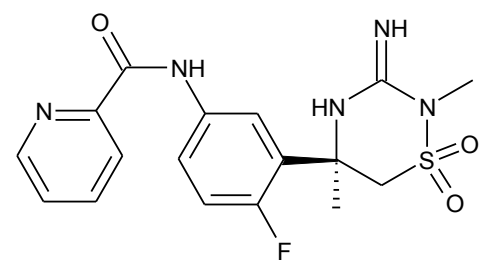
,



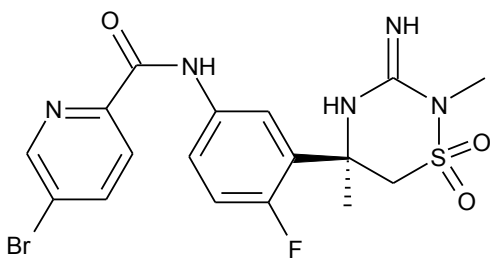
,



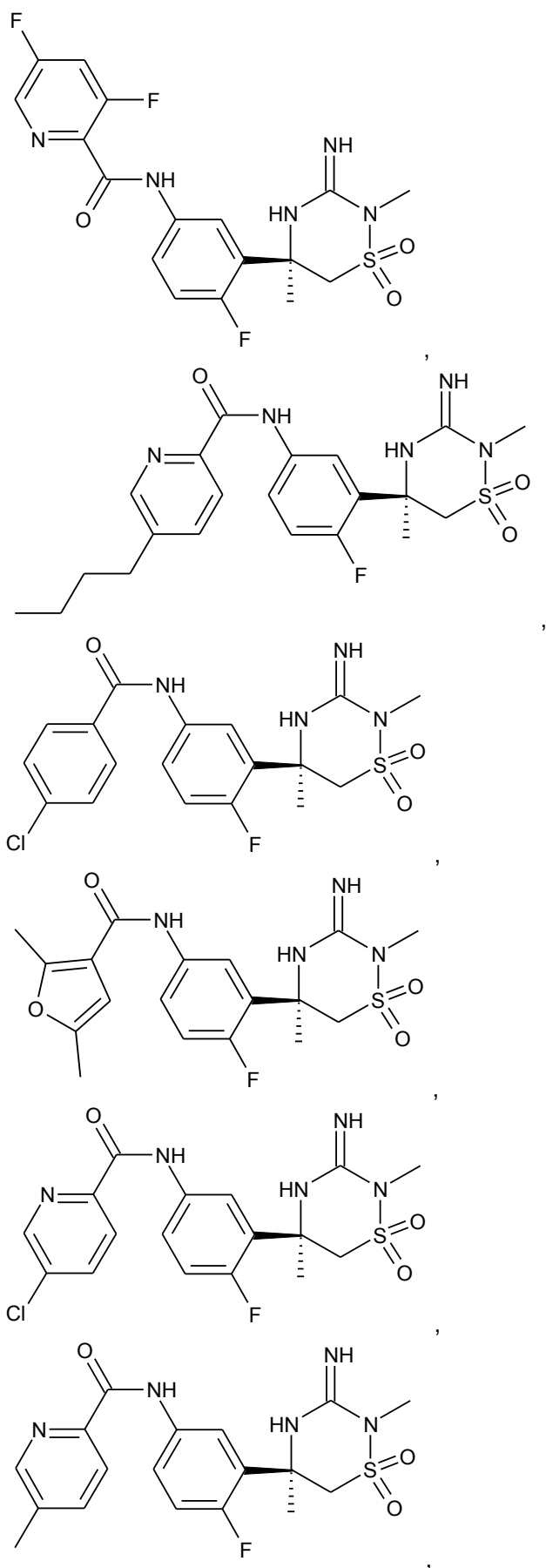
,

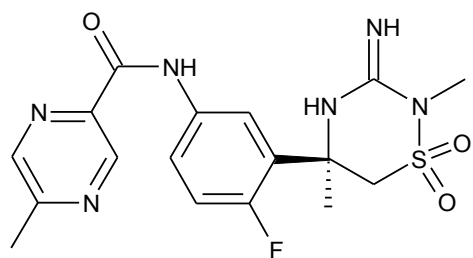


,

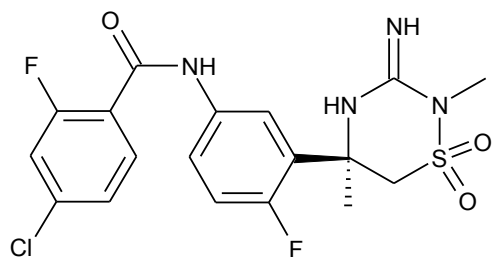


,

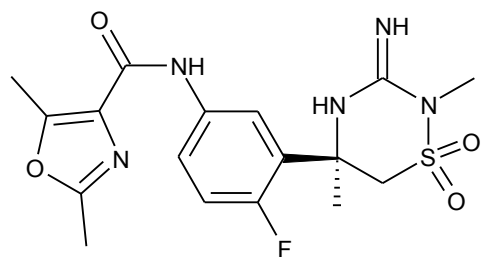




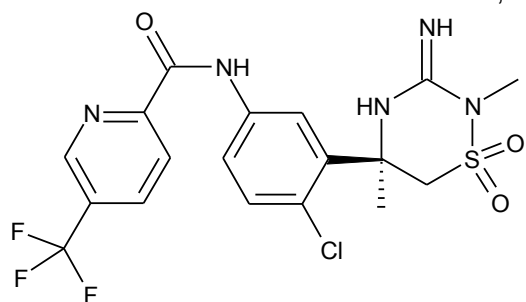
,



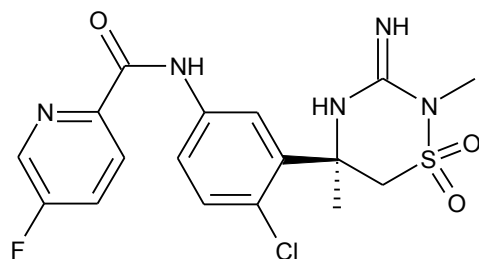
,



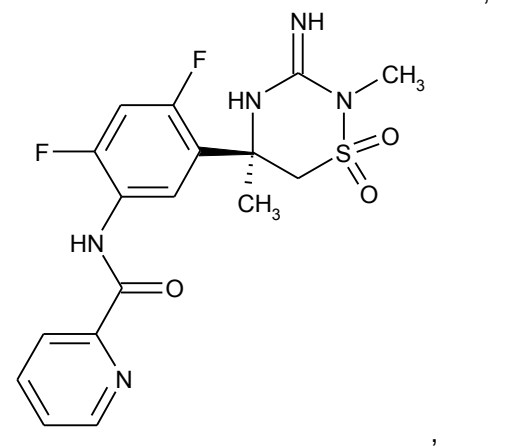
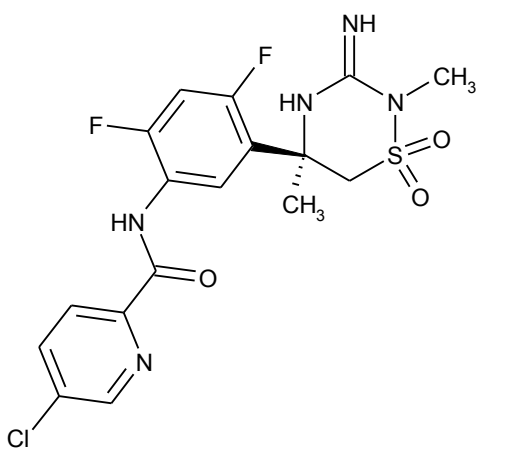
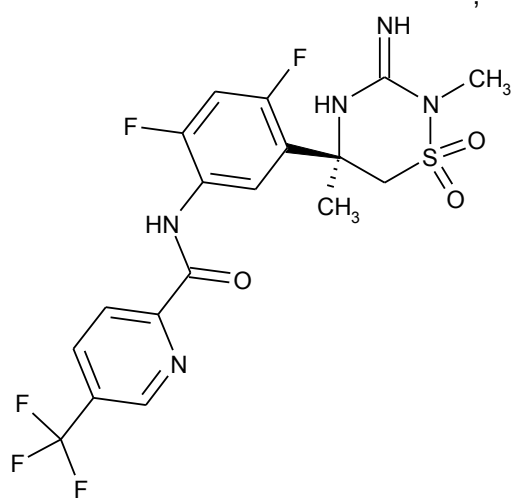
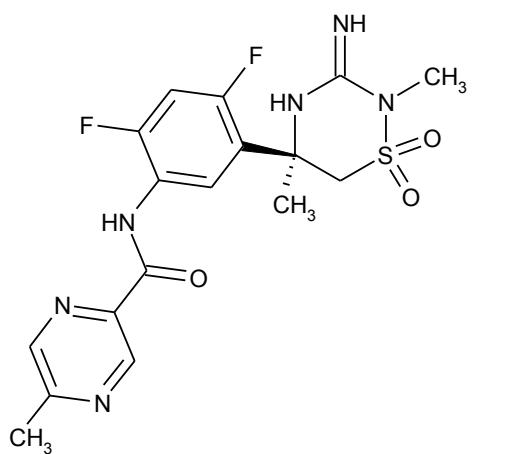
,

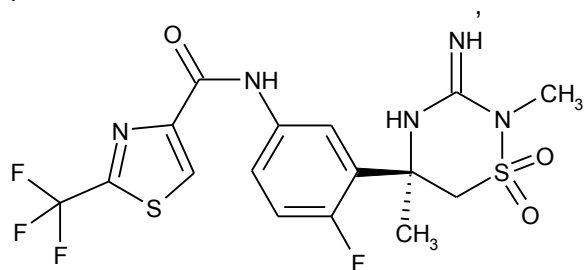
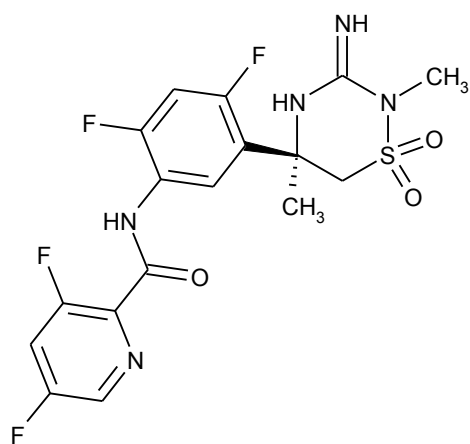
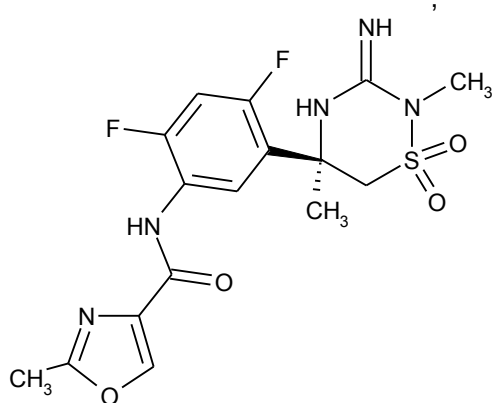
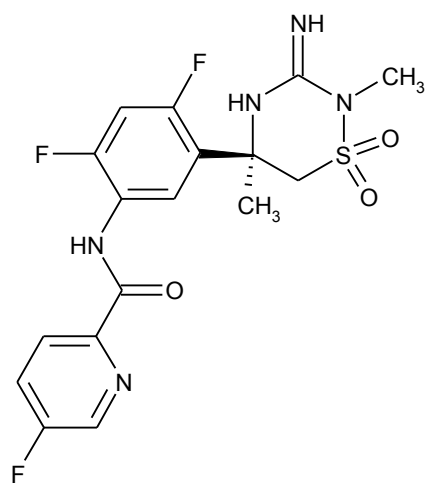


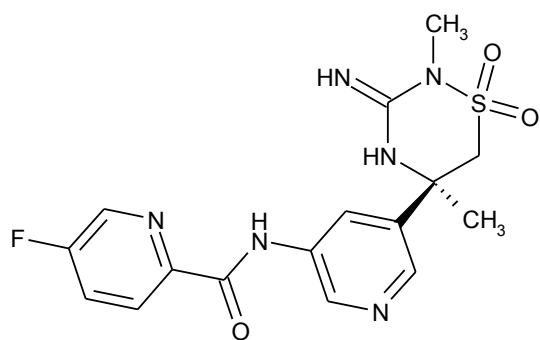
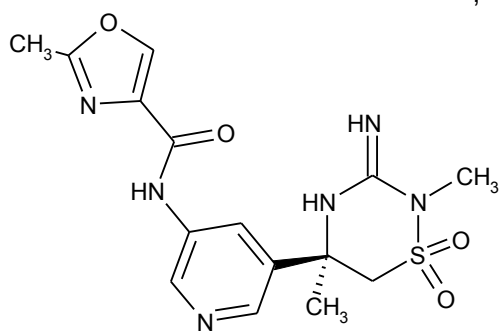
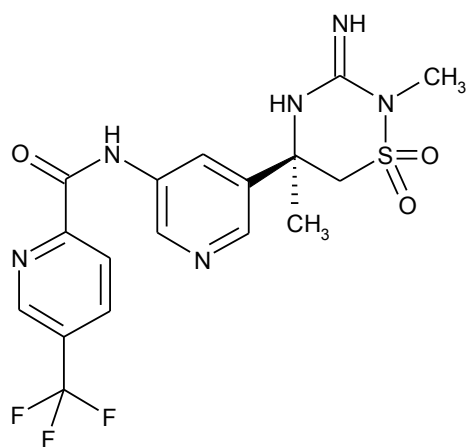
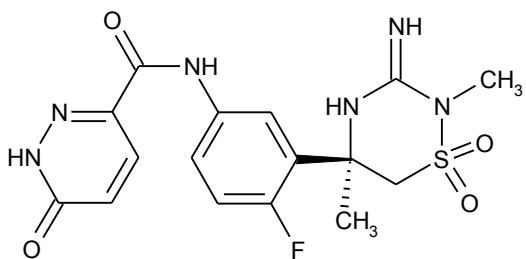
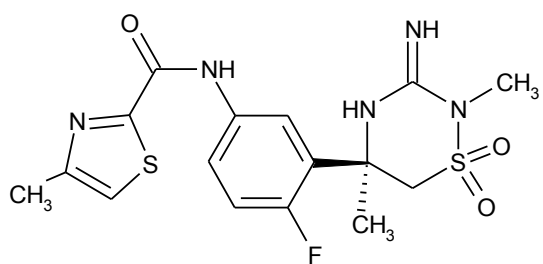
,

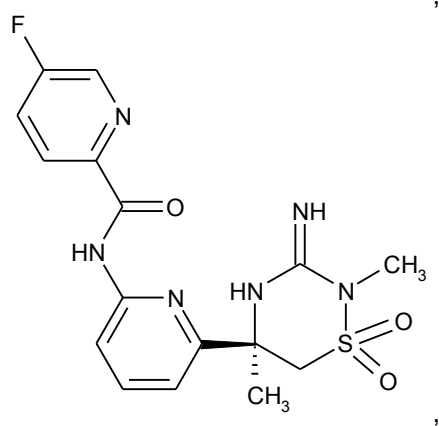
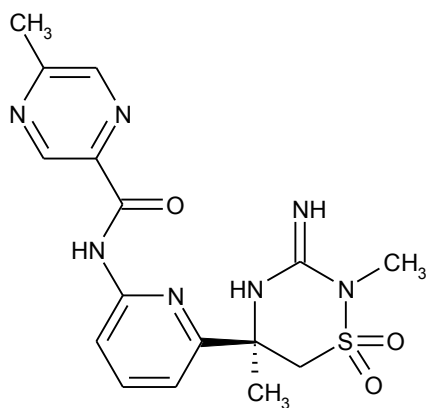
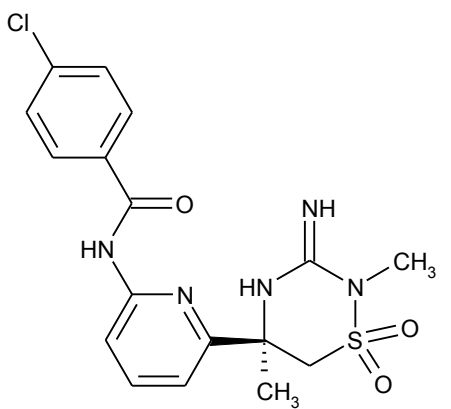
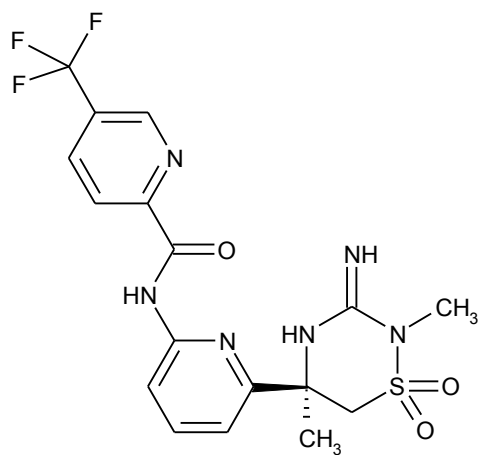


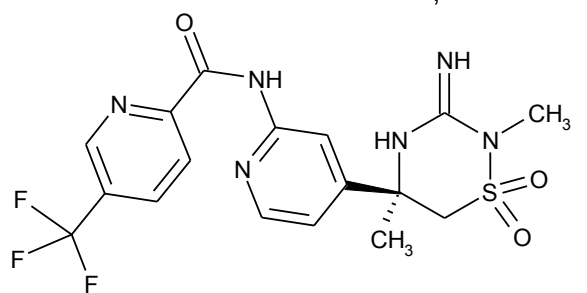
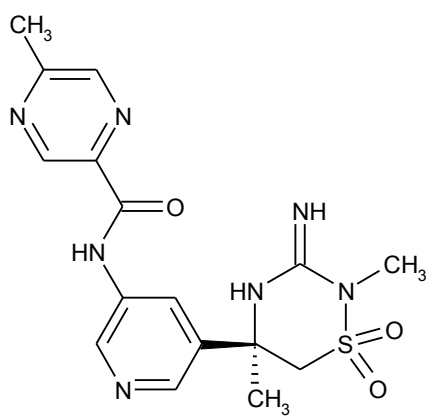
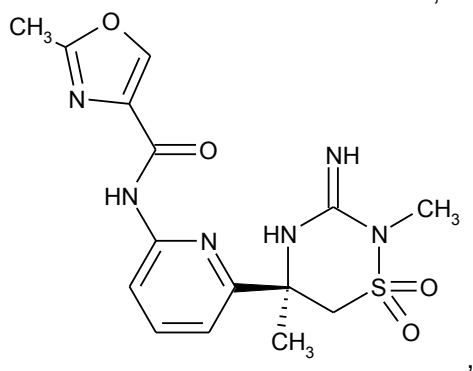
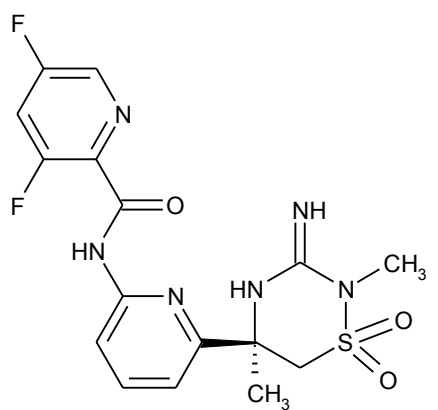
,

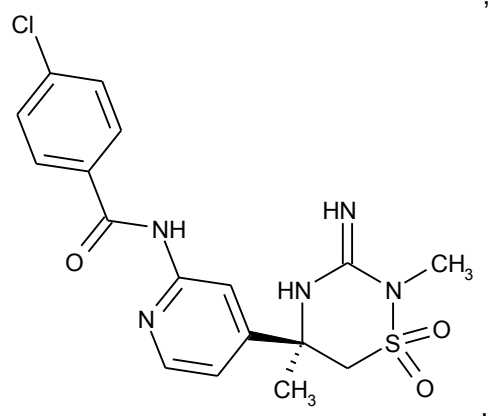
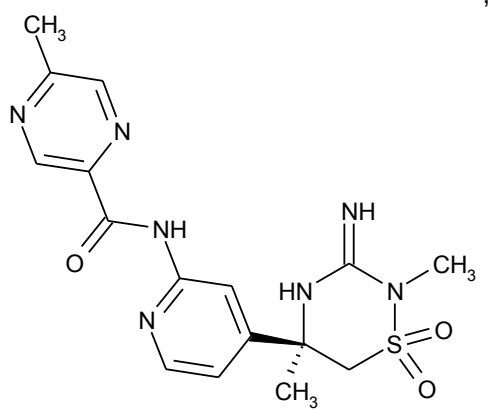
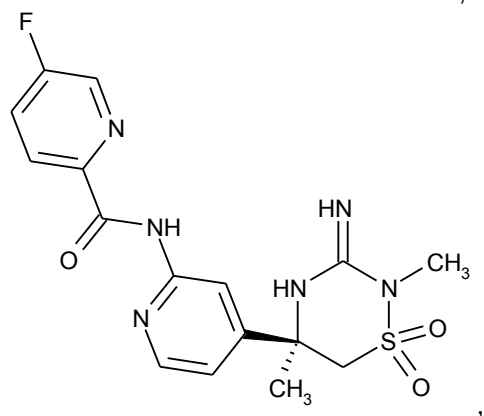
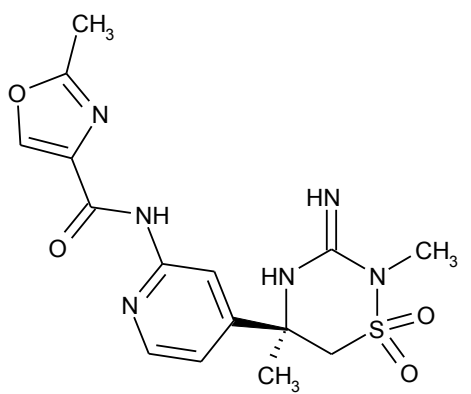


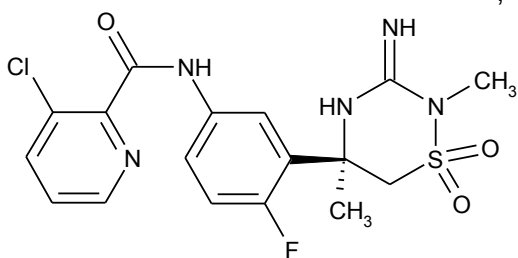
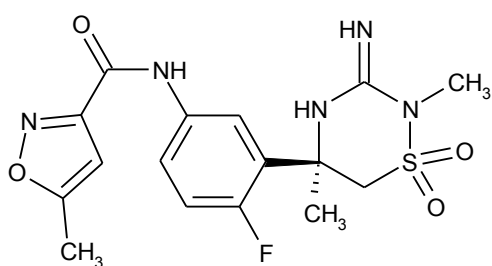
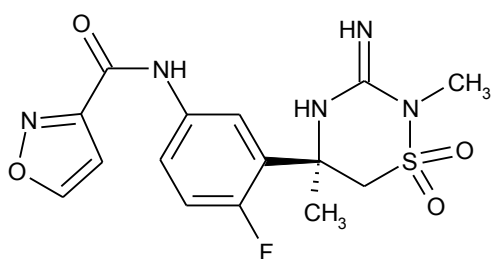
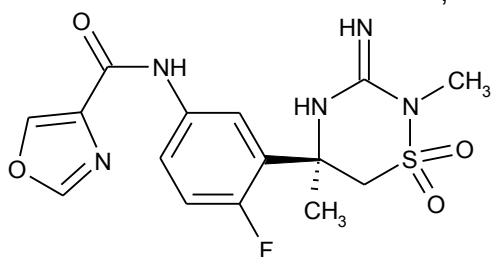
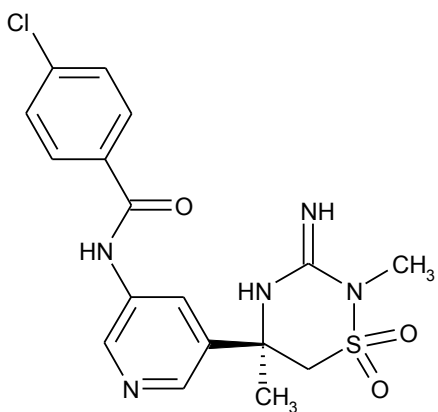
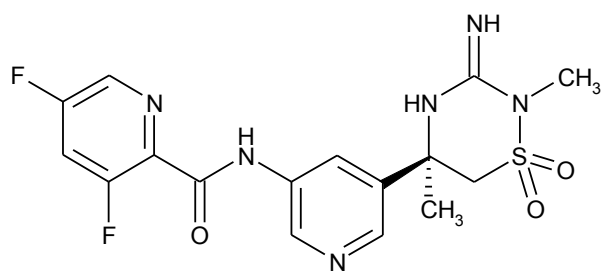


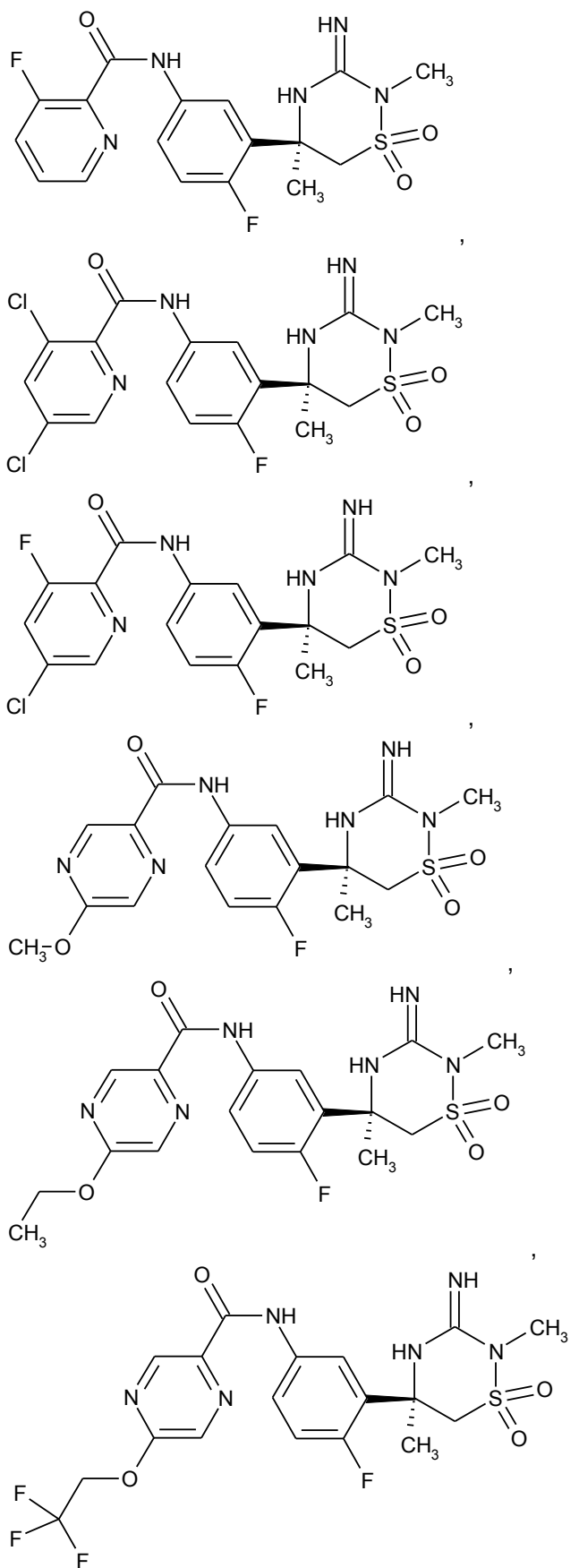


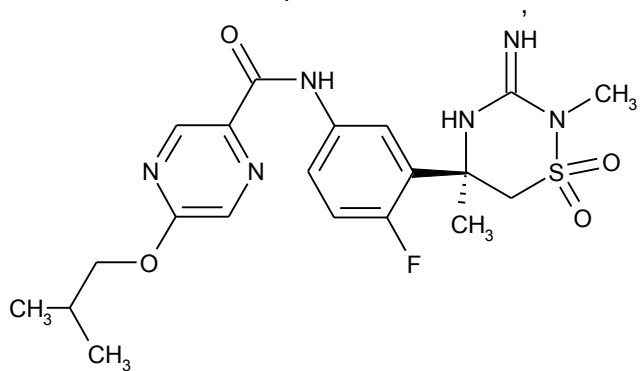
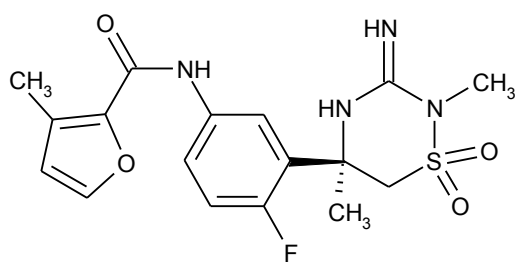
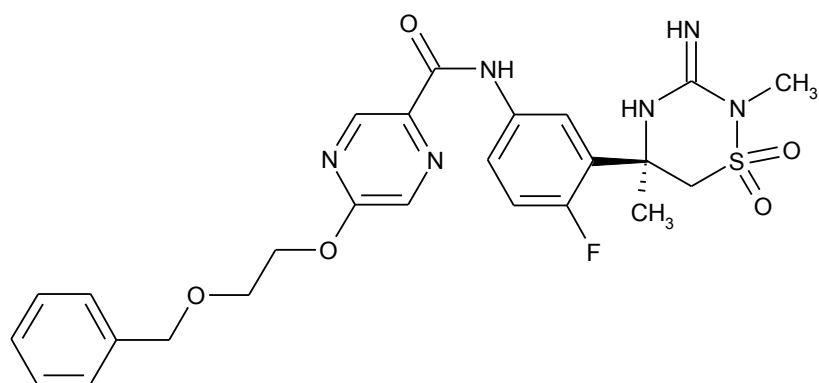
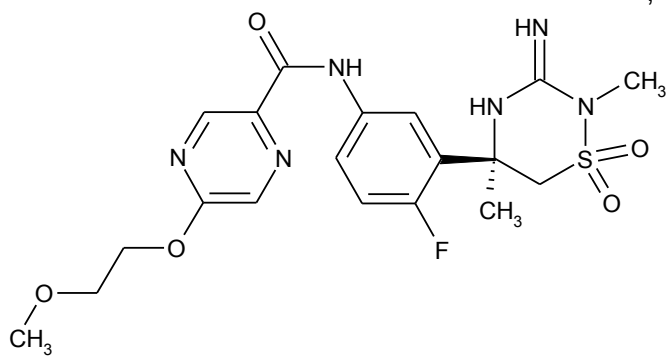
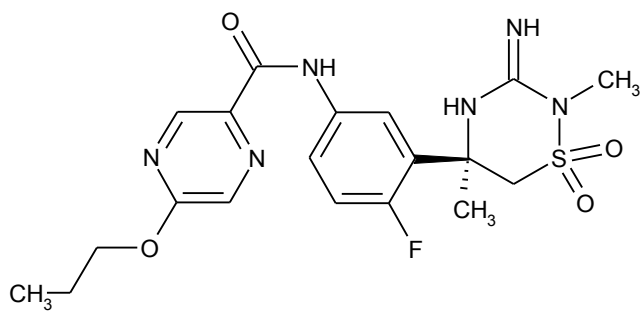


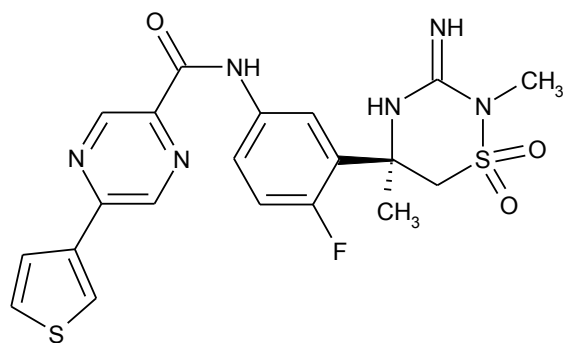
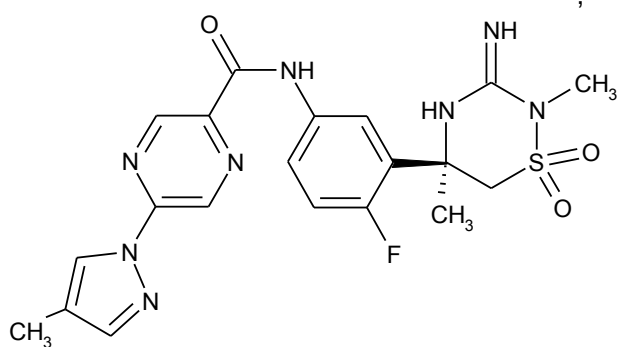
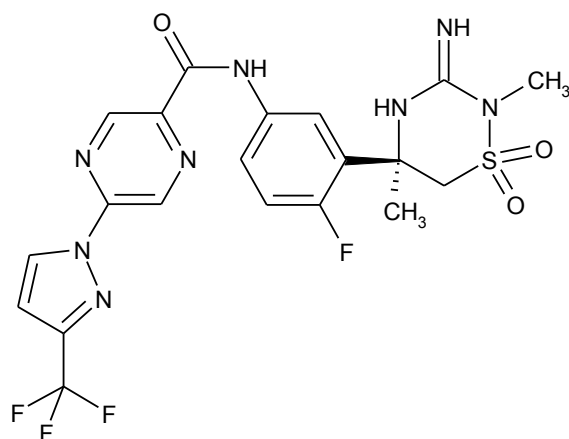
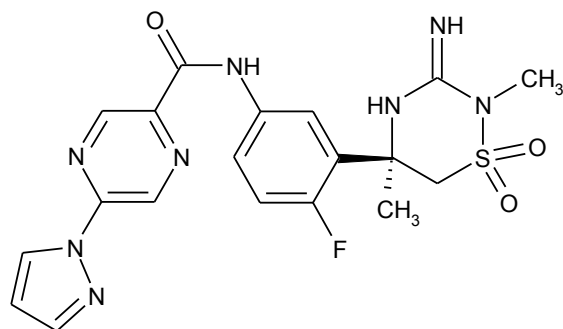
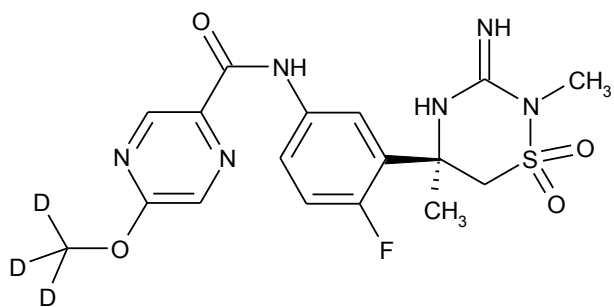


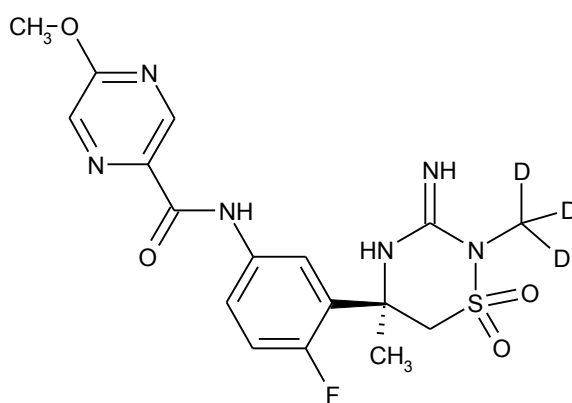
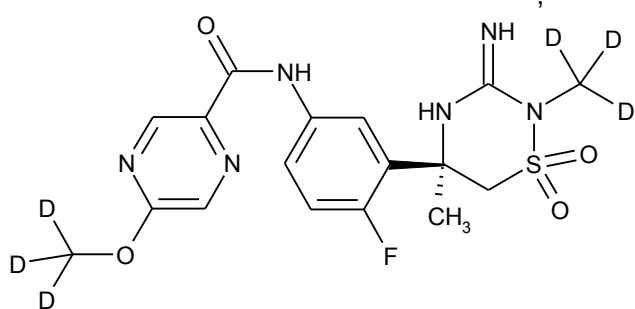
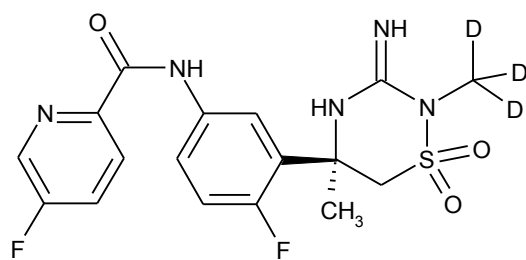
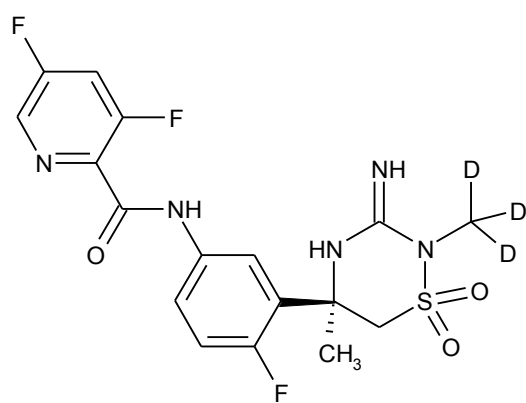
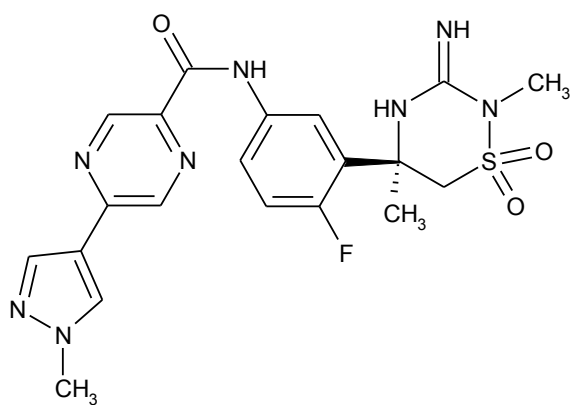


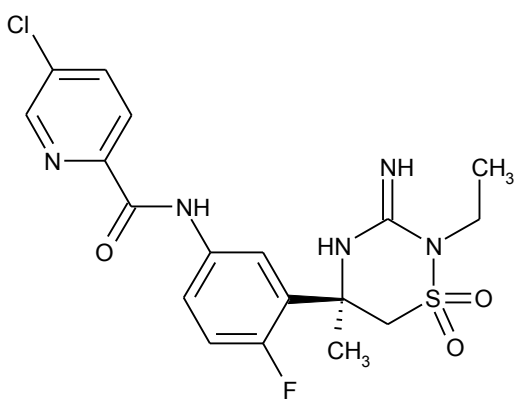
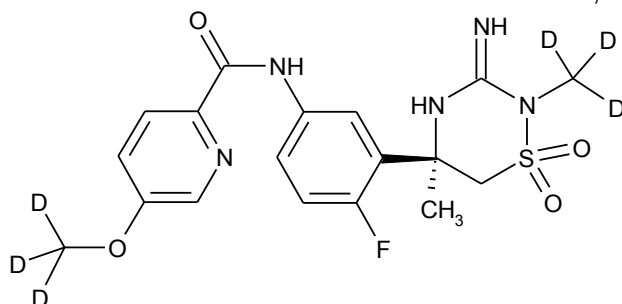
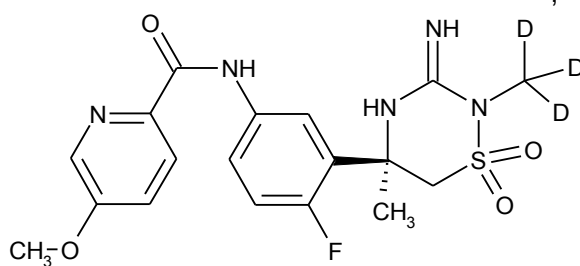
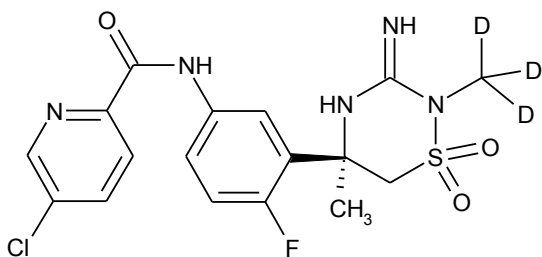
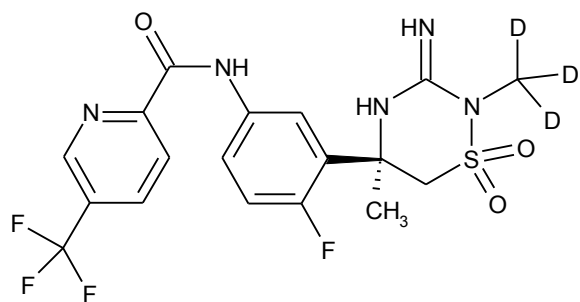


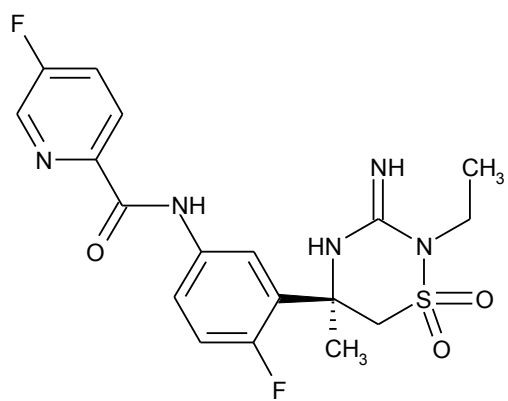




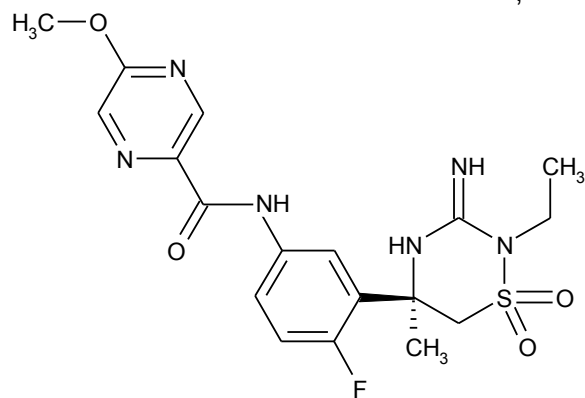




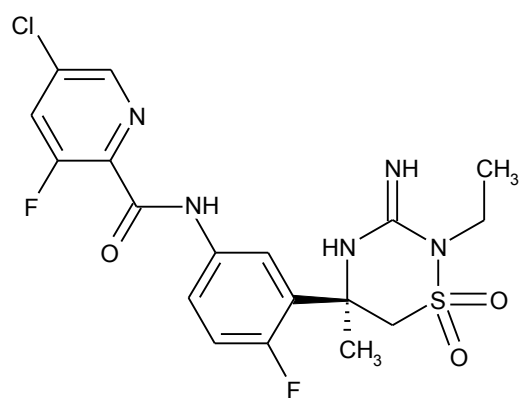




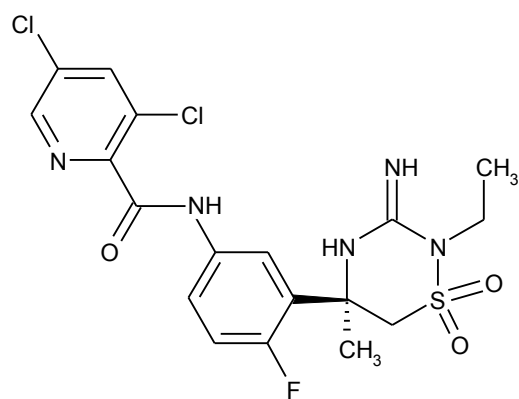
,



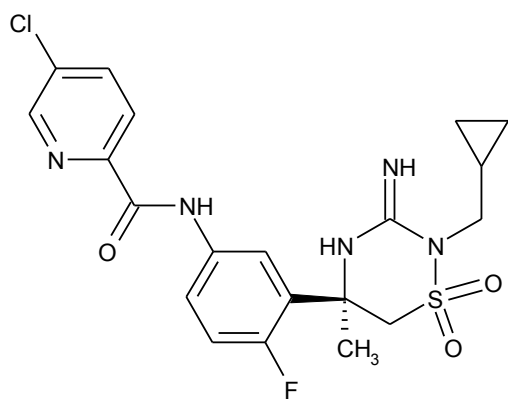
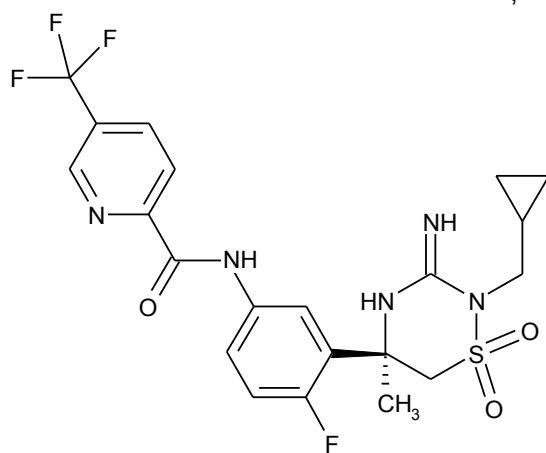
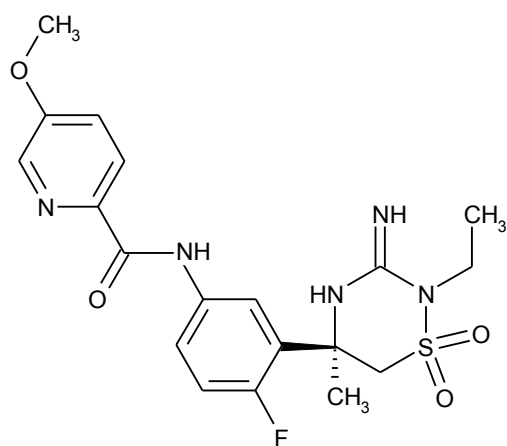
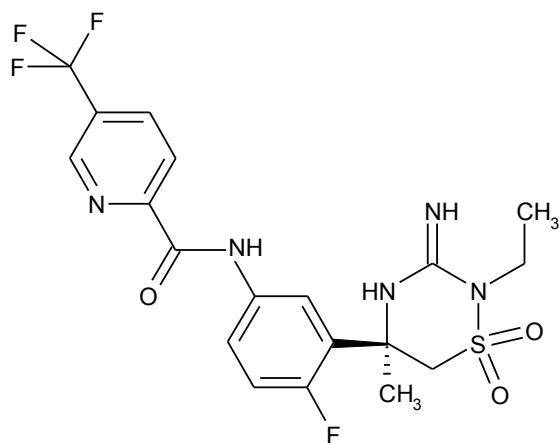
,

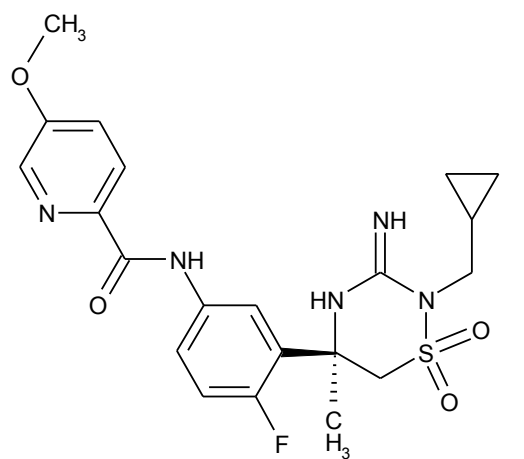


,

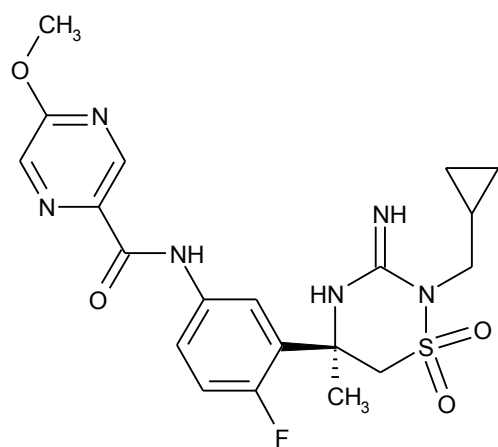


,

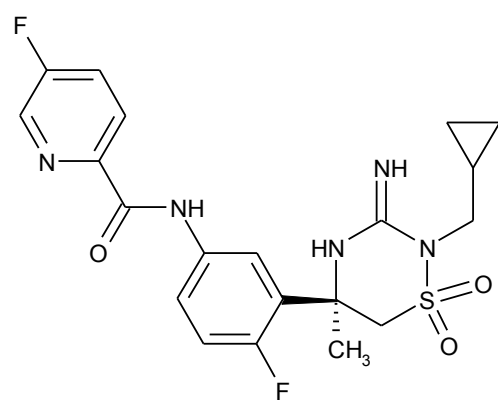




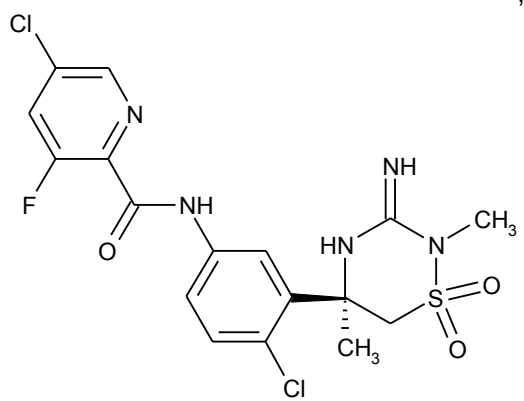
,



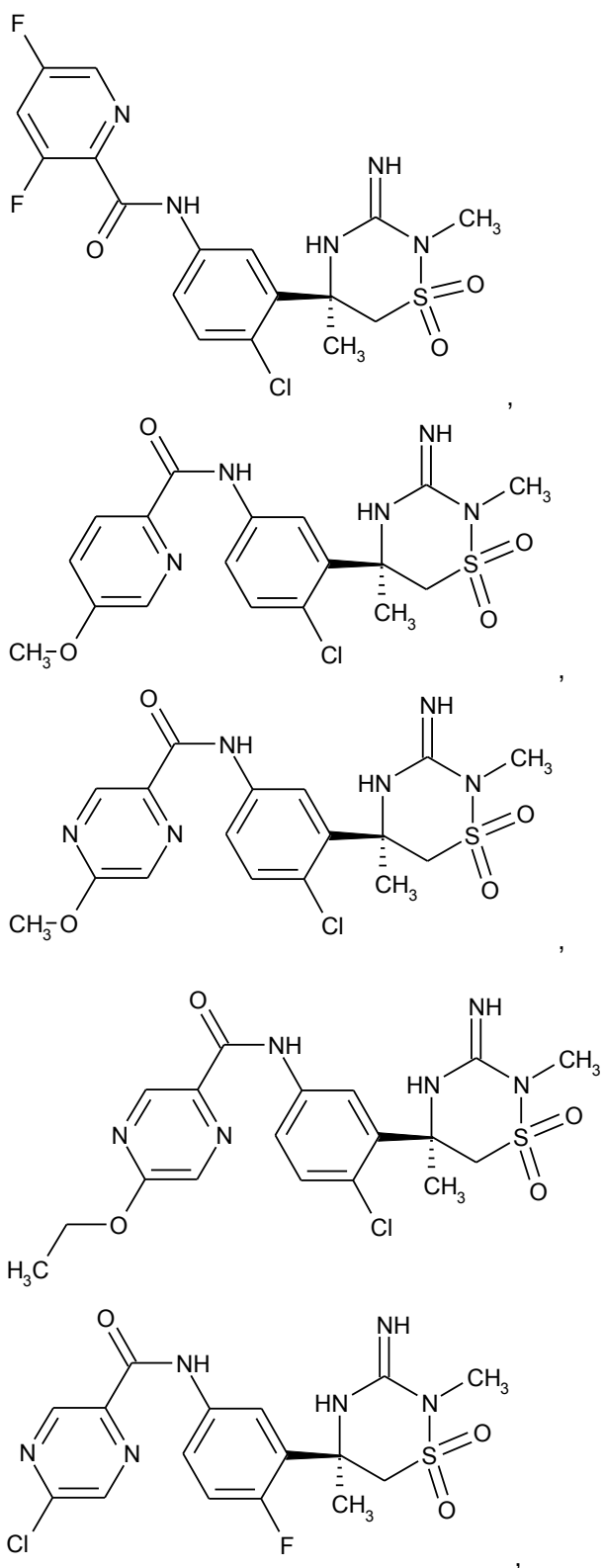
,

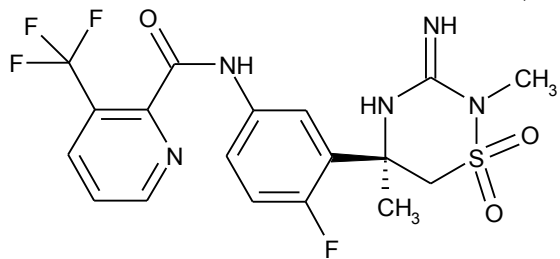
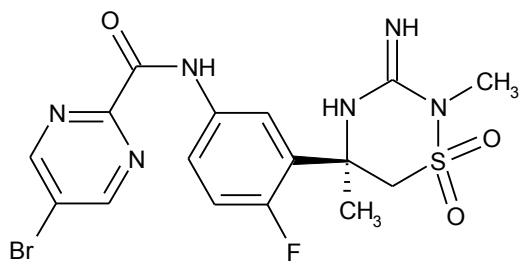
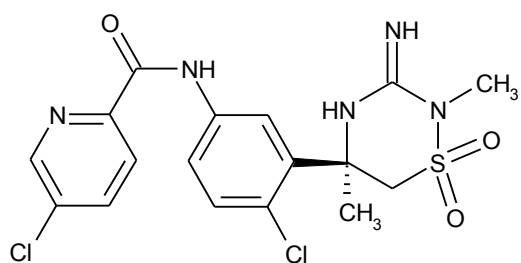
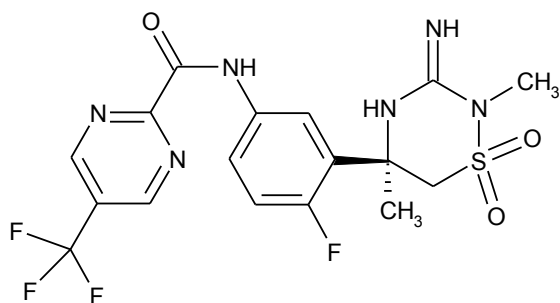
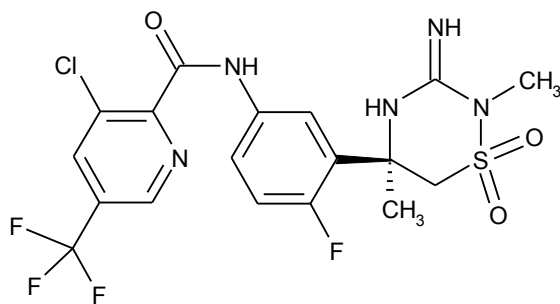
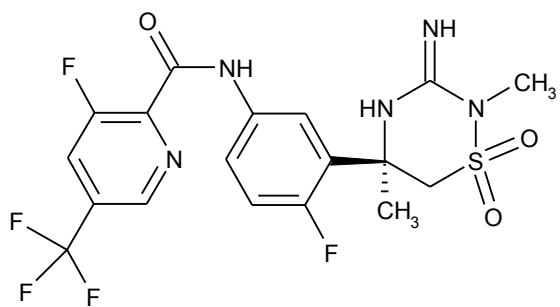


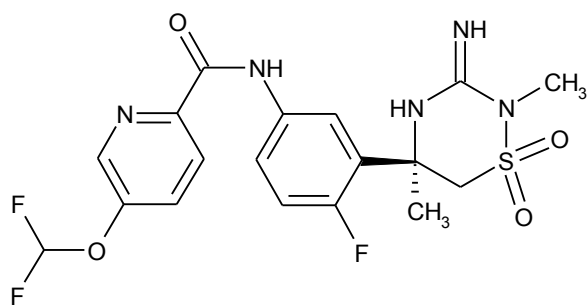
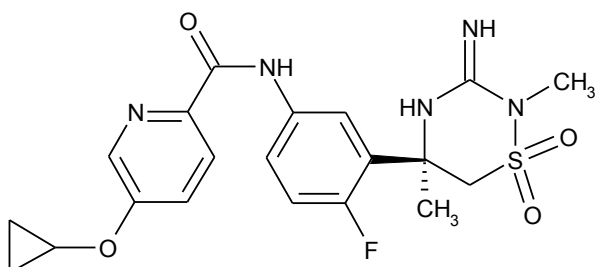
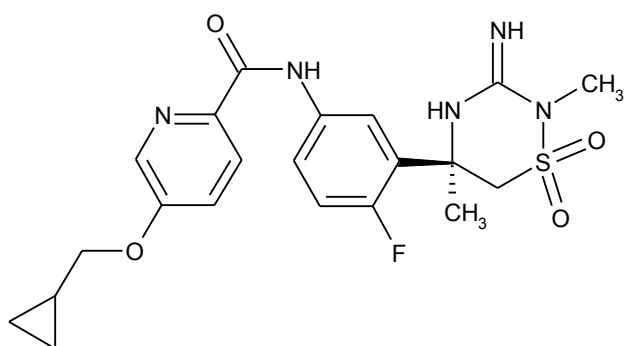
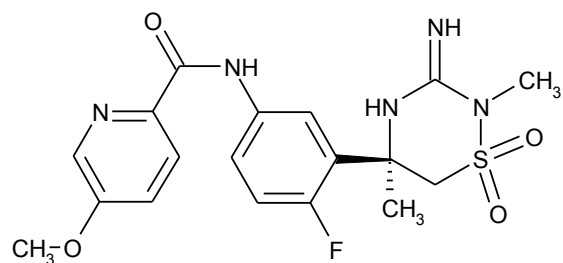
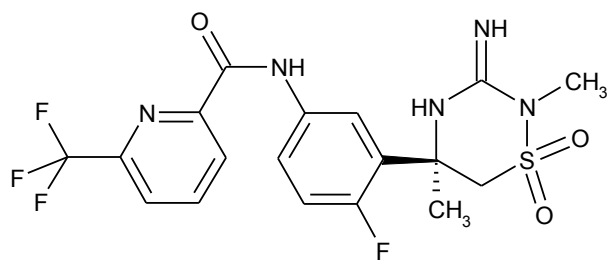
,

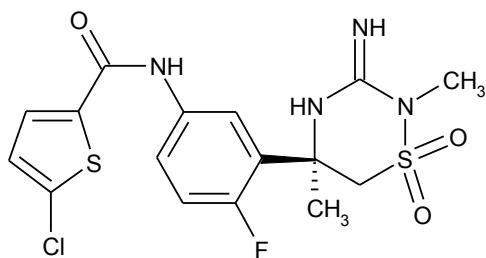
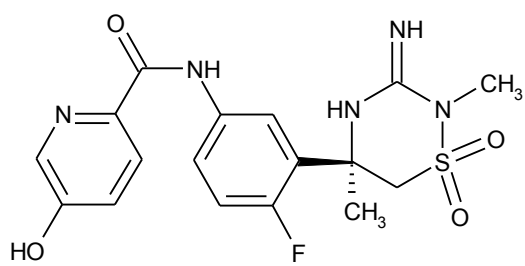
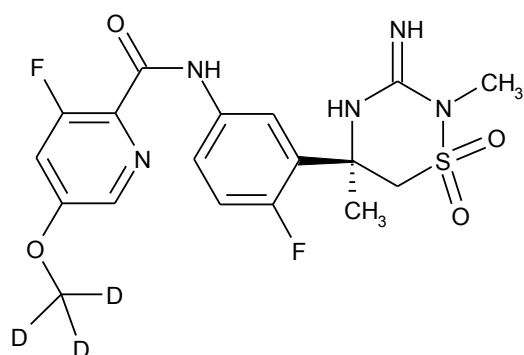
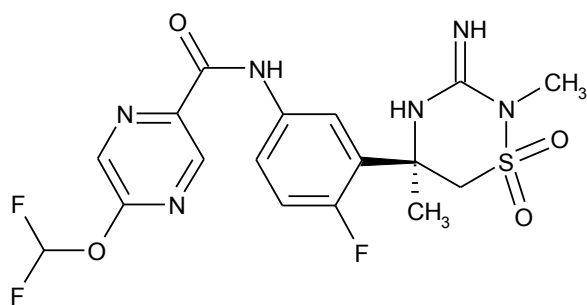
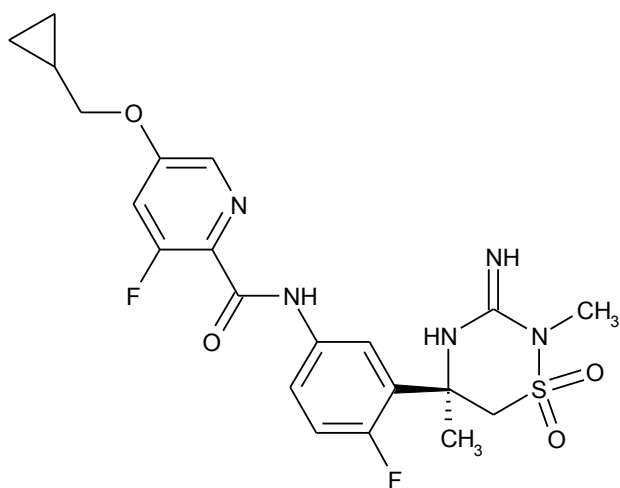


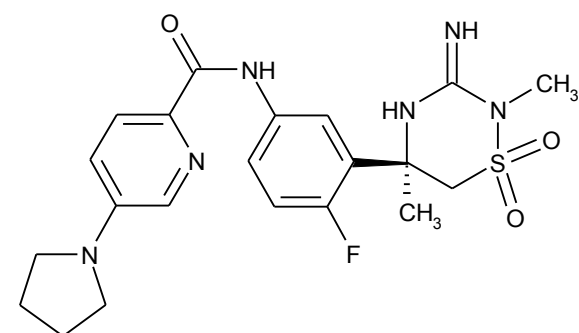
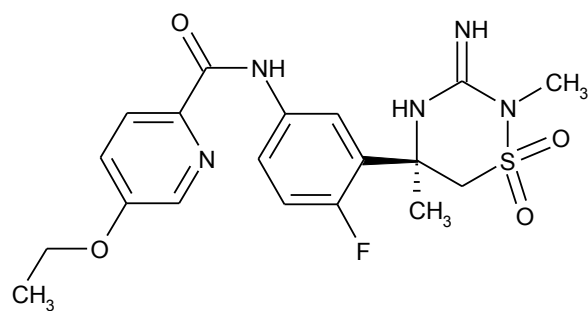
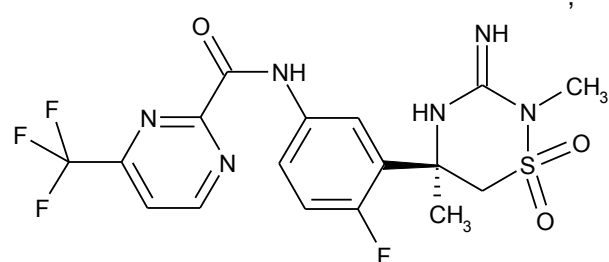
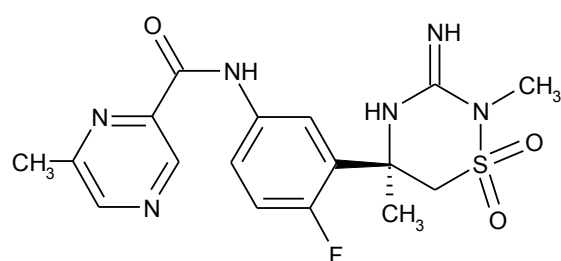
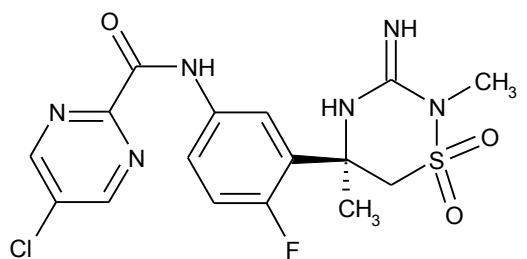
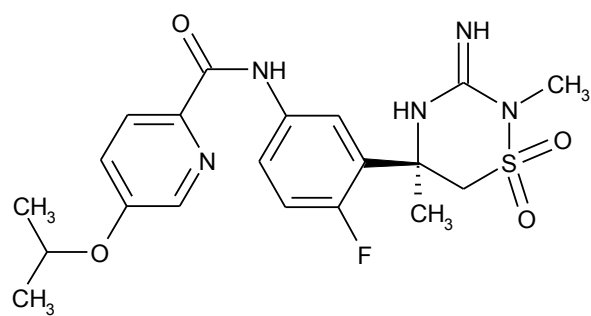
,

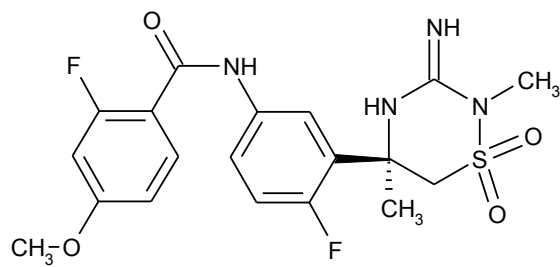
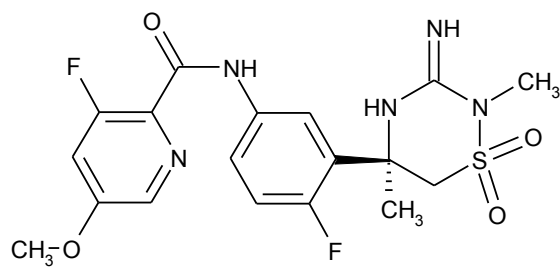
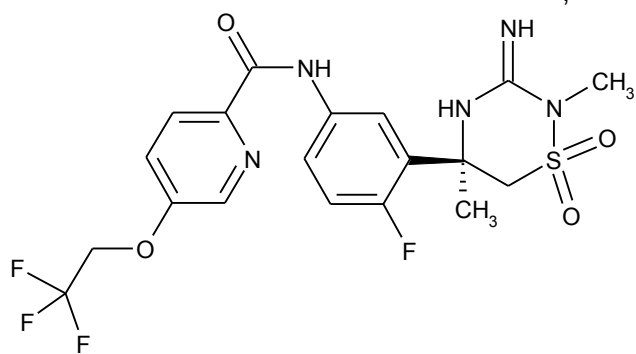
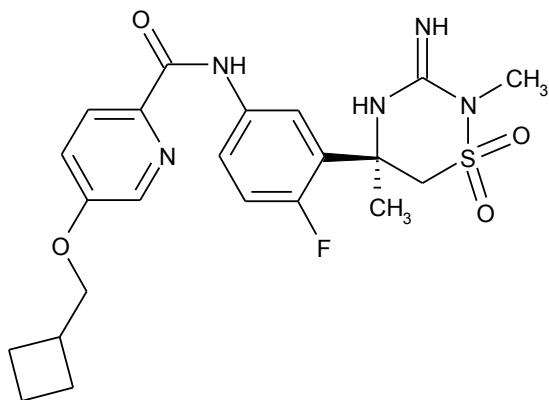
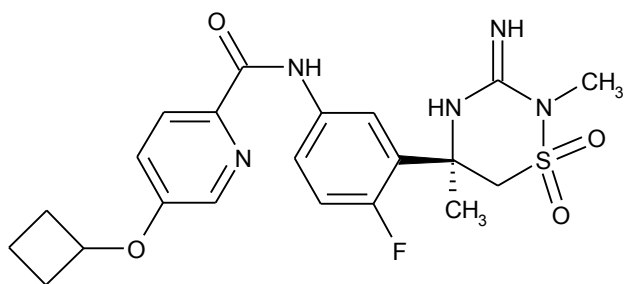


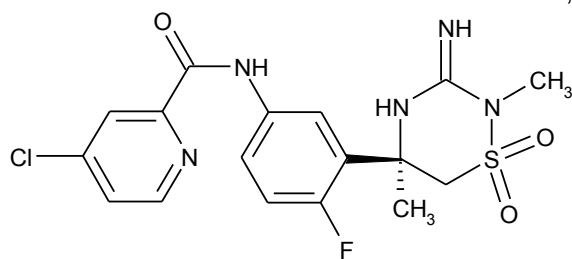
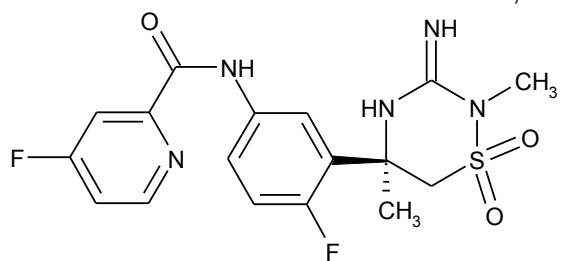
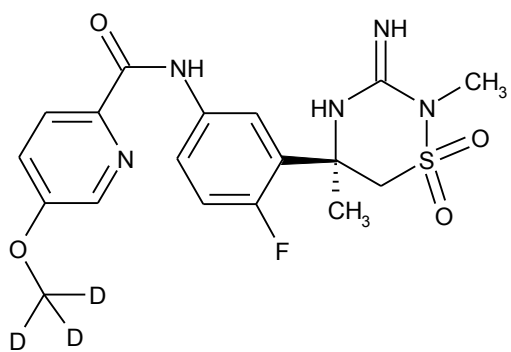
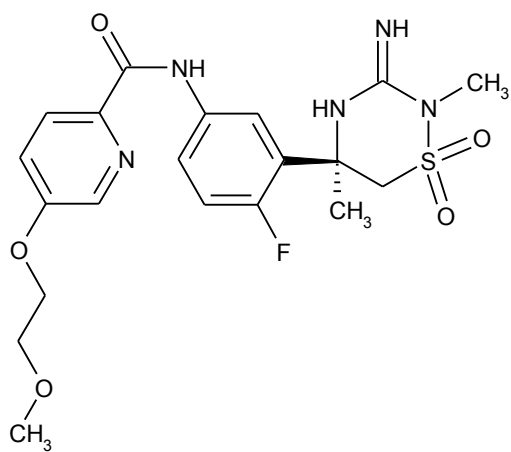
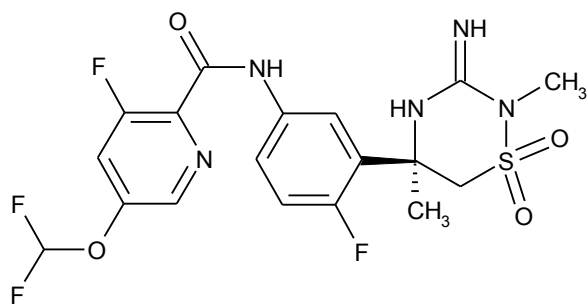


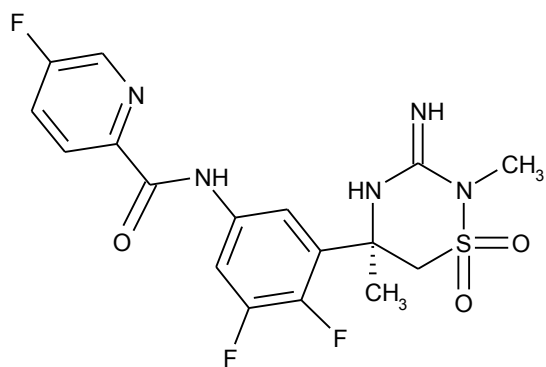
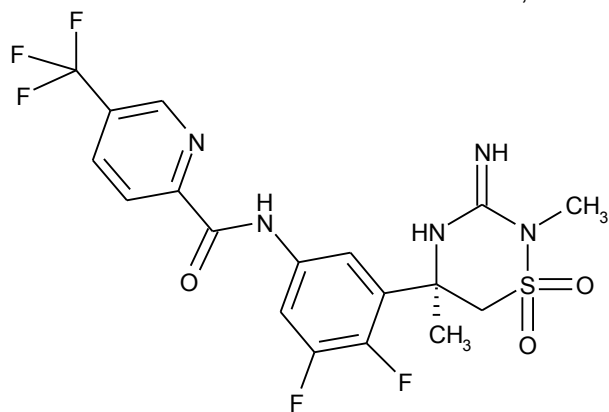
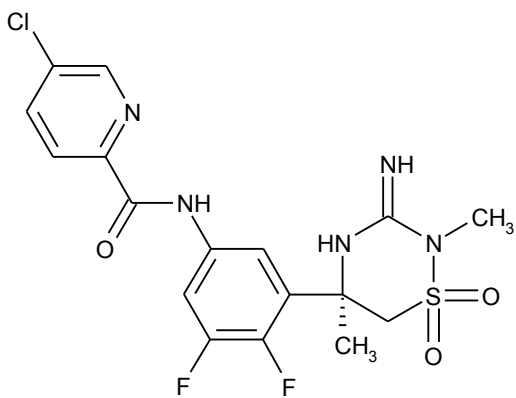
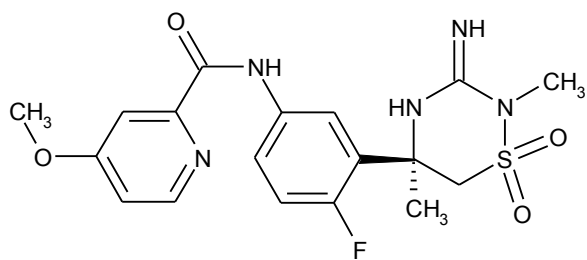


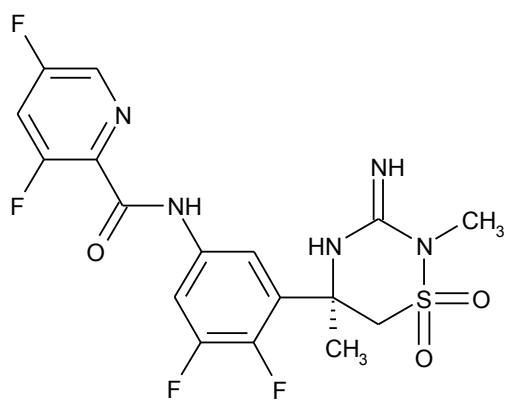




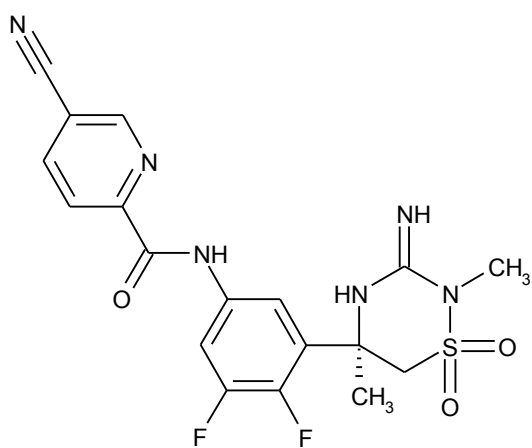




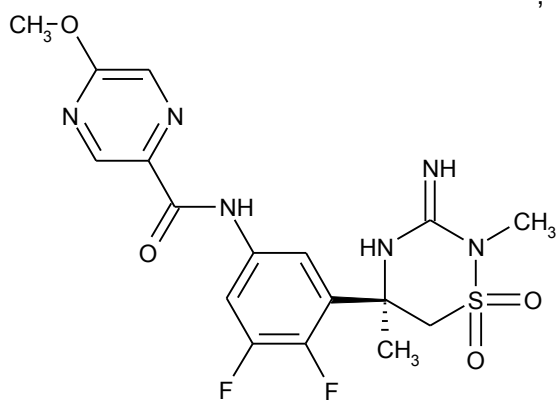




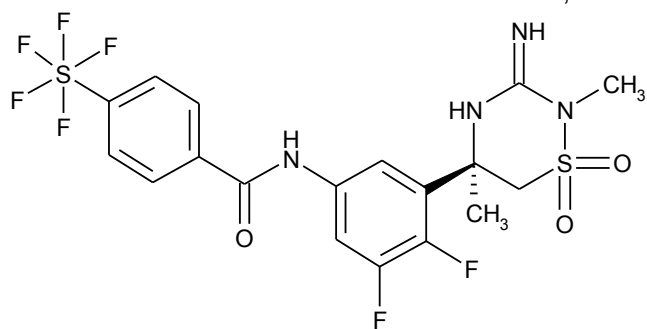
,



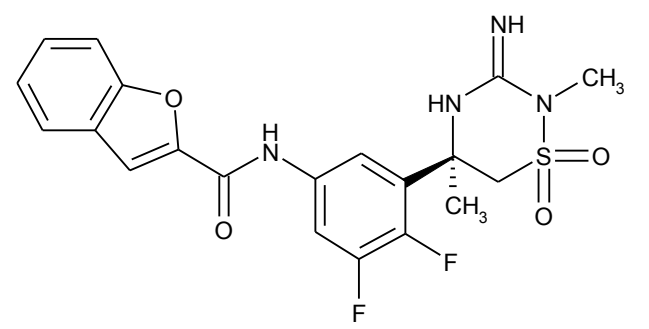
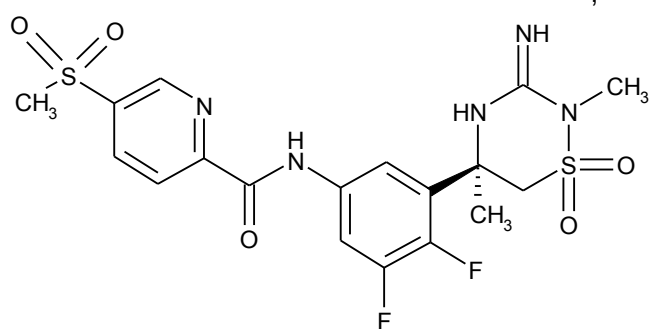
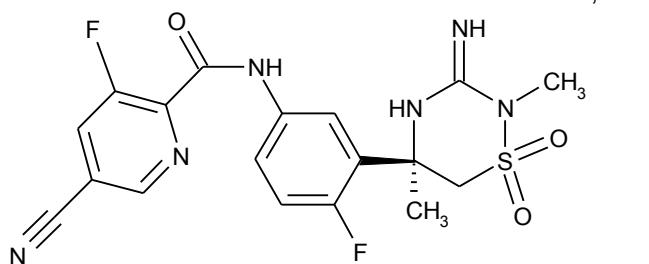
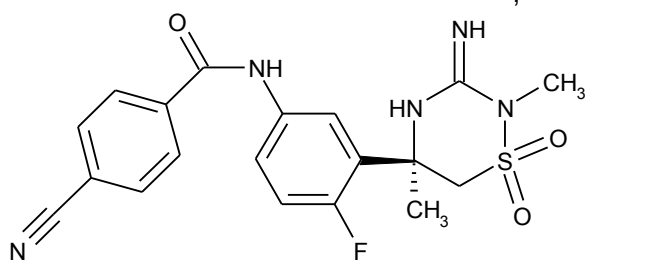
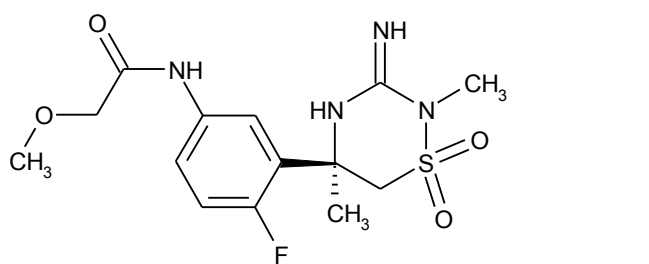
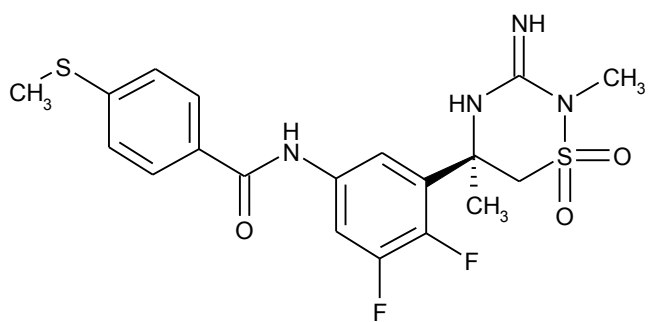
,

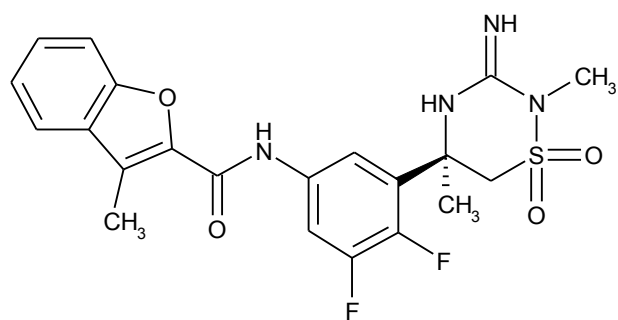


,

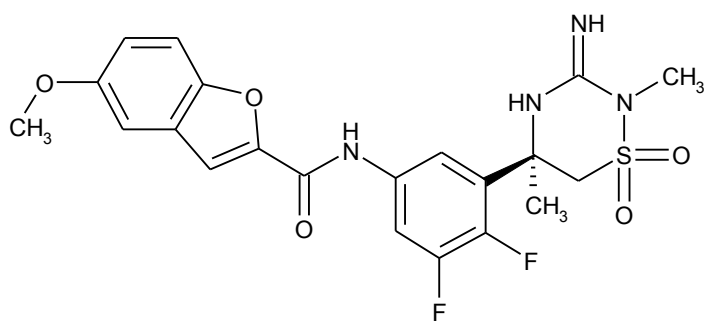


,

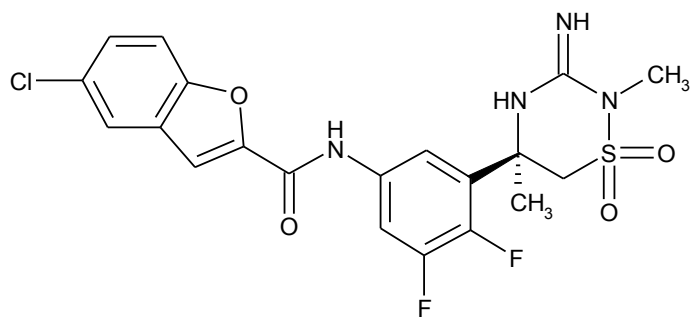




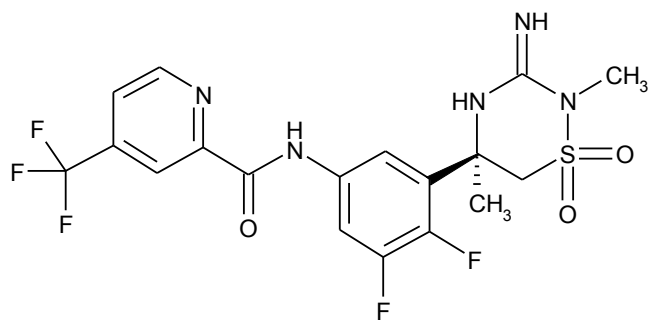
,



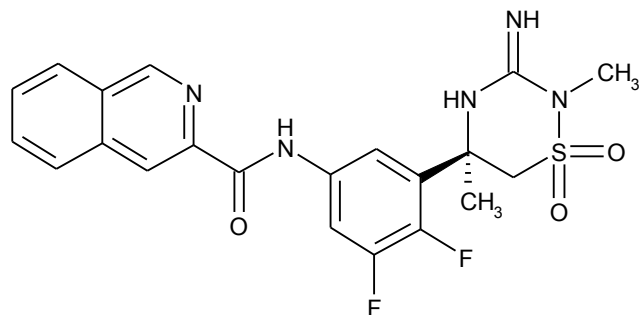
,



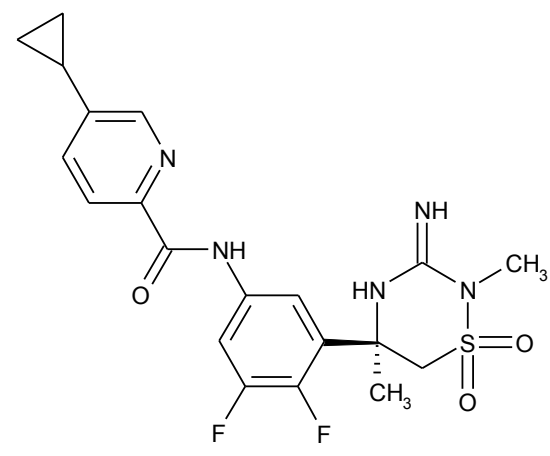
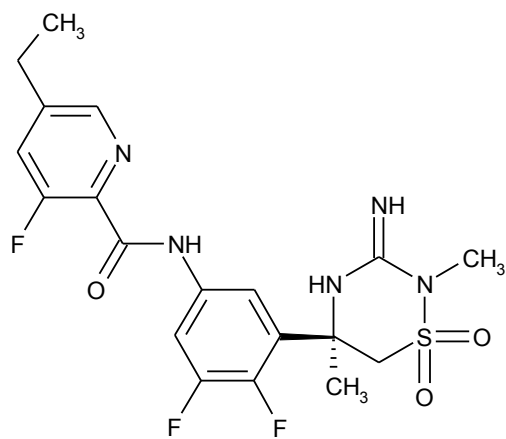
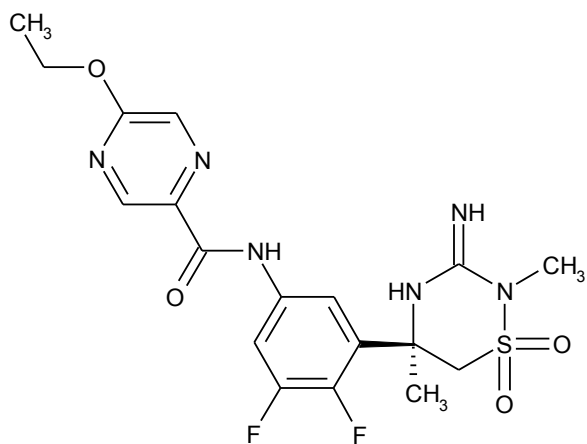
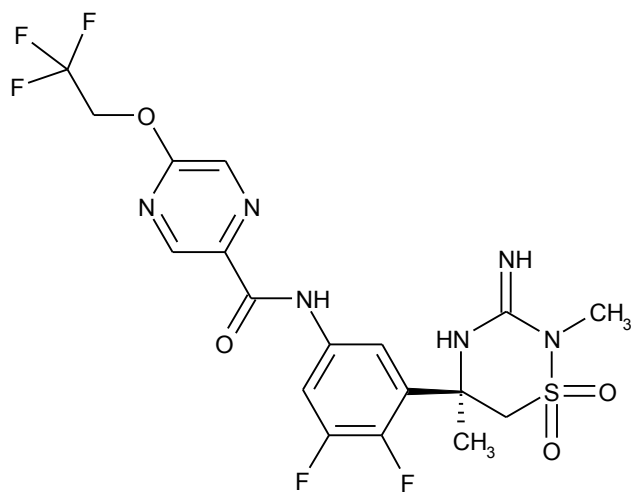
,

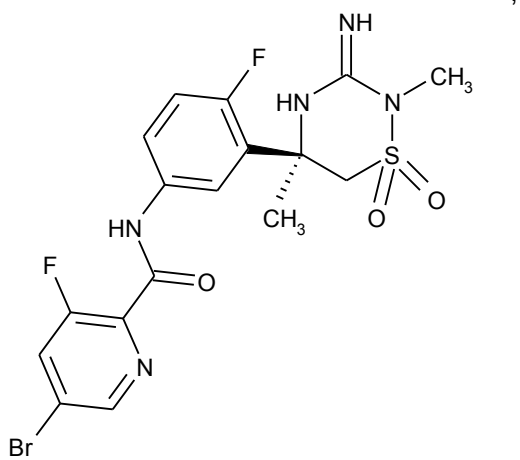
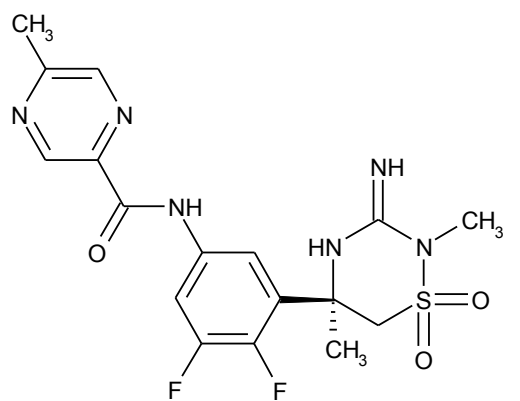
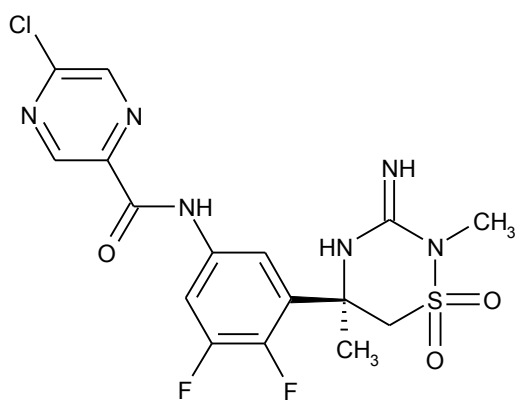
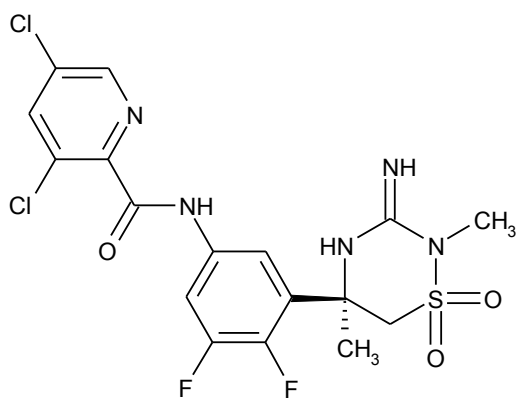


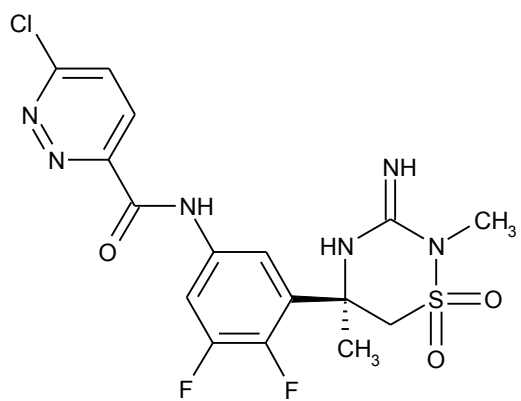
,



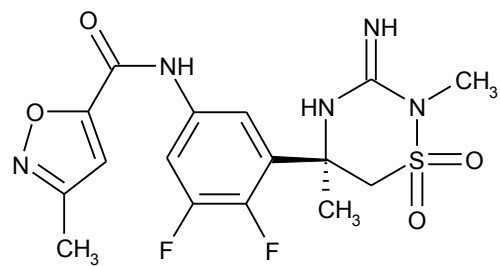
,



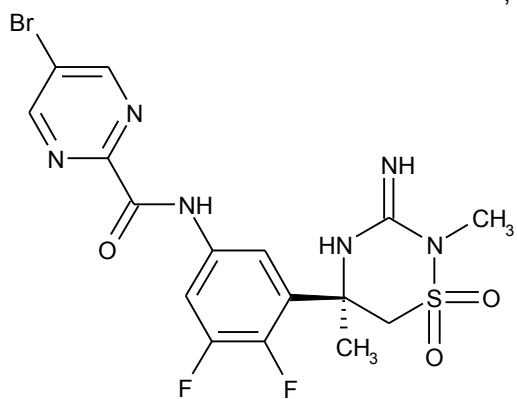




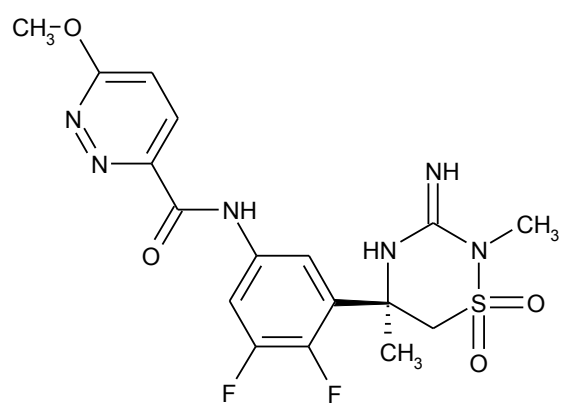
,



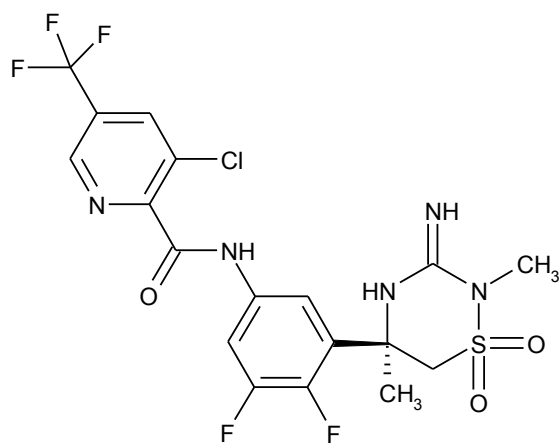
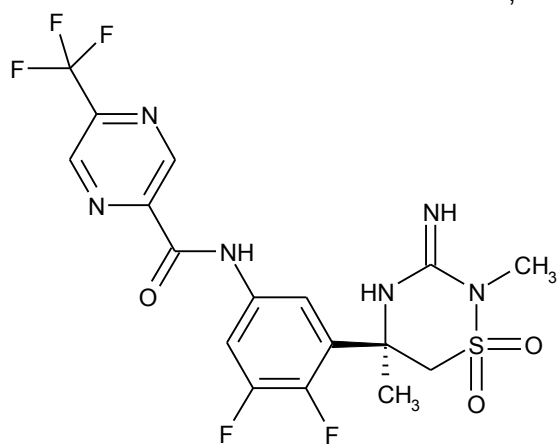
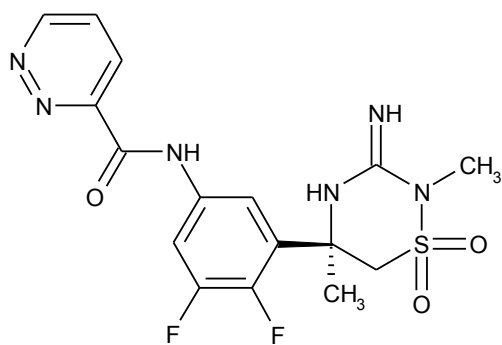
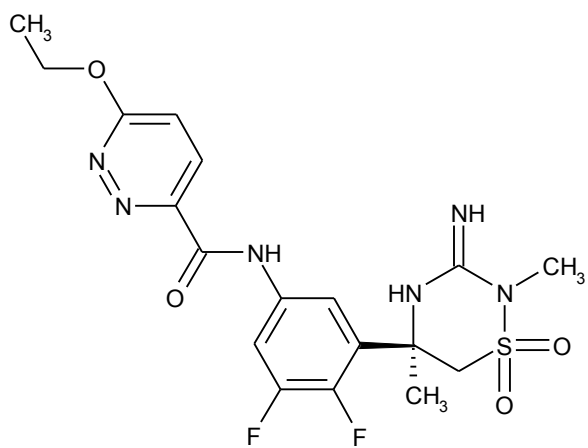
,

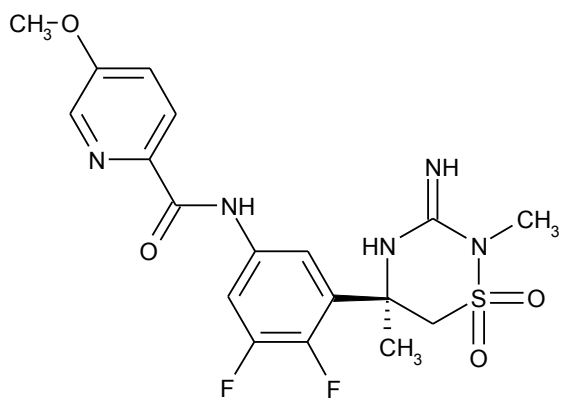


,

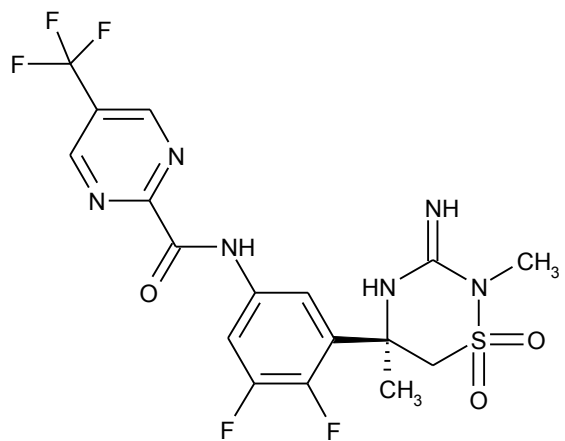


,

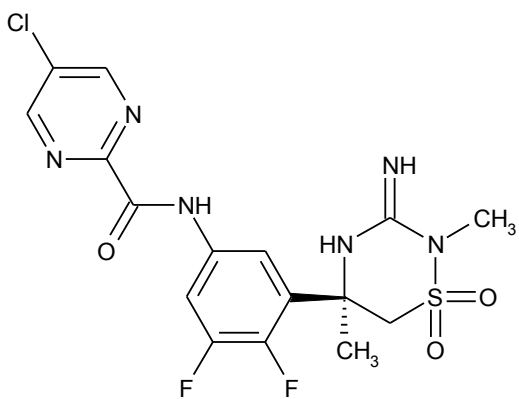




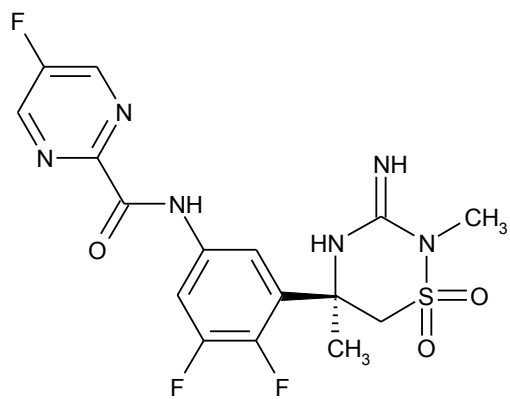
,



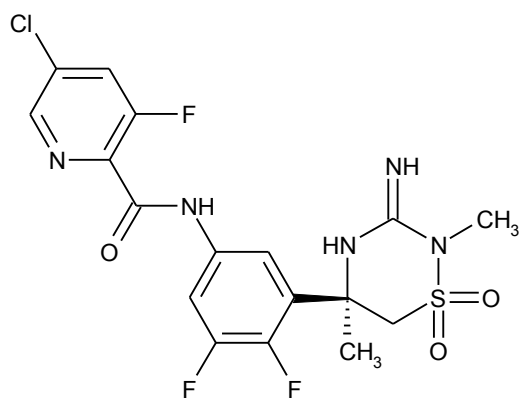
,



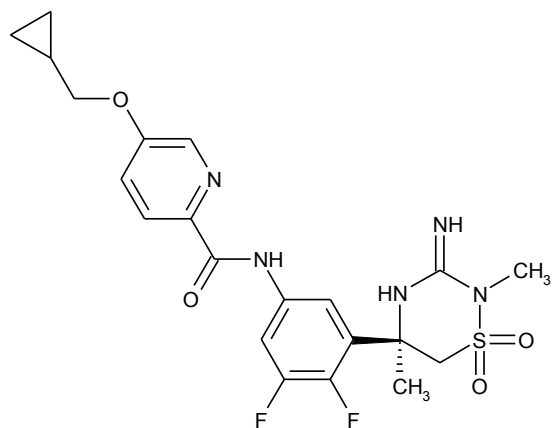
,



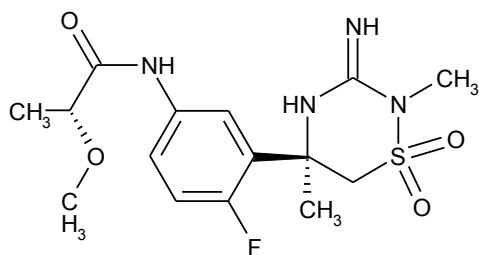
,



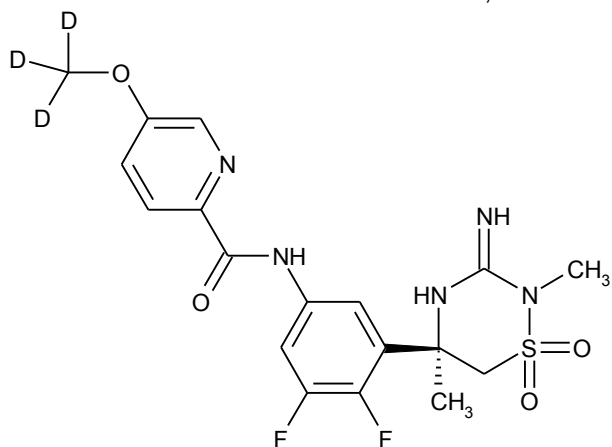
,



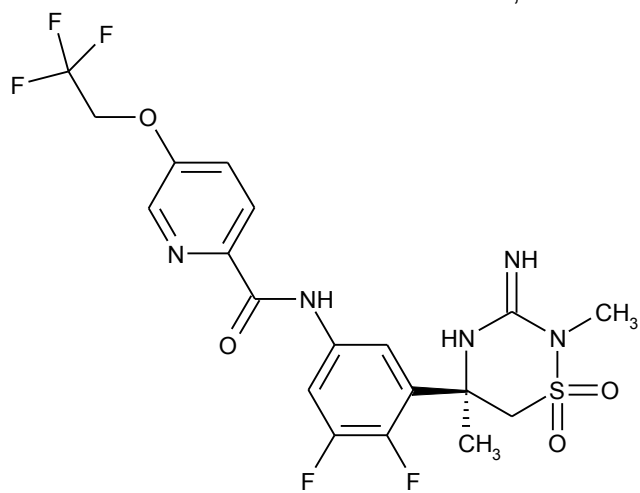
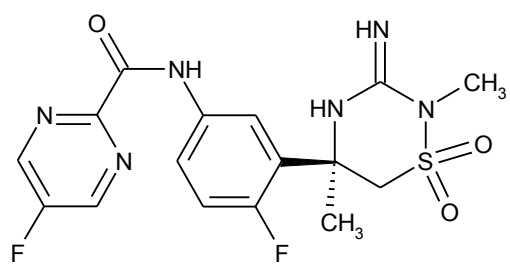
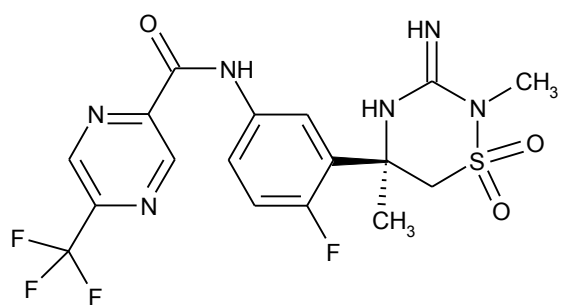
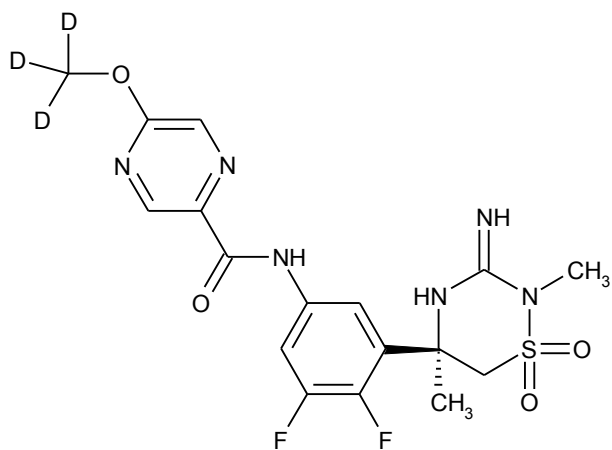
,

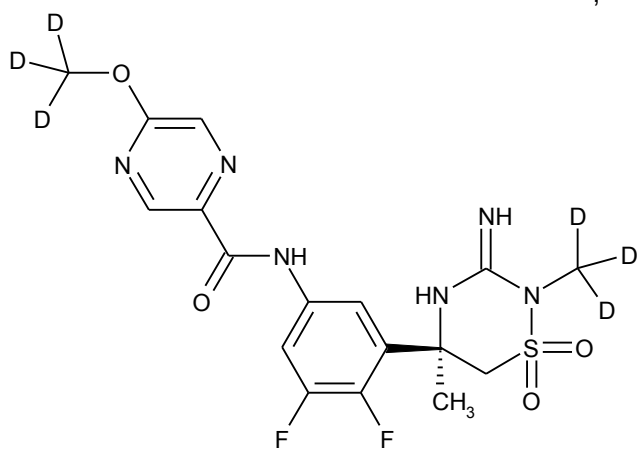
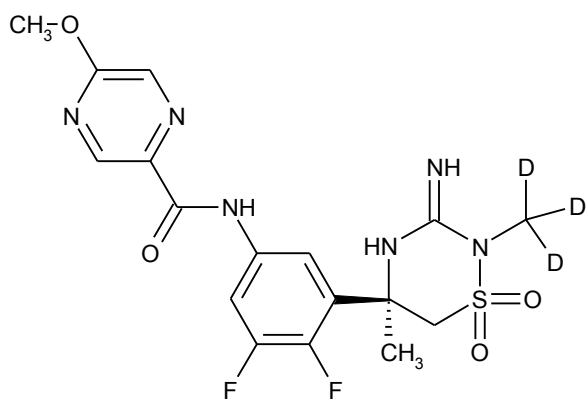
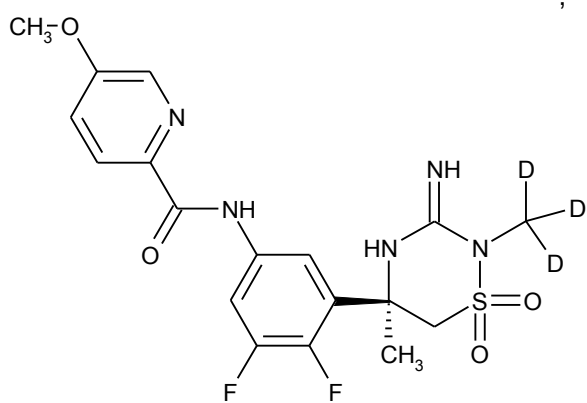
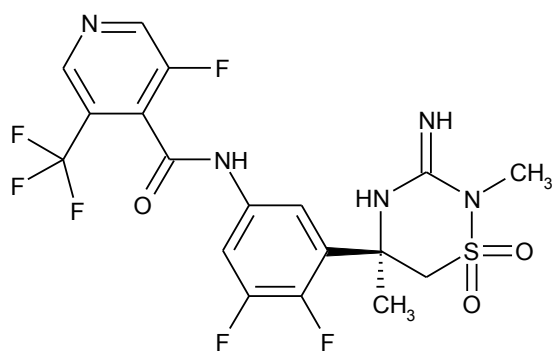


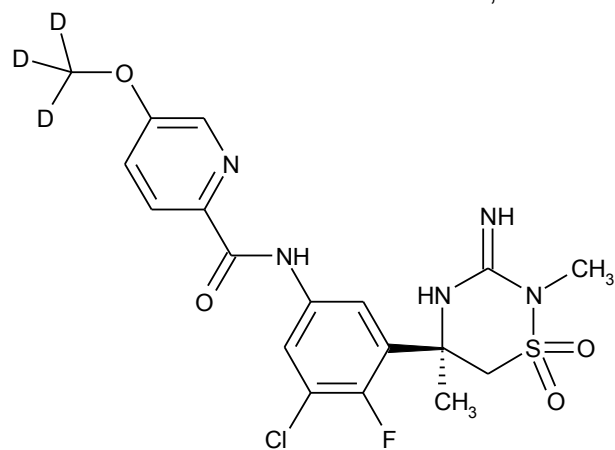
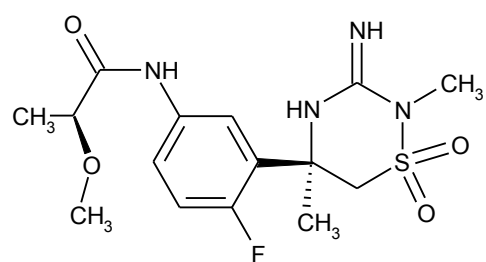
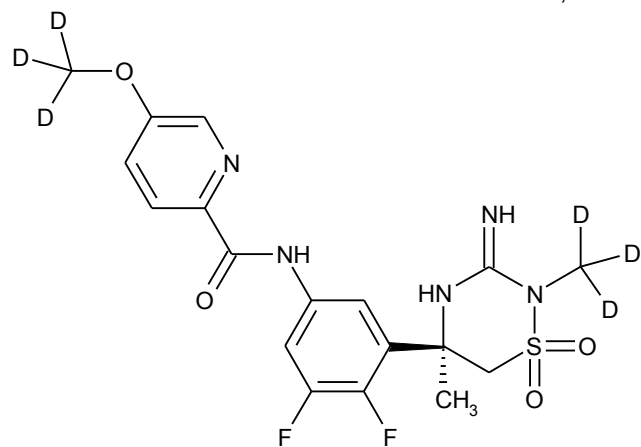
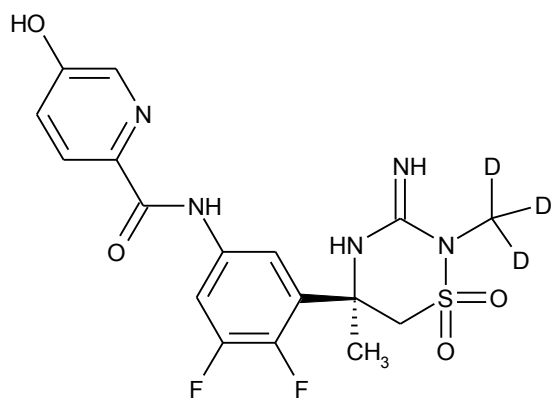
,

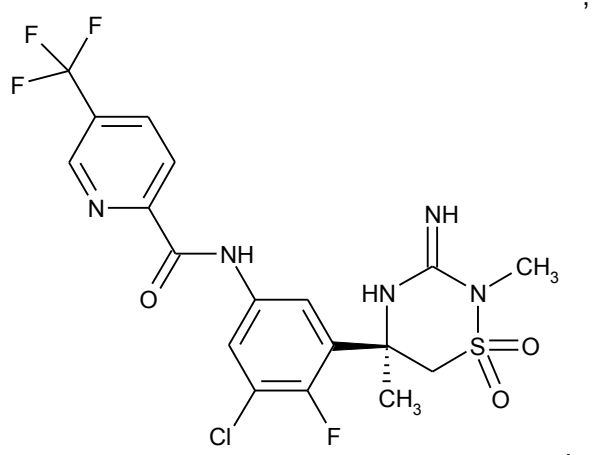
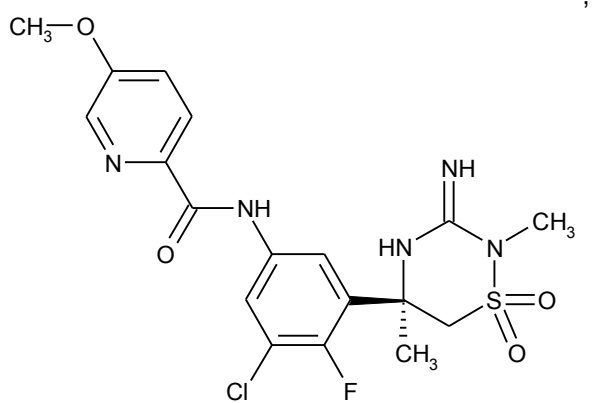
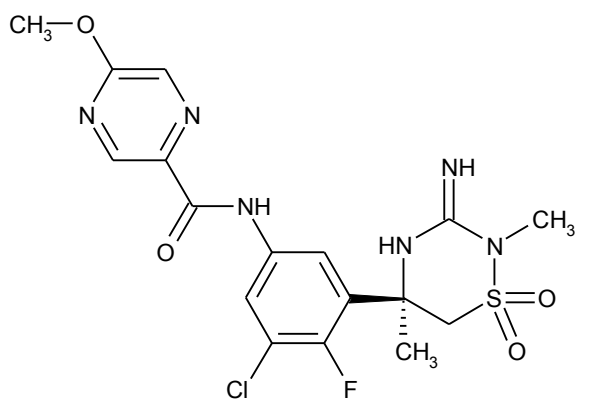
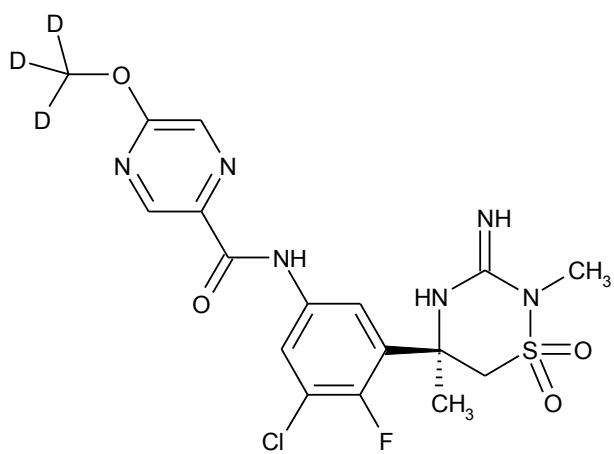


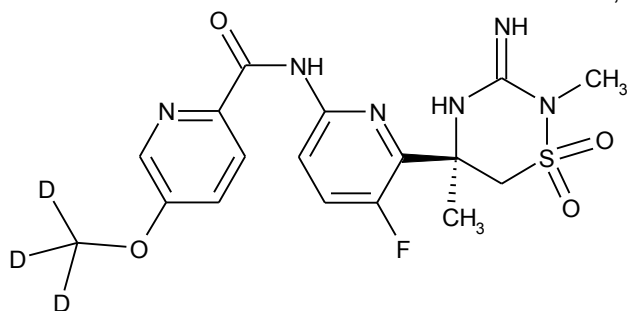
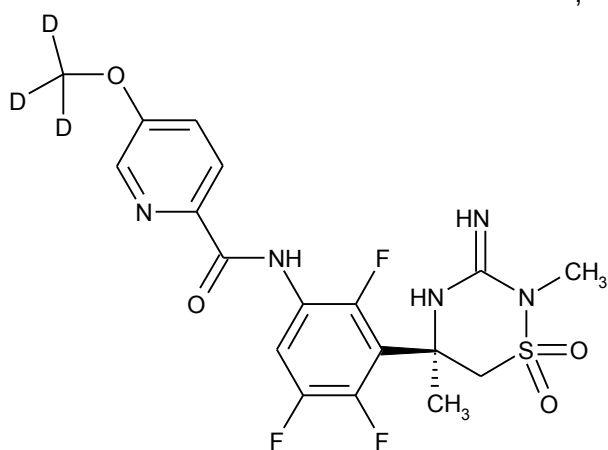
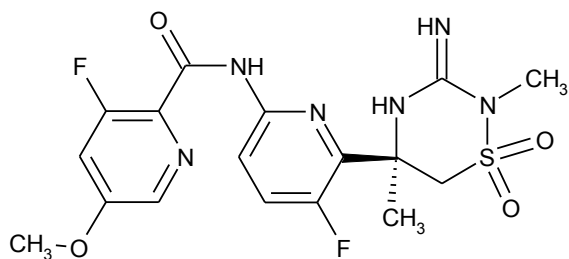
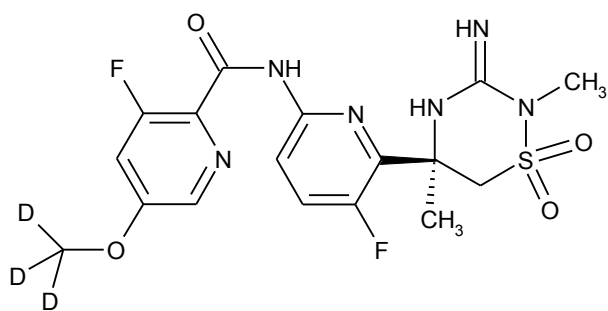
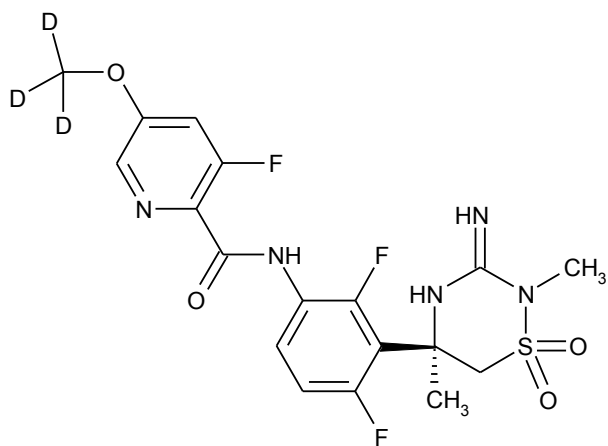
,

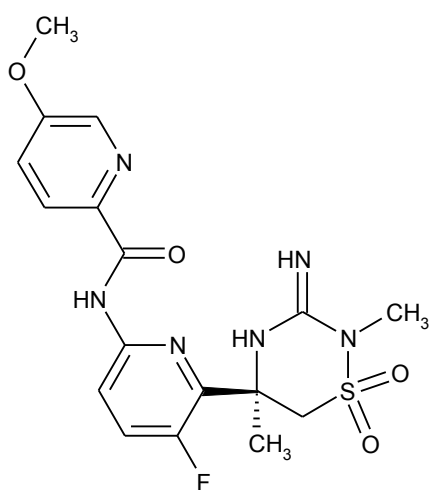
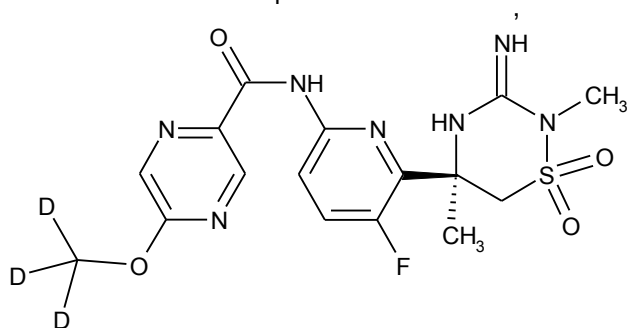
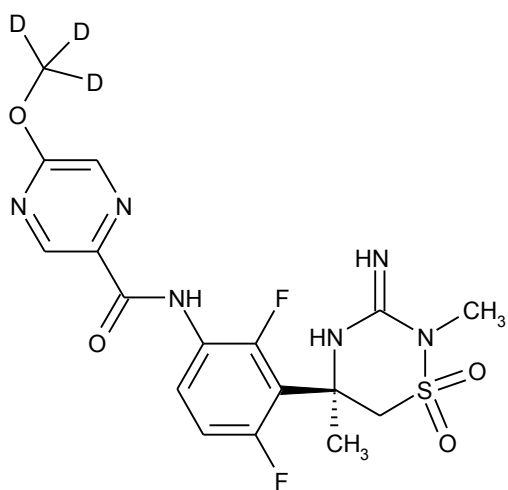
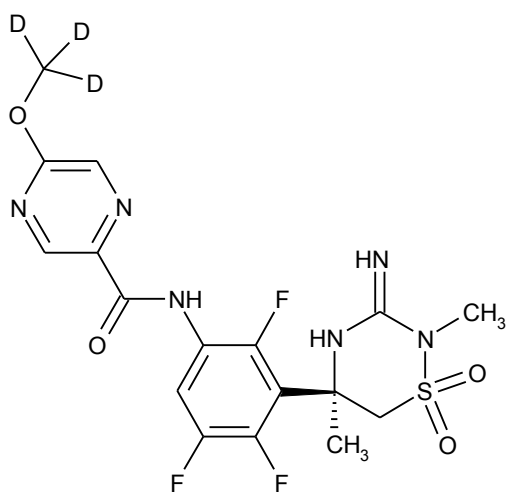


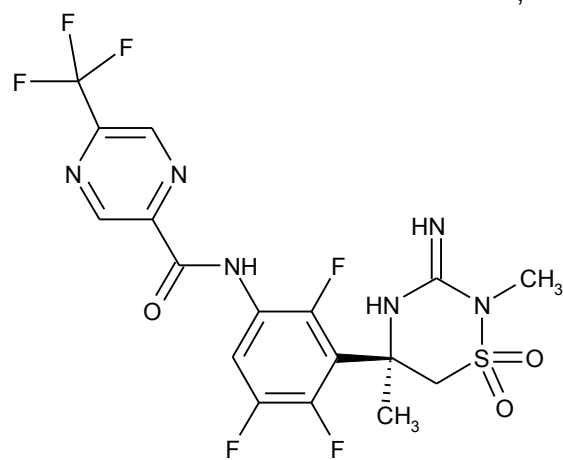
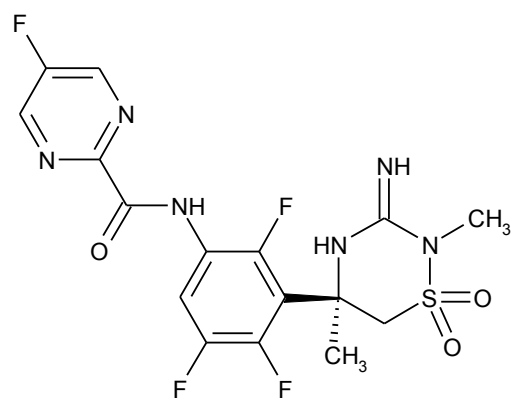
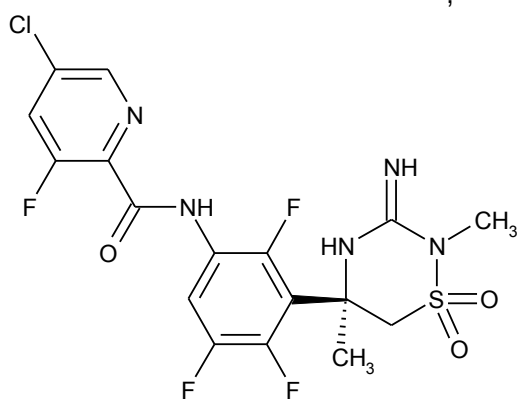
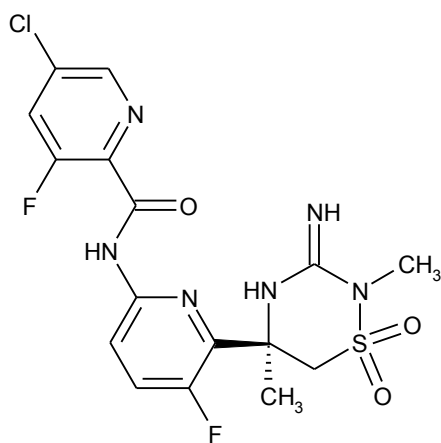


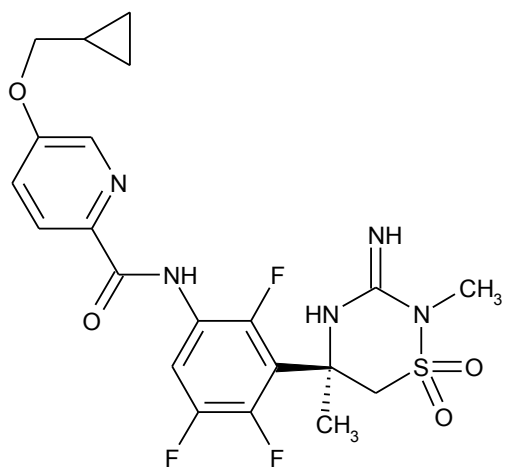
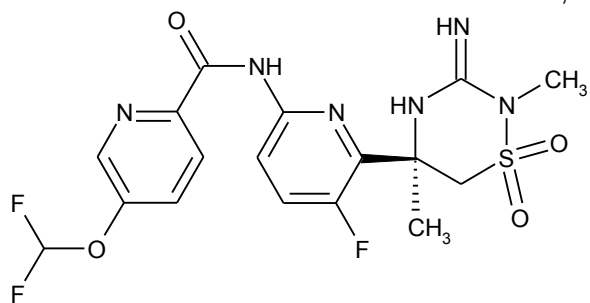
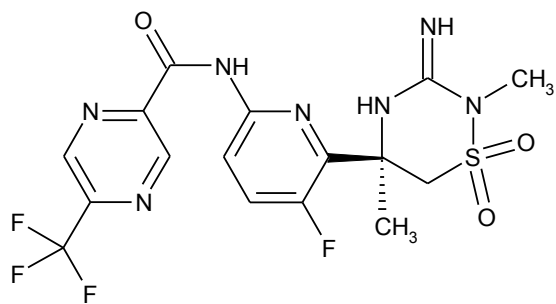
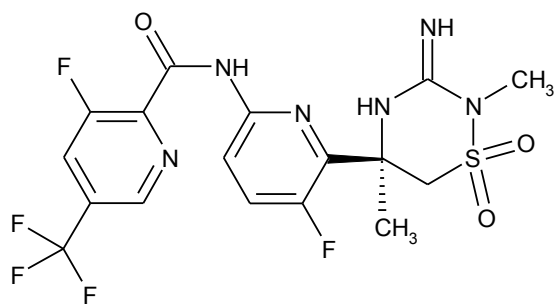
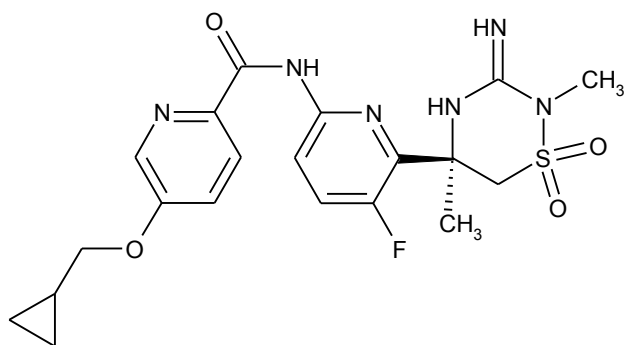


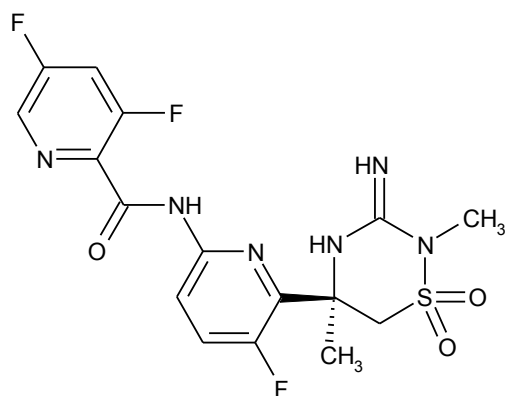
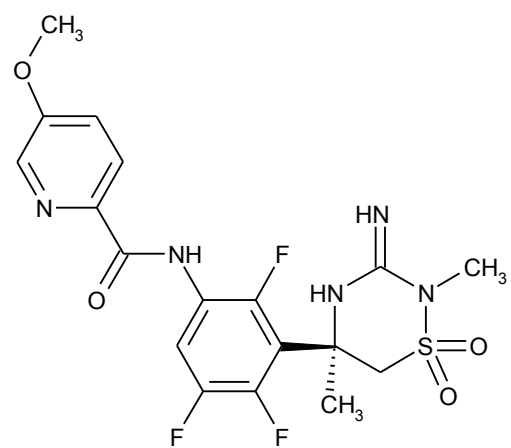
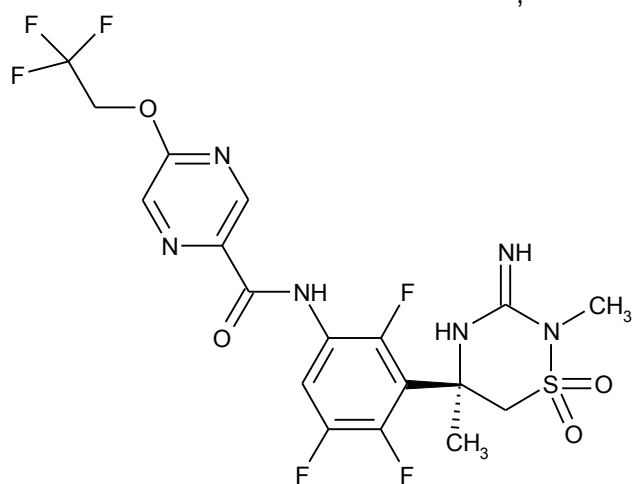
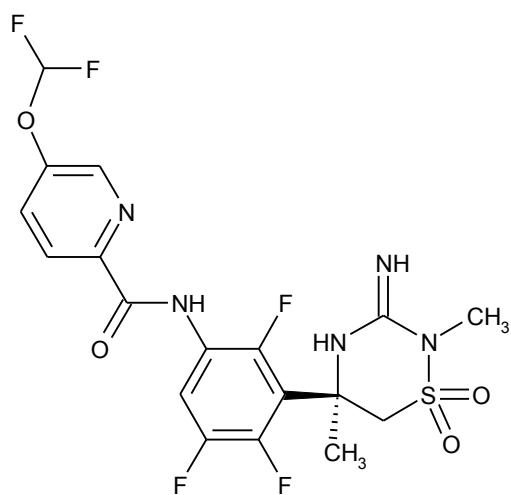


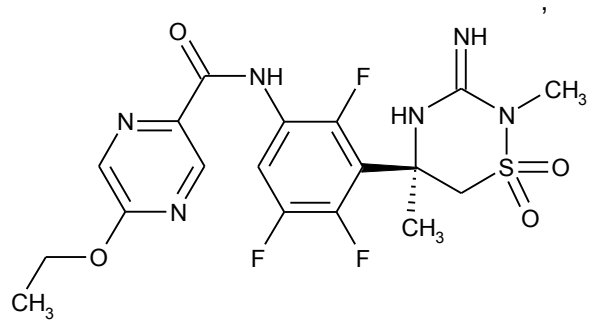
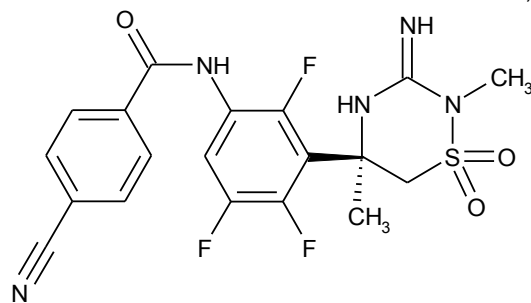
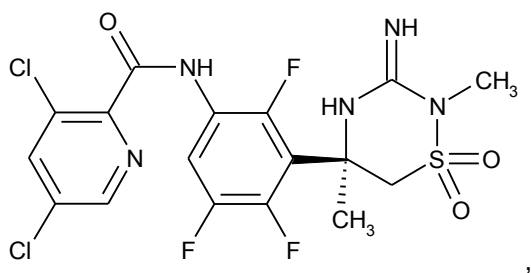
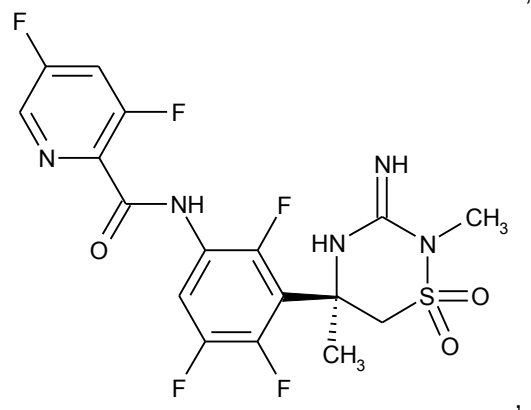
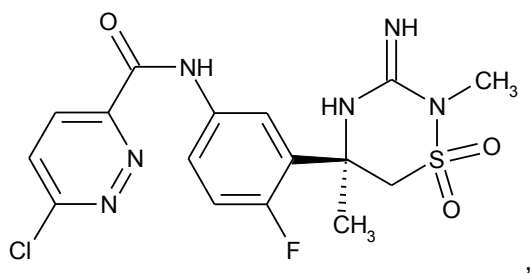


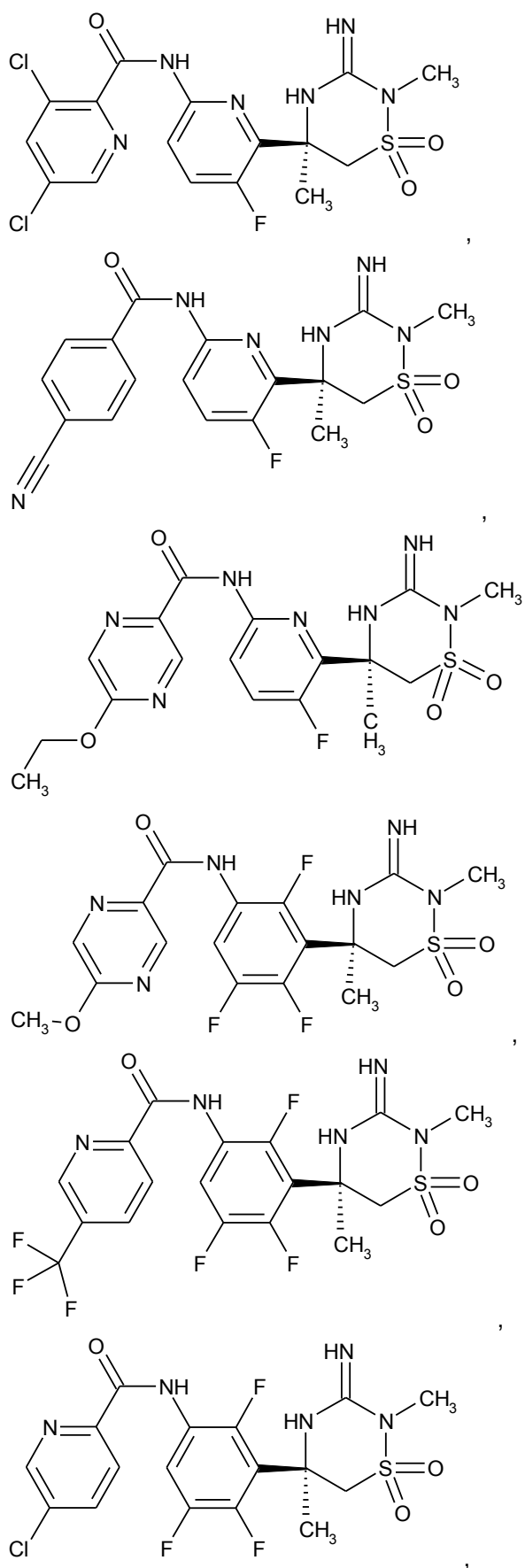


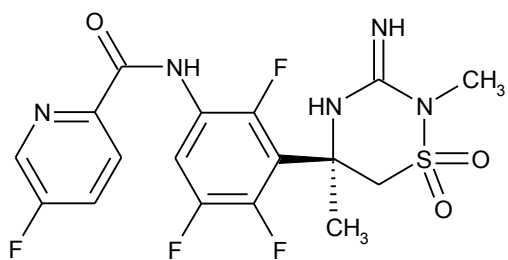




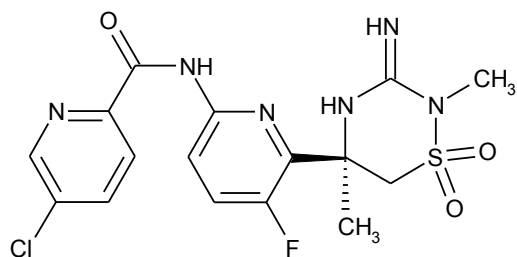




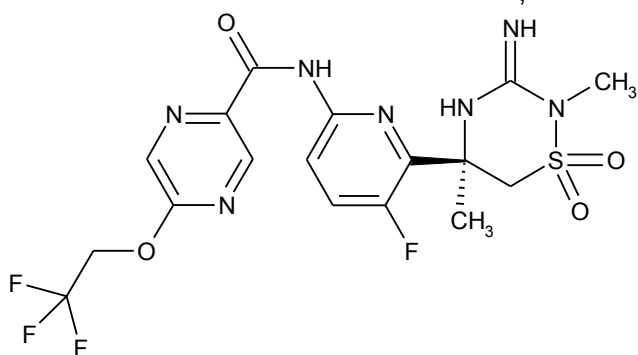




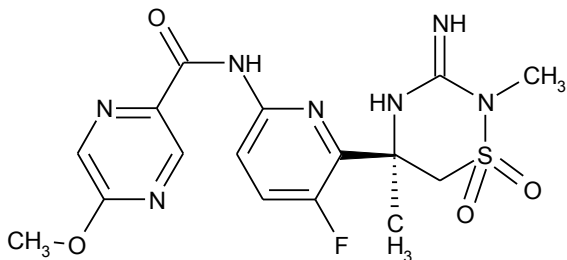
,



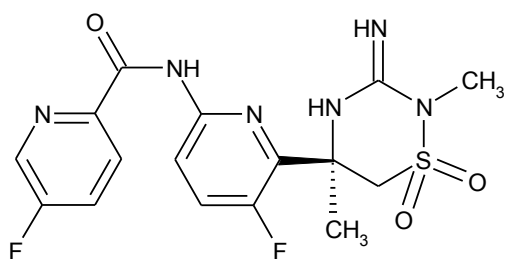
,



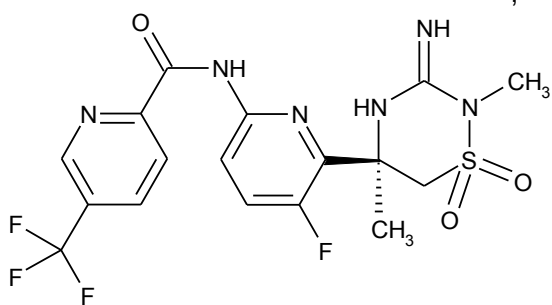
,



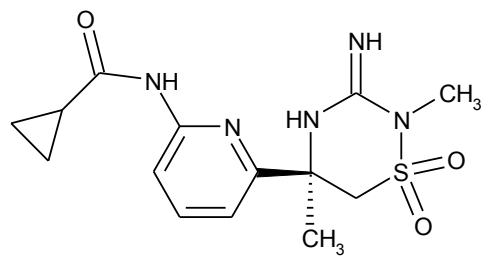
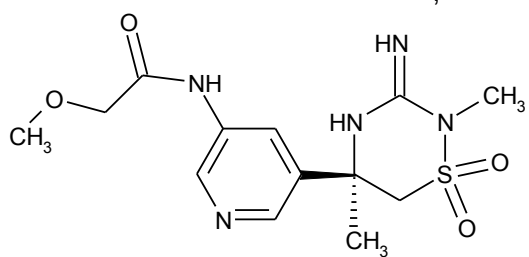
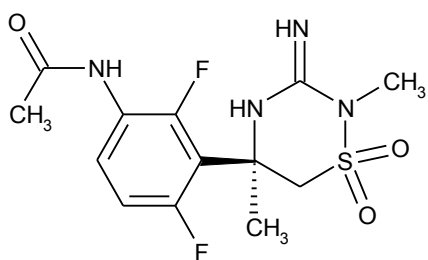
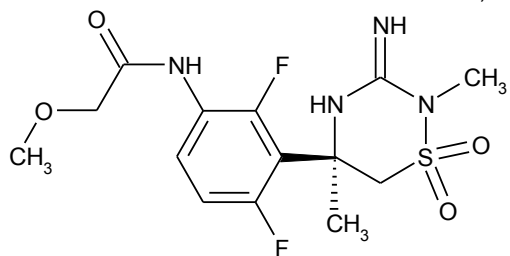
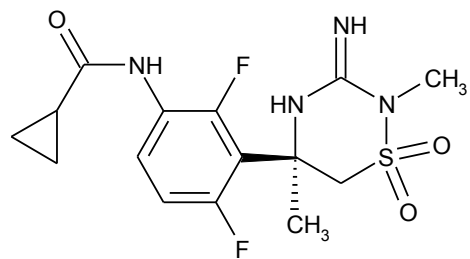
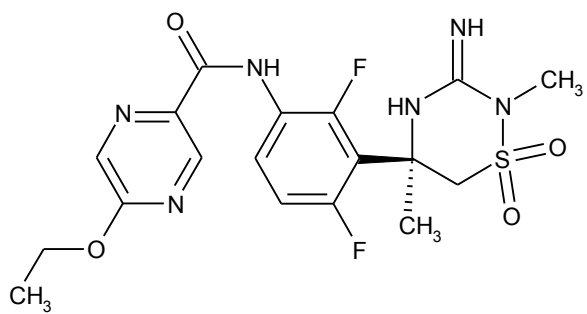
,

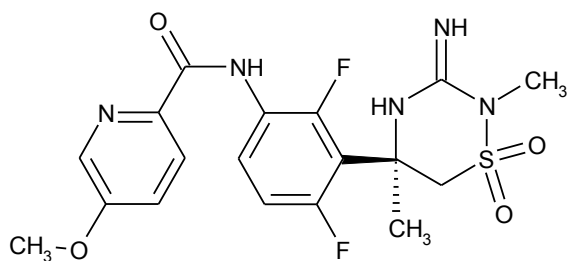
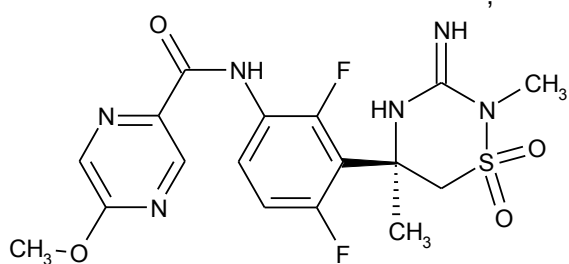
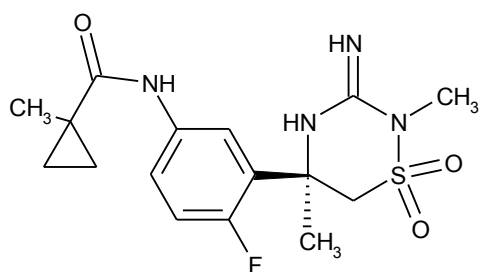
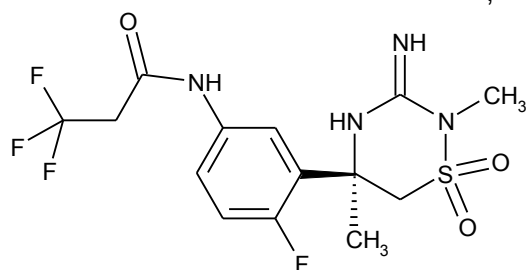
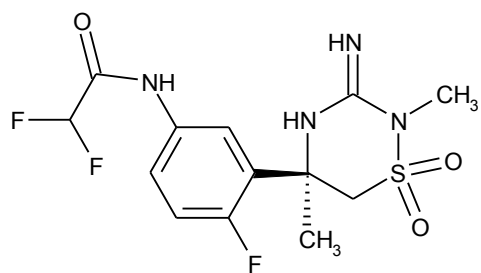
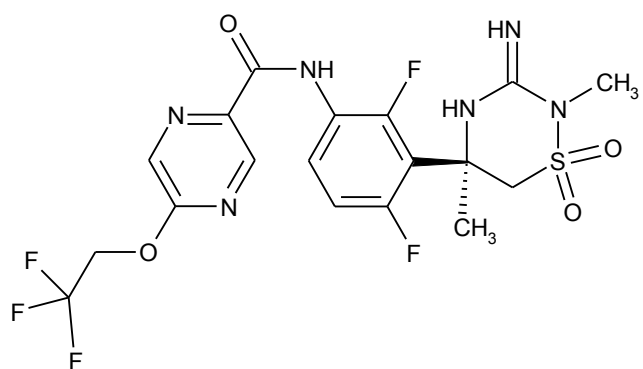


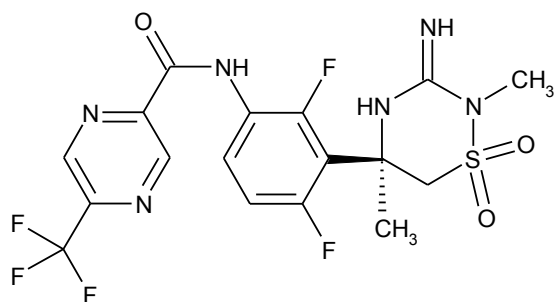
,



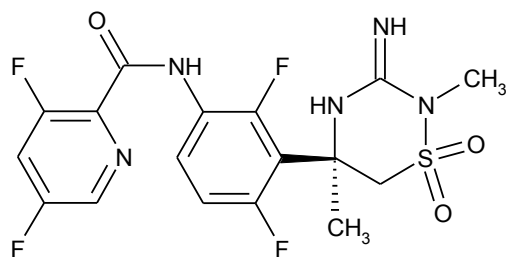
,



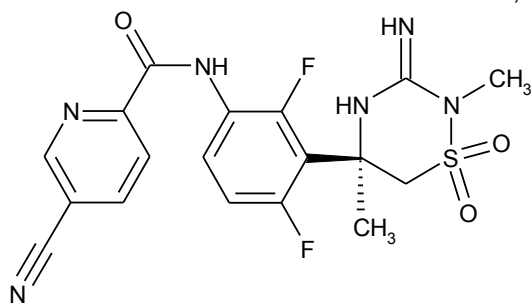




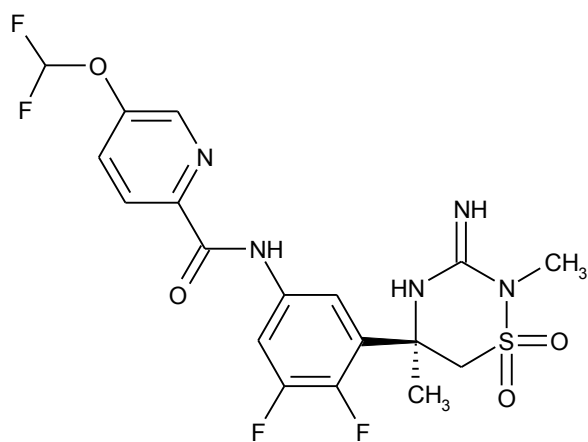
,



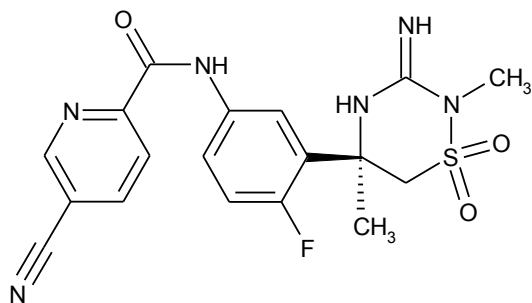
,



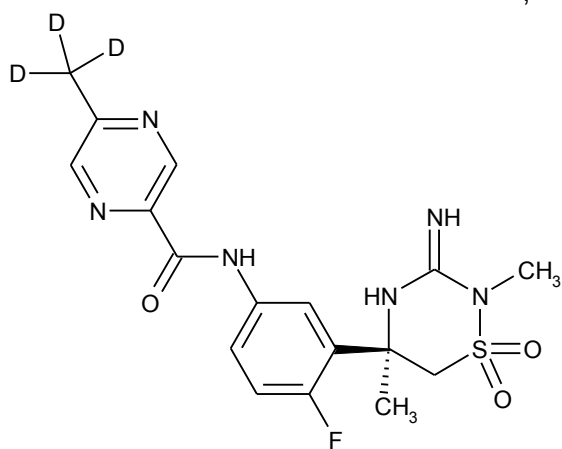
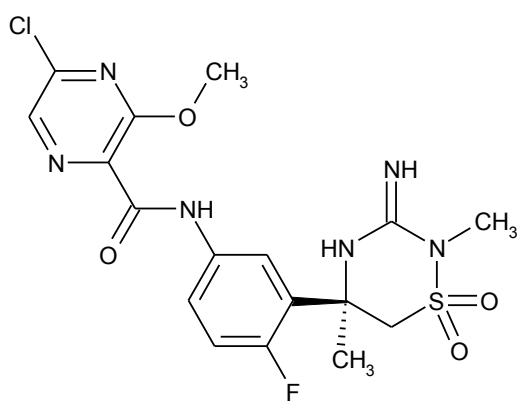
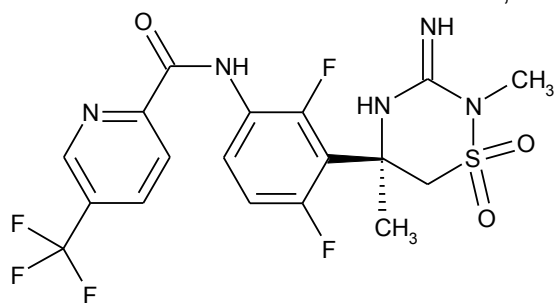
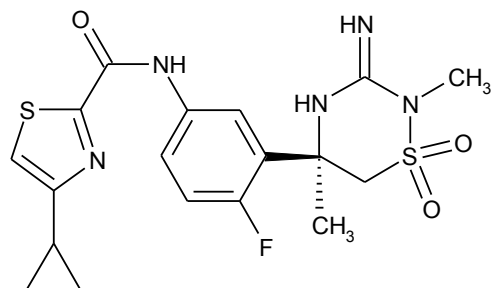
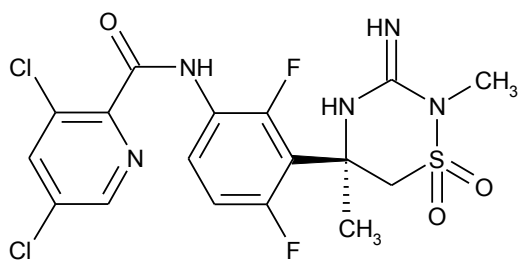
,

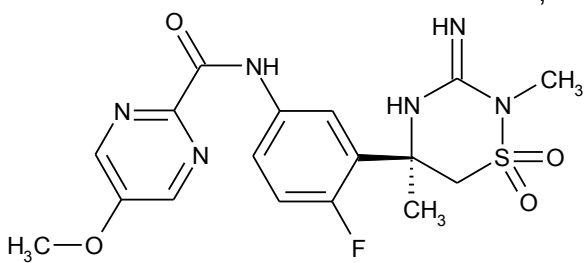
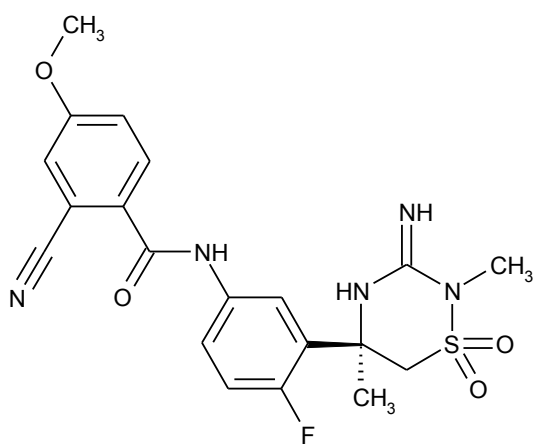
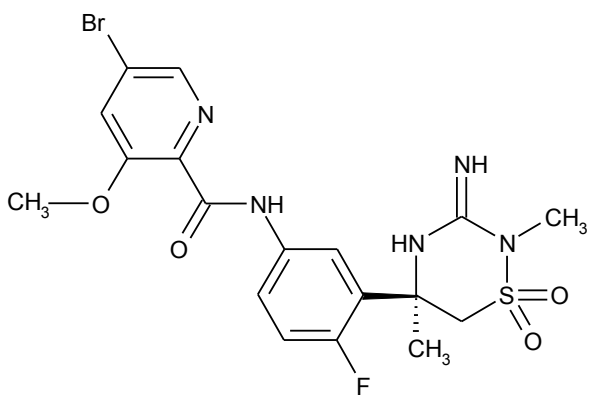
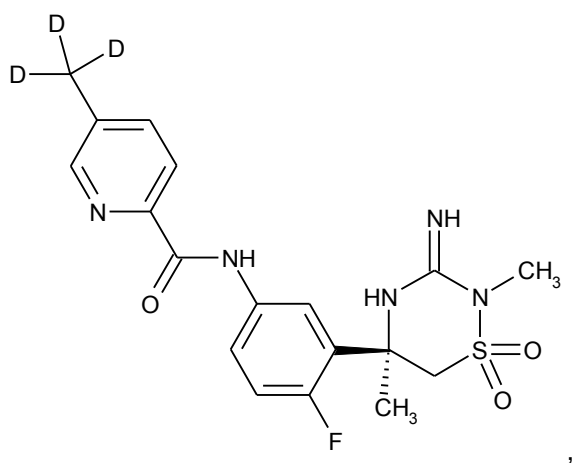


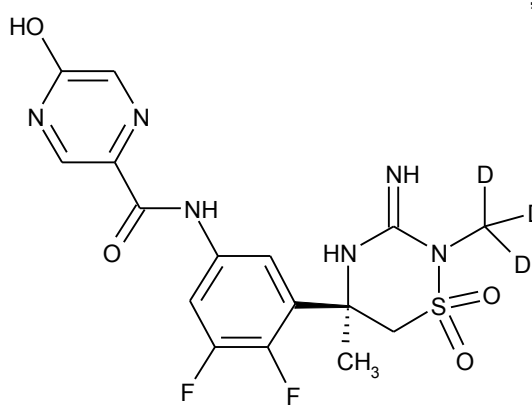
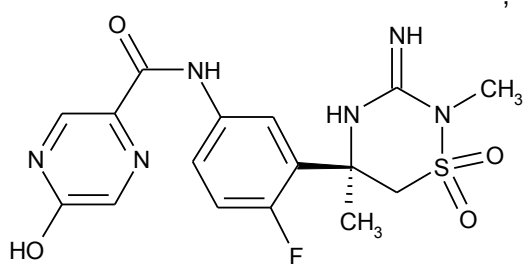
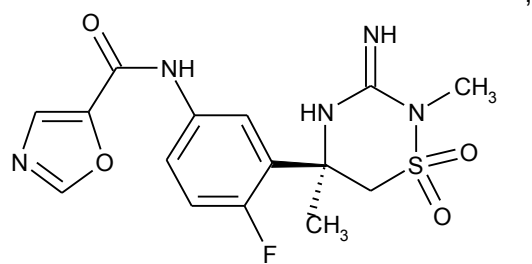
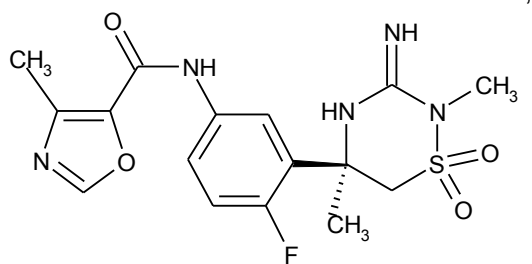
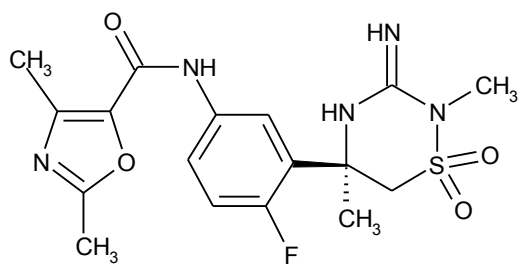
,

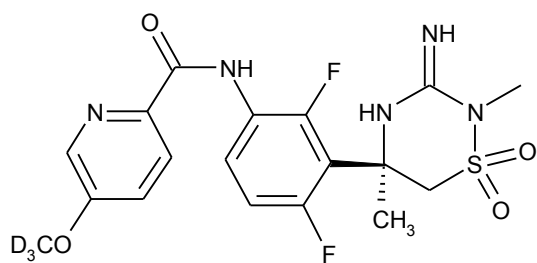
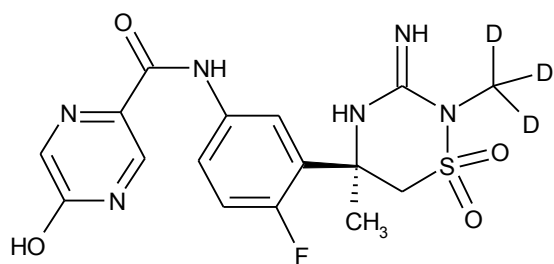
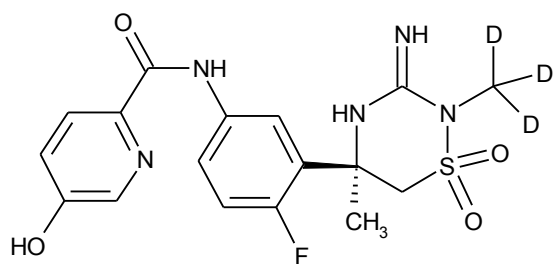
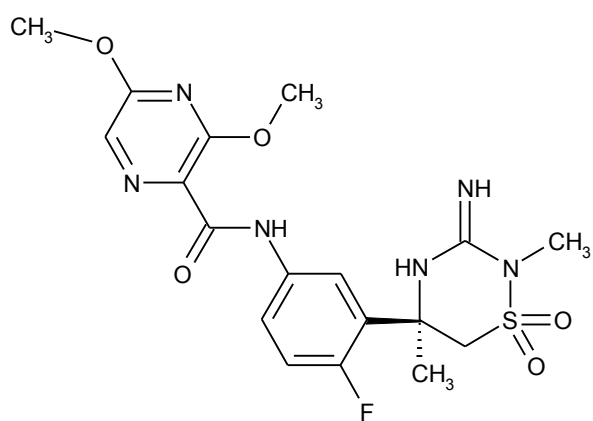
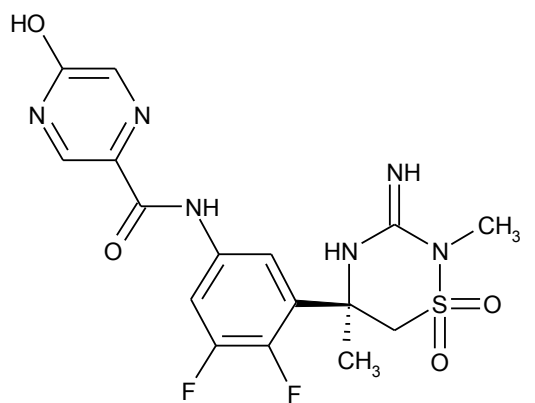


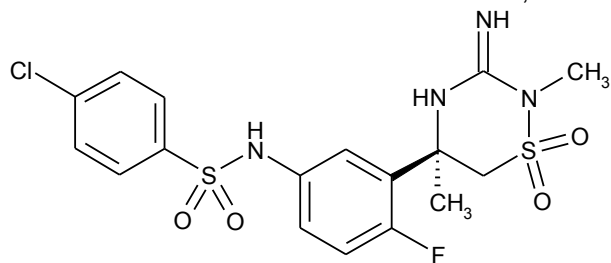
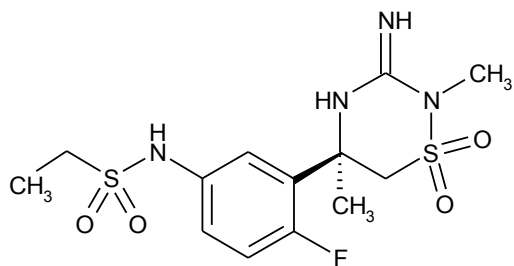
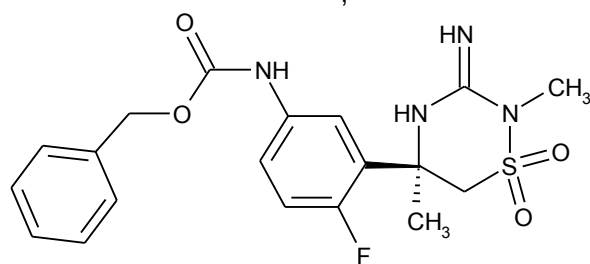
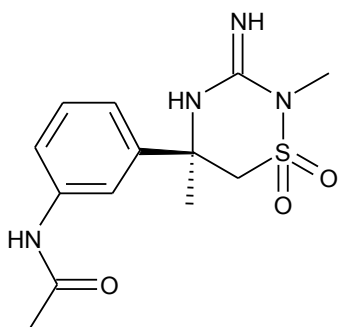
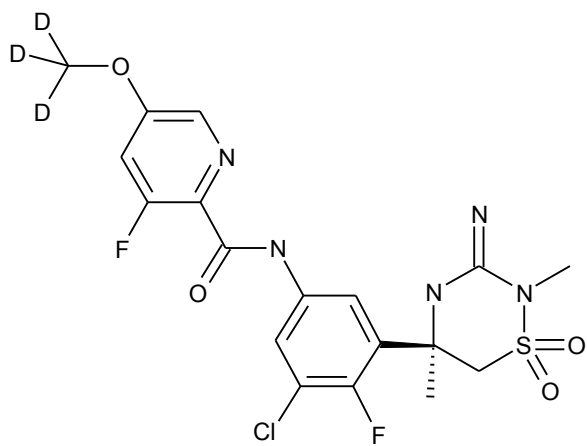
,

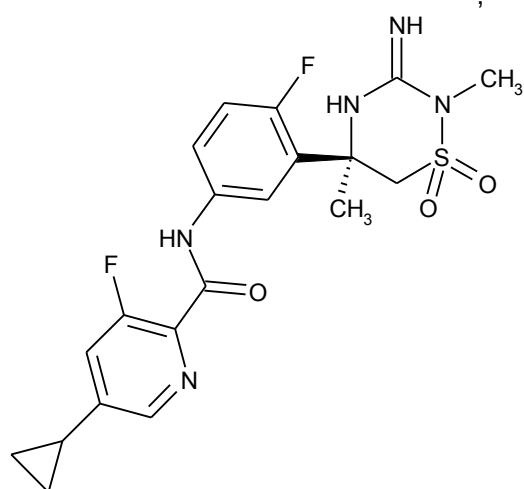
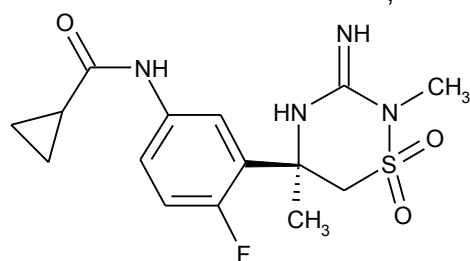
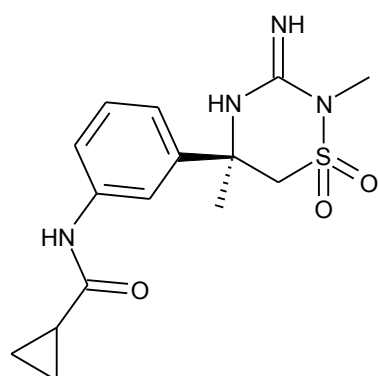
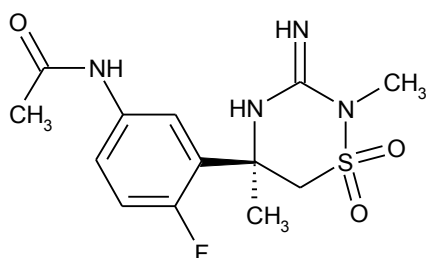
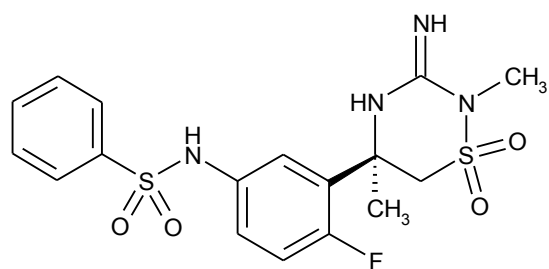


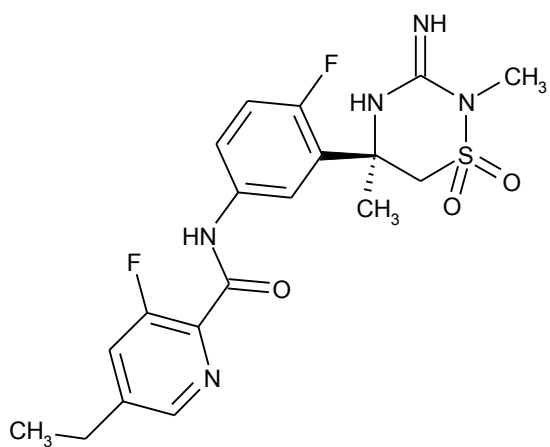
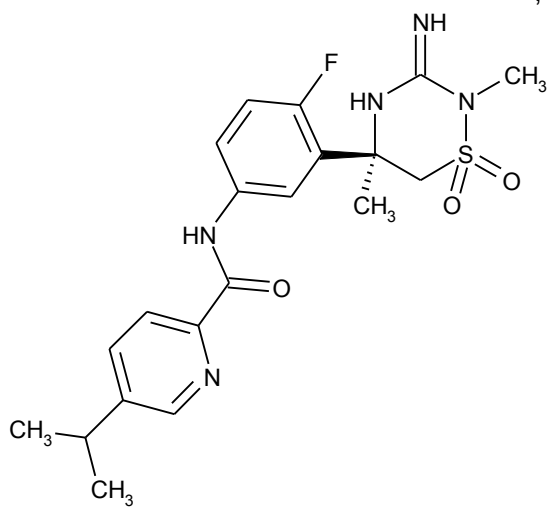
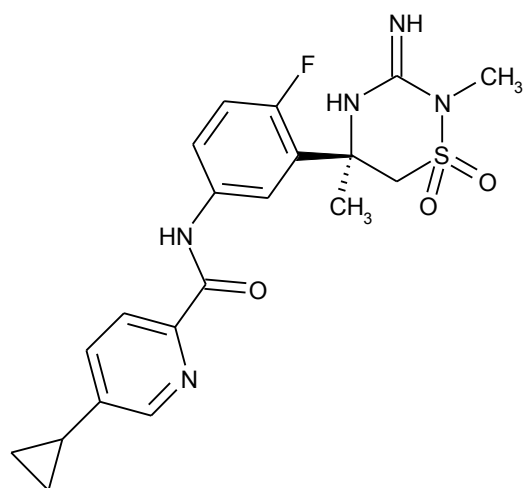


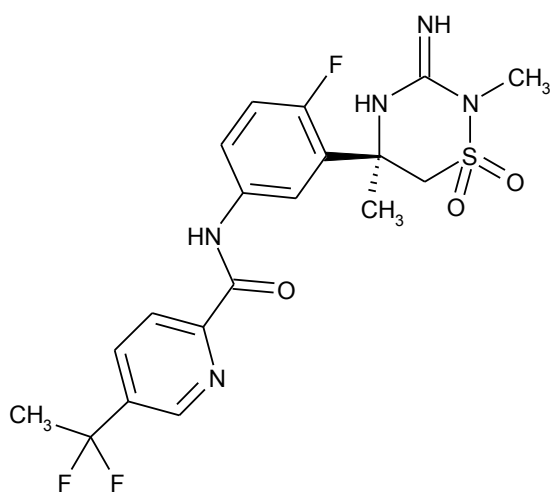
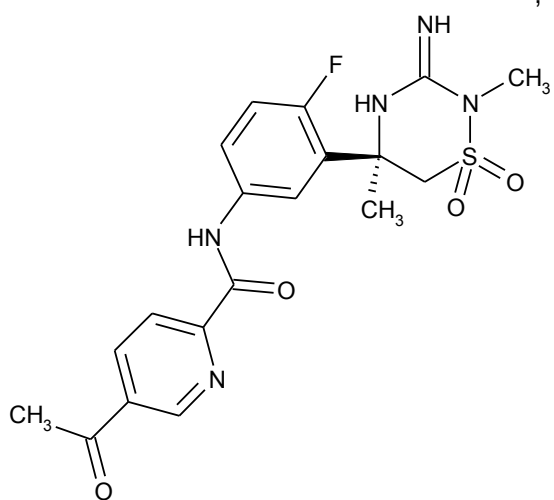
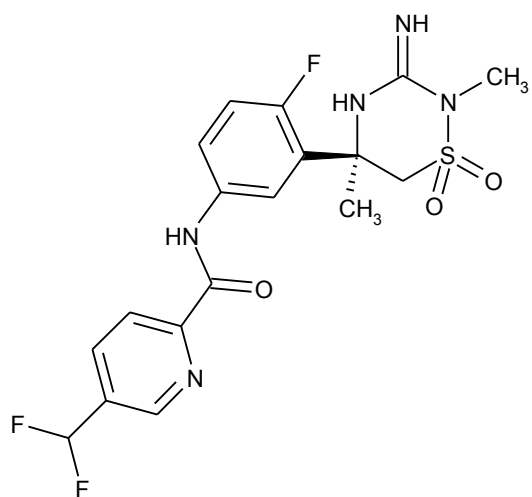


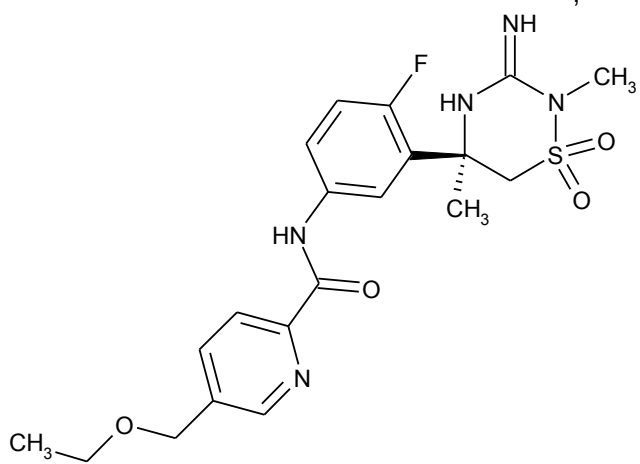
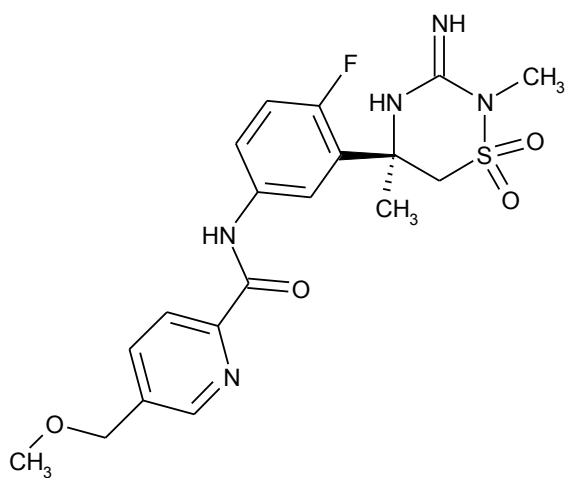
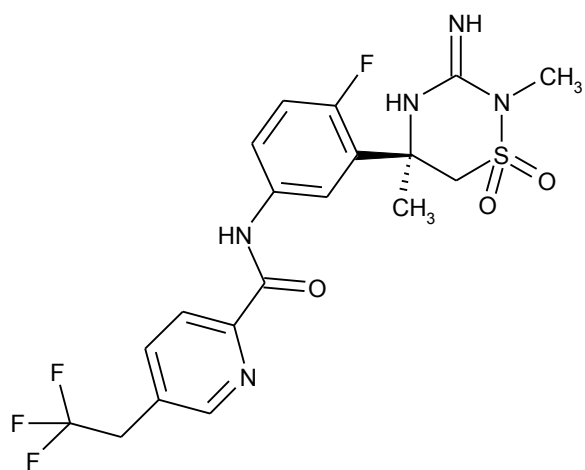


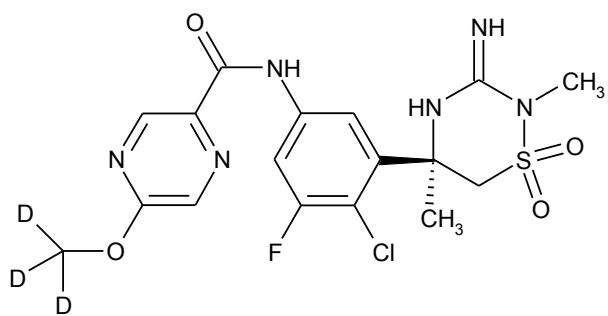
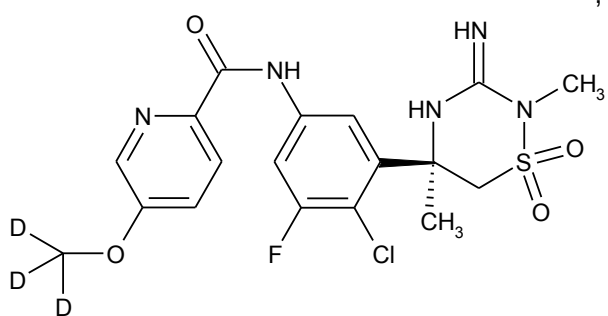
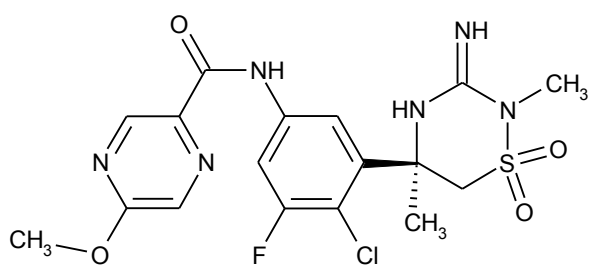
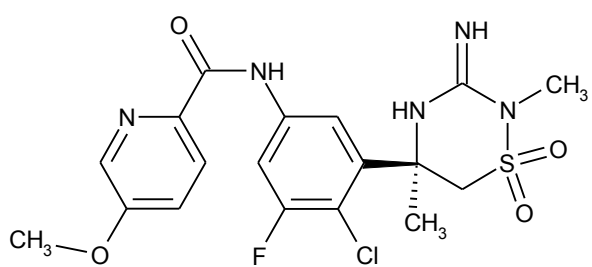
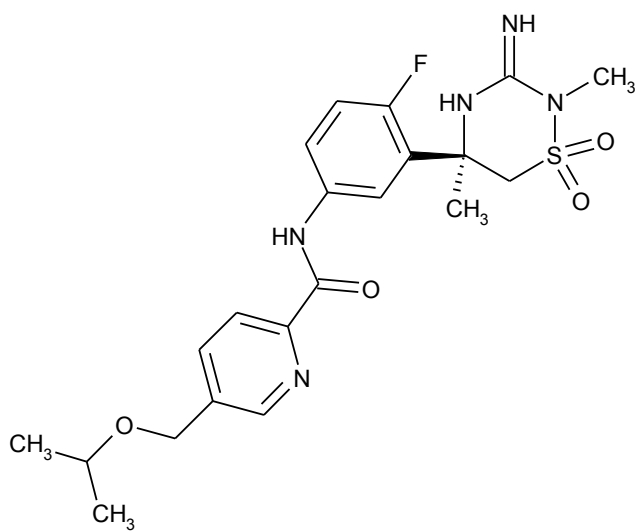


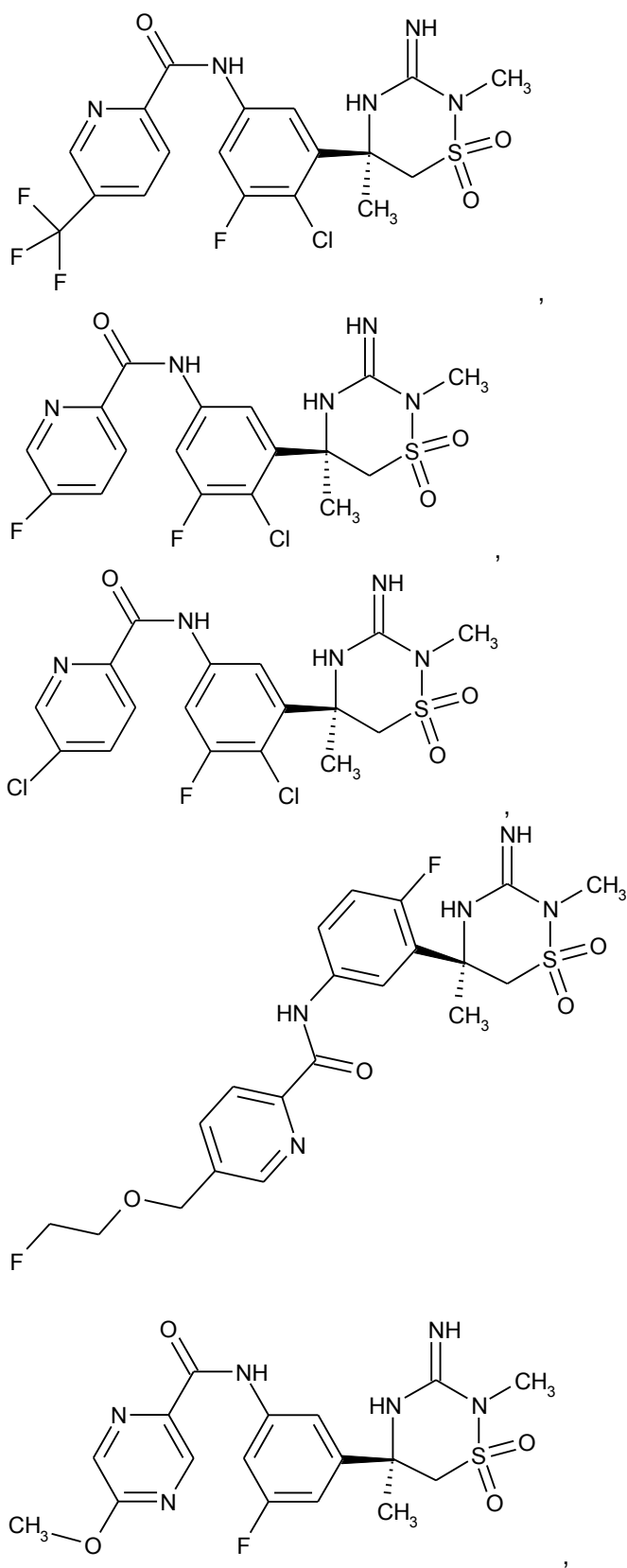


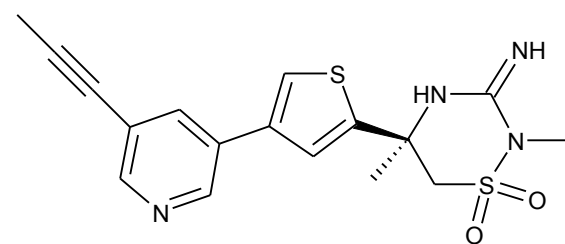
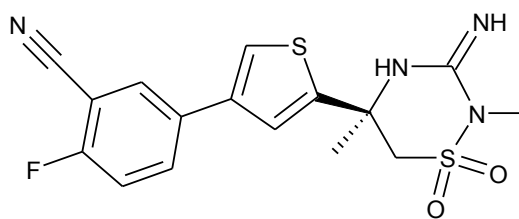
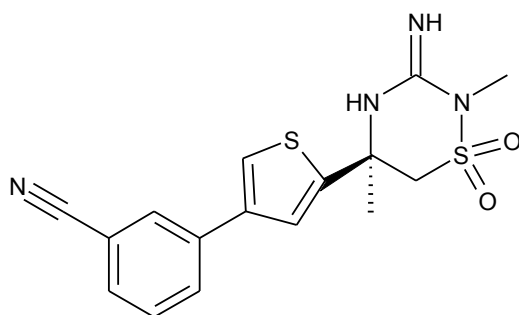
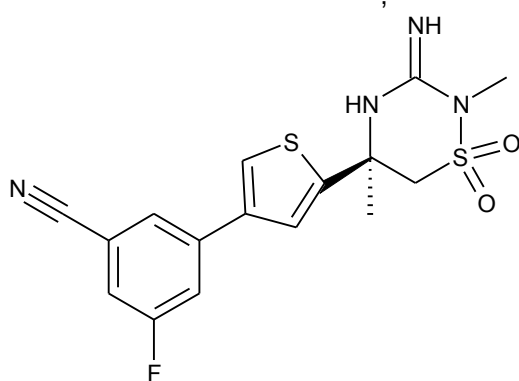
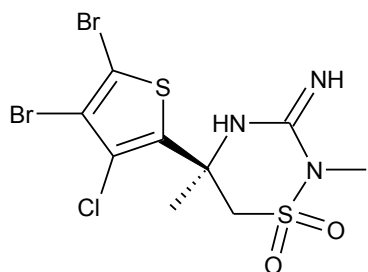
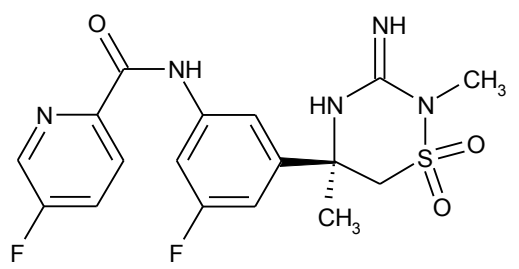


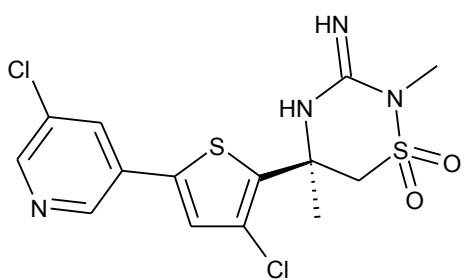
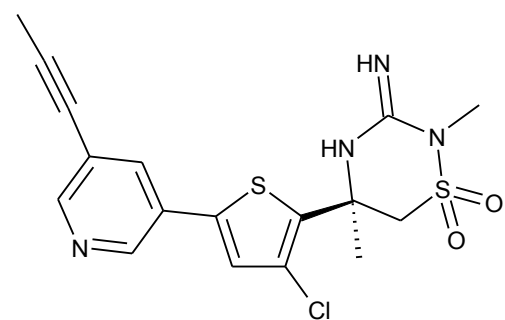
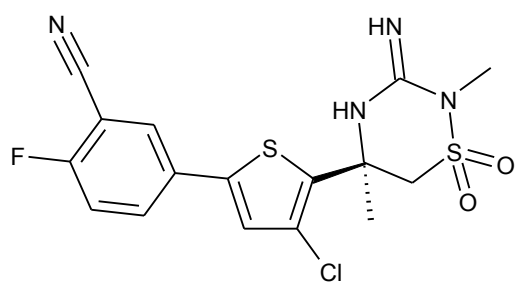
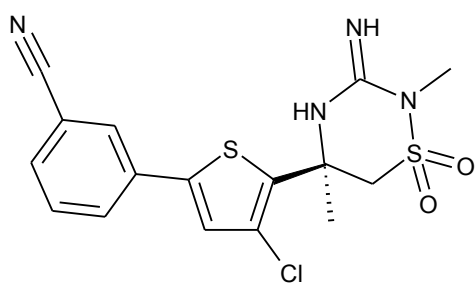
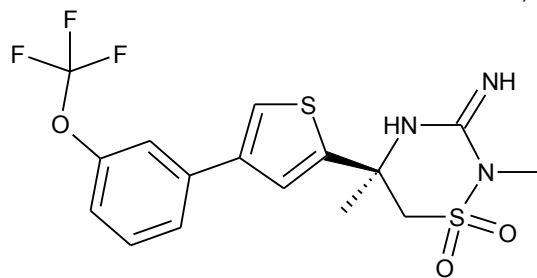
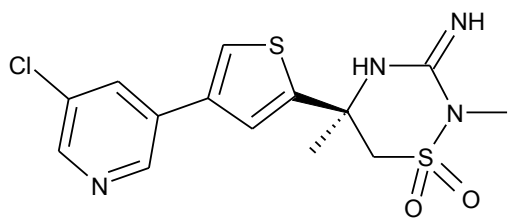


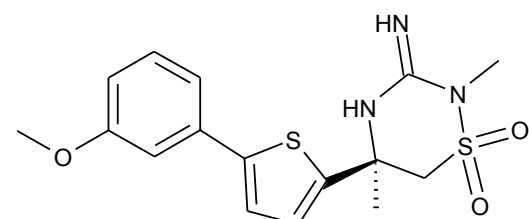
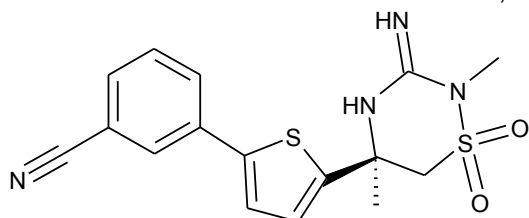
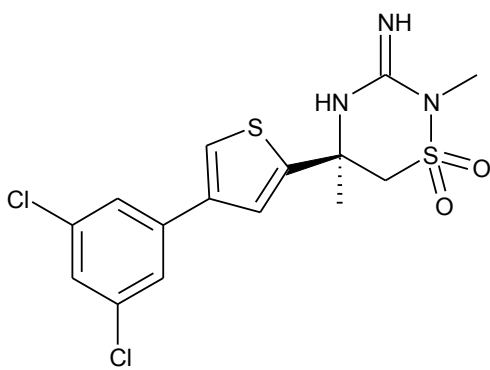
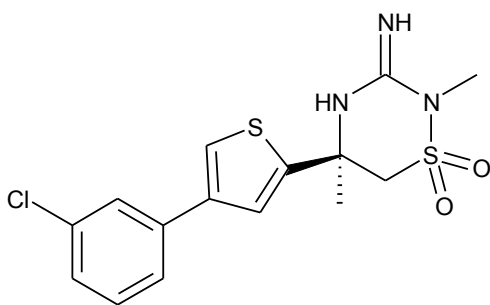
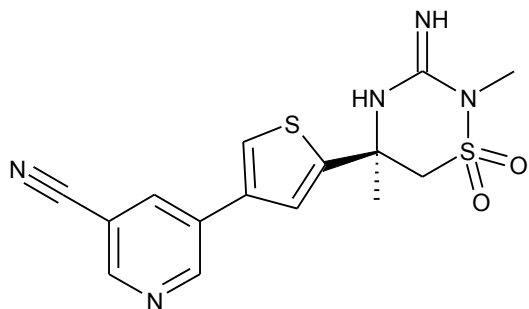
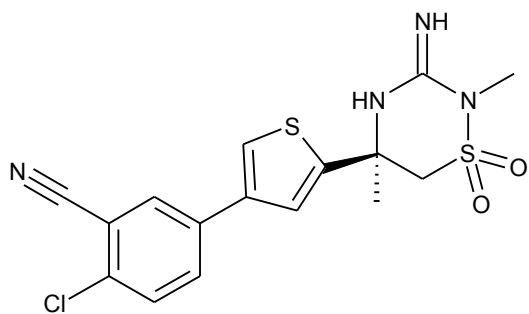


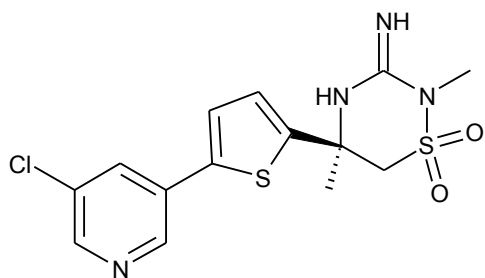




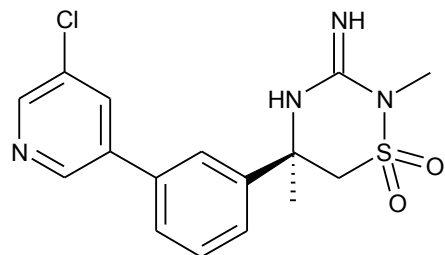




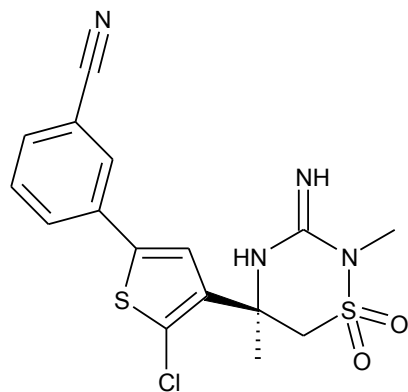




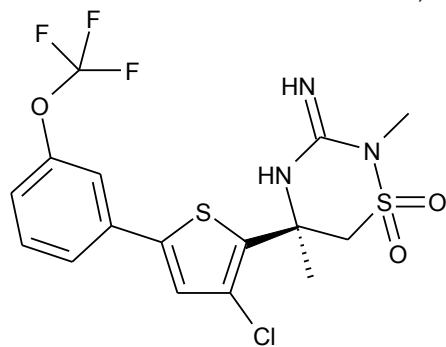
,



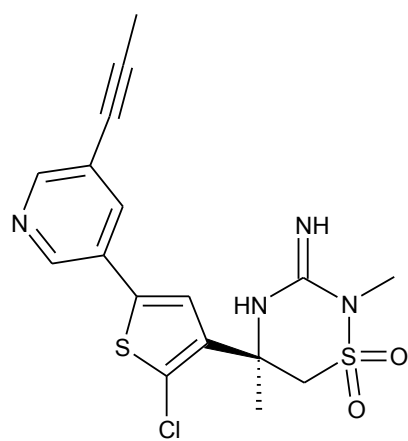
,



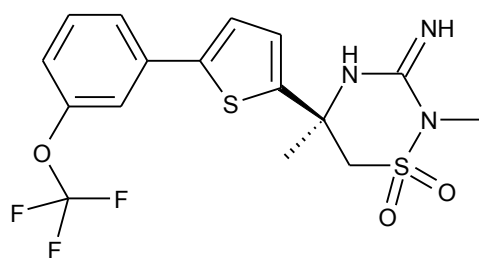
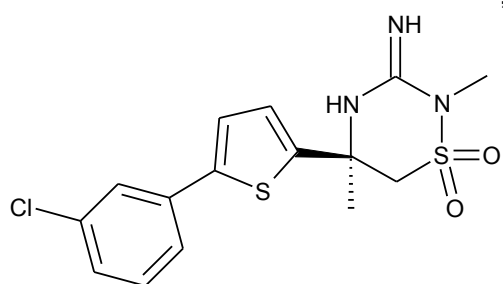
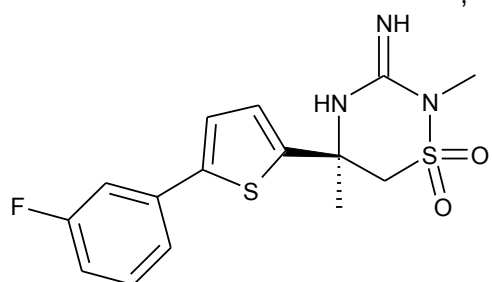
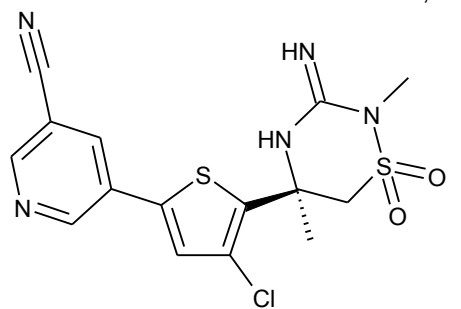
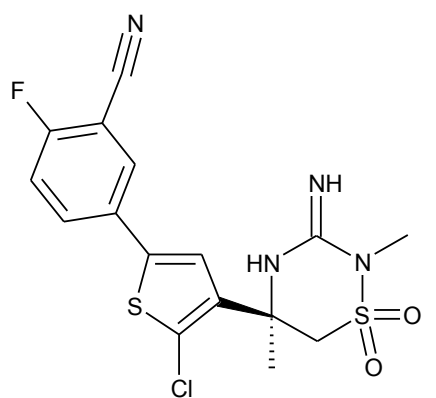
,

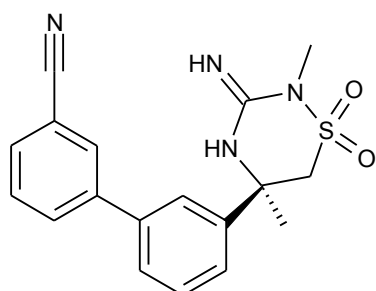
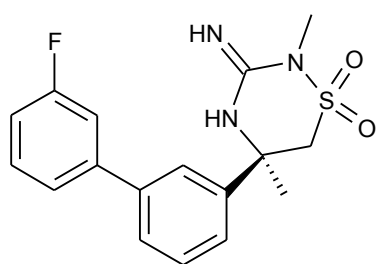
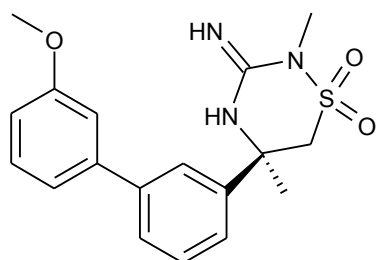
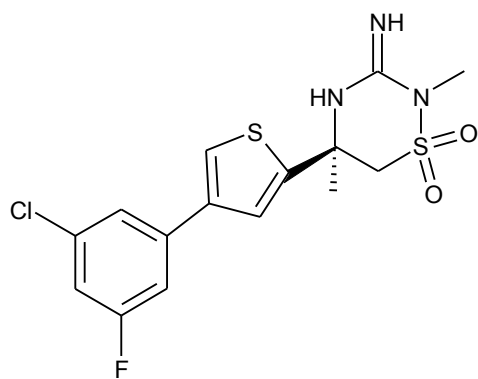
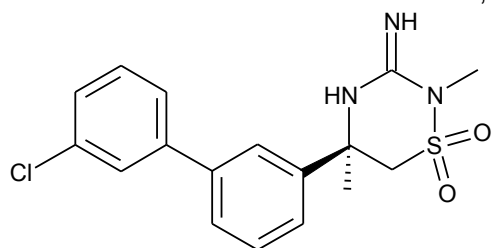
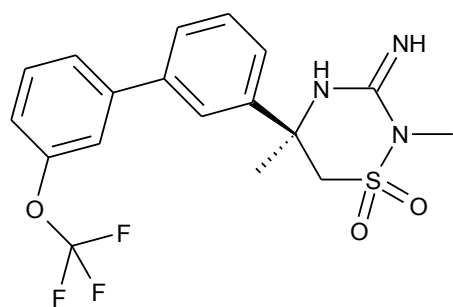


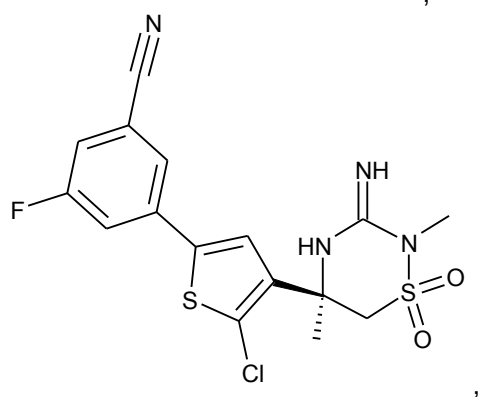
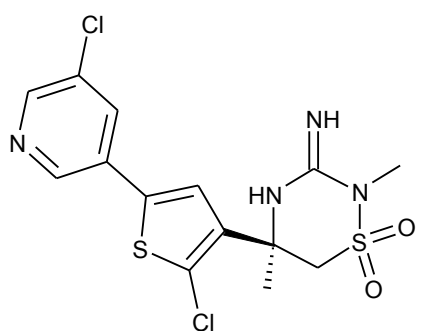
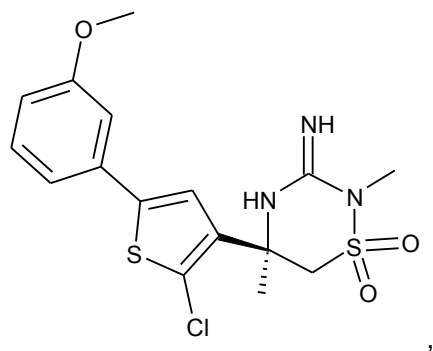
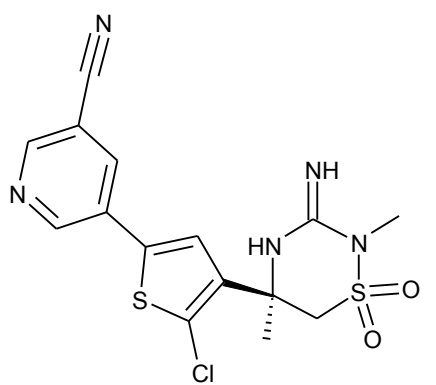
,

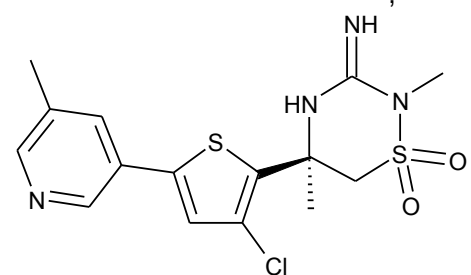
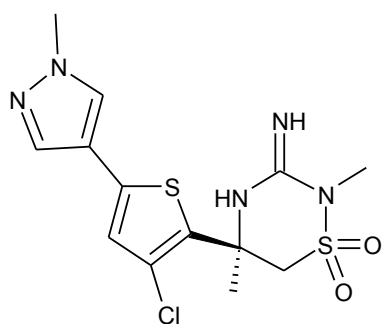
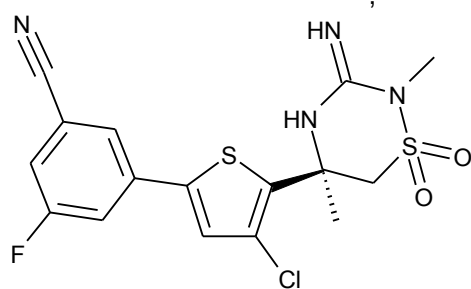
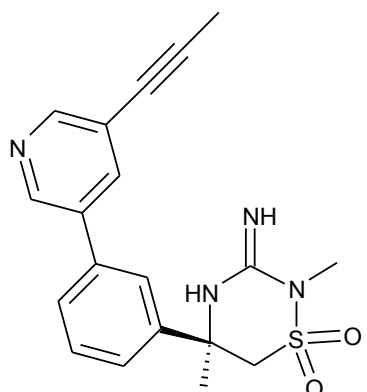
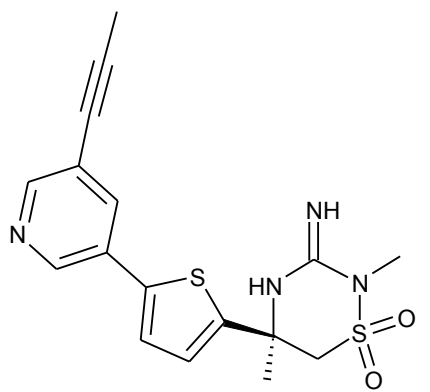


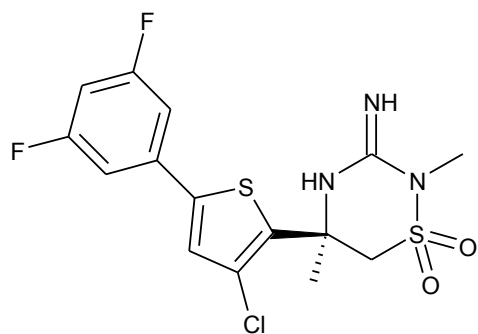
,



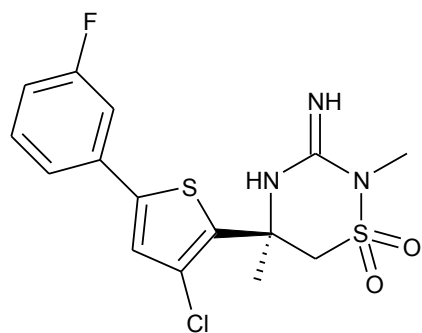




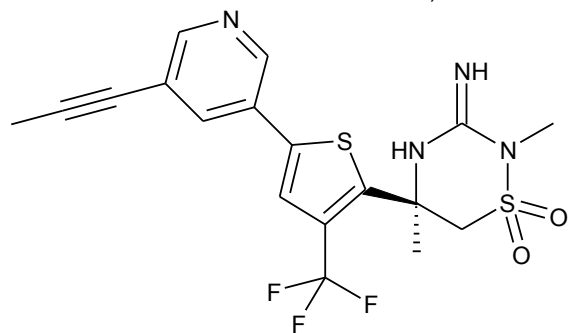




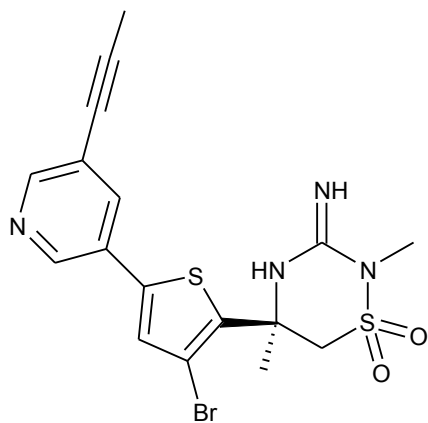
,



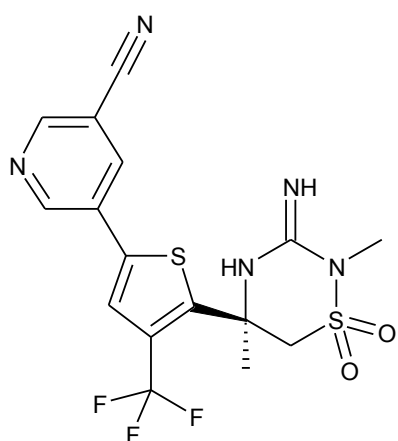
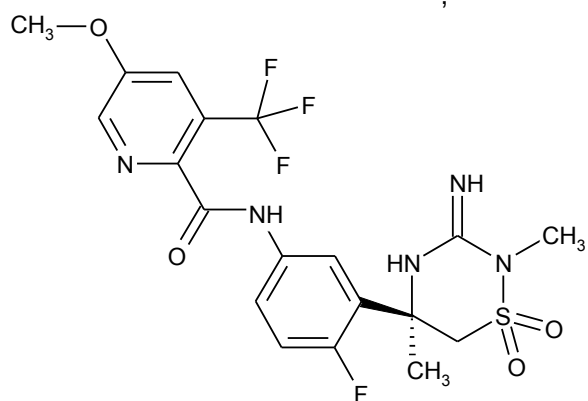
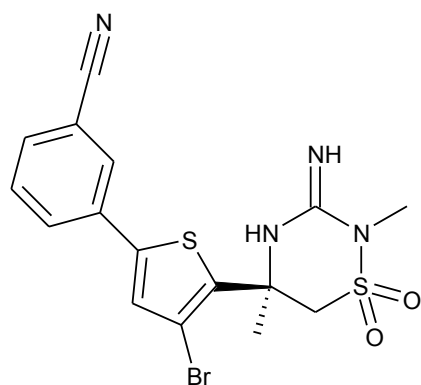
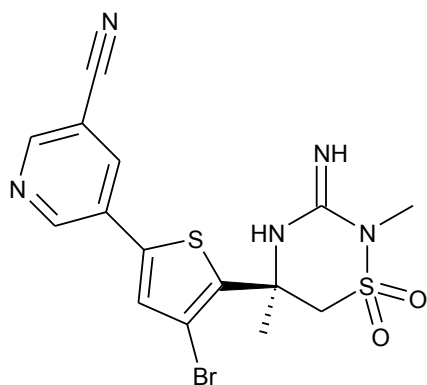
,

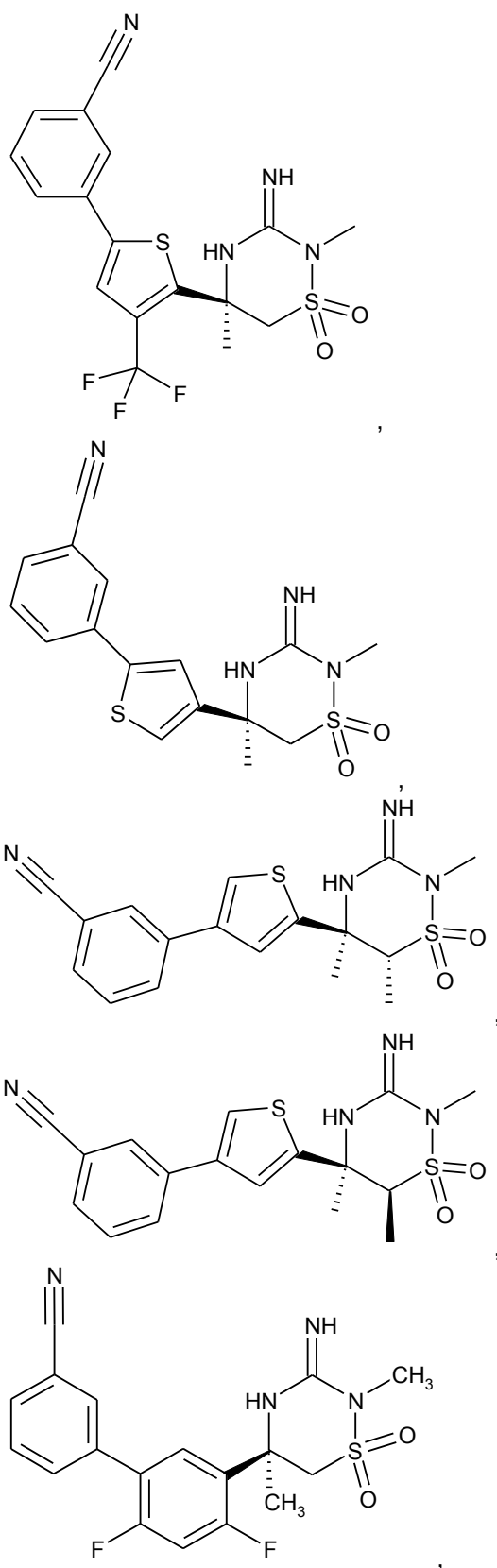


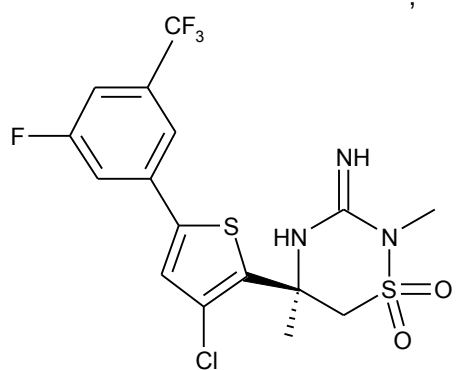
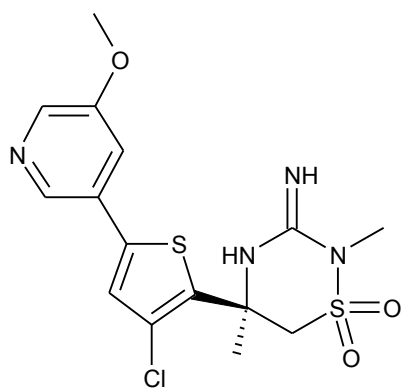
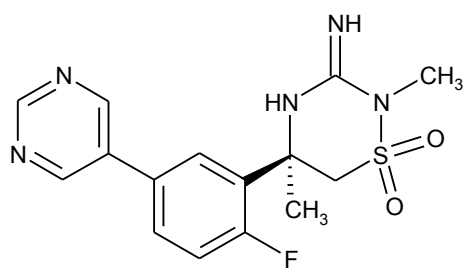
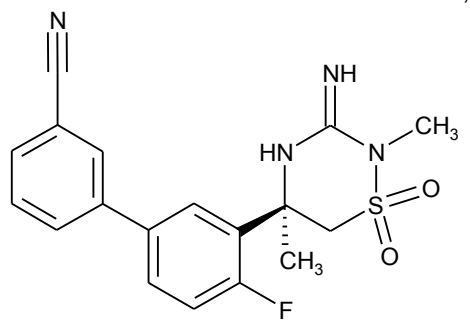
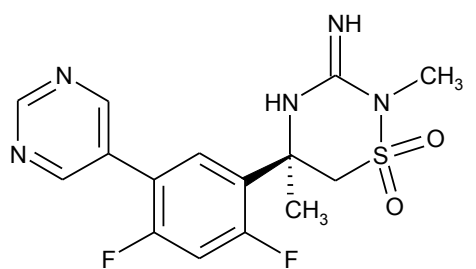
,

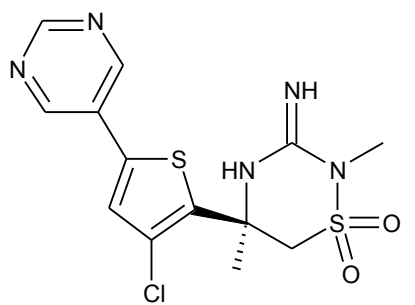


,

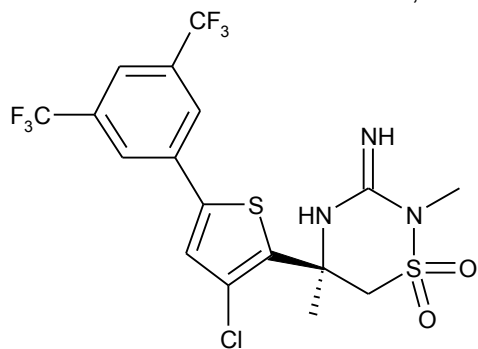




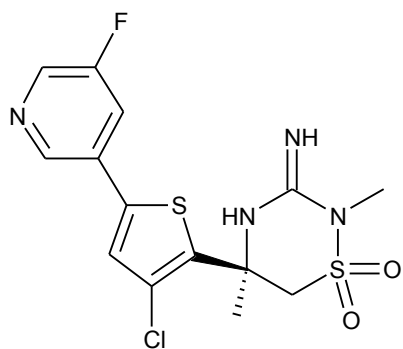




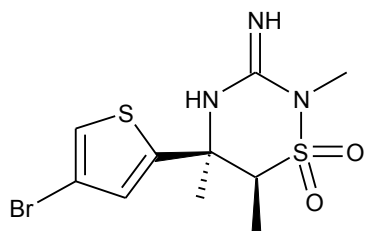
,



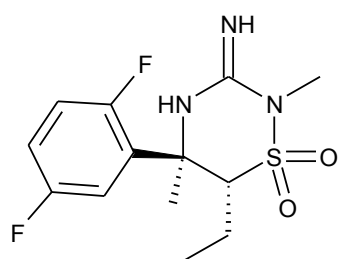
,



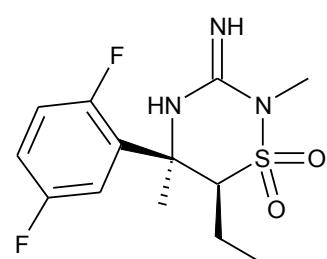
,



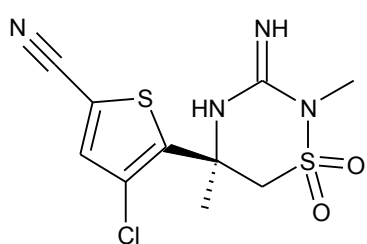
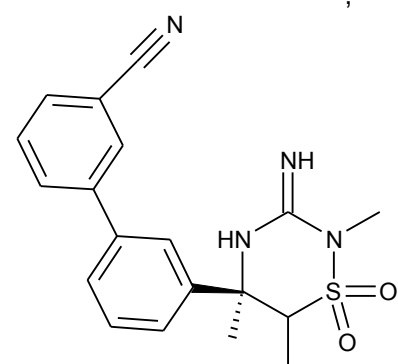
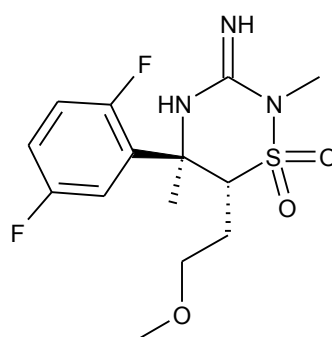
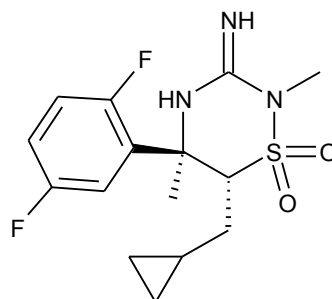
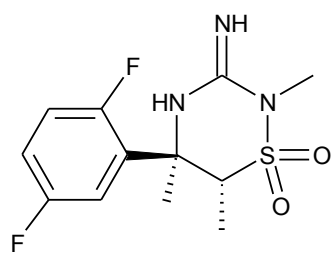
,

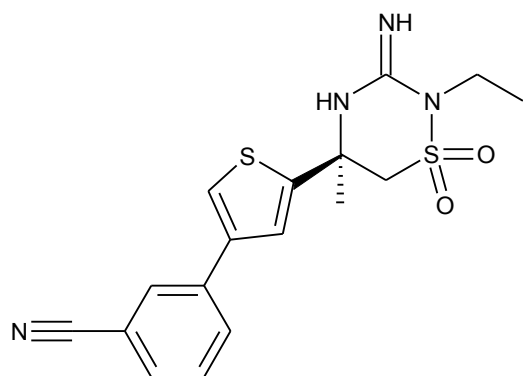
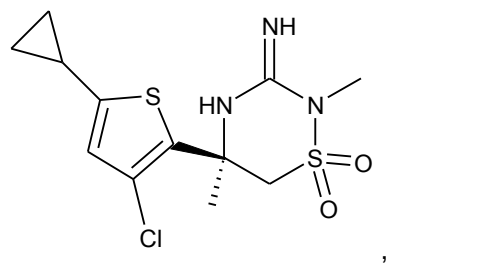
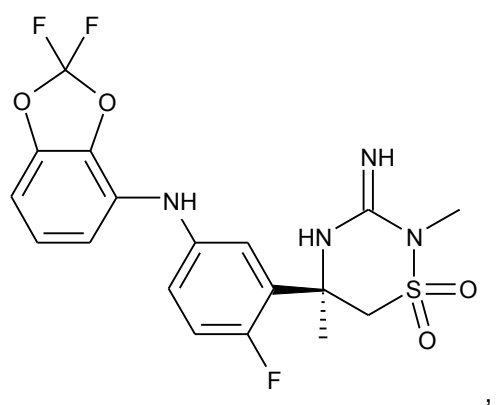
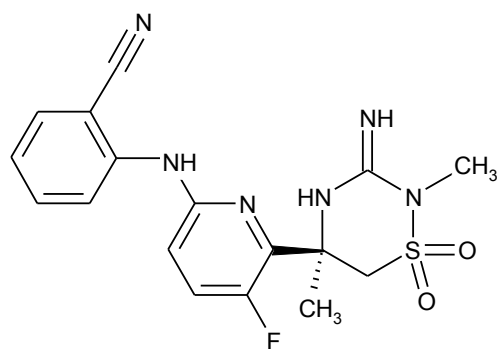
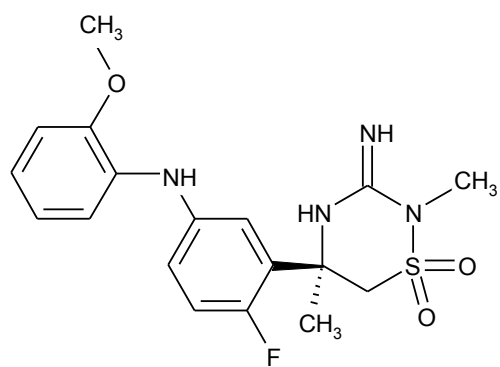


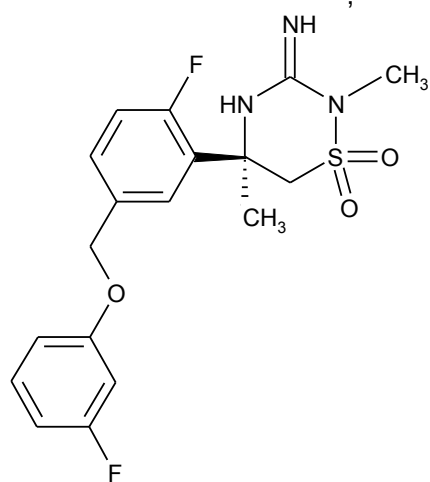
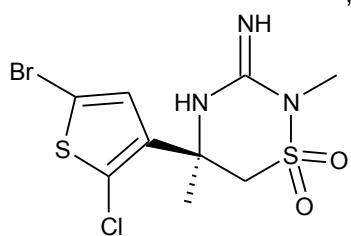
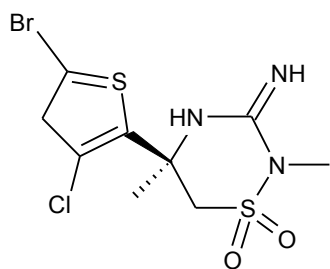
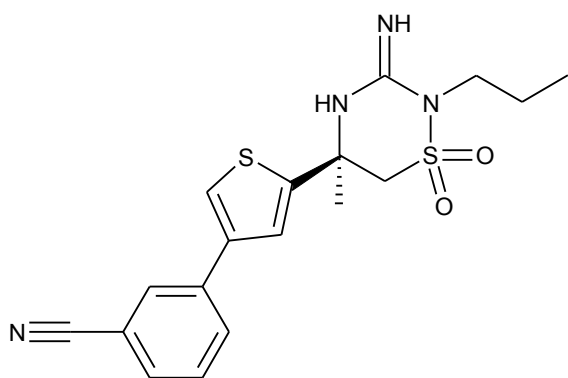
,

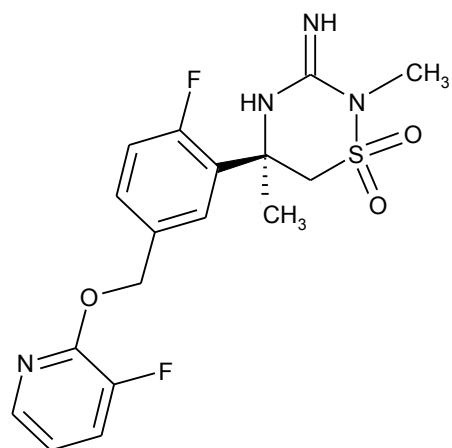
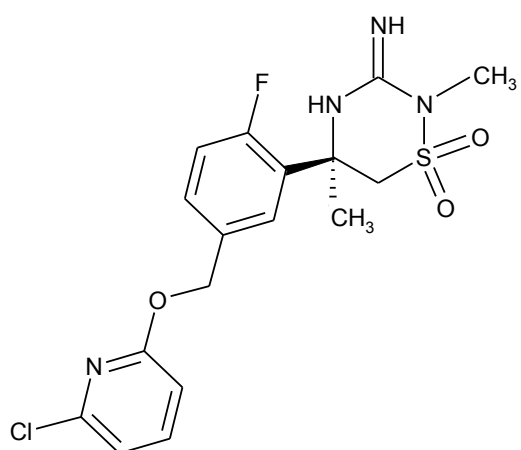
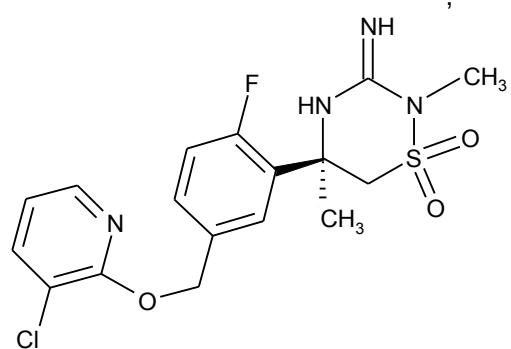
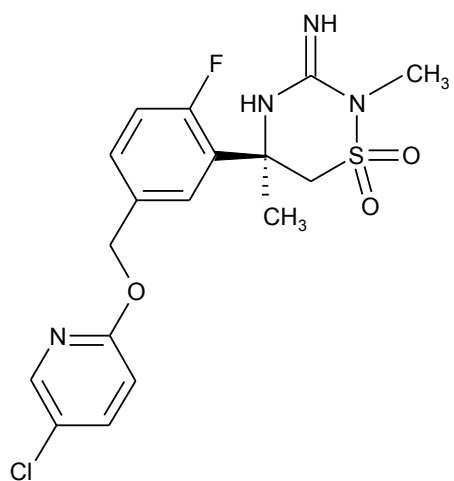


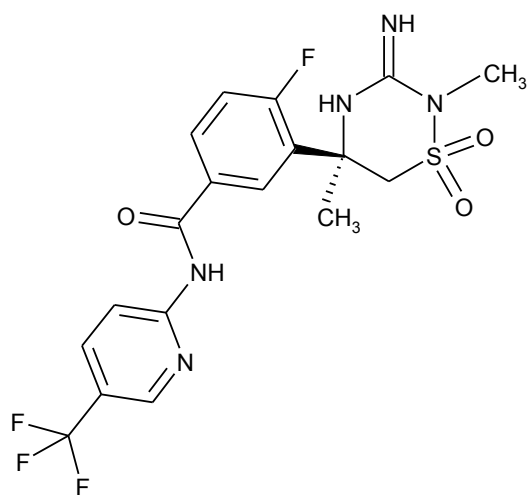
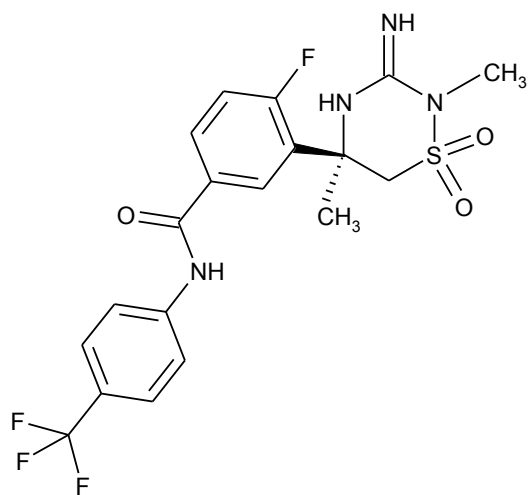
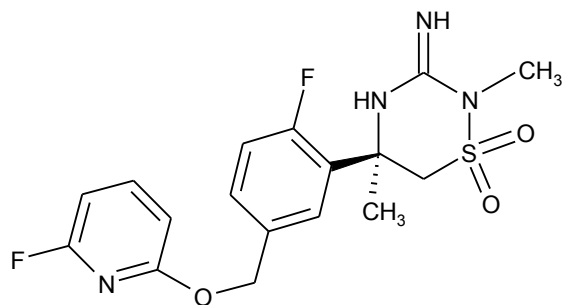
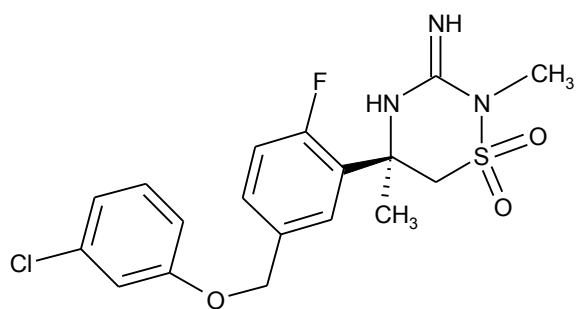
,

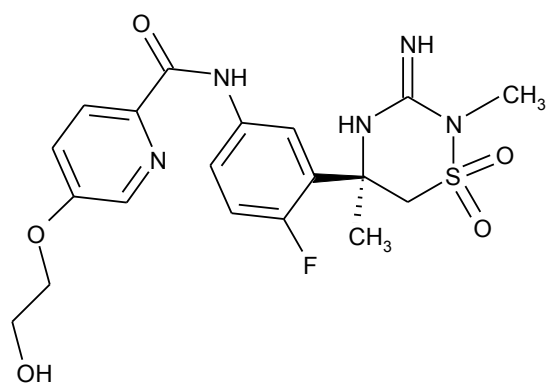
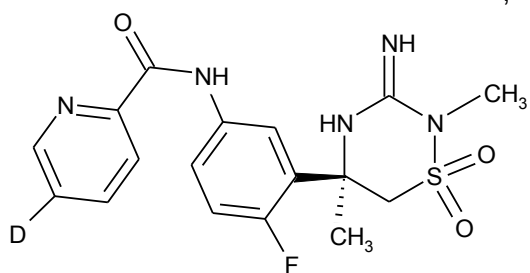
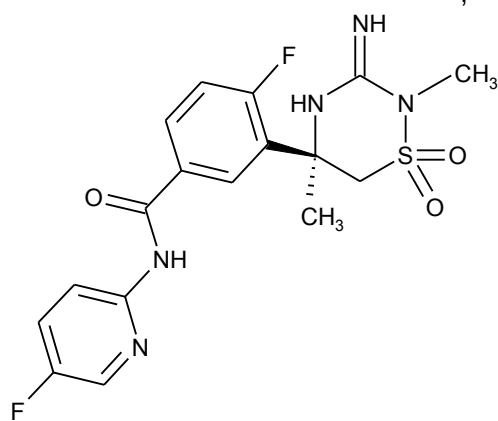
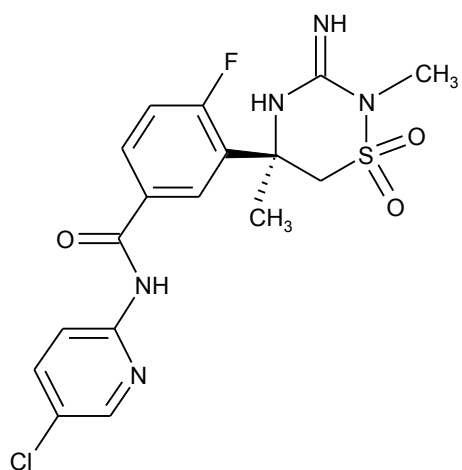


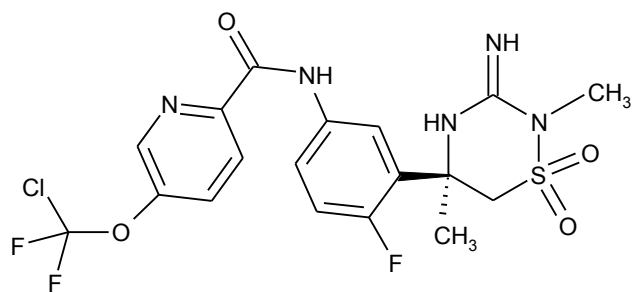




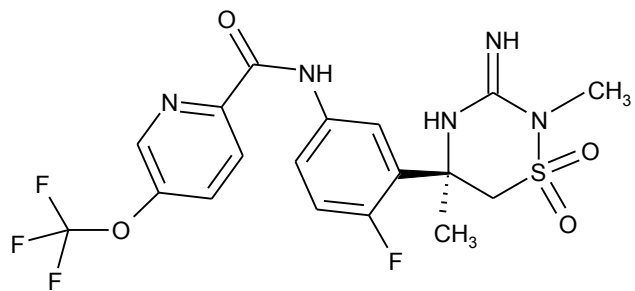




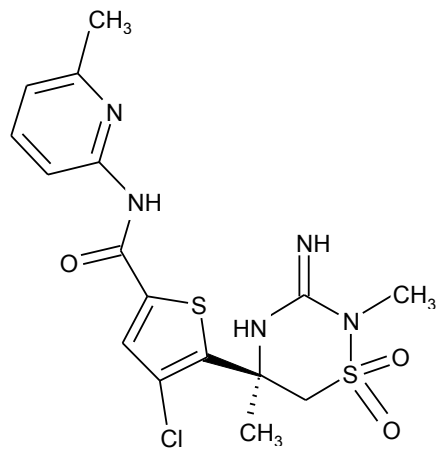




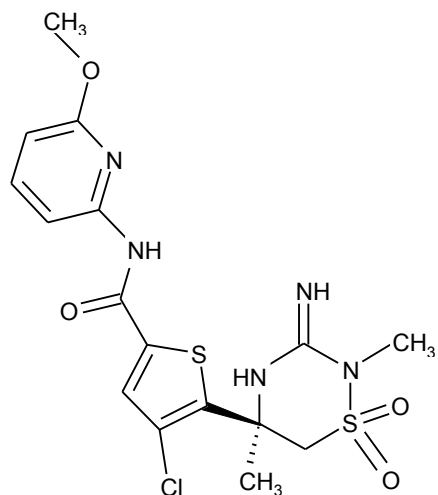
,



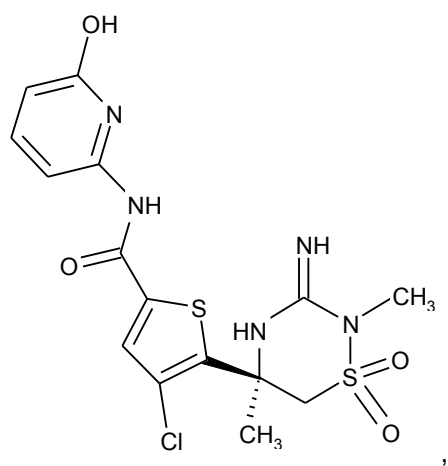
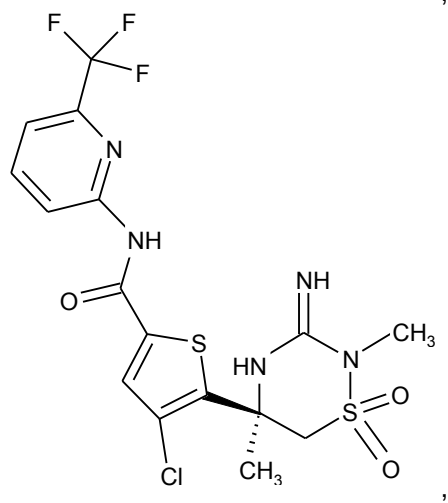
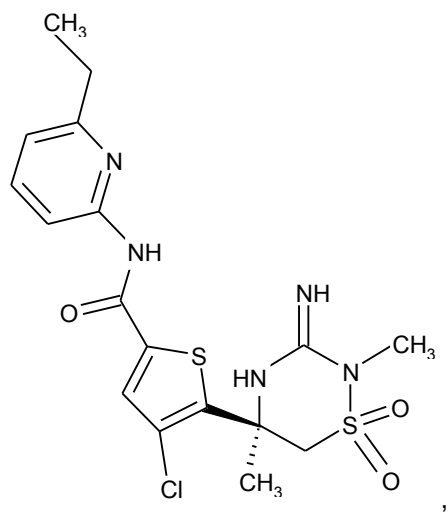
,

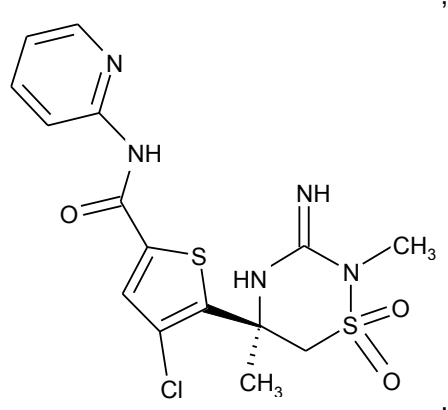
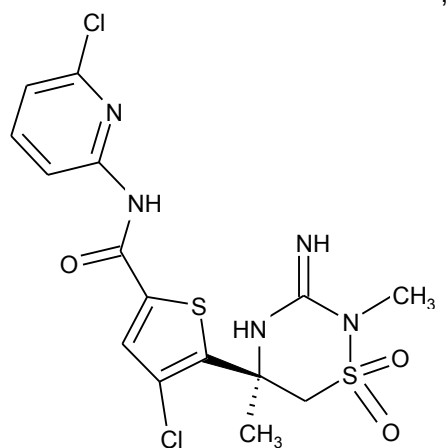
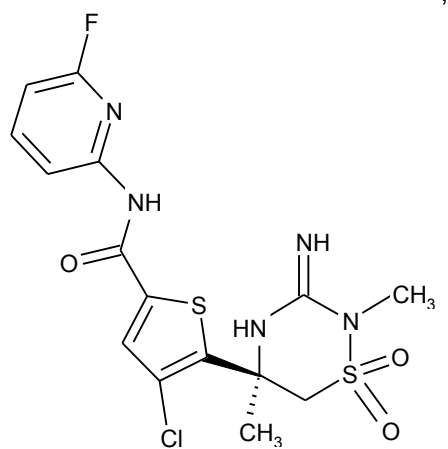
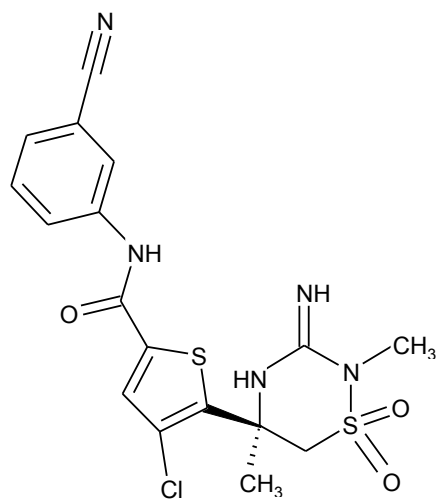


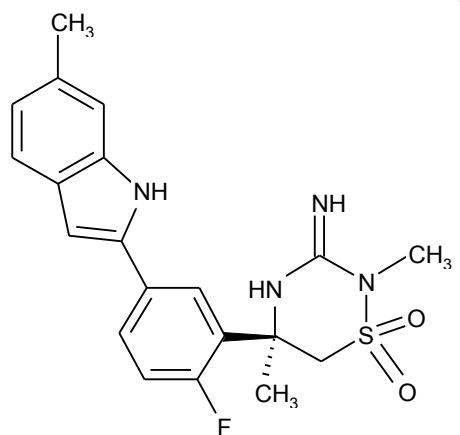
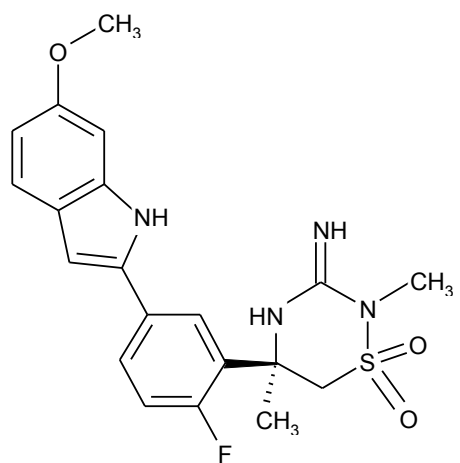
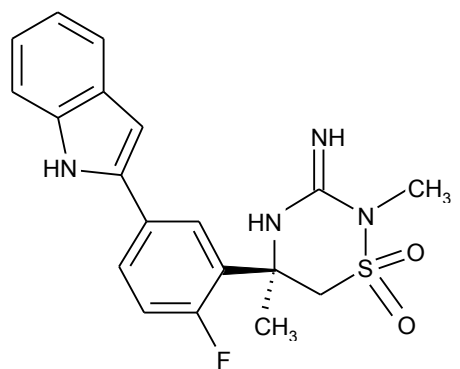
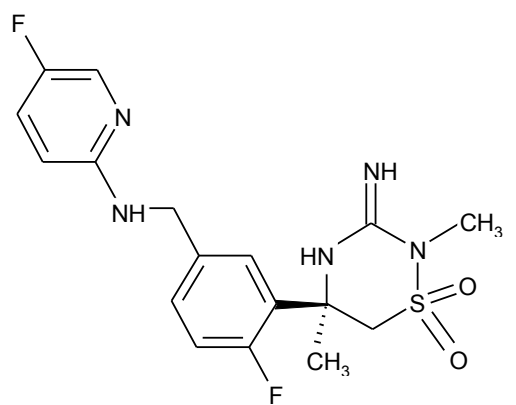
,

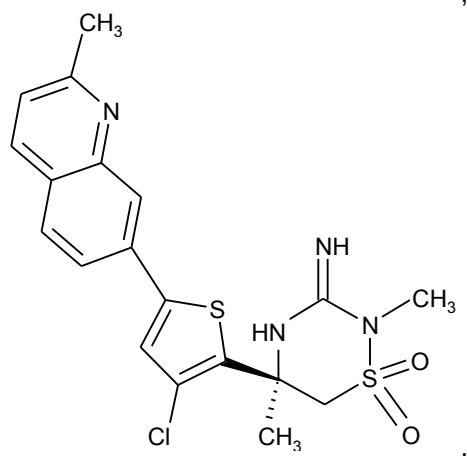
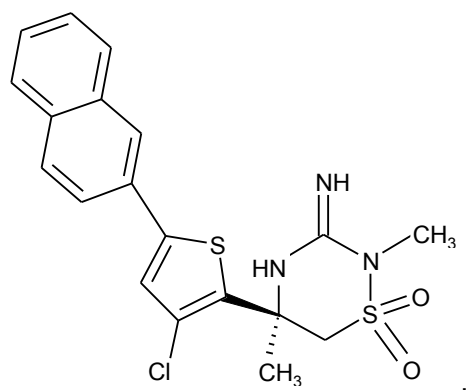
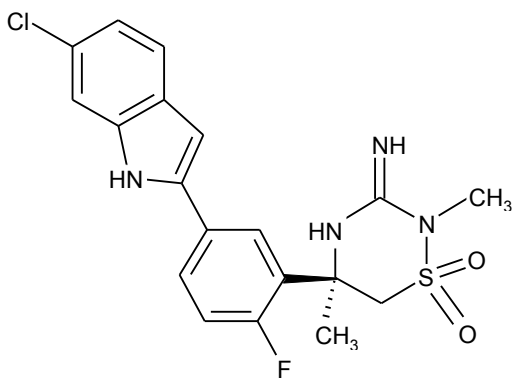
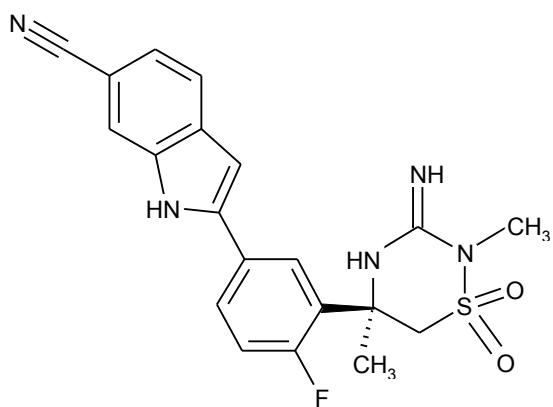


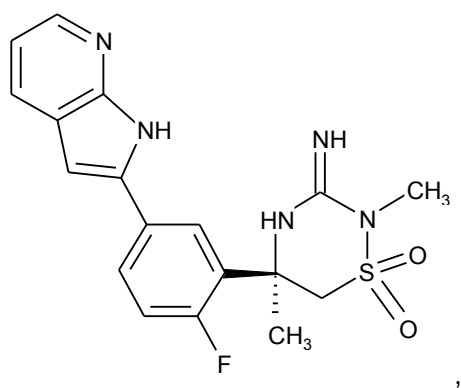
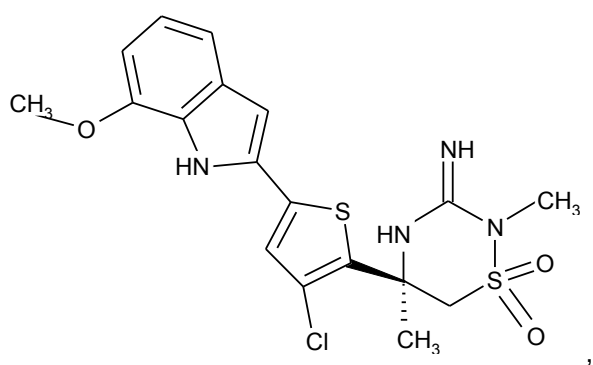
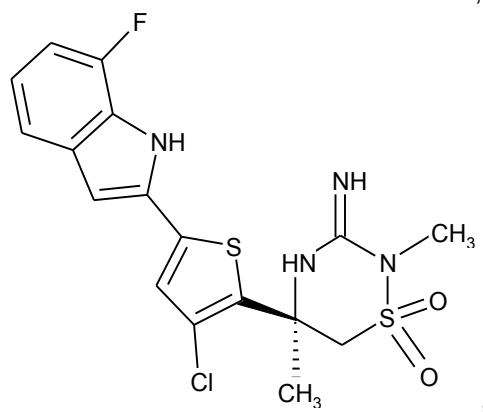
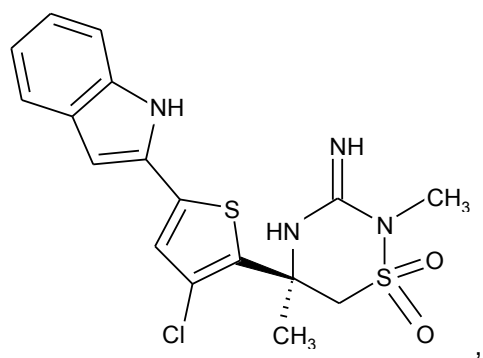
,

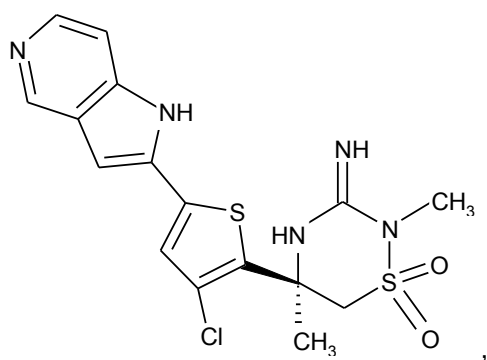
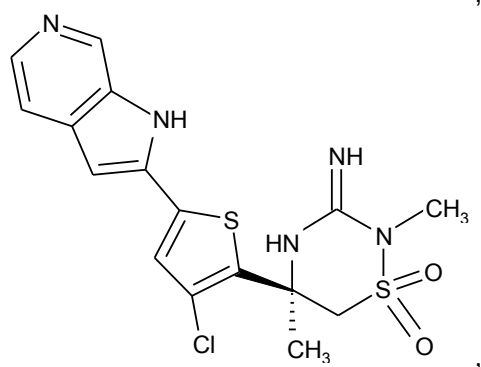
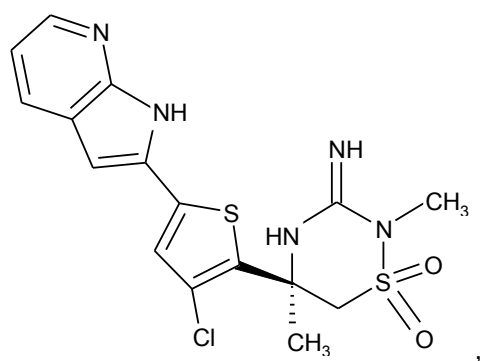
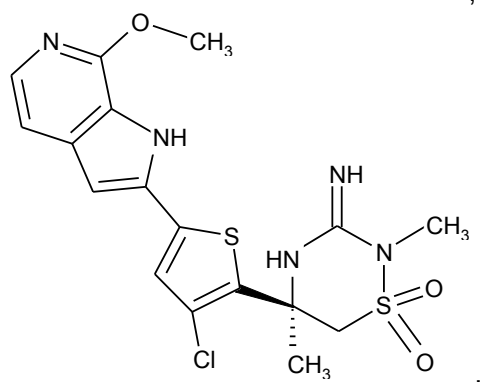
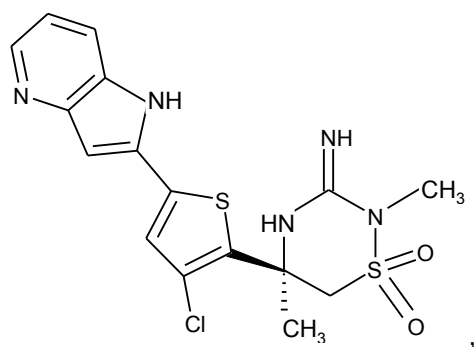


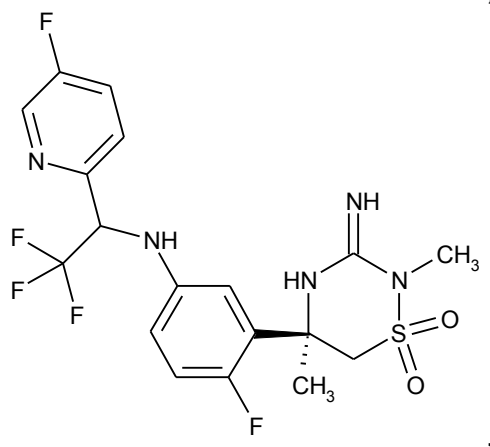
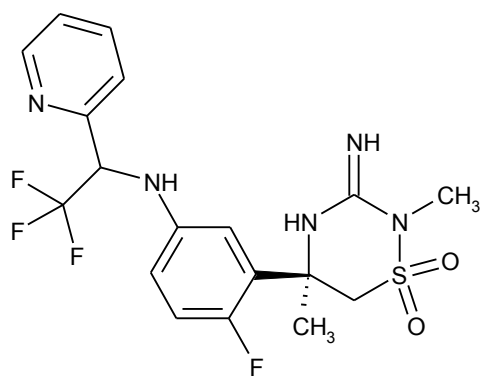
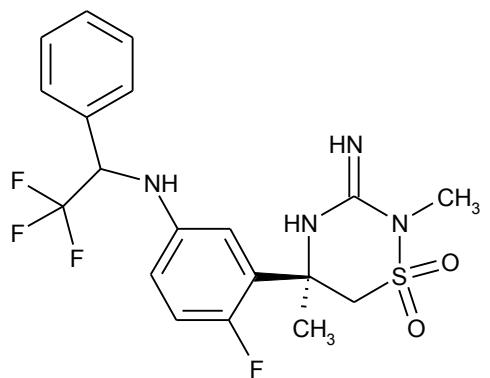
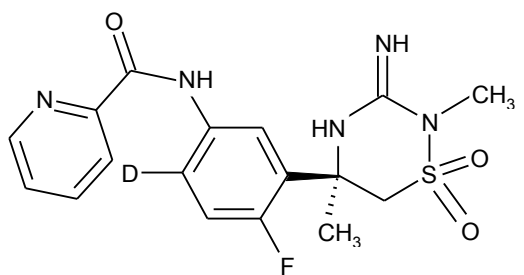


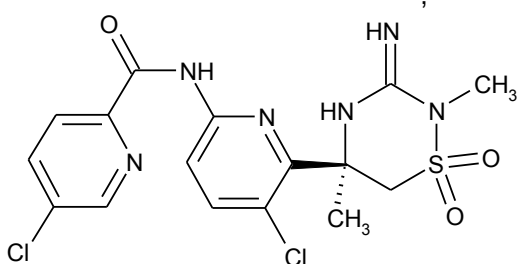
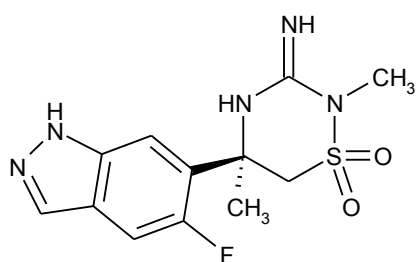
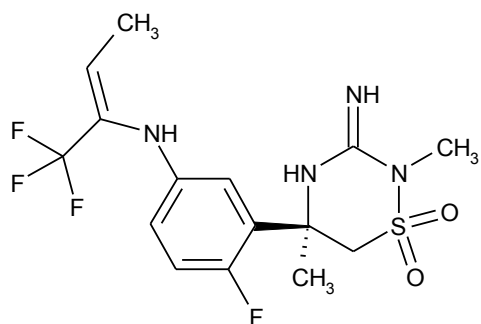
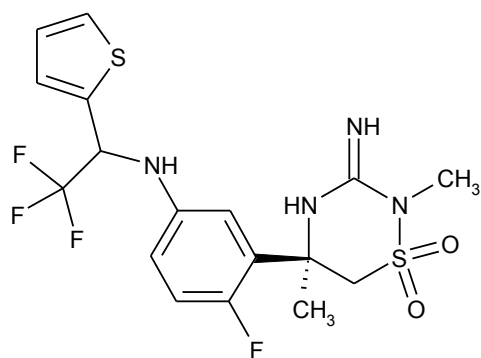
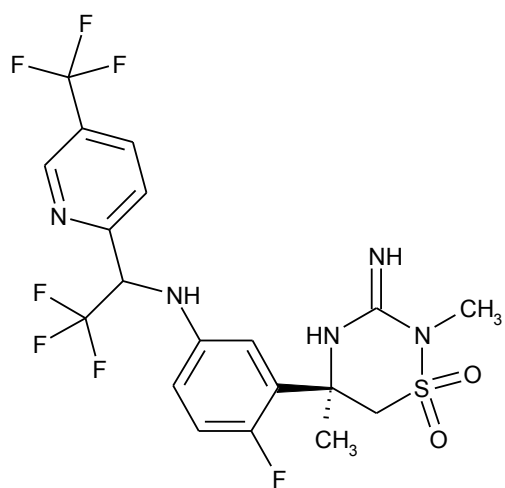


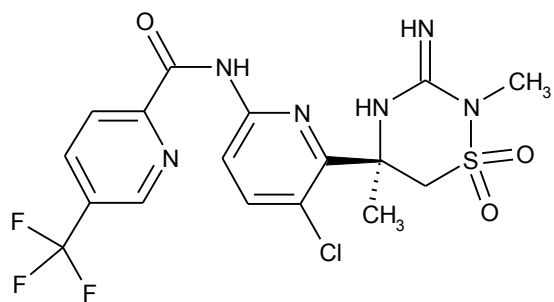




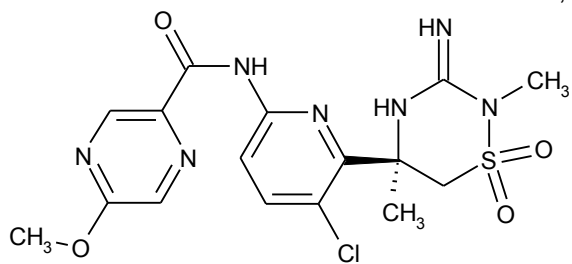




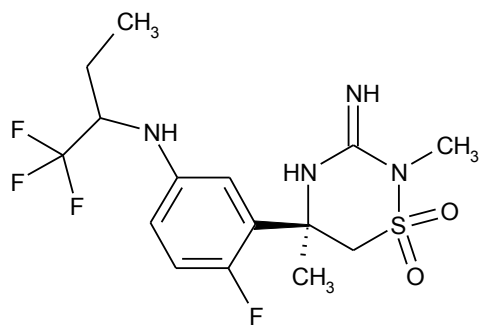




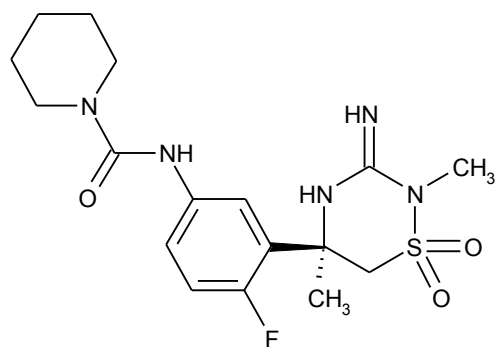
,



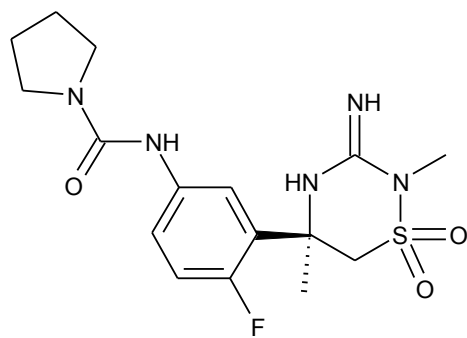
,



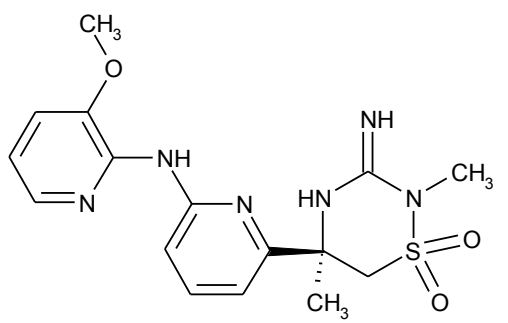
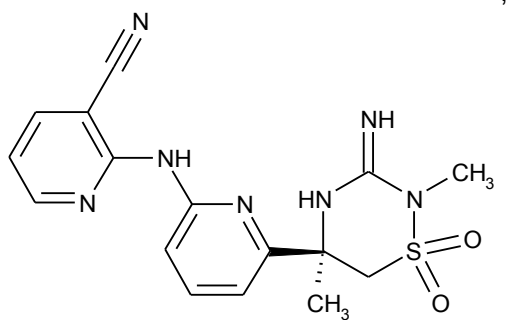
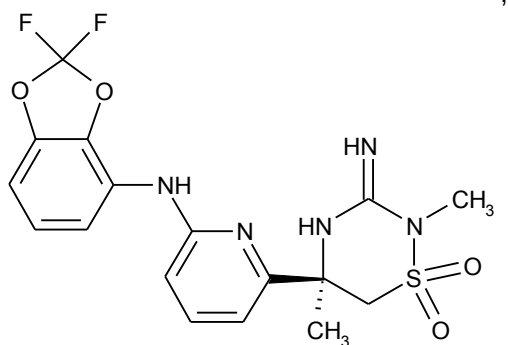
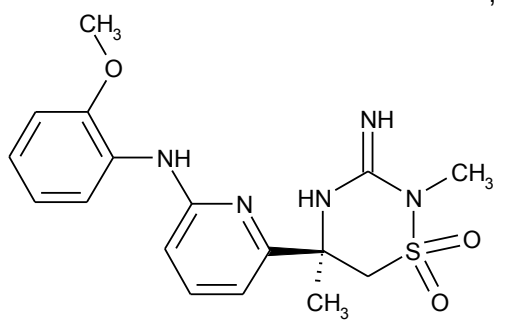
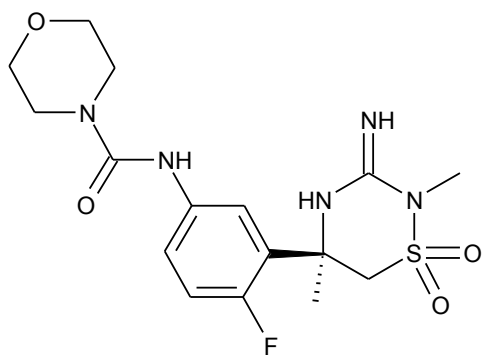
,

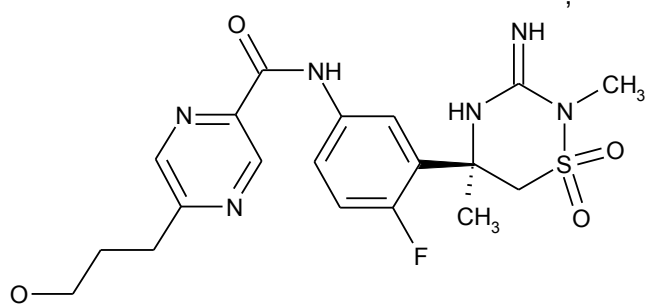
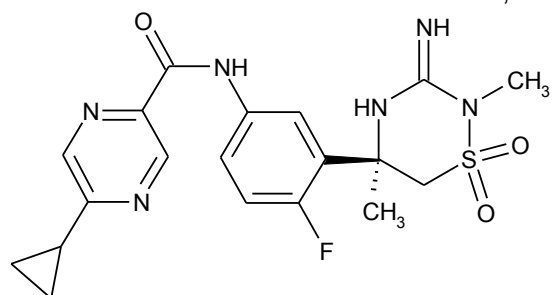
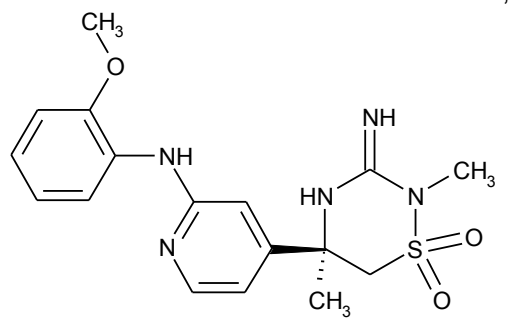
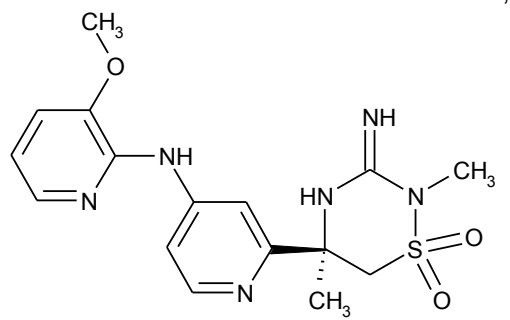
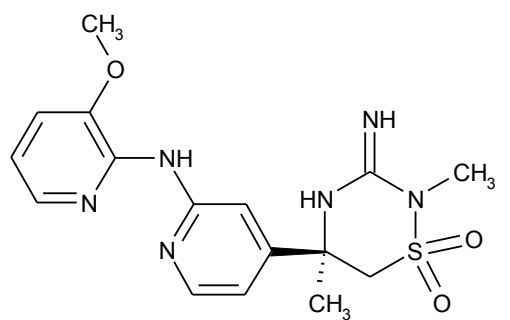


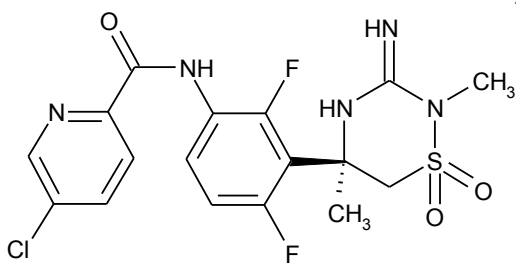
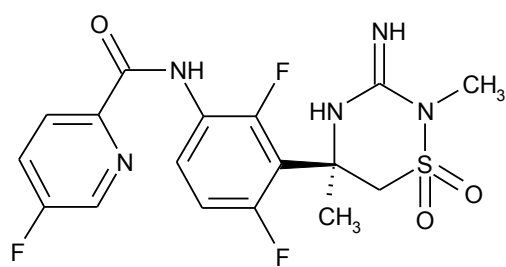
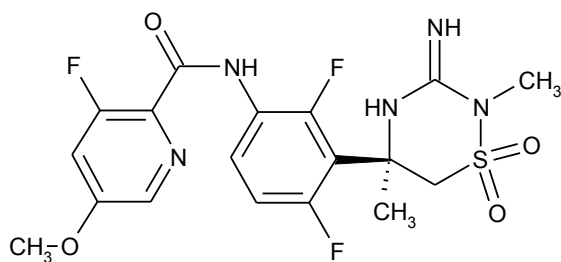
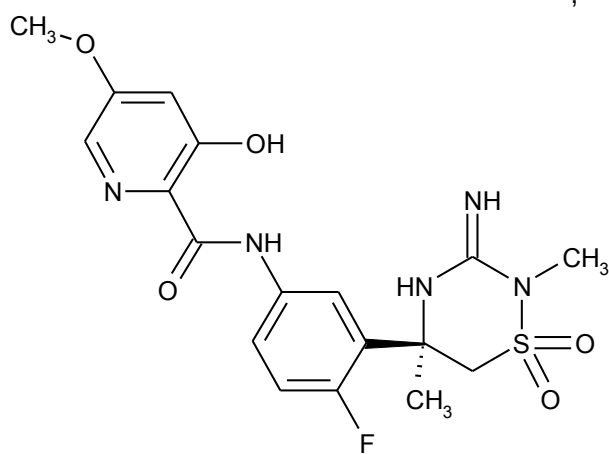
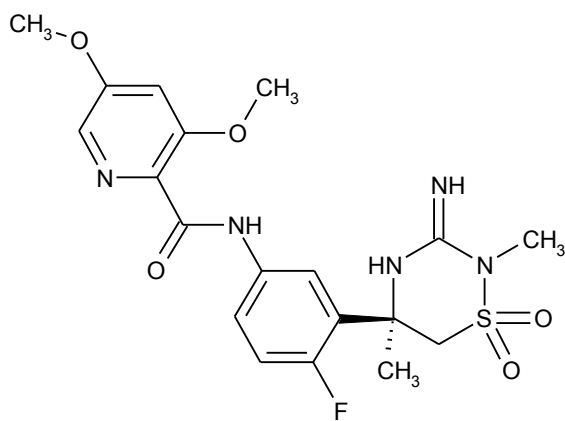
,

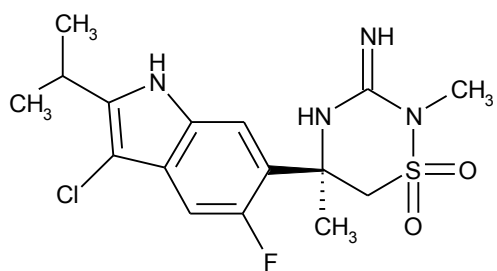
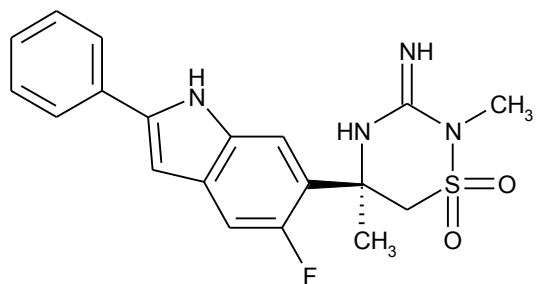
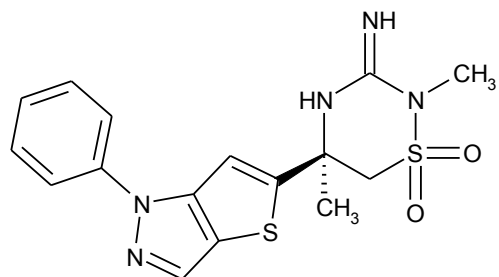
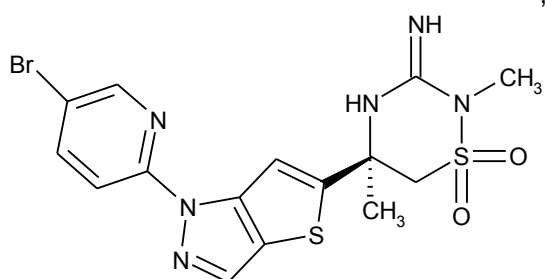
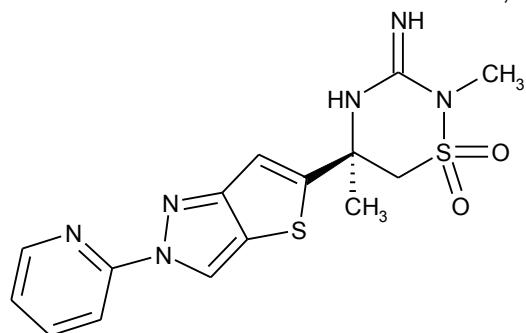
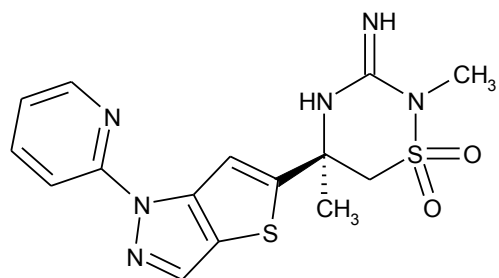


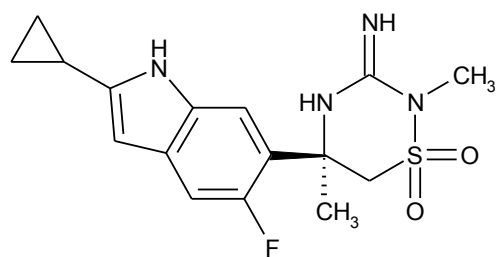
,



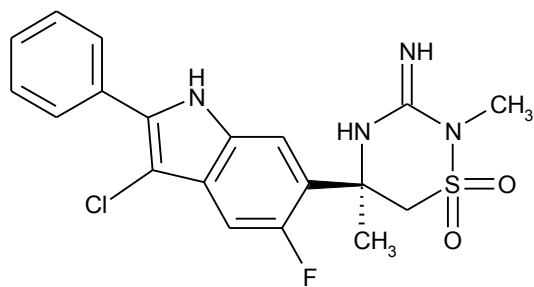




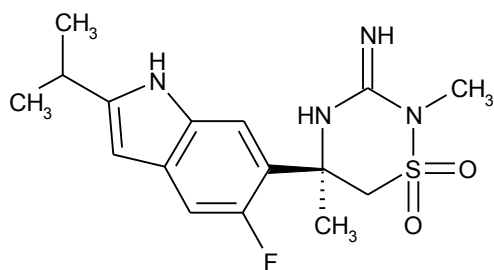




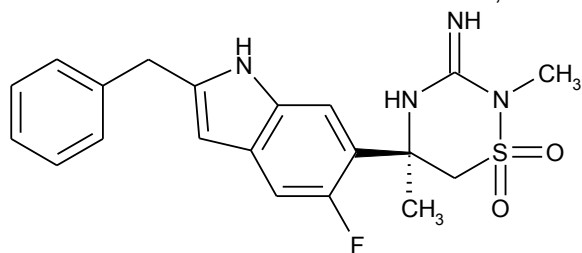
,



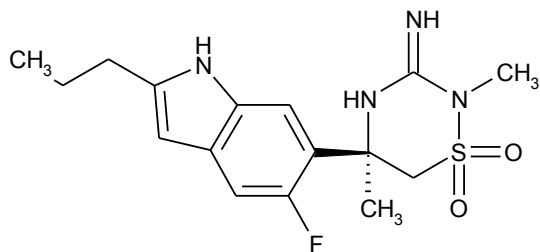
,



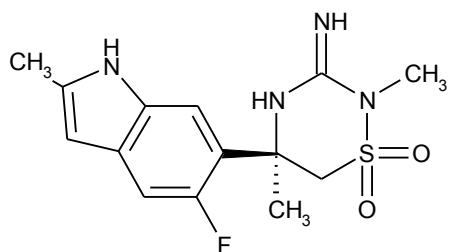
,



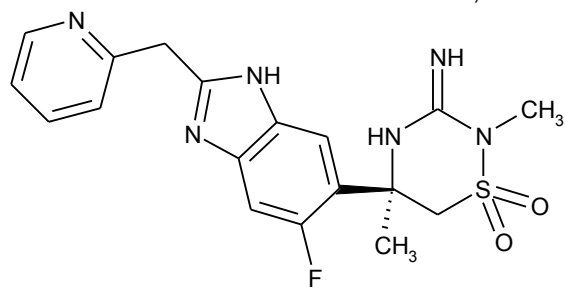
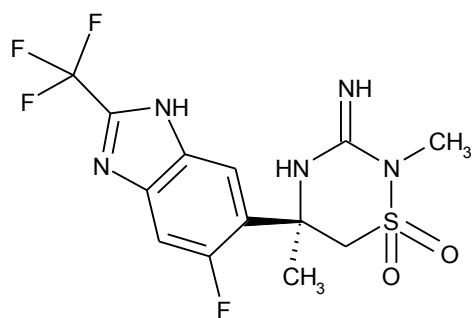
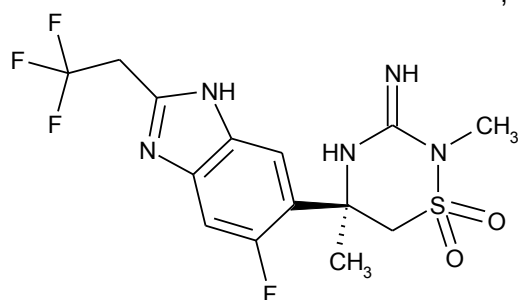
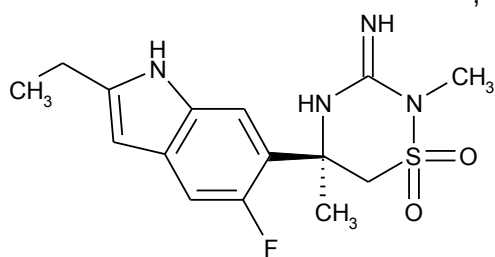
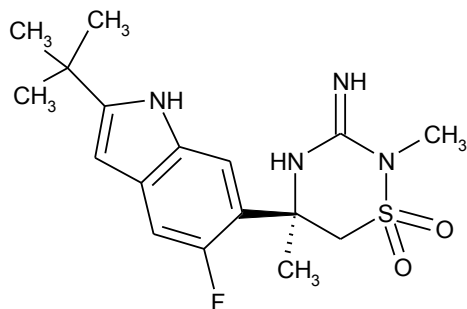
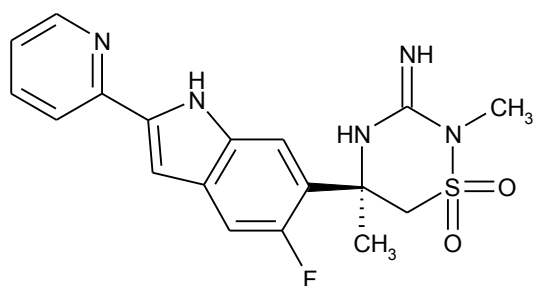
,

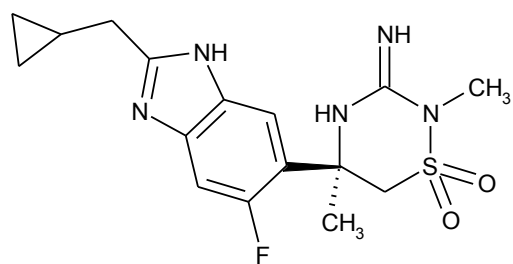


,

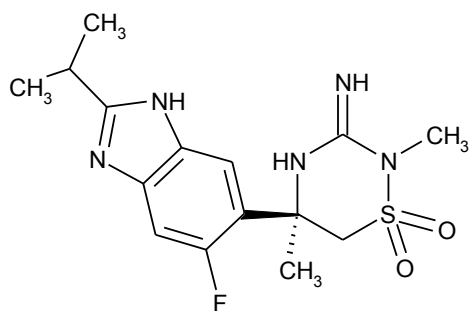


,

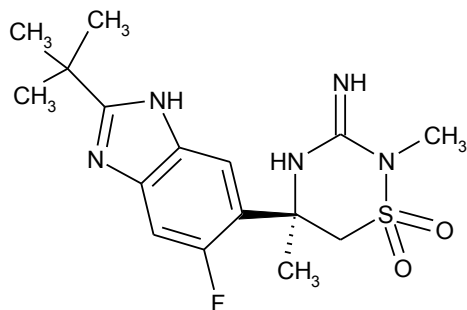




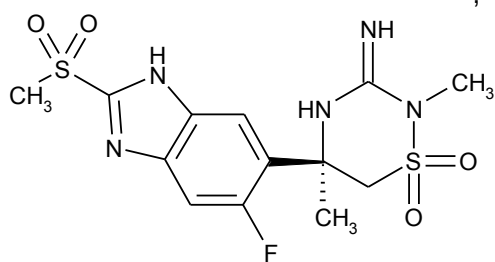
,



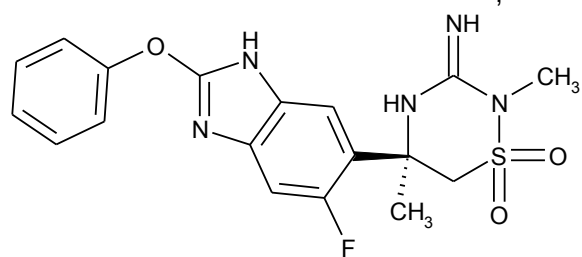
,



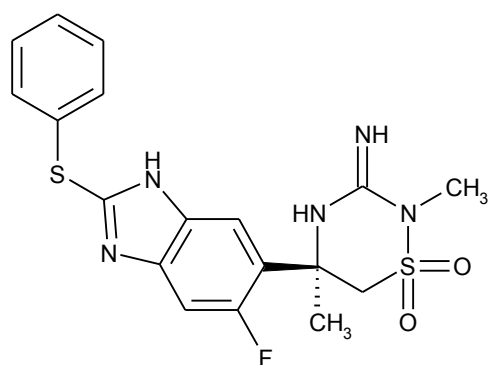
,



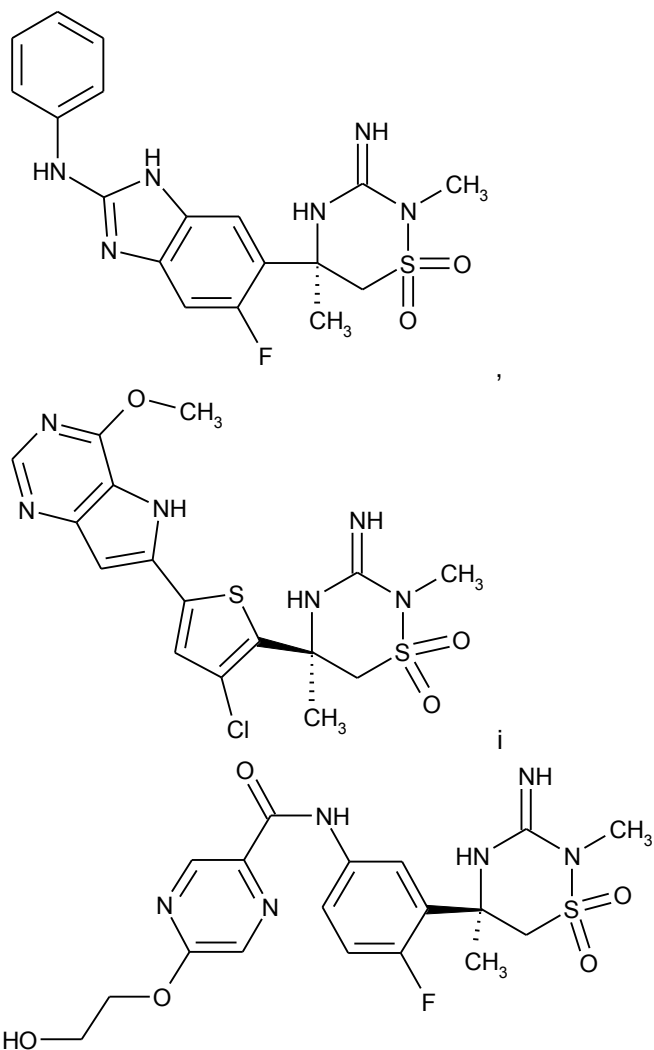
,



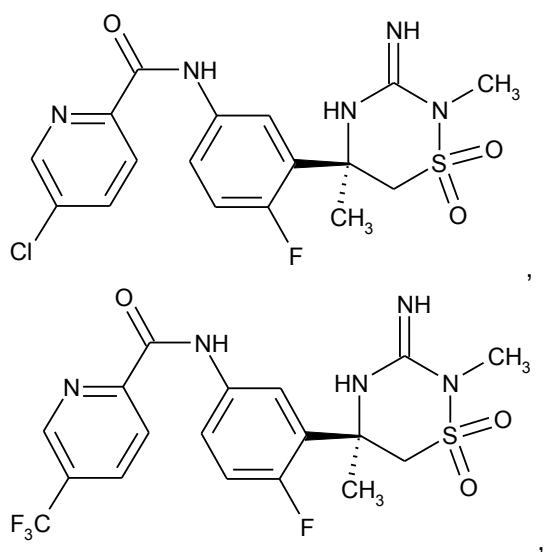
,

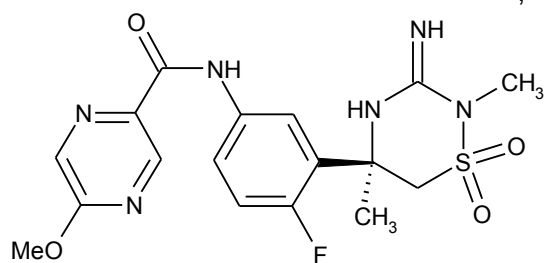
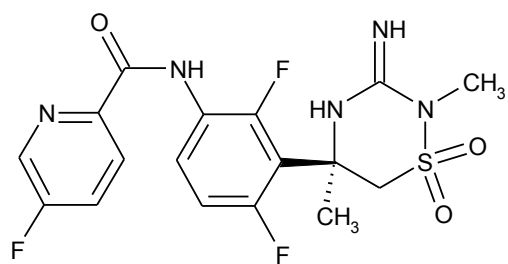
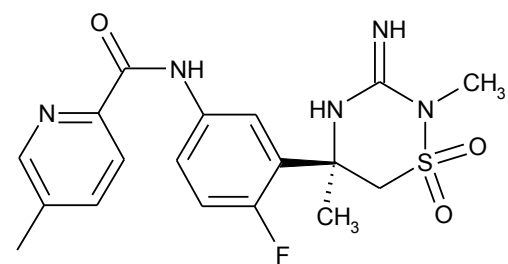
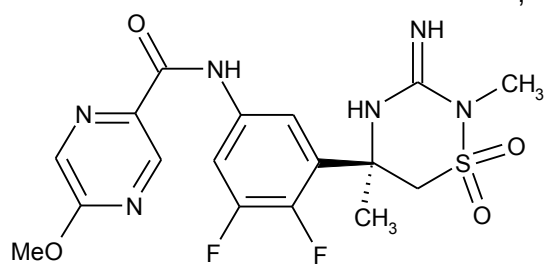
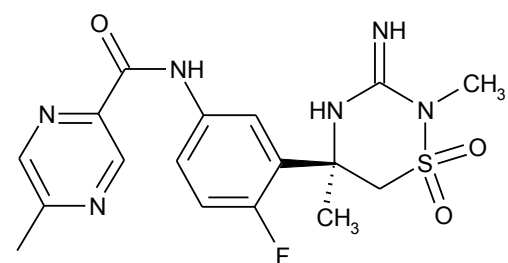
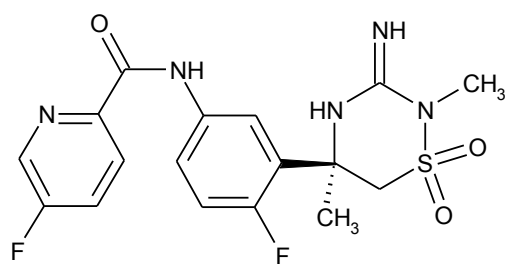


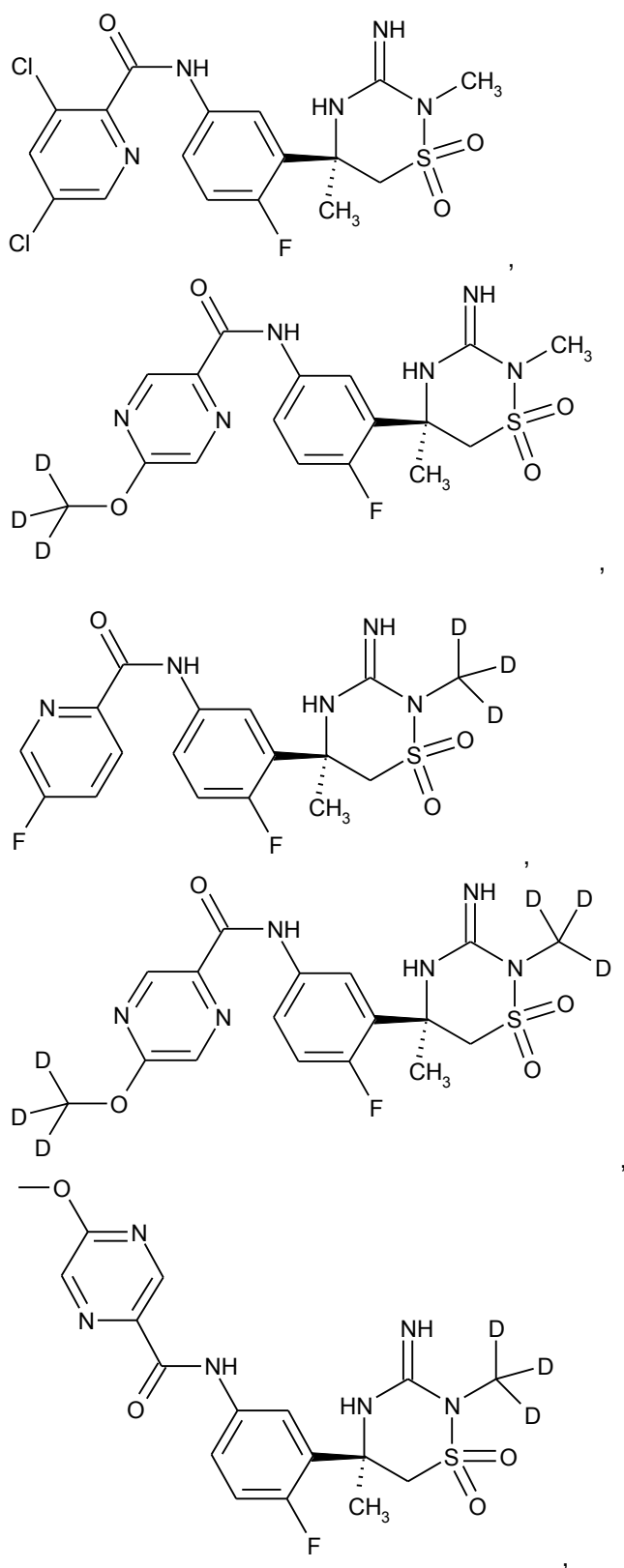
,

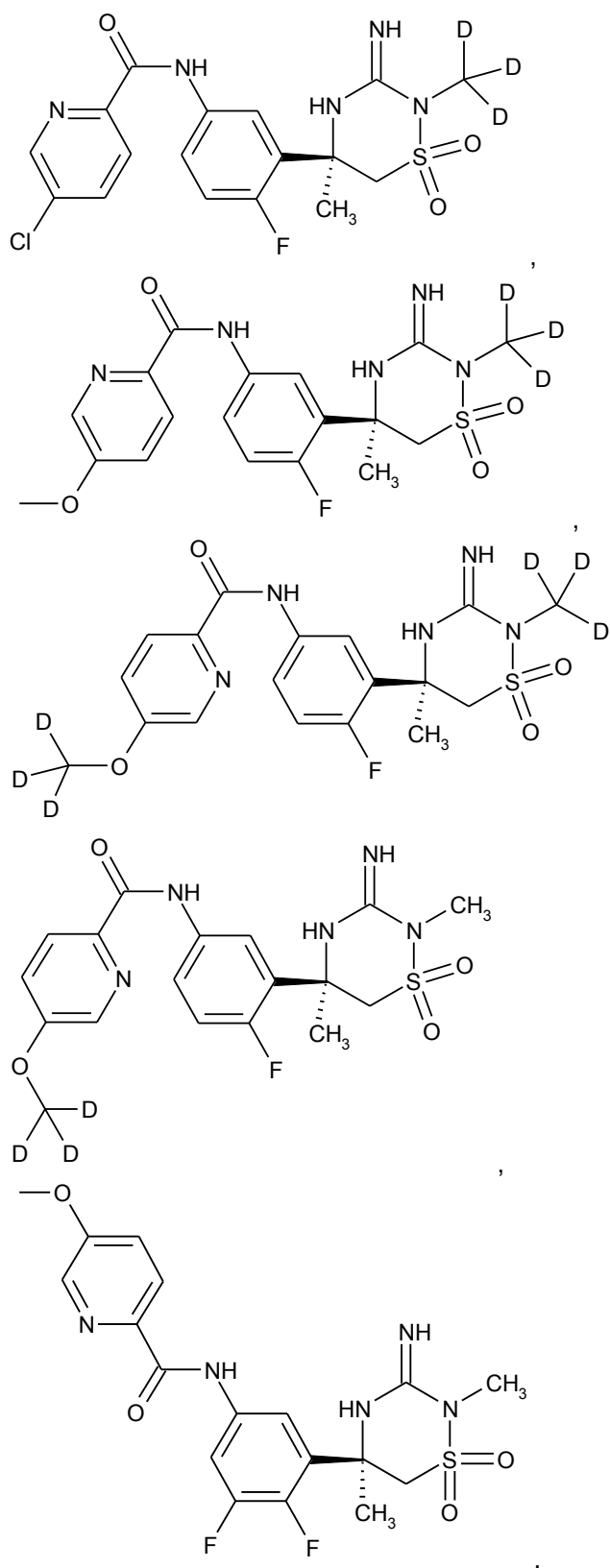


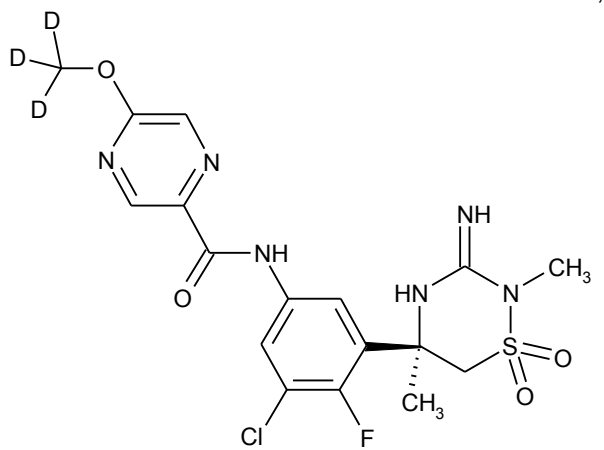
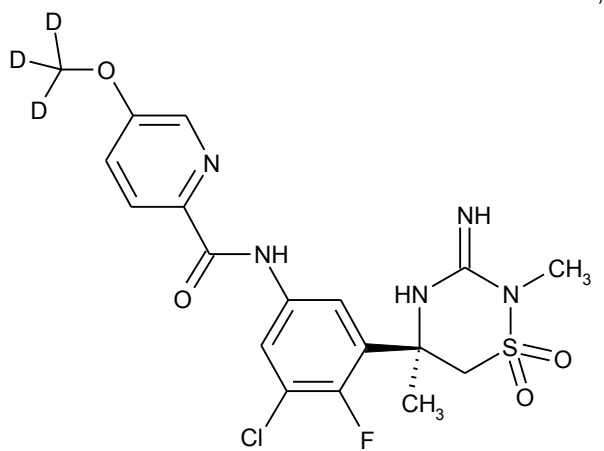
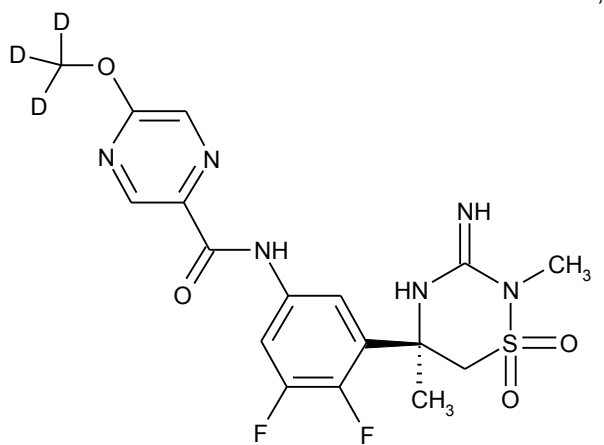
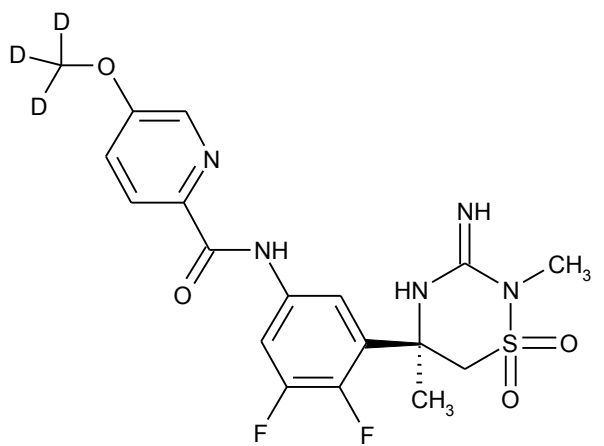
6. Сполука за п. 1 або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука вибрана з групи, що складається з:

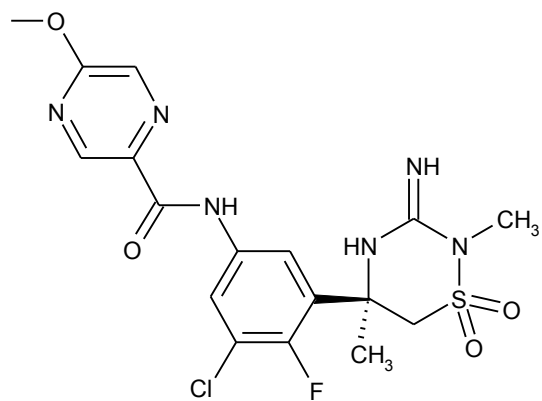




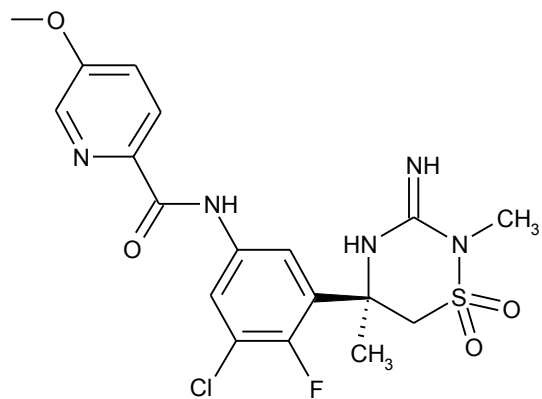




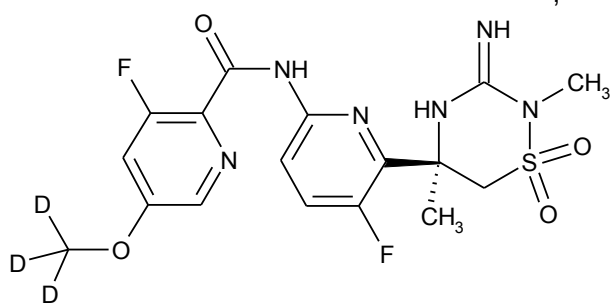




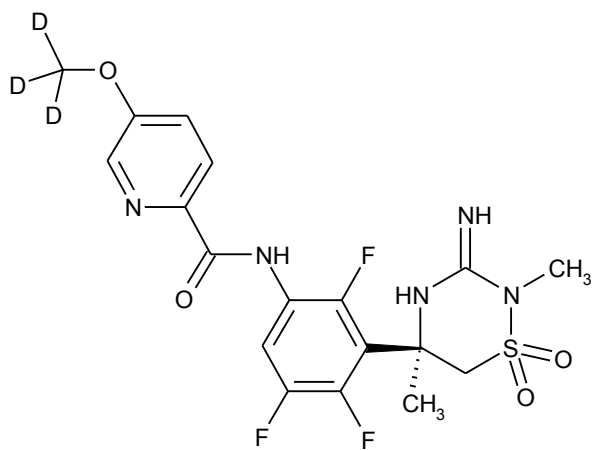
,



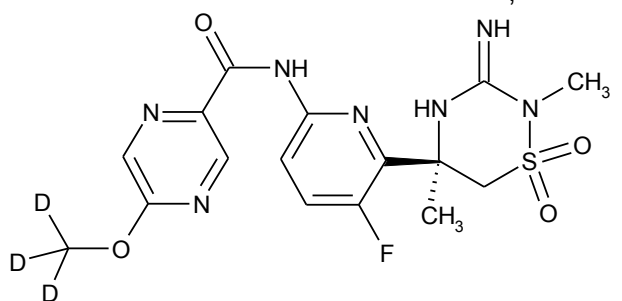
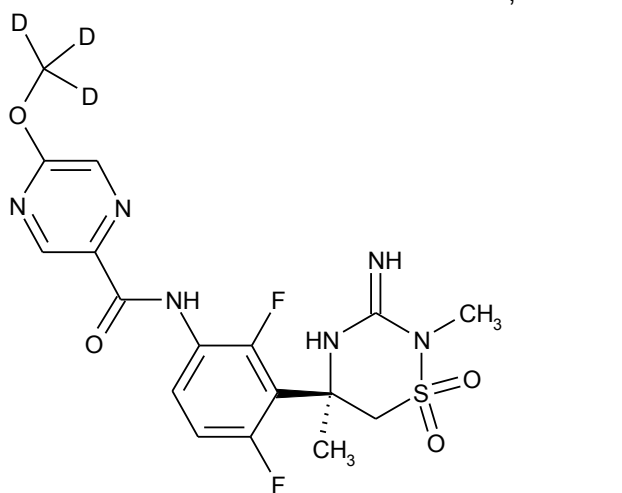
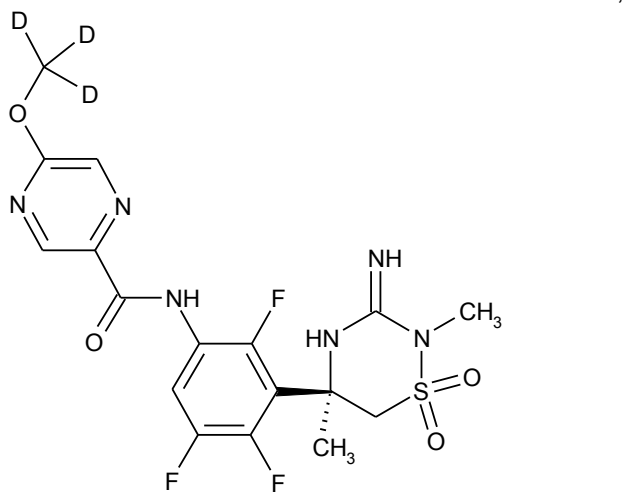
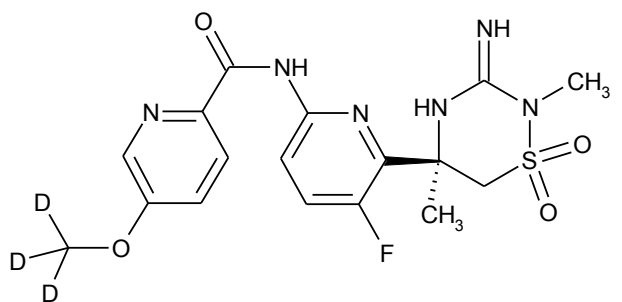
,

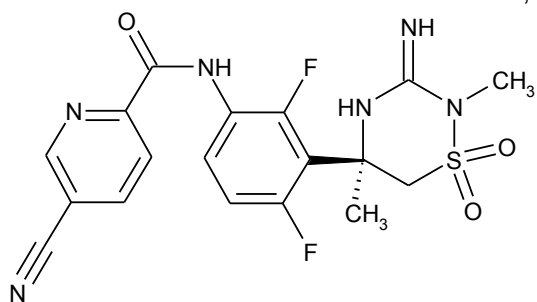
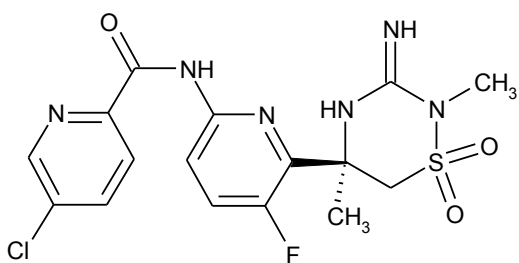
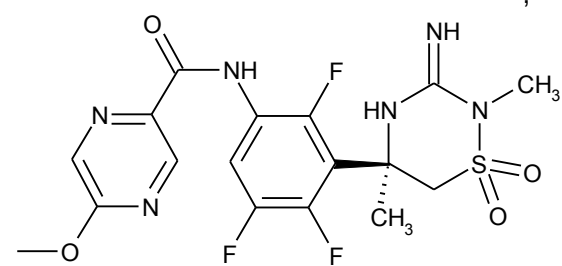
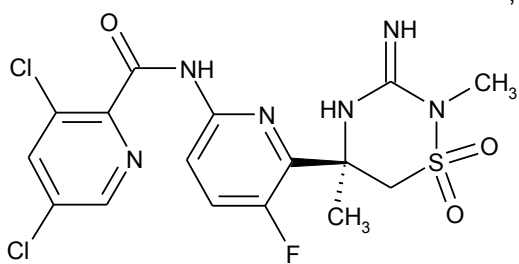
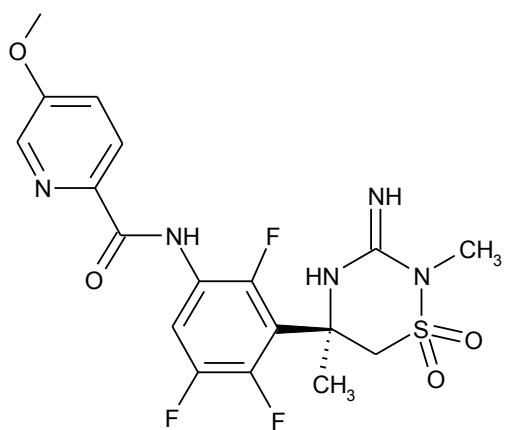


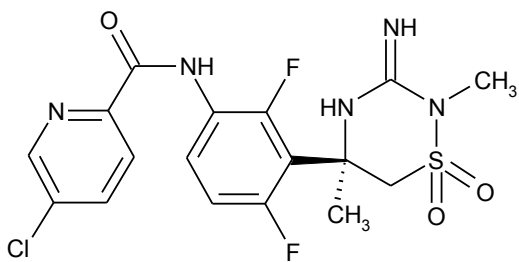
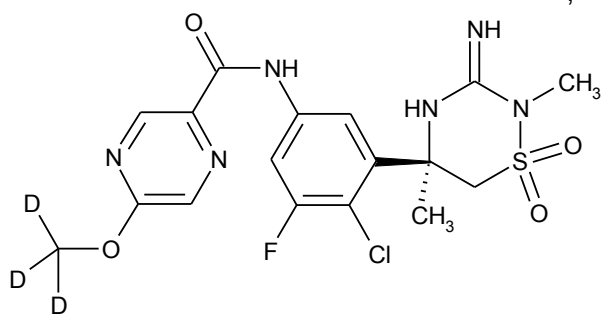
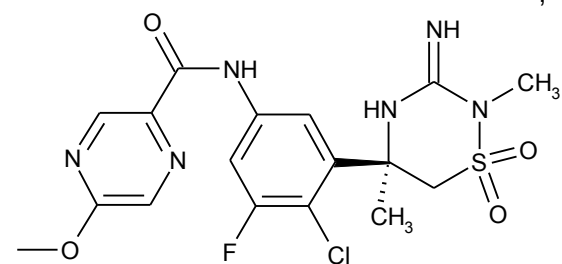
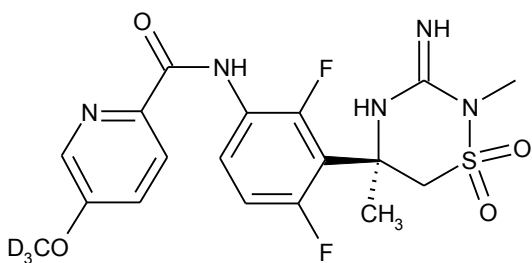
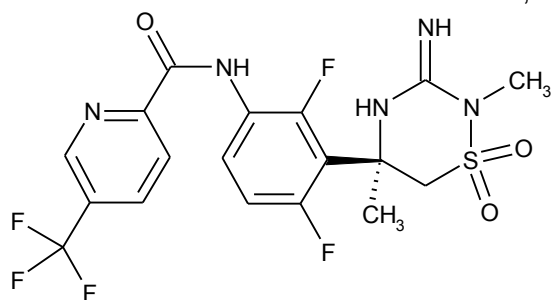
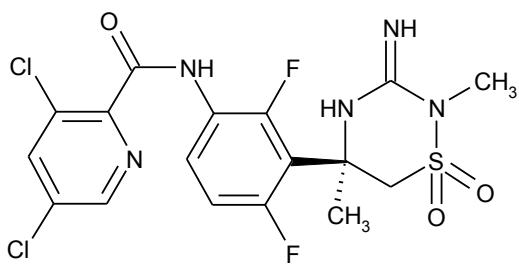
,



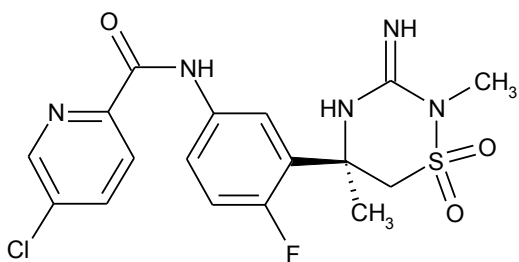
,



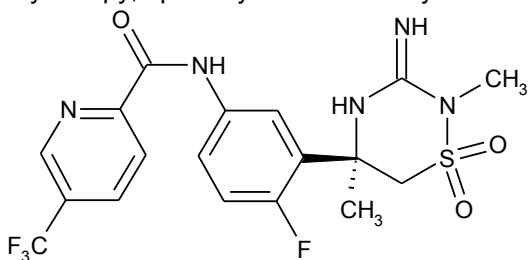




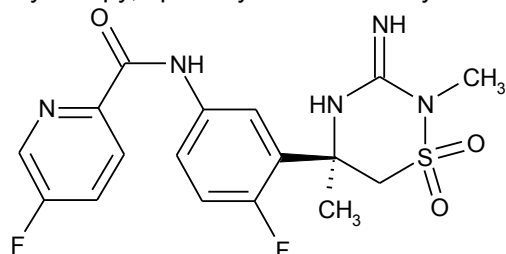
7. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



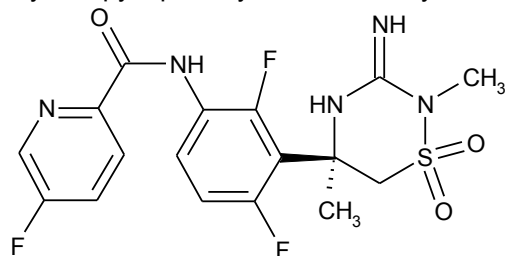
8. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



5 9. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:

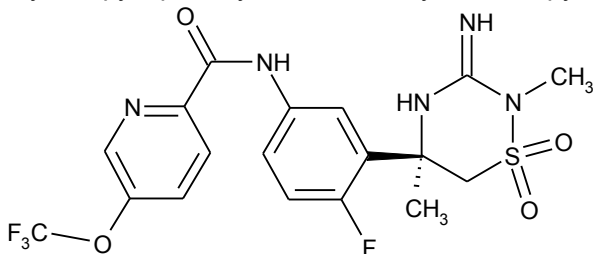


10. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



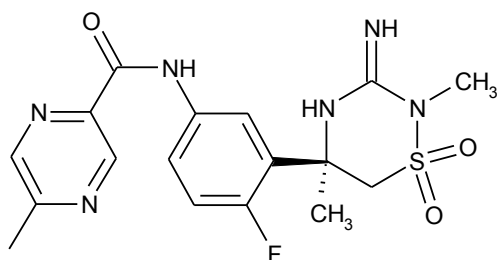
10

11. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:

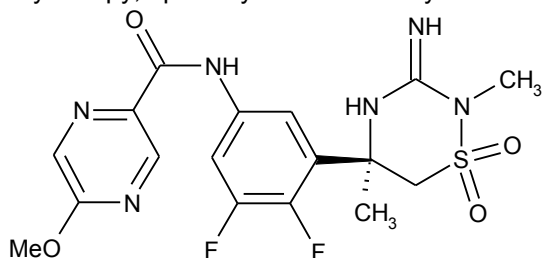


12. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:

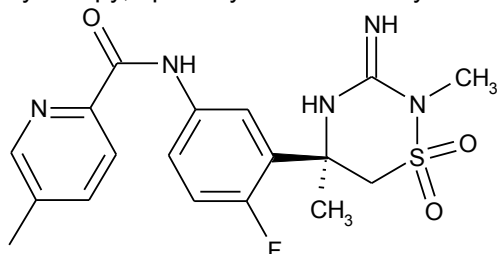
15



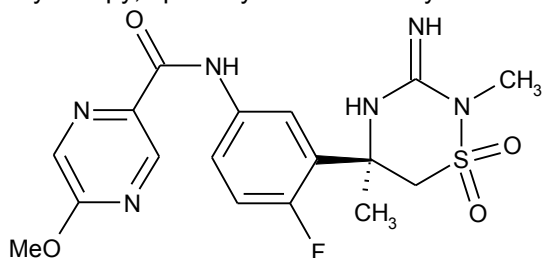
13. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



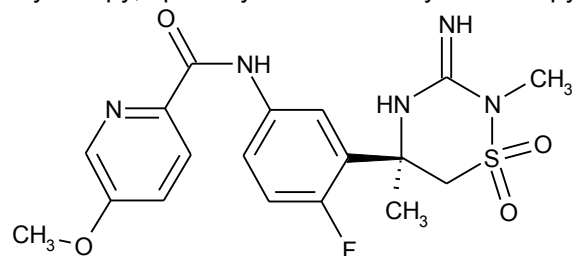
5 14. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



15. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



10 16. Сполука або її таутомер або фармацевтично прийнятна сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру, причому вказана сполука має структуру:



15 17. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її таутомеру, де вказана сіль вибрана з групи, яка складається з ацетату, аскорбату, бензоату, бензолсульфонату, бісульфату, борату, бутирату, цитрату, камфорату, камфорсульфонату, фумарату, гідрохлориду, гідробромиду, гідройодиду, лактату, малеату, метансульфонату, нафталінсульфонату, нітрату, оксалату, фосфату, пропіонату, саліцилату, сукцинату, сульфату, тартрату, тіоціанату і тозилату.

20 18. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її таутомеру, де вказана сіль являє собою гідрохлорид.

19. Фармацевтично прийнятна сіль сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її таутомеру, де вказана сіль являє собою тозилат.
20. Фармацевтична композиція, яка проявляє активність, що інгібує BACE, яка містить фармацевтично прийнятний носій або розріджувач і сполуку за будь-яким з пп. 1-16 або її таутомер або фармацевтично прийнятну сіль вказаної сполуки або вказаного таутомеру.
21. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її таутомеру або фармацевтично прийнятної солі вказаної сполуки або вказаного таутомеру для одержання лікарського засобу для лікування β -амілоїдної патології.
22. Застосування за п. 21, де вказана β -амілоїдна патологія вибрана з хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, хвороби Паркінсона, раптового удару [інсульт], мікрогліозу, запалення головного мозку, пресенільної деменції, сенільної [старечої] деменції, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації, порушення нюху, пов'язаного з хворобою Альцгеймера, порушення нюху, пов'язаного з хворобою Паркінсона, порушення нюху, пов'язаного з синдромом Дауна, β -амілоїдної ангіопатії, амілоїдної церебральної ангіопатії, спадкового внутрішньомозкового крововиливу, помірного когнітивного розладу, глаукоми, амілоїдозу, діабету II типу, пов'язаного з діабетом амілоїдогенезу, скрепу, бичачого губчастого енцефаліту, черепно-мозкової травми і хвороби Крейтцфельда-Якоба.
23. Застосування за п. 21, де вказана β -амілоїдна патологія являє собою хворобу Альцгеймера.
24. Спосіб лікування β -амілоїдної патології, який включає введення сполуки за будь-яким з пп. 1-16 або її таутомеру або фармацевтично прийнятної солі вказаної сполуки або вказаного таутомеру, або фармацевтичної композиції за п. 20 пацієнту, який потребує цього лікування, в кількості, яка є ефективною для лікування вказаної патології.
25. Спосіб за п. 24, де вказана β -амілоїдна патологія вибрана з хвороби Альцгеймера, синдрому Дауна, хвороби Паркінсона, раптового удару [інсульт], мікрогліозу, запалення головного мозку, пресенільної деменції, сенільної [старечої] деменції, прогресуючого супрануклеарного паралічу, кортикобазальної дегенерації, порушення нюху, пов'язаного з хворобою Альцгеймера, порушення нюху, пов'язаного з хворобою Паркінсона, порушення нюху, пов'язаного з синдромом Дауна, β -амілоїдної ангіопатії, амілоїдної церебральної ангіопатії, спадкового внутрішньомозкового крововиливу, помірного когнітивного розладу, глаукоми, амілоїдозу, діабету II типу, пов'язаного з діабетом амілоїдогенезу, скрепу, бичачого губчастого енцефаліту, черепно-мозкової травми і хвороби Крейтцфельда-Якоба.
26. Спосіб за п. 24, де вказана β -амілоїдна патологія являє собою хворобу Альцгеймера.

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут промислової власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601