



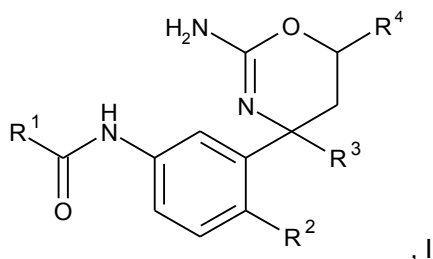
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **113538** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 401/12** (2006.01)
C07D 403/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
A61K 31/535 (2006.01)
A61K 31/5355 (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки: а 2014 09331	(72) Винахідник(и): Хільперт Ханс (CH), Хумм Роланд (DE), Волтерінг Томас (DE)
(22) Дата подання заявки: 23.01.2013	(73) Власник(и): Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH), СІЕНА БІОТЕК С.П.А., Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena, Italy (IT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.02.2017	(74) Представник: Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 12152686.7	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 2011/069934 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; BANNER DAVID [CH]; GUB), 16.06.2011 WO 2011/009943 A1 (NOVARTIS AG [CH]; BADIGER SANGAMESH [IN]; CHEBROLU MURALI [IN]; FREDER), 27.01.2011 WO 2011/020806 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; SIENA BIOTECH SPA [IT]; ANDREINI MATTEO [IT]), 24.02.2011 WO 2010/128058 A1 (HOFFMANN LA ROCHE [CH]; BANNER DAVID [CH]; HILPERT HANS [CH]; HUMM ROL), 11.11.2010
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 26.01.2012	
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.09.2014, Бюл.№ 18	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.02.2017, Бюл.№ 3	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ PCT/EP2013/051166, 23.01.2013	

(54) ФТОРМЕТИЛ-5,6-ДИГІДРО-4Н-[1,3]ОКСАЗИНИ**(57) Реферат:**

Даний винахід пропонує сполуки формули I



, I

UA 113538 C2

які мають активність інгібітора BACE1, їх одержання, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, та їх застосування як терапевтично активних речовин. Діючі сполуки за даним винаходом корисні в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні, наприклад, хвороби Альцгеймера.

Попередній рівень техніки

Хвороба Альцгеймера (ХА) представляє собою нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи і є основною причиною прогресуючого недоумства у літніх людей. Її клінічними симптомами є порушення пам'яті, когнітивних функцій, орієнтації в часі і просторі, помутніння свідомості і порушення інтелектуальної діяльності, а також серйозні емоційні розлади. В даний час не існує ефективної терапії для профілактики виникнення або прогресу даного захворювання або ж стабільної ремісії його клінічних симптомів. ХА стала головною медичною проблемою у всіх соціумах з високим показником середньої тривалості життя, а також значним економічним тягарем для їх систем охорони здоров'я.

ХА характеризується двома основними патологіями в центральній нервовій системі (ЦНС): виникненням амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних клубків (Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 2002 Jul 19;297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403). Обидві патології часто виявляються у пацієнтів з синдромом Дауна (трисомія 21), у яких в молодості розвиваються симптоми, схожі з симптомами хвороби Альцгеймера. Нейрофібрилярними клубками є внутріклітинні агрегати асоційованого з мікротрубочками тау-білка (МАРТ). Амілоїдні бляшки зустрічаються в екстрацелюлярному просторі; їх основними компонентами є А β -пептиди. Останні є групою протеолітичних фрагментів, які утворюються з попередника білка бета-амілоїду (APP) в декілька стадій протеолітичного розщеплювання. Ідентифіковано декілька форм APP, з яких найбільш поширені білки довжиною 695, 751 і 770 амінокислот. Вони всі походять з одного і того ж гена за рахунок диференціального сплайсингу. А β -пептиди утворюються з одного і того ж домена APP, але розрізняються на N- і C-кінцях, при цьому переважаючи молекули мають довжину 40 і 42 амінокислот. Є цілий ряд даних, виразно вказуючих на те, що агреговані А β -пептиди є молекулами, що відіграють ключову роль в патогенезі ХА: 1) амілоїдні бляшки, утворені А β -пептидами, є невід'ємною частиною патології ХА; 2) А β -пептиди токсичні для нейронів; 3) при спадковій хворобі Альцгеймера (СХА) мутації в генах схильності до захворювання APP, PSN1, PSN2 приводять до підвищеного рівня А β -пептидів і раннього амілоїдозу головного мозку; 4) у трансгенних мишей, експресуючих такі гени СХА, розвивається патологія, яка багато в чому нагадує хворобу людини. А β -пептиди утворюються з APP за рахунок послідовної дії двох протеолітичних ферментів, що позначаються як β - і γ -секретаза. Під дією β -секретази спочатку відбувається розщеплювання в позаклітинному домені APP, на відстані приблизно 28 амінокислот від трансмембранного домена (ТМ), з утворенням С-кінцевого фрагмента APP, що містить трансмембранний і цитоплазматичний домен (СТF β). Доменом СТF β є субстрат для γ -секретази, яка здійснює розщеплювання за декількома суміжними положеннями усередині ТМ з утворенням А β -пептидів і фрагмента цитоплазми. γ -Секретаза є комплексом, що складається щонайменше з чотирьох різних білків; її каталітична субодиниця дуже близька за структурою до білка пресеніліну (PSEN1, PSEN2). β -Секретаза (BACE1, Asp2; BACE позначає β -сайт APP-розщеплюючого ферменту) є аспартил-протеазою, яка зафіксована на мембрані за рахунок трансмембранного домена (Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 1999 Oct 22;286(5440):735). Вона експресується в багатьох тканинах людського організму, але її рівень особливо високий в ЦНС. Шляхом генетичного видалення гена BACE1 у мишей було чітко показано, що активність цього гена відіграє ключову роль в процесуванні APP, яке приводить до утворення А β -пептидів; у відсутність BACE1 А β -пептиди не продукуються (Luo et al., Mice deficient in Bace1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001 Mar;4(3):231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 2001 Jun 1;10(12):1317-24). У мишей, які були генетично модифіковані так, щоб вони експресували людський ген APP, і у яких з віком утворюються обширні амілоїдні бляшки і розвиваються патології, схожі з хворобою Альцгеймера, цього не відбувається, якщо активність β -секретази знижена за рахунок генетичного видалення одного з алелів BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of Bace1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 2007 Sep 7;282(36):26326). У зв'язку з цим припускають, що інгібітори активності BACE1 можуть бути ефективними агентами для терапевтичного лікування хвороби Альцгеймера (ХА).

Крім того, запропоновані сполуки інгібують утворення або ж утворення і відкладення β -амілоїдних пептидів в, на або в області нервової тканини (наприклад, в головному мозку), тобто вони інгібують продукцію А β -пептидів з APP або фрагмента APP.

Крім цього, інгібітори BACE1 можна застосовувати для лікування наступних захворювань:

IBM (міозит з включеними тільцями) (Vattemi G. et al., Lancet. 2001 Dec 8; 358(9297):1962-4), синдром Дауна (Barbiero L. et al, Exp Neurol. 2003 Aug; 182(2):335-45), хвороба Вільсона (Sugimoto I. et al., J Biol Chem. 2007 Nov 30; 282(48):34896-903), хвороба Уїппла (Desnues B. et al., Clin Vaccine Immunol. 2006 Feb; 13(2):170-8), спіноцеребелярна атаксія 1 і спіноцеребелярна атаксія 7 (Gatchel J.R. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jan 29; 105(4):1291-6), дерматомиозит (Greenberg S.A. et al., Ann Neurol. 2005 Can; 57(5):664-78; Greenberg S.A. et al., Neurol 2005 Can; 57(5):664-78), саркома Капоши (Lagos D. et al, Blood, 2007 Feb 15; 109(4):1550-8), мультиформна гліобластома (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), ревматоїдний артрит (Ungethuen U. et al, Gse2053), аміотрофічний бічний склероз (Koistinen H. et al., Muscle Nerve. 2006 Oct; 34(4):444-50; Li Q.x. et al, Aging Cell. 2006 Apr; 5(2):153-65), хвороба Гентінгтона (Kim Y.j. et al., Neurobiol Dis. 2006 Can; 22(2):346-56. Epub 2006 Jan 19; Hodges A. et al., Hum Mol Genet. 2006 Mar 15;15(6):965-77. Epub 2006 Feb 8), множинна міелома (Kihara Y. et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 22; 106(51): 21807-12), злоякісна меланома (Talantov D. et al, Clin Cancer Res. 2005 Oct 15; 11(20):7234-42), синдром Шегрена (Basset C. et al., Scand J Immunol. 2000 Mar; 51(3): 307-11), еритематозний вовчак (Grewal P.K. et al, Mol Cell Biol. 2006, Jul; 26(13):4970-81), міофасцит макрофаговий, ювенільний ідіопатичний артрит, гранулематозний артрит, рак молочної залози (Hedlund M. et al, Cancer Res. 2008 Jan 15; 68(2):388-94; Kondoh K. et al., Breast Cancer Res Treat. 2003 Mar; 78(1):37-44), захворювання шлунково-кишкового тракту (Hoffmeister A. et al, JOP. 2009 Sep 4; 10(5): 501-6), аутоімунні/запальні захворювання (Woodard-grice A.v. et al., J Biol Chem. 2008 Sep 26; 283(39): 26364-73. Epub 2008 Jul 23), ревматоїдний артрит (Toegel S. et al, Osteoarthritis Cartilage. 2010 Feb; 18(2): 240-8. Epub 2009 Sep 22), запальні реакції (Lichtenthaler S.f. et al., J Biol Chem. 2003 Dec 5; 278(49): 48713-9. Epub 2003 Sep 24), артеріальний тромбоз (Merten M. et al., Z Kardiol. 2004 Nov; 93(11): 855-63), серцево-судинні захворювання, такі як інфаркт міокарда та інсульт (Maugeri N. et al., Srp Arh Celok Lek. 2010 Jan; 138 Suppl 1:50-2) і базедова хвороба (Kiljascki J. et al, Thyroid. 2005 Jul; 15(7): 645-52).

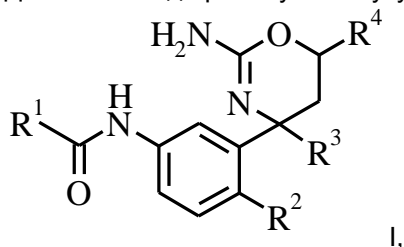
Даний винахід пропонує нові сполуки формули I, їх одержання, лікарські засоби на основі сполук за винаходом та їх виготовлення, а також застосування сполук формули I для здійснення контролю або профілактики захворювань, таких як хвороба Альцгеймера. Крім того, запропоновано застосування сполук формули I в лікуванні аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда або інсульт, дерматомиозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артрити, гранулематозного артрити, злоякісної меланоми, множинної міеломи, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уїппла або хвороби Вільсона. Нові сполуки формули I мають покращувані фармакологічні властивості.

Область техніки

Даний винахід пропонує фторметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіни, що мають властивості інгібіторів BACE1, їх одержання, фармацевтичні композиції, що містять такі сполуки, а також їх застосування як терапевтично активних речовин.

Суть винаходу

Даний винахід пропонує сполуку формули I,



де замісники та змінні описані нижче, а також у формулі винаходу, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Заявлені сполуки мають активність інгібіторів Asp2 (β-секретази, BACE1 або Мемплазину-2), і тому їх можна застосовувати для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїду та/або олігомерів β-амілоїду та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, зокрема, хвороби Альцгеймера.

Докладний опис винаходу

Даний винахід пропонує сполуку формули I та її фармацевтично прийнятні солі, одержання вище зазначених сполук, що містять їх лікарські засоби і виготовлення, а також застосування вище зазначених сполук для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які пов'язані з інгібуванням BACE1, наприклад хвороби Альцгеймера. Крім того, утворення або ж утворення і відкладення β -амілоїдних бляшок в, на або в області нервової тканини (наприклад, в головному мозку) інгібуються запропонованими сполуками, за рахунок інгібування продукції А β -пептидів з APP або фрагмента APP.

Нижче наступні визначення загальних термінів використовуваних в даному описі, застосовуються незалежно від того, чи зустрічається обговорюваний термін окремо або у поєднанні з іншими групами.

Якщо не зазначено інше, нижче наступні терміни, використовувани в даній Заявці, включаючи опис і формулу винаходу мають значення, розкриті нижче. Слід відмітити, що використовувані в даному описі і наданій формулі винаходу форми однини включають посилання на форми множини, окрім тих випадків, коли з контексту не виходить протилежне.

Термін "C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає вуглеводневий радикал, який може бути лінійним або розгалуженим, з єдиним або декількома розгалуженнями, причому зазначений алкіл в загальному випадку включає від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил (Me), етил (Et), пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, 2-бутил (втор-бутил), трет-бутил, ізопентил, 2-етилпропіл (2-метилпропіл), 1,2-диметилпропіл і т.п. Зокрема, "C₁₋₆-алкіл" позначає "C₁₋₃-алкіл". У окремому випадку, такими групами є метил і етил. Окремим прикладом є метил.

Термін "галоген-C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкіл, розкритий в даному описі, який заміщений одним або декількома атомами галогену, зокрема 1-5 атомами галогену, в окремому випадку 1-3 атомами галогену. Зокрема, галогеном є фтор. У окремому випадку, "галоген-C₁₋₆-алкіл" позначає фтор-C₁₋₆-алкіл, і в окремому випадку, "галоген-C₁₋₃-алкіл" позначає фтор-C₁₋₃-алкіл. Прикладами є трифторметил, дифторметил, фторметил і т.п. У окремому випадку, такою групою є трифторметил.

Термін "ціано-C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкіл, розкритий в даному описі, який заміщений однією або декількома ціаногрупами, зокрема однією ціаногрупою. Прикладами є ціанометил, ціаноетил і т. п.

Термін "C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкіл, розкритий в даному описі, який заміщений одним або декількома C₁₋₆-алкоксигрупами, розкритими в даному описі, зокрема, однією C₁₋₆-алкоксигрупою. У окремому випадку, "C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл" позначає метокси-C₁₋₆-алкіл. Прикладами є метоксиметил, метоксиетил і т. п.

Термін "ціано", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає групу N \equiv C-(NC-).

Термін "галоген", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає хлор (Cl), йод (I), фтор (F) і бром (Br). Зокрема, "галоген" позначає Cl і F. У окремому випадку, такою групою є атом F.

Термін "гетероарил", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає ароматичну карбоциклічну групу, що містить єдине кільце, що включає від 4 до 8 членів, зокрема, від 3 до 5 членів, або декількох конденсованих кілець, що включають від 6 до 14, зокрема, від 6 до 10 кільцевих атомів, і що містить 1, 2 або 3 гетероатоми індивідуально вибраних з N, O і S, зокрема з одного або двох атомів N, причому в цій групі щонайменше одне гетероциклічне кільце є ароматичним. Приклади "гетероарилу" включають бензофурил, бензоімідазоліл, 1H-бензоімідазоліл, бензоксазиніл, бензоксазоліл, бензотіазиніл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензотриазоліл, фурил, імідазоліл, індазоліл, 1H-індазоліл індоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл (піразил), 1H-піразоліл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, хінолініл, тетразоліл, тіазоліл, тиєніл, триазоліл, 6,7-дигідро-5H-[1]піриндиніл і т. п. Зокрема, "гетероарил" є піридинілом і піразинілом, а також оксазолілом і 1H-піразолілом. В окремому випадку, "гетероарил" позначає піридин-2-іл і піразин-2-іл, а також 1H-піразол-3-іл і оксазол-4-іл.

Термін "C₁₋₆-алкоксигрупа", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає -O-C₁₋₆-алкільний радикал, який може бути лінійним або розгалуженим, з єдиним або декількома розгалуженнями, при цьому зазначена алкільна група в загальному випадку включає від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метокси- (OMe, MeO), етокси- (OEt), пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, ізобутокси-, 2-бутокси- (втор-бутокси-), трет-бутокси-, ізопентилоксигрупа і т. п. Зокрема, "C₁₋₆-алкоксигрупа" позначає групу, що включає від 1 до 4 атомів вуглецю. Окремим випадком є метоксигрупа.

Термін "галоген-C₁₋₆-алкоксигрупа", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкоксигрупу, яка розкрита в даному описі, містить як замісника один або декілька атомів галогену, зокрема, фтору. У окремому випадку, "галоген-C₁₋₆-алкоксигрупа" позначає фтор-C₁₋₆-алкоксигрупу. Зокрема, "галоген-C₁₋₆-алкокси" позначає трифторметоксигрупу.

Термін “C₂₋₆-алкініл-C₁₋₆-алкокси”, окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкоксигрупу, розкриту в даному описі, яка заміщена одним або декількома C₂₋₆-алкінілами, розкритими в даному описі, зокрема, одним C₂₋₆-алкінілом.

Термін “C₂₋₆-алкініл”, окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає моновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу, що включає від 2 до 6 атомів вуглецю, зокрема, від 2 до 4 атомів вуглецю, і що включає один, два або три потрібних зв'язків. Приклади C₂₋₆-алкінілу включають етиніл, пропініл і н-бутиніл.

Термін “арил” позначає моновалентну ароматичну карбоциклічну моно- або біциклічну кільцеву систему, що включає від 6 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Приклади арильних груп включають феніл і нафтил. Зокрема, “арил” позначає феніл.

Термін “фармацевтично прийнятні солі” позначає солі, які підходять для застосування у контакті з тканинами людини або тварини. Прикладами відповідних солей з неорганічними і органічними кислотами є, без обмеження, солі оцтової кислоти, лимонної кислоти, мурашиної кислоти, фумарової кислоти, хлороводневої кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, метансульфонової кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, янтарної кислоти, сірчаної кислоти (сірчистої кислоти), винної кислоти, трифтороцтової кислоти і т. п. Зокрема, така кислота є мурашиною кислотою, трифтороцтовою кислотою і хлороводневою кислотою. Зокрема, такою кислотою є хлороводнева кислота, трифтороцтова кислота і фумарова кислота.

Терміни “фармацевтично прийнятний носій” і “фармацевтично прийнятну допоміжну речовину” позначають носії і допоміжні речовини, такі як розчинники або наповнювачі, сумісні з іншими компонентами лікарської форми.

Термін “фармацевтична композиція” включає продукт, що містить зазначені інгредієнти в заздалегідь певних кількостях або пропорціях, а також будь-який продукт, який можна одержати, прямо або опосередковано, шляхом комбінації зазначених інгредієнтів в заданих кількостях. Зокрема, він охоплює продукт, що включає один або більше активних інгредієнтів і, можливо, носій, що включає інертні інгредієнти, а також будь-який продукт, який можна одержати, прямо або опосередковано, в результаті поєднання, комплексування або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів або в результаті дисоціації одного або більше інгредієнтів або за рахунок інших типів реакцій або взаємодій одного або більше інгредієнтів.

Термін “інгібітор” позначає сполуку, яка конкурує із зв'язуванням, знижує зв'язування або перешкоджає зв'язанню конкретного ліганда із заданим рецептором або яке знижує або перешкоджає інгібуванню функції конкретного білка.

Термін “напівмаксимальна інгібуюча концентрація” (IC₅₀) позначає концентрацію конкретної сполуки, яка необхідна для досягнення 50% інгібувань біологічного процесу *in vitro*. Величини IC₅₀ можна логарифмічно перетворювати у величини pIC₅₀ (-log IC₅₀), для яких вищі значення відповідають більшій активності, за експоненціальною залежністю. Величина IC₅₀ є не абсолютною величиною, але залежить від експериментальних умов, наприклад від використовуваних концентрацій. Величину IC₅₀ можна перетворити в абсолютну константу інгібування (K_i) за допомогою рівняння Ченга-Пруссоффа (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Термін “константа інгібування” (K_i) позначає абсолютний ступінь спорідненості конкретного інгібітора до рецептора. Її визначають кількісно за допомогою конкурентного аналізу зв'язування, і вона рівна концентрації, при якій конкретний інгібітор зв'язав би 50% рецепторів у відсутності конкуруючого ліганда (наприклад, радіоліганда). Величини K_i можна логарифмічно перетворити у величини pK_i (-log K_i), для яких більш високі значення відповідають більшій активності, за експоненціальною залежністю.

“Терапевтично ефективна кількість” позначає таку кількість сполуки, якої, при введенні її суб'єктові з метою лікування хворобливого стану, виявляється достатньо для проведення такого лікування для даного хворобливого стану. “Терапевтично ефективна кількість” варіюється залежно від сполуки, хворобливого стану, на який направлено лікування, тяжкості захворювання, на яке направлено лікування, віку і відносного здоров'я суб'єкта, способу і форми введення, думки лікаря-куратора або ветеринара та інших факторів.

Термін “розкритий в даному описі” і “описаний в даному тексті” у випадках, коли вони відносяться до змінної, включає за допомогою посилання широке визначення цієї змінної, а також конкретне, конкретніше і найбільш конкретніше визначення, якщо такі є.

Терміни “обробка”, “введення в контакт” і “введення в реакцію” в тих випадках, коли вони відносяться до хімічної реакції, означають додавання або змішування двох або більше реагентів у відповідних умовах з одержанням зазначеного та/або бажаного продукту. Слід розуміти, що реакція, яка приводить до зазначеного та/або бажаного продукту, не завжди є безпосереднім результатом поєднання двох реагентів, які були спочатку додані, тобто, можливе утворення в

реакційній суміші одного або більше проміжних продуктів, що зрештою приводить до одержання зазначеного та/або бажаного продукту.

Термін "захисна група" позначає групу, яка селективно блокує реакційноздатний сайт в сполученні з декількома функціональними групами так, щоб можна було селективно провести хімічну реакцію на іншому незахищеному реакційноздатному сайті, в загальноприйнятому значенні, що відноситься до області синтетичної хімії. Захисні групи можна видаляти в потрібний момент. Прикладами захисних груп є аміно-протекторні групи, карбокси-протекторні групи або гідрокси-протекторні групи. Термін "аміно-протекторна група" (тут також P^1) позначає групи, призначені для захисту аміногрупи, і включає наступні приклади: бензил, бензилоксикарбоніл (карбобензилокси, CBZ), 9-флюоренілметилоксикарбоніл (Fmoc), п-метоксибензилоксикарбоніл, п-нітробензилоксикарбоніл, трет-бутоксикарбоніл (BOC) і трифторацетил. Додаткові приклади таких груп можна знайти в літературі (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, "Protective Groups in Organic Chemistry", J. G. W. Mcomie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5; T.w. Greene, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley and Sons, New York, NY, 1981). Термін "захищена аміногрупа" позначає аміногрупу, що містить як замісника аміно-протекторні групи. Зокрема, амінопротекторними групами є трет-бутоксикарбонільна група і диметокситритіл.

Термін "група, що підлягає заміщенню", позначає групу в загальноприйнятому значенні, що відноситься до області синтетичної хімії, тобто атом або групу, які можна замінити в умовах реакції заміщення. Прикладами груп, що підлягають заміщенню, є: атом галогену, зокрема, бром, алкан- або ариленсульфонілоксигрупа, наприклад метансульфонілокси-, етансульфонілокси-, тіометил, бензолсульфонілокси-, тозілокси-, дигалогенфосфіноілокси-, можливо, заміщена бензилокси-, ізопропілокси- і ацилоксигрупа.

Термін "ароматичний" пов'язаний із загальноприйнятим поняттям ароматичності, розкритим в літературі, зокрема, в IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. McNaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997).

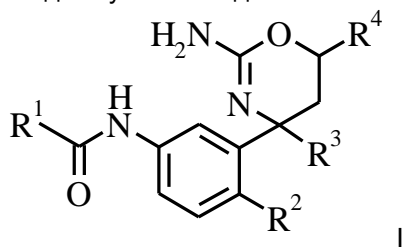
Термін "фармацевтично прийнятна допоміжна речовина" позначає будь-який інгредієнт, що не має терапевтичної активності і що не має токсичності, наприклад розпушувачі, що пов'язуючі речовини, наповнювачі, розчинники, буфери, речовини, регулюючі тонічність, стабілізатори, антиоксиданти, поверхнево-активні речовини або лубріканти, вживаний при виготовленні лікарських форм фармацевтичних продуктів.

У всіх випадках, коли в хімічній структурі присутній хіральний атом вуглецю, мається на увазі, що даною структурою охоплені всі стереоізомери, зв'язані з цим хіральним атомом вуглецю, у вигляді чистих стереоізомерів, а також їх сумішей.

Даний винахід пропонує також фармацевтичні композиції, способи застосування і способи одержання зазначених вище сполук.

Окремі варіанти здійснення можна комбінувати.

В одному втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I,



I

де

R^1 вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

ii) арилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу,

iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу;

R^2 вибирають з групи, що складається з

i) водню,

ii) C_{1-6} -алкілу і

iii) галогену;

R^3 вибирають з групи, що складається з

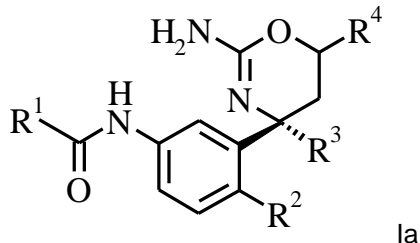
i) C_{1-6} -алкілу і

ii) галоген- C_{1-6} -алкілу;

R^4 позначає галоген- C_{1-6} -алкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ia,



де

R^1 вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

ii) арилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу,

iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу;

R^2 вибирають з групи, що складається з

i) водню,

ii) C_{1-6} -алкілу і

iii) галогену;

R^3 вибирають з групи, що складається з

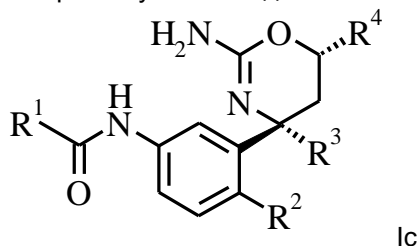
i) C_{1-6} -алкілу і

ii) галоген- C_{1-6} -алкілу;

R^4 позначає галоген- C_{1-6} -алкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ic,



де

R^1 вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

ii) арилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу,

iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу;

R^2 вибирають з групи, що складається з

i) водню,

ii) C_{1-6} -алкілу і

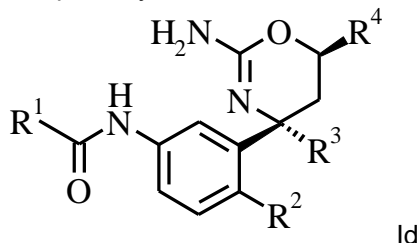
iii) галогену;

R^3 вибирають з групи, що складається з

i) C_{1-6} -алкілу і

ii) галоген- C_{1-6} -алкілу;

R^4 позначає галоген- C_{1-6} -алкіл;
або її фармацевтично прийнятні солі.
В окремому втіленні даного винаходу запропонован сполуку формули Id,



5

де
 R^1 вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

ii) арилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу;

10

iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу;

15

R^2 вибирають з групи, що складається з

i) водню,

ii) C_{1-6} -алкілу і

iii) галогену;

R^3 вибирають з групи, що складається з

20

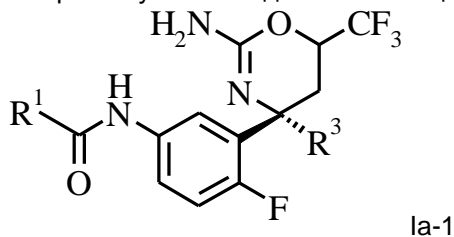
i) C_{1-6} -алкілу і

ii) галоген- C_{1-6} -алкілу;

R^4 позначає галоген- C_{1-6} -алкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ia-1,



25

де

R^1 вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

ii) арилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу,

30

iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу; і

35

R^3 вибирають з групи, що складається з

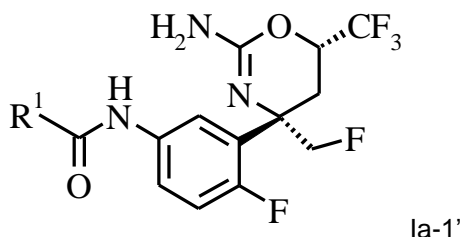
i) C_{1-6} -алкілу і

ii) галоген- C_{1-6} -алкілу,

або її фармацевтично прийнятні солі.

40

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ia-1',



де R^1 позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи і галогену,

5 або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^2 позначає галоген.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^2 позначає F.

10 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^2 позначає водень.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^2 позначає C_{1-6} -алкіл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^2 позначає метил.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^3 позначає галоген- C_{1-6} -алкіл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^3 позначає фтор- C_{1-6} -алкіл.

20 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^3 позначає фторметил.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^3 позначає C_{1-6} -алкіл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^3 позначає метил.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^4 позначає фтор- C_{1-6} -алкіл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^4 позначає трифторметил.

30 В окремому втіленні даного винаходу запропонован сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкілу.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає піридиніл або піразиніл, що містять 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає піридиніл, заміщений ціаногрупою.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає піридиніл, заміщений галогеном.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає піридиніл, заміщений галоген-C₁₋₆-алкоксигрупою.

50 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає піридиніл, заміщений C₁₋₆-алкоксигрупою.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R^1 позначає піридиніл, заміщений ціаногрупою і C_{1-6} -алкілом.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де

R¹ позначає 5-дифторметилпіридин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-фторметоксипіридин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де

5 R¹ позначає 5-метоксипіридин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-метилпіразин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-трифторетоксипіридин-2-іл.

10 R¹ позначає 5-трифторметоксипіразин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-трифторметоксипіридин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де

15 R¹ позначає 5-ціанопіридин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-хлорпіридин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-іл.

20 R¹ позначає 5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, де R¹ позначає 5-метоксипіразин-2-іл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, вибрану з групи, що складається з наступних сполук:

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

30 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

35 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід,

40 N-(3-((4S,6R)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

N-(3-((4S,6R)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

45 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,5-хлорпіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціано-3-метилпіколінамід,

50 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-хлор-5-ціанопіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіколінамід,

55 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметокси)піколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(трифторметокси)піколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметил)піколінамід,

60 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-

[illegible]

фторфеніл)-5-ціанопіколінамід і

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід

або її фармацевтично прийнятна сіль.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, вибрану з групи, що складається з наступних сполук:

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-

фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід і

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід

або її фармацевтично прийнятна сіль.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід;

в окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід;

в окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід;

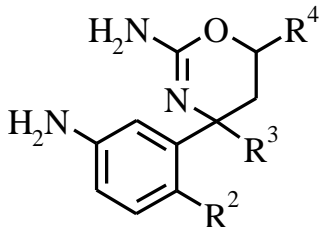
в окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід;

в окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід;

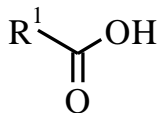
в окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід; і

в окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку, розкриту в даному описі, яка позначає N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб, що включає введення в реакцію сполуки формули XI' із сполукою формули XII' з одержанням сполуки формули I.



XI'



XII'

де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 розкриті в даному описі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, у всіх випадках, коли вона одержана способом, визначеним вище.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування як терапевтично активної речовини.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному

описі, для застосування як інгібітора активності BACE1.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, що характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїду та/або олігомерів β-амілоїду та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда і інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано фармацевтичну композицію, що включає сполуку формули I, розкриту в даному описі, і фармацевтично прийнятний носій та/або фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для застосування в інгібуванні активності BACE1.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, що характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїду та/або олігомерів β-амілоїду та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда і інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування в інгібуванні активності BACE1.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні захворювань і розладів, що характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїду та/або олігомерів β-амілоїду та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку,

наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона.

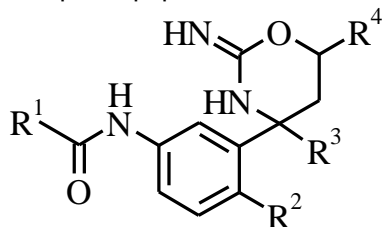
В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб для застосування в інгібуванні активності BACE1, зокрема для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, що характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїду та/або олігомерів β-амілоїду та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера, що включає введення сполуки формули I, розкритої в даному описі, людині або тварині.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні хвороби Альцгеймера, що включає введення сполуки формули I, розкритої в даному описі, людині або тварині.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона, що включає введення сполуки формули I, розкритої в даному описі, людині або тварині.

Крім того, даний винахід включає всі оптичні ізомери, тобто діастереомери, діастереомерні суміші, рацемічні суміші, всі їх відповідні енантіомери та/або таутомери, а також відповідні сольвати сполук формули I.

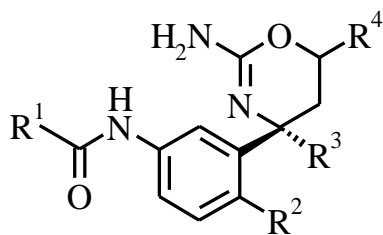
Фахівцям в даній області техніки відомо, що сполуки формули I можуть існувати в таутомерних формах



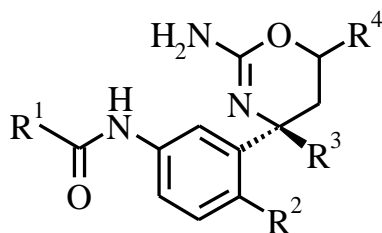
Ie.

Всі таутомерні форми охоплені даним винаходом.

Сполуки формули I можуть містити один або більше асиметричних центрів і тому вони можуть існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей та індивідуальних діастереомерів. Залежно від природи різних замісників в молекулі, можлива наявність додаткових асиметричних центрів. Кожен такий асиметричний центр незалежно даватиме два оптичні ізомери, і мається на увазі, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери у вигляді сумішей, а також у вигляді чистих або частково очищених речовин, охоплені даним винаходом. Мається на увазі, що даний винахід охоплює всі подібні ізомерні форми таких сполук. Незалежні синтези цих діастереомерів або їх хроматографічне розділення можна здійснити способами, відомими в даній області техніки, шляхом відповідної модифікації методології, розкритої в даному описі. Їх абсолютну стереохімію можна визначити за допомогою рентгеноструктурного аналізу кристалічних продуктів або кристалічних проміжних речовин, які по необхідності дериватизують за допомогою реагенту, що містить асиметричний центр з відомою абсолютною конфігурацією. За бажанням, рацемічні суміші сполук можна розділяти для того, щоб виділити індивідуальні енантіомери. Розділення можна проводити способами, які добре відомі в даній області техніки, такими як поєднання рацемічної суміші сполук з енантіомерно чистою сполукою, що приводить до суміші діастереомерів, з подальшим розділенням індивідуальних діастереомерів стандартними способами, такими як дробова кристалізація або хроматографія. Стереοізомери сполук формули I є сполуками формули Ia або сполуки формули Ib, зокрема, сполуками формули Ia, в яких залишки мають значення, розкриті в будь-якому з втілень.



Ia



Ib

У тих втіленнях, де запропоновані оптично чисті енантіомери, термін "оптично чистий енантіомер" означає, що дана сполука містить > 90 мас.% бажаного ізомеру, зокрема > 95 мас.% бажаного ізомеру або, в окремому випадку > 99 мас.% бажаного ізомеру, при цьому зазначена маса виражена у відсотках від загальної маси ізомеру(ів) даної сполуки. Хіральні чисті або хіральні збагачені сполуки можна одержати хіральним селективним синтезом або розділенням енантіомерів. Розділення енантіомерів можна проводити на стадії кінцевого продукту або, як варіант, на стадії відповідного проміжного продукту.

Сполуки формули I можна одержати відповідно до наступних схем. Початкові речовини є у продажу або їх можна одержати відомими способами. Будь-які раніше певні залишки і змінні зберігають своє розкрите раніше значення, якщо не зазначено інше.

Алкіл-2-хлор-2-(гідроксиіміно)ацетат вводять в реакцію з олефіном у присутності основи, такої як алкілумін, зокрема TEA (триетиламін), або карбонат лужного металу, зокрема NaHCO₃ (гідрокарбонат натрію), в розчиннику, такому як хлоровані алкани, зокрема CH₂Cl₂ (дихлорметан), або ефір, зокрема AcOEt (етилацетат), з одержанням ефіру II.

Ефір II відновлюють гідридом, зокрема NaBH₄ (борогідрид натрію), в розчиннику, такому як спирт, зокрема EtOH (етанол), з одержанням спирту III.

Нітросполуку вводять в реакцію з олефіном у присутності активуючого реагенту, такого як, наприклад, ізоціанат, зокрема фенілізоціанат, і каталітичної кількості основи, зокрема алкілуміну, в окремому випадку TEA, в розчиннику, такому як бензол або толуол, зокрема бензол, або алкіловий ефір, зокрема, діетиловий ефір, з одержанням дигідроізоксазолу IV, де R³ позначає алкіл, зокрема метил.

Дигідроізоксазоли IV, де R³ позначає галогеналкіл, зокрема фторметил, можна одержати із спиртів III реакцією з фторуючим агентом, таким як, наприклад, трифторид морфоліносери, в інертному розчиннику, такому як галогеналкани, переважно дихлорметан, при температурі між -78 °C і кімнатною.

Арилювання дигідроізоксазолу IV арилбромідом V з одержанням ізоксазолідину VI здійснюють за допомогою реакції арилгалогеніду, зокрема арилброміду, з алкіллітієвим реагентом, зокрема з n-BuLi, з одержанням ариллітієвих сполук, які можна вводити в реакцію з дигідроізоксазолом IV у присутності основи Люїса, переважно ефірату трифтористого бору, в суміші розчинників, що складається з ефіру, зокрема THF (тетрагідрофуран), і толуолу, при температурі від -100 °C до -20 °C, зокрема при -78 °C.

Розділення рацемічного ізоксазолідину VI з одержанням хіального ізоксазолідину VII можна здійснити за допомогою хіальної вискоєфективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з використанням колонки Chiralpack AD або Reprosil NR, в суміші н-гептану і етанолу або ізопропанолу в якості елюенту.

Гідрогеноліз хіального ізоксазолідину VII до аміноспирту VIII краще всього здійснювати шляхом гідрогенолізу з перенесенням водню, за допомогою паладієвого каталізатора, зокрема Pd на вугіллі, і джерела водню, наприклад солі мурашиної кислоти, зокрема формиату амонію, в протонному розчиннику, такому як спирт, зокрема, етанол.

Оксазин IX можна одержати реакцією аміноспирту VIII бромціаном в розчиннику, такому як спирт, зокрема етанол, при підвищеній температурі. Як варіант, цю реакцію можна проводити в дві послідовні стадії з використанням бромціану і буфера, такого як, наприклад, ацетат натрію, у присутності розчинника, такого як, наприклад, CH₃CN, з подальшою циклізацією проміжного продукту у присутності мінеральної кислоти, зокрема хлороводневої кислоти, в розчиннику, такому як ефір, зокрема 1,4-діоксан.

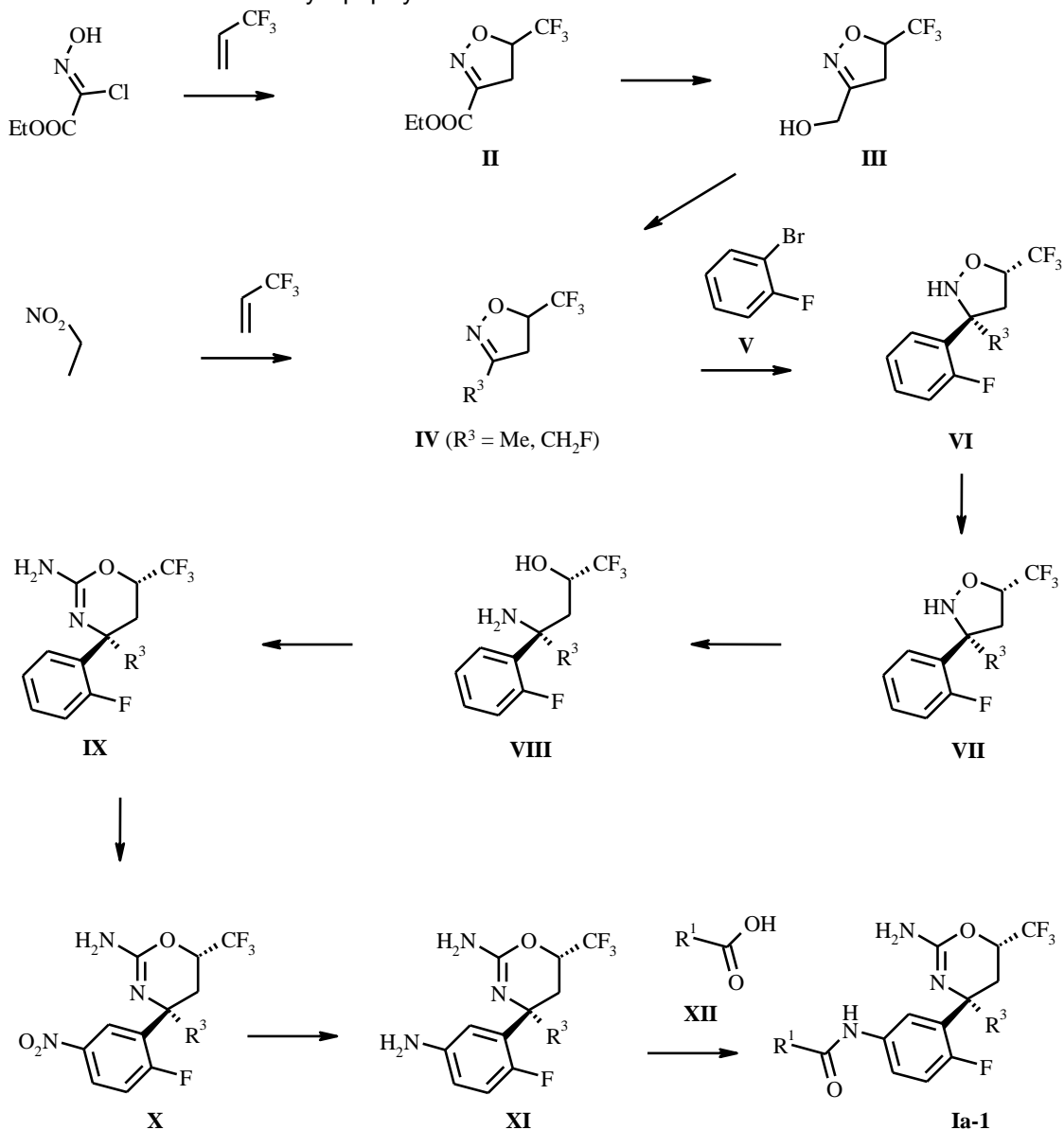
Нітрацію оксазину IX з одержанням нітрооксазину X здійснюють стандартним способом з використанням чистої сірчаної кислоти і димлячої азотної кислоти без розчинника.

Відновлення нітрогрупи в проміжному продукті X з одержанням аніліну XI можна здійснити гідруванням за допомогою каталізатора, такого як Pd на вугіллі, в протонних розчинниках, таких

як спирти, зокрема етанол або метанол.

Селективну амідну конденсацію аніліну XI і карбонової кислоти XII з одержанням аміду I можна здійснити за допомогою 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлориду (DMTMM) гідрату як конденсуючого агента в розчиннику, такому як спирт, зокрема метанол.

5 Схема 1: Синтез сполук формули Ia-1



Сполуки формули Ia'-1 можна одержати відповідно до наступної Схеми 2, як зазначено нижче.

10 Сульфініліміни загальної формули XIV можна одержати за аналогією із способом, описаним в літературі (T. p. Tang & J. a. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12), шляхом конденсації арилкетону XIII і сульфінаміду, наприклад алкілсульфінаміду, в окремому випадку (R)-трет-метилсульфінаміду або (S)-трет-метилсульфінаміду, у присутності кислоти Люїса, такої як, наприклад, алкоксид титану(IV), в окремому випадку етоксид титану(IV), в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або, в окремому випадку, тетрагідрофуран.

15 Перетворення сульфініліміну XIV на сульфінамідний ефір XV протікає стереоселективно за рахунок хіральної направляючої групи, як описано в літературі (Tang & Ellman). Сульфінілімін XIV можна вводити в реакцію Реформатського з енолятом цинку, що генерується з алкілацетату, заміщеного галогеном, наприклад з етилбромацетату, і активованому цинковому пилу, при температурі від кімнатної до підвищеної, зокрема від 23 до 60 °C, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або, в окремому випадку, тетрагідрофуран, у присутності солі міді(I), переважно хлориду міді(I).

Альдегіди формули XVI можна одержати відновленням етилового ефіру формули XV

гідридом лужного металу, наприклад алюмогідридом літію, у присутності діетиламіну або дигідробіс(2-метоксиетокси)алюмінату натрію (Red-Al), переважно за допомогою гідриду діізометилалюмінію (DIBAL), в інертному розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або, в окремому випадку, тетрагідрофуран, або в хлорованому розчиннику, такому як

дихлорметан, при температурі між -78 °C і кімнатною.

Спирти формули XVII можна одержати реакцією альдегідів формули XVI з трифторметилуючим агентом, переважно з трифторметилтриметилсиланом (реагент Рупперта-Пракаша), у присутності фториду тетраметиламонію в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або, в окремому випадку, тетрагідрофуран, при температурі між -10 °C і кімнатною.

Гідроліз хіральної направляючої групи в сульфінамідоспирті формули XVII з одержанням аміноспирту формули XVIII можна здійснити за допомогою мінеральної кислоти, наприклад сірчаної кислоти або, зокрема, хлороводневої кислоти, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір, тетрагідрофуран або, в окремому випадку, 1,4-діоксан.

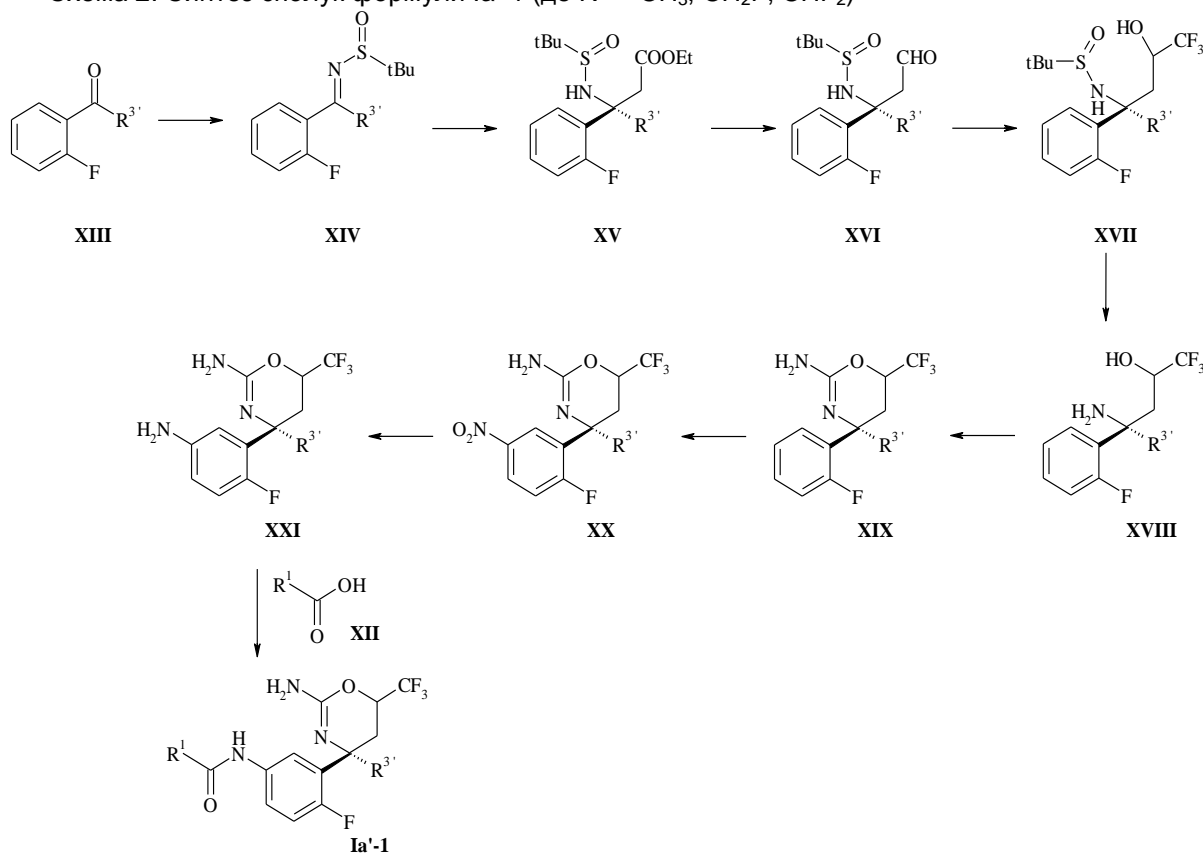
Амінооксазин формули XIX можна одержати реакцією аміноспирту формули XVIII з бромціаном в розчиннику, такому як спирт, зокрема етанол.

Нітропохідну формули XX можна одержати нітрацією оксазину XIX стандартним способом за допомогою чистої сірчаної кислоти і димлячої азотної кислоти, без розчинника.

Відновлення нітрогрупи в сполучі формули XX з одержанням анілінів формули XXI можна здійснити гідруванням за допомогою каталізатора, такого як паладій на вугіллі, в протонних розчинниках, таких як спирти, зокрема етанол або метанол.

Селективну реакцію анілінів формули XXI з карбоною кислотою формули XII з одержанням амідів формули Ia'-1 можна здійснити за допомогою 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-іл)-4-метилморфолінію хлориду гідрату (DMTMM) як конденсуючий агент в розчиннику, такому як метанол, при температурі між 0 °C і кімнатною. Як варіант, 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид (T_3P°) можна використовувати як конденсуючий агент в інертному розчиннику, такому як, наприклад, етилацетат, при температурі між 0 °C і кімнатною.

Схема 2: Синтез сполук формули Ia'-1 (де $R^{3'} = CH_3, CH_2F, CHF_2$)



Відповідні фармацевтично прийнятні солі, утворені кислотами, можна одержати стандартними способами, відомими фахівцям в даній області техніки, наприклад шляхом розчинення сполуки формули I у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, діоксан або

тетрагідрофуран, і додавання належної кількості відповідної кислоти. Такі продукти зазвичай можна виділити за допомогою фільтрації або хроматографії. Переведення сполуки формули I у фармацевтично прийнятну сіль, утворену основою, можна здійснити шляхом обробки зазначеної сполуки такою основою. Один з можливих способів одержання такої солі є,

5

Якщо одержання сполук не описане в прикладах, то такі сполуки формули I, так само як і всі проміжні продукти, можна одержати аналогічними способами або способами, представленими в даному описі. Початкові речовини є у продажу, відомі в даній області техніки або можуть бути одержані способами, відомими в даній області техніки, або аналогічними їм.

10

Слід розуміти, що сполуки загальної формули I за даним винаходом можна дериватизувати за функціональними групами з одержанням похідних, які здатні перетворюватися назад в початкову сполуку *in vivo*.

15

Фармакологічні тести

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі мають цінні фармакологічні властивості. Виявили, що сполуки за даним винаходом пов'язані з інгібуванням активності BACE1. Ці сполуки були досліджені відповідно нижче описаного тесту.

20

Клітинний аналіз зниження концентрації β -амілоїду

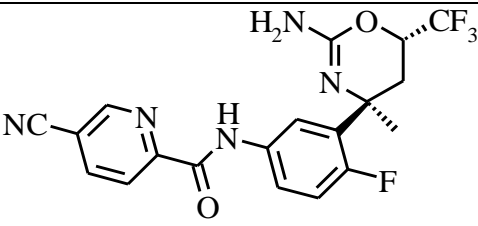
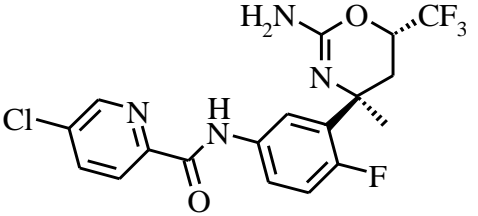
Можна використовувати набір реагентів для аналізу Abeta 40 AlphaLISA. Клітини HEK293 APP висівали на 96-лункових планшетах Microtiter в середовищі для культивування (середовище Iscove, з додаванням 10% (об./об.) фетальної сироватки корови, пеніцилін/стрептоміцин) приблизно до 80% злиття і вносили сполуки в 3-кратній концентрації в 1/3 об'єму середовища для культивування (кінцеву концентрацію DMSO витримували при 1% об./об.). Через 18-20 г інкубації при 37 °C і 5% CO₂ в інкубаторі із зволоженням культуральні супернатанти збирали для визначення концентрацій A β 40 за допомогою набору реагентів Perkin-Elmer Human Amyloid beta 1-40 (високої специфічності) (кат.№ AL275C).

25

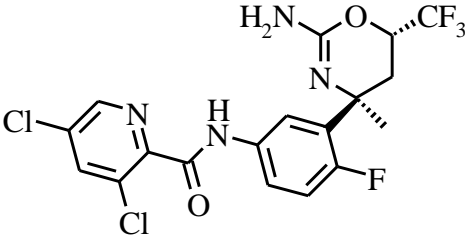
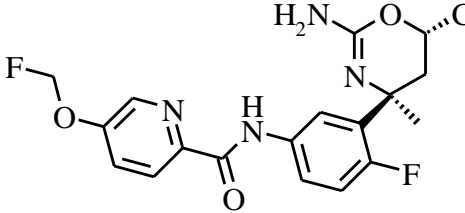
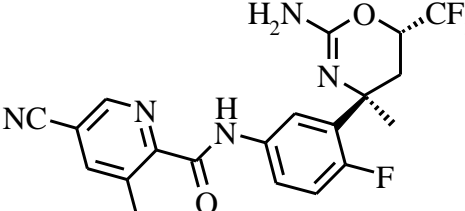
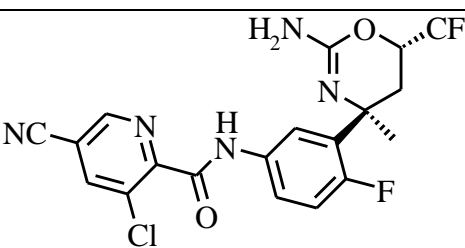
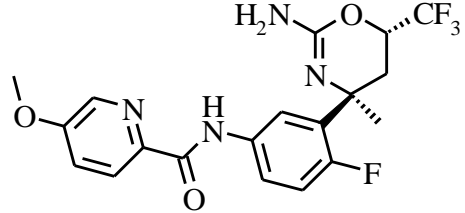
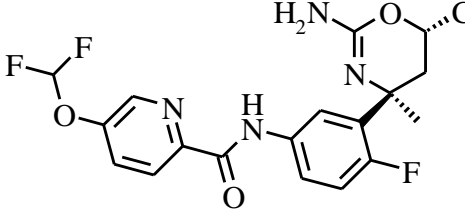
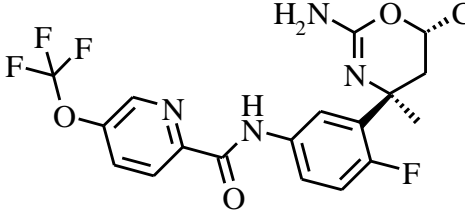
На планшетах Perkin-Elmer White Optiplate-384 (кат.№ 6007290) 2 мкл культуральних супернатантів об'єднували з 2 мкл 10-кратної суміші гранул AlphaLISA Anti-hA β Acceptor + Biotinylated Antibody Anti-A β 1-40 (анти-hA β -акцептор + біотинільовані антитіла анти-A β 50, мкг/мл / 5нМ). Через 1 г інкубації при кімнатній температурі додавали 16 мкл 1,25-кратного препарату Стрептавідин(SA)-донорних гранул (25 мкг/мл) та інкубували протягом 30 хв в темноті. Після цього проводили прочитування емісії при 615 нм на рідері EnVision-Alpha. Рівень A β 40 в культуральних супернатантах розраховували як процентну частку від максимального сигналу (клітини, оброблені 1% DMSO без інгібітора). Величини IC₅₀ розраховували в програмному середовищі Excel XLfit.

30

35

Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC ₅₀ [нМ]
1		2
2		5

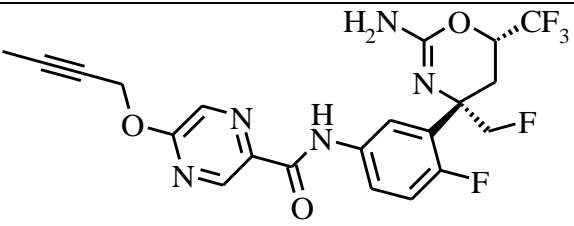
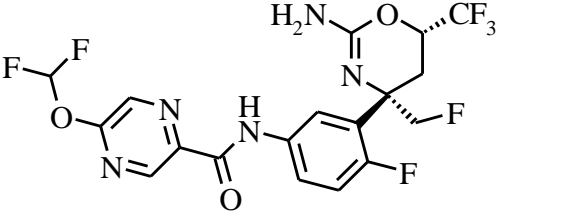
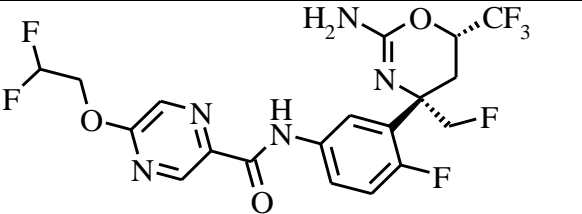
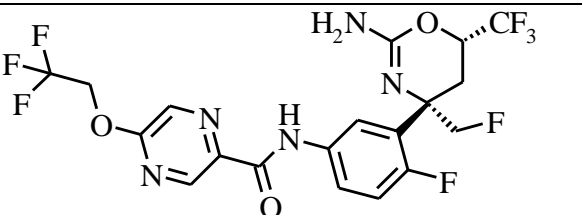
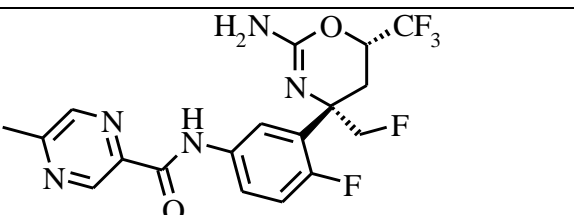
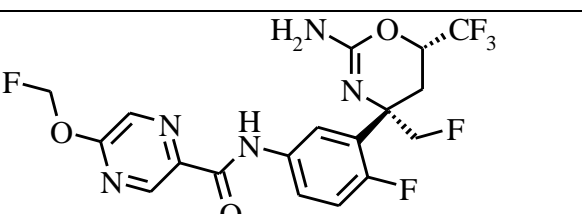
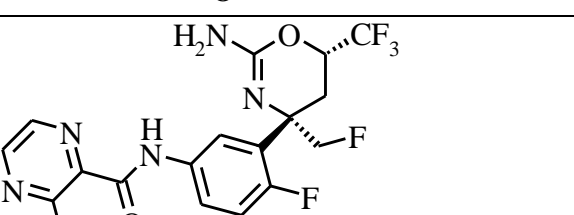
Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC $_{50}$ [нМ]
3		13
4		22
5		5
6		24
7		15
8		230
9		710

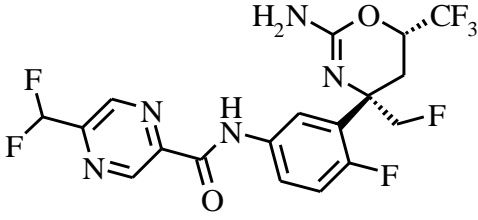
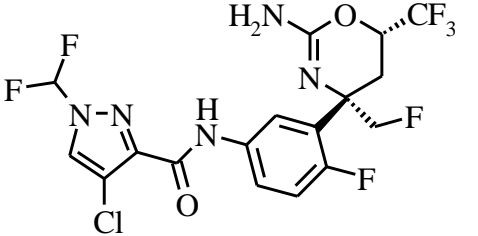
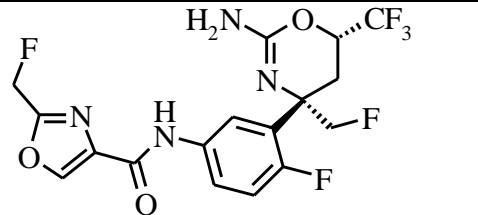
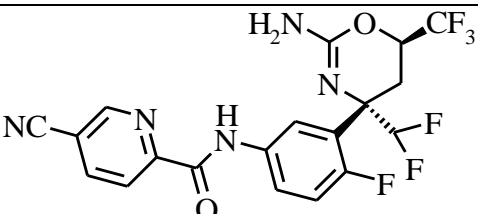
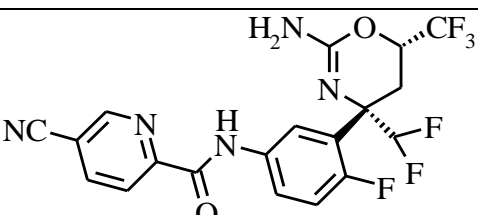
Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC ₅₀ [нМ]
10		6
11		4
12		3
13		13
14		2
15		1
16		1

Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC $_{50}$ [нМ]
17		2
18		8
19		6
20		5
21		59
22		0,2
23		1

Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC $_{50}$ [нМ]
24		3
25		0,8
26		1
27		2
28		11
29		15
30		11

Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC ₅₀ [нМ]
31		7
32		7
33		10
34		71
35		19
36		31
37		53

Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 Aβ40, IC ₅₀ [нМ]
38		0,6
39		0,4
40		29
41		17
42		64
43		3
44		-

Приклад	Структура	клітинна активність BACE1 A β 40, IC ₅₀ [нМ]
45		39
46		3
47		1
48		520
49		82

Таблиця 1: значення IC₅₀ у вибраних прикладах

Біологічні дані

Аналіз P-gr (P-глікопротеїну)

Клітинні лінії і везикули, використані для експериментів за транспортом

- 5 Клітинна лінія LLC-PK1 (ATCC #CL-101) є лінією епітеліальних клітин нирок свині. Лінії клітин, трансфікованих MDR1 (білок множинної лікарської резистентності 1 людини), були надані доктором A. Schinkel (The Netherlands Cancer Institute, Амстердам, Нідерланди). Всі клітинні лінії культивували на проникних вставках (Costar, площею 0,33 см², розмір пір 3,0 мкм, низької щільності) при щільності 4,5·10⁵ клітин/см². Транспортні вимірювання проводили на 4-й
- 10 день після посіву. Щільність клітинного моношару контролювали за проникністю позаклітинного маркера lucifer yellow (10 мкм). Експерименти, в яких проникність маркера lucifer yellow складала вище 1%/г, були виключені.

Експерименти за транспортом in vitro

- 15 Двонаправлений трансцелюлярний транспорт з використанням клітин LLC-PK1 і L-MDR1 LLC-PK1, екзогенно експресуючих людський MDR1

Метод, використовуваний для експериментів за транспортом, проводили на автоматичній системі транспортування рідин TECAN. Коротко, середовище видаляли зі всіх відсіків, і

середовище в приймальному відсіку замінювали культуральним середовищем. Трансцелюлярні транспортні вимірювання ініціювали додаванням субстрата разом з позаклітинним маркером lucifer yellow в подаючий відсік. Інгібітори додавали в обидва відсіки (1 мкм елакридиар). Експерименти за транспортом здійснювали в обох напрямках: базолатерально-апикальному і апікально-базолатеральному, по 3 лунки на кожен напрям. Планшети інкубували при 37 °C і 5% CO₂ в інкубаторі Liconic. Проби відбирали з подаючого і протилежного (приймального) відсіків через 2 години інкубації. Концентрації субстрата в обох відсіках визначали шляхом підрахунку сцинтиляцій (дигоксин) або за допомогою LC-MS/MS. Позаклітинний маркер (lucifer yellow) визначали кількісно на спектрофотометрі для прочитування планшетів Spectrafluor Plus при 430/535 нм (довжина хвилі збудження/випускання). У кожному експерименті використовували три різні вставки для кожної умови і розраховували середнє.

Аналіз даних

Двонаправлений трансцелюлярний транспорт з використанням клітин LLC-PK1 і L-MDR1

У разі трансцелюлярного транспорту використовували наступне рівняння для оцінки даних:

$$P_{app} = \frac{1}{A \cdot C_0} \cdot \frac{dQ}{dt}$$

де P_{app} , A , C_0 і dQ/dt позначають позірну проникність, площу поверхні фільтру, початкову концентрацію і кількість, перенесену за період часу, відповідно. Величини P_{app} розраховували на єдиний момент часу (2 г).

Транспортні співвідношення ефлюкса (ER) розраховували таким чином: $ER = \frac{P_{app}^{BA}}{P_{app}^{AB}}$,

де P_{app}^{BA} позначає величину проникності в базолатерально-апикальному напрямку, а P_{app}^{AB} - величину проникності в апікально-базолатеральному напрямку. P_{app} не були скоректовані за потоком позаклітинного маркера lucifer yellow, який використовували для оцінки якості клітинних моношарів.

Визначення кон'югатів глутатіону (GSH)

Умови аналізу для визначення кон'югатів глутатіону відповідають способу, описаному в літературі (C.m.dieckhaus et al., Chem.Res.Toxicol. 2005, 18, 630-63).

Вимірювання сили струму hERG

Вимірювання сили струму hERG проводили в автоматизованій системі петч-кламп способом, описаним в літературі (R.e.martin et al., Bioorg.Med.Chem.Lett 19 (2009), 6106-6113).

Експерименти in vivo. Інгібування Aβ40 в головному мозку мишей дикого типу.

Самкам мишей C57Bl/6J вводили різні дози сполук, по 3-4 тварини на одну групу введення. Тестовану сполуку розчиняли в 5% EtOH, 10% солютол, і вводили через рот в дозі 10 мл/кг. Через 4 г тварин забивали і збирали мозок і плазму крові. Мозок розділяли на дві половини і негайно заморожували на сухому льоді. Мозок використовували для вимірювання Aβ40, а плазму використовували для визначення рівня дії сполуку. Використовували відомий з літератури спосіб визначення Aβ40, в лізатах мозку (Lanz, T.a.; Schachter, J.b. Demonstration of common artifact in immunosorbent assays of brain extracts: Development of solid-phase extraction protocol to enable measurement of amyloid-beta from wild-type rodent brain. J. Neurosci. Methods 2006, 157, 71-81). Мозкову тканину гомогенізували в 2% DEA буфері за допомогою пристрою Roche Magnalyser (20 сек, 4000 об/хв) і після цього центрифугували протягом 1 г при 100 000 g. Концентрацію DEA знижували до 0,2% в 50 мм NaCl і одну другу лізату DEA пропускали через планшет для екстракції Oasis Solid Phase (Waters; кат.№ 186000679), який було активовано за допомогою MeOH та урівноважено в dH₂O (по 1 мл кожного). Після промивок в 10% і 30% MeOH (по 1 мл кожного) елюювали Aβ-пептиди в 0,8 мл 2% NH₄OH в 90% MeOH. Елюат висушували в струмі азоту і висушений зразок перерозчиняли в 30 мкл буфера для аналізу AlphaLISA. Aβ40 визначали за допомогою аналізу AlphaLISA (Perkin Elmer). На білому 96-лунковому мікропланшеті з половинним об'ємом лунок (Perkin Elmer кат. № 6005561), змішували 20 мкл відновленого зразка з 5 мкл біотинильованого BAP-24 (специфічного до C-кінця Aβ40 (Brockhaus, M.; Grunberg, J.; Rohrig, S.; Loetscher, H.; Wittenburg, N.; Baumeister, R.; Jacobsen, H.; Haass, C. Caspase-mediated cleavage is not required for the activity of presenilins in amyloidogenesis і NOTCH signaling. Neuroreport 1998, 9, 1481-6), концентрація початкового розчину = 4,4 мг/мл, f.c. 5,5 мкг/мл) і 5 мкл гранул з акцептором 252Q6 (антитіла до 252Q6, Invitrogen AMB0062), заздалегідь кон'югованих з акцепторними гранулами AlphaLISA (Perkin Elmer кат.№ 6772002); кінцеве розведення 1:500). Цей мікс інкубували протягом 1 г при КТ в темноті. Потім вносили 20 мкл покритих стрептавідином донорних гранул (Streptavidin-coated Donor Beads, Perkin Elmer кат.№ 6760002, кінцеве розведення 1:125) і цей підсумковий мікс інкубували в темноті ще протягом 30 хв при КТ, після чого вимірювали флюоресценцію по відн.

од. (RFU) на рідері AlphaScreen Reader(Perkin Elmer Envision 2104).

Кінетичний аналіз катепсину D і катепсину E з флюоресціюючим субстратом

Загальний принцип аналізу

Описані нижче методи флюоресцентного аналізу MR121 засновані на наступному явищі: MR121 утворює нефлюоресціюючий в основному стані комплекс з триптофаном. У розчині його формування відбувається при мілімолярних концентраціях триптофану. Цей механізм можна застосовувати для розробки загального біохімічного аналізу для протеаз. Пептидний субстрат мітять на N-кінці триптофаном, а на C-кінці - флюорофором MR121 (для катепсину D використовували 10-амінокислотний пептид WTSVLMAAPC-MR121; для катепсину E використовували MR121-CKLVFFAEDW). У відсутність протеазної активності ці субстрати залишаються інтактними, і флюоресценція MR121 знижується під дією високих локальних концентрацій Trp. Якщо субстрати розщеплюються під дією ферментів, то флюоресценція MR121 відновлюється.

Процедура аналізу

Кінетичний аналіз катепсину D і катепсину E з флюоресціюючим субстратом проводили при кімнатній температурі на 384-лункових мікропланшетах (чорні з прозорим плоским дном, планшети з незв'язуючою поверхнею виробництва Corning) в кінцевому об'ємі 51 мкл. Тестові сполуки послідовно розводили в DMSO (15 концентрацій, крок розведення 1/3), після чого змішували протягом 10 хв 1 мкл розведених сполук з 40 мкл катепсину D (з людської печінки, Calbiochem), розведеного в аналітичному буфері (100 мм ацетат натрію; 0,05% БСА; pH 5,5; кінцева концентрація: 200 нМ) або з 40 мкл рекомбінантним людським катепсином E (R&D Systems), розведеним в аналітичному буфері (100 мм ацетат натрію, 0,05% БСА, pH 4,5; кінцева концентрація: 0,01 нМ). Після внесення 10 мкл субстрата катепсину D WTSVLMAAPC-MR121, розведеного в аналітичному буфері для катепсину D (кінцева концентрація: 300 нМ) або 10 мкл субстрата катепсину E MR121-CKLVFFAEDW, розведеного в аналітичному буфері для катепсину E (кінцева концентрація: 300 нМ), планшети інтенсивно струшували протягом 2 хв. Ензиматичну реакцію відстежували на спектрофотометрі для прочитування планшетів у видимій області (Perkin Elmer) (довжина хвилі збудження: 630 нм; випускання: 695 нм) протягом щонайменше 30 хв в режимі кінетичного вимірювання, детектуючи зростання флюоресценції MR121 в ході реакції. Розраховували нахил лінійної ділянки кінетичною кривою і визначали величини IC_{50} тестових сполук за допомогою 4-параметричного рівняння для побудови кривої.

Аналіз інгібування CYP

Інгібування цитохромів P450 (CYPs) 2C9, 2D6 і 3A4 оцінювали з використанням мікросом печінки людини і CYP-селективних субстратних метаболічних реакцій. Проводили інкубації в об'ємі 50 мкл, що містить (в кінцевому рахунку) 0,2 мг/мл пулованих мікросом печінки людини, 5 мкм субстрата (диклофенак для CYP2C9 [4'гідроксилази], декстрометорфан для CYP2D6 [О-деметилази] або мідазолам для CYP3A4 [1'гідроксилази]), 0,25 мкл DMSO, що містить тестованій інгібітор і НАДФН-регенеруючу систему. Тестові концентрації інгібітора, що становлять 50; 16,7; 5,6; 1,9; 0,6 і 0,2 мкм, оцінювали в моноплікатах. Заздалегідь нагрівали інкубований матеріал до 37 °C протягом 10 хв, після чого проводили ініціацію шляхом додавання НАДФН-регенеруючої системи. Інкубаційне середовище гасили через 5 хв (20 хв для декстрометорфану) додаванням 50 мкл холодного ацетонітрилу, що містить 20 нг/мл 4-ОН-диклофенаку-13C6, 20 нг/мл дексторфану-D3 і 20 нг/мл 1-ОН-мідазоламу-D4. Інкубаційний матеріал після погашення реакції витримували при -20 °C протягом щонайменше 1 г, після чого центрифугували (20 000 x g, 20 хв). Супернатанти відокремлювали і розбавляли водою 1:1, після чого проводили аналіз із застосуванням інжектора проби RapidFire і мас-спектрометра API4000. Площі піку для субстрата, метаболіту і стабільно-міченого стандарту метаболіту визначали за допомогою MS/MS. Відносини площин піків між метаболітом, що генерується в ході ензиматичної реакції, і внутрішнім стандартом використовували для подальших обчислень. Процентну частку активності контролю (DMSO) розраховували для кожного інкубованого матеріалу і оцінювали величини IC_{50} за нелінійною регресією. Сульфафеназол, хінідин або кетоконазол тестували в кожному експерименті інгібування CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4, відповідно, для контролю чутливості і відтворюваності аналізу. (Validated assays for human cytochrome P450 activities, R.I.walsky і R.s.obach, Drug Metabolism and disposition 32: 647-660, 2004; S.Fowler and H.Zhang, The AAPS Journal, Vol.10, No. 2, 410-424, 2008.)

Результати

Приклад	P-gr ¹⁾ люд.	GSH ²⁾ люд.	hERG ³⁾	Ефект in vivo ⁴⁾	Катепсин Е IC ₅₀ [мкМ]	Катепсин D IC ₅₀ [мкМ]	CYP IC ₅₀ [мкМ]		
							3A4	2D6	2C9
1	1,90	NF	75	95	>200	>200	>50	28	>50
2	1,82	NF	84	93	>200	>200	>50	3,9	>50
3	1,61	NF	39	88	>200	>200	>50	>50	>50
11	2,30	NF	26	87	>200	>200	>50	1,6	>50
22	2,63	NF	-	83	>200	178,69	>50	13,0	33,0
35	1,50	NF	26	74	>200	>200	>50	5,2	33
36	0,71	NF	7	88	>200	>200	>50	16,0	>50
46	1,23	NF	8	61	>200	>200	>50	24,0	>50

Таблиця 2: Біологічні дані за вибраними прикладами

1) Співвідношення ефлюкса

2) NF = in vitro відсутність утворення адукта, по відношенню до контролю

3) Інгібування @ 10 мкМ

4) Процентна частка контролю @ 10 мг/кг р.о.

Фармацевтичні композиції

Сполуки формули I і фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як терапевтично активні речовини, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Такі фармацевтичні препарати можна вводити перорально, наприклад у формі пігулок, пігулок, покритих оболонкою, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Крім того, введення можна здійснювати ректально, наприклад у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад у формі розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можна процесувати спільно з фармацевтично інертними неорганічними або органічними носіями для одержання фармацевтичних препаратів. Як такі носії для пігулок, пігулок, покритих оболонкою, драже і твердих желатинових капсул можна використовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринові кислоти або їх солі і т. п. Відповідними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні масла, віск, жири, напівтверді і рідкі поліоли і т. п. Проте, залежно від природи діючої речовини у разі м'яких желатинових капсул носії, як правило, не потрібні. Відповідними носіями для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліоли, гліцерин, рослинне масло і т. п. Відповідними носіями для супозиторіїв є, наприклад, природні або отведжені масла, віск, жири, напівтверді або рідкі поліоли і т. п.

Крім того, такі фармацевтичні препарати можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для варіювання осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити і інші терапевтично корисні речовини.

Об'єктом даного винаходу також є лікарські засоби, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і терапевтично інертний носій, а також спосіб їх виготовлення, що включає приведення одної або більше сполук формули I та/або їх фармацевтично прийнятних солей і, за бажанням, одної або більше інших терапевтично цінних речовин, в галенову лікарську форму спільно з одним або більше терапевтично інертним носієм.

Дозування можна варіювати в широких межах, та його, зрозуміло, слід підбирати відповідно до індивідуальних вимог у кожному конкретному випадку. У разі перорального введення дозування для дорослих може варіюватися приблизно від 0,01 мг 1000 мг на добу сполуки загальної формули I або відповідної кількості її фармацевтично прийнятної солі. Добову дозу можна вводити у вигляді єдиної дози або роздільних доз, і, крім того, верхню межу можна перевищувати, якщо до цього є показання.

Нижченаведені приклади є наочним представленням даного винаходу, але не обмежують його, а лише служать його ілюстрацією. Фармацевтичні препарати в цілях зручності містять приблизно 1-500 мг, зокрема, 1-100 мг сполуки формули I. Приклади композицій за винаходом представлені нижче.

Приклад А

Пігулки наступного складу виготовляють стандартним способом:

Інгредієнт	мг/таблетку			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Лактоза безводна DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	450
Магнію стеарат	1	1	1	1
Всього	167	167	167	831

Таблиця 3: можливий склад пігулки

Процедура виготовлення

1. Змішати інгредієнти 1, 2, 3 та 4 і гранулювати з очищеною водою.
2. Висушити гранули при 50 °С.
3. Пропустити гранули через відповідний помольний пристрій.
4. Додати інгредієнт 5 і змішувати протягом трьох хвилин; спресувати за допомогою відповідного преса.

Приклад В-1

- 10 Виготовлення капсул наступного складу:

Інгредієнт	мг/капсулу			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Гідратована лактоза	159	123	148	-
Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Магнію стеарат	1	2	2	5
Всього	200	200	300	600

Таблиця 4: можливий інгредієнтний склад капсули

Процедура виготовлення

- 15 1. Змішати інгредієнти 1, 2 і 3 у відповідному змішувачі протягом 30 хв.
2. Додати інгредієнти 4 та 5 і змішувати протягом 3 хв.
3. Помістити у відповідну капсулу.

Сполуку формули I, лактозу і кукурудзяний крохмаль спочатку змішують в змішувачі, а потім в подрібнювачі. Одержану суміш повертають в змішувач; до неї додають тальк і ретельно змішують. Суміш автоматично упаковують у відповідні капсули, наприклад тверді желатинові капсули.

Приклад В-2

Виготовлення м'яких желатинових капсул наступного складу:

Інгредієнт	мг/капсулу
Сполука формули I	5
Жовтий воск	8
Гідрогенізоване соєве масло	8
Частково гідрогенізовані рослинні олії	34
Соєве масло	110
Всього	165

Таблиця 5: можливий інгредієнтний склад м'яких желатинових капсул

25

Інгредієнт	мг/капсулу
Желатин	75
Гліцерин 85%	32
Каріон 83	8 (сухої речовини)
Діоксид титану	0.4
Жовтий оксид заліза	1,1
Всього	116,5

Таблиця 6: можливий склад м'яких желатинових капсул

Процедура виготовлення

- 5 Сполуку формули I розчиняють в теплому розплаві решти інгредієнтів, і цю суміш упаковують в м'які желатинові капсули відповідного розміру. Заповнені м'які желатинові капсули обробляють стандартними способами.

Приклад С

Виготовлення супозиторіїв наступного складу:

Інгредієнт	мг/супозиторій
Сполука формули I	15
Супозиторна маса	1285
Всього	1300

Таблиця 7: можливий склад супозиторіїв

Процедура виготовлення

- 10 Супозиторную масу розплавляють в скляній або сталевій посудині, ретельно перемішують і охолоджують до 45 °С. Потім до неї додають тонкоподрібнену сполуку формули I і перемішують до тих пір, поки її не буде рівномірно розподілено. Цю суміш розливають у форми для супозиторіїв відповідного розміру і охолоджують; потім супозиторії витягують з форми і
- 15 упаковують окремо у вощений папір або металеву фольгу.

Приклад D

Виготовлення розчинів для ін'єкцій наступного складу:

Інгредієнт	мг/ розчин для ін'єкцій
Сполука формули I	3
Поліетиленгліколь 400	150
Оцтова кислота	скільки потребується до pH 5,0
Вода для ін'єкцій	до 1,0 мл

Таблиця 8: можливий склад розчину для ін'єкцій

Процедура виготовлення

- 20 Сполуку формули I розчиняють в суміші Поліетиленгліколя 400 і води для ін'єкцій (у частині об'єму). Доводять pH до 5,0 оцтовою кислотою. Об'єм доводять до 1,0 мл додаванням залишеної кількості води. Цей розчин фільтрують, розливають у флакони з допустимим надлишком і стерилізують.

Приклад E

Виготовлення саше наступного складу:

Інгредієнт	мг/саше
Сполука формули I	50
Лактоза, тонкоподрібнений порошок	1015
Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH 102)	1400
Na-карбоксиметилцелюлоза	14
Полівінілпіролідон К 30	10
Магнію стеарат	10
Ароматичні домішки	1
Всього	2500

Таблиця 9: можливий склад саше

Процедура виготовлення

Сполуку формули I змішують з лактозою, мікрокристалічною целюлозою і Na-карбоксиметилцелюлозою, і гранулюють з сумішшю полівінілпіролідону у воді. Одержаний гранулят змішують із стеаратом магнію і ароматичними домішками і упаковують в саше.

Експериментальна частина

Наступні Приклади наведені як ілюстрацію даного винаходу. Їх слід розглядати не як обмеження об'єму даного винаходу, але лише як його наочне уявлення.

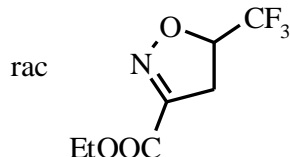
Абревіатура:

AcOEt, етилацетат; DCM, дихлорметан; DIBAH, діізометилалюмінійгідрид; EtOH, етанол; i-PrOH, 2-пропанол; MeOH, метанол; KT, кімнатна температура; TBME, трет-метилметиловий ефір; TEA, триетиламін; THF, тетрагідрофуран; T_3P° (2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид)

Загальне:

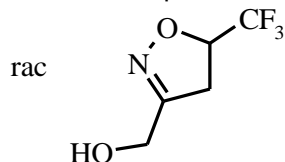
MS: Мас-спектри (MS) знімали або за допомогою методу позитивного або негативного іонорозпилювання (ISP або ISN) на приладі Perkin-Elmer SCIEX API 300, або за допомогою методу електронного удару (EI, 70 eV) на спектрофотометрі Finnigan MAT SSQ 7000.

Синтез проміжного ефіру II



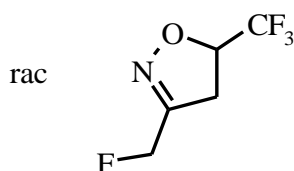
До суспензії 3,3,3-трифторпроп-1-ену (приблизно 4,3 г; 45 ммоль) в AcOEt (30 мл) і бікарбонаті натрію (6,3 г; 75,0 ммоль) додавали при -78°C розчин (Z)-етил-2-хлор-2-(гідроксиіміно)ацетату (2,81 г; 18,0 ммоль) в AcOEt (6 мл), цю суспензію нагрівали до 22°C і продовжували перемішувати протягом 60 г. Цю суспензію фільтрували, фільтрат випаровували і залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гептан/AcOEt (10:1) з одержанням етил-5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилату (3,2 г) у вигляді безбарвного масла. MS: $m/z = 211 [M]^+$.

Синтез проміжного спирту III



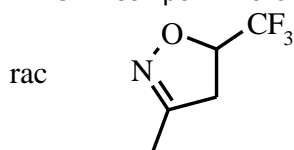
До розчину етил-5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-карбоксилату (1,0 г; 4,74 ммоль) у EtOH (10 мл) повільно додавали при 0°C борогідрид натрію (197 мг; 5,21 ммоль) і цю суспензію перемішували при 0°C протягом 4 г. Цю суспензію обробляли напівнасиченим водним розчином NH_4Cl , продовжували перемішувати протягом 10 хв, суміш екстрагували діетиловим ефіром, органічні шари висушували і випаровували (70 мбар/ 40°C) з одержанням неочищеного (5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метанолу (803 мг) у вигляді безбарвного масла, яке використовували без додаткового очищення. MS: $m/z = 169 [M]^+$.

Синтез проміжного фтордигідроізоксазолу IV



До розчину неочищеного (5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазол-3-іл)метанолу (7,0 г; 41,4 ммоль) в дихлорметані (140 мл) додавали при -78 °С трифторид морфоліносірки (7,98 г; 45,5 ммоль) і продовжували перемішувати при -78 °С протягом 15 хв, при 0 °С протягом 1 г і при 22 °С протягом 30 хв. Одержаний розчин обробляли холодним водним розчином NaHCO₃, органічний шар висушували, випаровували (70 мбар/40 °С) і залишок перегоняли з посудини в посудину при 100 °С/0,8 мбар з одержанням 3-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазолу (2,54 г) у вигляді блідо-жовтої рідини. MS: m/z = 171 [M]⁺.

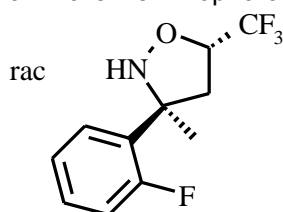
Синтез проміжного дигідроізоксазолу IV



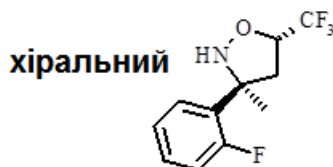
До розчину 3,3,3-трифторпроп-1-ену (приблизно 18 г) в діетиловому ефірі (120 мл) послідовно додавали при -78 °С нітроетан (5,74 г; 76,5 ммоль), ТЕА (76 мг; 0,75 ммоль) і феніл ізоціанат (18,2 г; 153 ммоль), цей розчин нагрівали до 22 °С і продовжували перемішувати протягом 60 г. Цю суспензію фільтрували і фільтрат перегонили з посудини в посудину при 75 °С/1,0 мбар з одержанням 3-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазолу (4,69 г) у вигляді блідо-жовтої рідини. MS: m/z = 153 [M]⁺.

Загальний спосіб А: Синтез проміжних ізоксазолідинів VI і VII

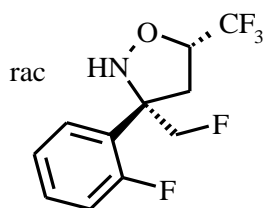
До розчину арилброміду V (8,26 ммоль) в THF (5 мл) і толуолі (15 мл) додавали при перемішуванні при -78 °С n-BuLi (1,6 М в гексані; 4,9 мл) протягом 10 хв і продовжували перемішувати при -78 °С протягом 1 г. До розчину дигідроізоксазолу IV (3,9 ммоль) в толуолі (35 мл) додавали при -78 °С BF₃·Et₂O (7,9 ммоль), а потім додавали феніллітієвий реагент, одержаний, як описано вище, за допомогою окремої канюлі протягом 10 хв, витримуючи температуру нижче -70 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 1 г, гасили насиченим водним розчином NH₄Cl і екстрагували за допомогою AcOEt. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, випаровували і залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші циклогексану і AcOEt з одержанням чистого ізоксазолідину VI.



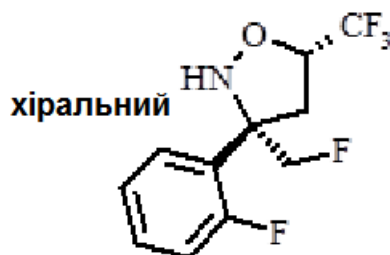
Проміжний продукт VI-1: виходячи з 3-метил-5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазолу, одержували (3S,5S)-rel-3-(2-фторфеніл)-3-метил-5-трифторметилізоксазолідин у вигляді блідо-жовтої рідини. MS: m/z = 250,4 [M+H]⁺.



Проміжний продукт VII-1: (3S,5S)-rel-3-(2-фтор-феніл)-3-метил-5-трифторметилізоксазолідин розділяли на хіральній ВЕРХ-колонці (Chiralpack AD) з використанням суміші н-гептан/EtOH (95:5) з одержанням бажаного (3S,5S)-3-(2-фторфеніл)-3-метил-5-трифторметилізоксазолідину як енантіомер, що елюється повільніше, з позитивною оптичною ротацією і (3R,5R)-3-(2-фторфеніл)-3-метил-5-трифторметилізоксазолідин як енантіомер, що швидше елюється, з негативною оптичною ротацією.



Проміжний продукт VI-2: виходячи з 3-(фторметил)-5-(трифторметил)-4,5-дигідроізоксазолу, (3S,5S)-rel-3-(фторметил)-3-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)ізоксазолідин одержували у вигляді блідо-жовтої рідини. MS: $m/z = 268,4 [M+H]^+$.



5

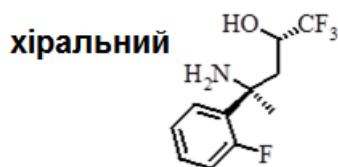
Проміжний продукт VII-2: (3S,5S)-rel-3-(фторметил)-3-(2-фторфеніл)-5-(трифторметил)ізоксазолідин розділяли на хіральній колонці (Reposil NR) з використанням суміші н-гептан/і-PrOH (98:2) з одержанням бажаного (3S,5S)-3-фторметил-3-(2-фторфеніл)-5-трифторметилізоксазолідину як цільовий енантіомер, що елюється повільніше, з позитивною оптичною ротацією і (3R,5R)-3-фторметил-3-(2-фторфеніл)-5-трифторметилізоксазолідин як енантіомер, що швидше елюється, з негативною оптичною ротацією.

10

Загальний спосіб B: Синтез проміжного аміноспирту VIII

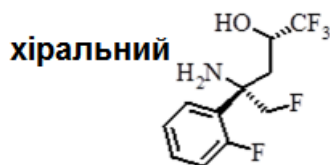
До розчину ізоксазолідину VII (6,4 ммоль) в EtOH (40 мл) додавали Pd/C (10%, 288 мг) і форміат амонію (3,2 г) і продовжували перемішувати цю суміш при 22 °C протягом 5 г. Суспензію фільтрували, фільтрат випаровували і залишок ділили між AcOEt і насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар висушували і випаровували з одержанням неочищеного аміноспирту VIII, який використовували без додаткового очищення.

15



20

Проміжний продукт VIII-1: виходячи з (3S,5S)-3-(2-фторфеніл)-3-метил-5-трифторметилізоксазолідину, цільовий (2S,4S)-4-аміно-1,1,1-трифтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-ол одержували у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 252,2 [M+H]^+$.



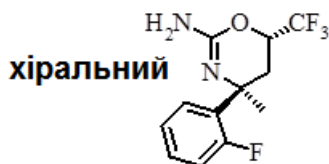
25

Проміжний продукт VIII-2: виходячи з (3S,5S)-3-фторметил-3-(2-фторфеніл)-5-трифторметилізоксазолідину, цільовий (2S,4S)-4-аміно-1,1,1,5-тетрафтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-ол одержували у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 270,4 [M+H]^+$.

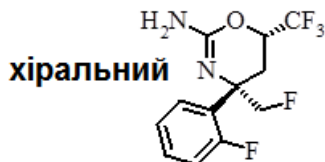
Загальний спосіб C: Синтез проміжного оксазину IX

До розчину аміноспирту VIII (7,3 ммоль) в EtOH (38 мл) додавали розчин бромціану (5 М в CH₃CN, 11 ммоль) і цю суміш перемішували в запаяній трубці при 85 °C протягом 15 г. Суміш випаровували і залишок ділили між AcOEt і насиченим водним розчином Na₂CO₃, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали за допомогою хроматографії (Si-NH₂) з використанням суміші гептан/ AcOEt від 5:1 до 0:1) з одержанням чистого оксазину IX.

30



Проміжний продукт IX-1: виходячи з (2S,4S)-4-аміно-1,1,1-трифтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-олу, цільовий (4S,6S)-4-(2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін одержували у вигляді безбарвного масла. MS: $m/z = 277.1$ $[M+H]^+$.



5

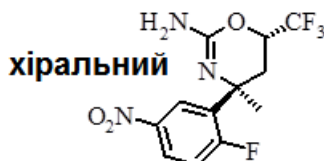
Проміжний продукт IX-2: виходячи з (2S,4S)-4-аміно-1,1,1,5-тетрафтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-олу, цільовий (4S,6S)-4-(фторметил)-4-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін одержували у вигляді безбарвного масла. MS: $m/z = 295,4$ $[M+H]^+$.

10

Загальний спосіб D: Синтез проміжного нітрооксазину X

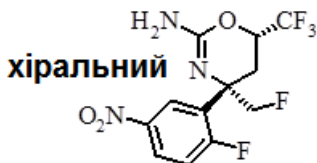
До концентрованої сірчаної кислоти (13 мл) додавали порціями оксазин IX (3,0 ммоль) при 22 °С, цей одержаний розчин охолоджували до 0 °С і обробляли за допомогою буродимлячої HNO_3 (0,19 мл) протягом 20 хв і продовжували перемішувати при 0 °С протягом 1 г. Цю реакційну суміш повільно додавали до колотого льоду (60 г), доводили рН до 10 за допомогою NaOH, водний шар екстрагували за допомогою AcOEt, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші гептан/AcOET 3:1 з одержанням чистого нітрооксазину X.

15



20

Проміжний продукт X-1: виходячи з (4S,6S)-4-(2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну, цільовий (4S,6S)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін одержували у вигляді блідо-жовтого масла. MS: $m/z = 322,5$ $[M+H]^+$.



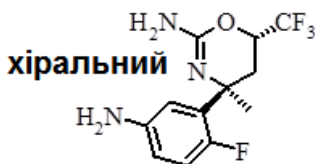
25

Проміжний продукт X-2: виходячи з (4S,6S)-4-(фторметил)-4-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну, цільовий (4S,6S)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін одержували у вигляді безбарвної піни. MS: $m/z = 340,4$ $[M+H]^+$.

Загальний спосіб E: Синтез проміжного аніліну XI

Суспензію нітрооксазину X (2,6 ммоль) в EtOH (40 мл) і TEA (0,2 мл) обробляли за допомогою Pd/C (10%, 80 мг) і цю суміш гідрували при атмосферному тиску і 22 °С протягом 2 г. Суміш фільтрували, фільтрат випаровували і залишок, що містить неочищений анілін XI, використовували без додаткового очищення.

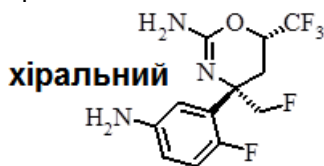
30



35

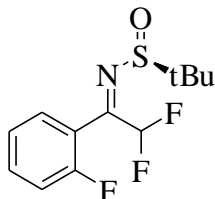
Проміжний продукт XI-1: виходячи з (4S,6S)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну, цільовий продукт (4S,6S)-4-(5-аміно-2-

фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін одержували у вигляді безбарвної піни. MS: $m/z = 292,5$ $[M+H]^+$.



Проміжний продукт XI-2: виходячи з (4S,6S)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну, цільовий (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін одержували у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 310,4$ $[M+H]^+$.

Синтез проміжного сульфініліміну XIV-1

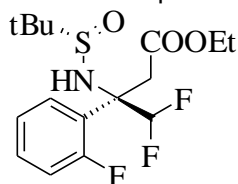


В інертній атмосфері світло-жовтий розчин 2,2-дифтор-1-(2-фторфеніл)етанону (8,0 г; 45,9 ммоль) в THF (280 мл) обробляли при КТ (S)-2-метилпропан-2-сульфінамідом (5,68 г; 45,9 ммоль), а потім етоксидом титану(IV) (21,0 г; 19,3 мл, 91,9 ммоль). Цей світло-жовтий розчин нагрівали до температури флегми і перемішували протягом 2 г. Реакційну суміш охолоджували до КТ, вливали в напівнасичений сольовий розчин, розбавляли за допомогою AcOEt (100 мл) та інтенсивно перемішували протягом 1 г. Після фільтрації через шар Dicalite® і промивання за допомогою AcOEt, водний шар відокремлювали і екстрагували за допомогою AcOEt (2 x 150 мл). Органічні шари висушували над $MgSO_4$ і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією на силікагелі (елюент: гептан/AcOEt 10:1) з одержанням (S,Z)-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (8,27 г; вихід 64,9%) у вигляді жовтого масла. MS: $m/z = 278,0$ $[M+H]^+$.

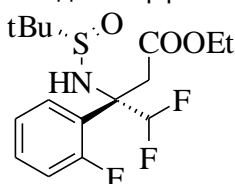
2,2-Дифтор-1-(2-фторфеніл)-етанон одержували таким чином.

У сухій колбі суспензію магнію (1,26 г; 52,0 ммоль) в THF (100 мл) обробляли при КТ в інертній атмосфері хлортриметилсиланом (11,3 г; 13,3 мл, 104 ммоль). Цю суспензію охолоджували до 0 °C і додавали по краплях 2,2,2-трифтор-1-(2-фторфеніл)етанон (4,99 г; 26 ммоль) протягом 4 хв, при цьому внутрішня температура підвищувалася до 13 °C. Після закінчення внесення внутрішня температура досягала 20 °C. Потім суспензію охолоджували до 0 °C і перемішували протягом 1 г. В цілях обробки одержаний жовтий розчин нагрівали до КТ, декантували і додавали по краплях хлороводневу кислоту (37%; 20,5 г; 17,1 мл, 208 ммоль) протягом 3 хв при охолодженні на крижаній бані. Одержаний каламутний розчин перемішували при КТ протягом 20 хв. Суміш обробляли сольовим розчином (200 мл), водний шар відокремлювали і екстрагували двічі за допомогою AcOEt. Органічні шари промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ і сольовим розчином, потім висушували і випаровували з одержанням після вистоювання при КТ 2,2-дифтор-1-(2-фторфеніл)етанону (4,292 г; вихід 94,8%) у вигляді світло-жовтої напівтвердої речовини. MS: $m/z = 174$ $[M]^+$.

Синтез проміжних сульфінамідних ефірів XV-1 і XV-2



XV-1

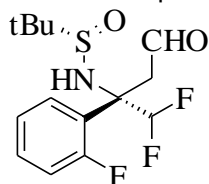


XV-2

У сухій колбі в інертній атмосфері змішували хлорид міді(I) (2,74 г; 27,7 ммоль) з активованим цинковим пилом (14,5 г; 221 ммоль) і нагрівали до 130 °C. Після охолодження до КТ додавали сухі THF (80 мл) і одержану дисперсію нагрівали при перемішуванні до температури флегми протягом 30 хв. Забирали зовнішнє нагрівання і додавали по краплях розчин етил-2-бромацетату (11,5 г; 7,65 мл, 69,1 ммоль) в сухому THF (40 мл) так, щоб витримувати температуру при 55 °C. Після закінчення внесення продовжували перемішувати

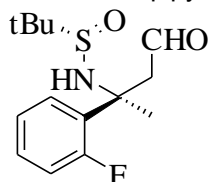
при 55 °С протягом 30 хв. Після цього суміш охолоджували до 5 °С і додавали по краплях розчин (S,Z)-N-(2,2-дифтор-1-(2-фторфеніл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (7,67 г; 27,7 ммоль) у сухому THF (40 мл) протягом 10 хв, при цьому температуру витримували нижче 5 °С. Для завершення реакції продовжували перемішувати при 0 °С протягом 1 г. В цілях обробки реакційну суміш фільтрували через шар Dicalite[®], який промивали за допомогою TBME. Фільтрат екстрагували насиченим розчином NH₄Cl, органічний шар висушували над MgSO₄ і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали проведенням двох послідовних хроматографій на силікагелі (елюент: гептан/АсОЕт 4:1, потім 3:1 для суміші ізомерів) з одержанням (R)-етил-3-((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)-4,4-дифтор-3-(2-фторфеніл)бутаноату (XV-1) (жовте масло, 5,17 г; вихід 51,2%) у вигляді ізомеру, що елюється першим, і (S)-етил-3-((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)-4,4-дифтор-3-(2-фторфеніл)бутаноату (XV-2) (оранжева тверда речовина, 2,59 г; вихід 25,7%) у вигляді ізомеру, що елюється другим.

Синтез проміжних альдегідів XVI



XVI-1

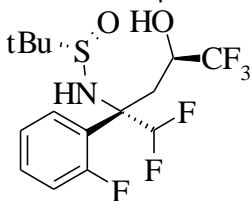
Проміжний продукт XVI-1. У сухій колбі в інертній атмосфері світло-жовтий розчин (S)-етил-3-((S)-1,1-диметилетилсульфінамід)-4,4-дифтор-3-(2-фторфеніл)бутаноату (XV-2) (2,59 г; 7,09 ммоль) в DCM (75 мл) обробляли по краплях за допомогою DIBALH (1 М в толуолі; 10,6 мл, 10,6 ммоль), витримуючи внутрішню температуру нижче -72 °С. Після закінчення внесення реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. В цілях обробки суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl (10 мл), залишали нагріватися до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хв. Одержану густу суспензію фільтрували через шар Dicalite[®], який промивали двічі за допомогою DCM. Фільтрат обробляли напівнасиченим розчином NH₄Cl і екстрагували три рази за допомогою DCM. Об'єднані органічні шари висушували над MgSO₄ і випаровували. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гептан/АсОЕт; градієнт: 30-50% АсОЕт) з одержанням (S)-N-((S)-1,1-дифтор-2-(2-фторфеніл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (XVI-1) (704 мг; вихід 31%) у вигляді світло-жовтого масла і вихідного ефіру XV-2 (1,28 г; вихід 49%) у вигляді безбарвного масла. MS: m/z = 322,4 (M+H)⁺.



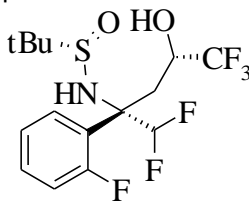
XVI-2

Проміжний продукт XVI-2: виходячи з (S)-етил-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-3-(2-фторфеніл)бутаноату [H. Hilpert et al. US20120225858 (2012)] і відповідно до способу для синтезу проміжного продукту XVI-1, цільовий продукт (R)-N-((S)-2-(2-фторфеніл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (XVI-2) одержували у вигляді світло-жовтого масла (вихід 46,5%). MS: m/z = 286,5 (M+H)⁺.

Синтез проміжних спиртів XVII і XVII



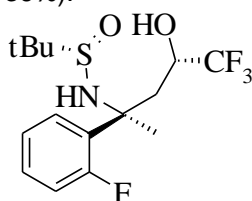
XVII-1



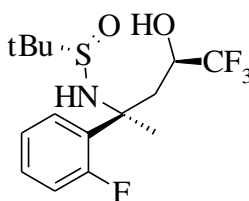
XVII-2

Проміжні продукти XVII-1 і XVII-2. У сухій колбі в інертній атмосфері розчин (S)-N-((S)-1,1-дифтор-2-(2-фторфеніл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (XVI-1) (1,45 г; 4,51 ммоль) у THF (30 мл) обробляли при 0 °С (трифторметил)триметилсиланом (1,28 г; 1,33 мл,

9,02 ммоль) і по краплях за допомогою TBAF (1 М в THF, висушували над молекулярним ситом 4 Å; 0,451 мл, 0,451 ммоль). Слабо-екзотермічне додавання завершували через 3 хв, після чого реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 3 г, потім залишали нагріватися КТ і перемішували протягом ночі. В цілях обробки реакційну суміш гасили насиченим розчином NH₄Cl і екстрагували три рази за допомогою AcOEt. Органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над MgSO₄ і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гептан/AcOEt; градієнт: 0-90% AcOEt) з одержанням (S)-2-метил-N-((2S,4R)-1,1,5,5,5-пентафтор-2-(2-фторфеніл)-4-гідроксипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-1) (жовте масло, 377 мг у вигляді приблизної 7:3-суміші з його О-триметилсилільним похідним) у вигляді епімеру, що швидше елюється (S)-2-метил-N-((2S,4S)-1,1,5,5,5-пентафтор-2-(2-фторфеніл)-4-гідроксипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-2) (жовта тверда речовина, 209 мг; вихід 12%) у вигляді елюйованого другим епімеру [MS: m/z = 392,5 (M+H)⁺] і початкового альдегіду (жовтого масла, кристалізувався при вистояванні, 627 мг; вихід 36%).



XVII-3



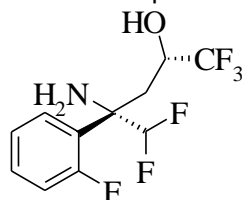
XVII-4

Проміжні продукти XVII-3 і XVII-4: виходячи з (R)-N-((S)-2-(2-фторфеніл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (XVI-2) і відповідно до способу для синтезу проміжного продукту XVII-1 і XVII-2, одержували цільові продукти (R)-2-метил-N-((2S,4S)-5,5,5-трифтор-2-(2-фторфеніл)-4-гідроксипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-3) і (R)-2-метил-N-((2S,4R)-5,5,5-трифтор-2-(2-фторфеніл)-4-гідроксипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-4).

XVII-3: епімер, що елюється першим, у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 24,3%). MS: m/z = 354,6 (M-H)⁻.

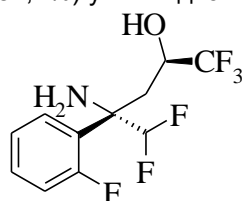
XVII-4: епімер, що елюється другим, у вигляді світло-коричневої твердої речовини (вихід 8,5%). MS: m/z = 356,5 (M+H)⁺.

Синтез проміжних аміноспиртів XVIII



XVIII-1

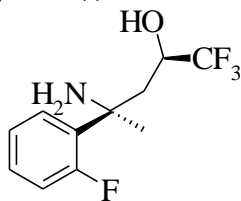
Проміжний продукт XVIII-1. В інертній атмосфері перемішували розчин (S)-2-метил-N-((2S,4S)-1,1,5,5,5-пентафтор-2-(2-фторфеніл)-4-гідроксипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-2) (261 мг; 0,667 ммоль) і хлороводневу кислоту (4 М в діоксані, 0,667 мл, 2,67 ммоль) в MeOH (5 мл) при 25 °С. Через 4 г розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок обробляли напівнасиченим розчином Na₂CO₃ і екстрагували три рази за допомогою AcOEt. Об'єднані органічні шари висушували над MgSO₄ і випаровували при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали хроматографією на силікагелі (елюент: гептан/AcOEt 10:1) з одержанням (2S,4S)-4-аміно-1,1,1,5,5-пентафтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-олу (XVIII-1) (168 мг; 87,7%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS: m/z = 288,5 (M+H)⁺.



XVIII-2

Проміжний продукт XVIII-2: виходячи з суміші (S)-2-метил-N-((2S,4R)-1,1,5,5,5-пентафтор-2-

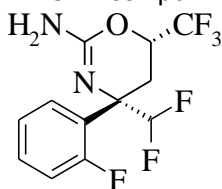
(2-фторфеніл)-4-гідрокипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-1) і його О-триметилсилільного похідного і відповідно до способу для синтезу проміжного продукту XVIII-1, цільовий (2R,4S)-4-аміно-1,1,1,5,5-пентафтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-ол (XVIII-2) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 95%). MS: $m/z = 288,5$ ($M+H$)⁺.



XVIII-3

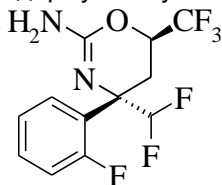
Проміжний продукт XVIII-3: виходячи з (R)-2-метил-N-((2S,4R)-5,5,5-трифтор-2-(2-фторфеніл)-4-гідрокипентан-2-іл)пропан-2-сульфінамід (XVII-4) і відповідно до способу для синтезу проміжного продукту XVIII-1, цільовий (2R,4S)-4-аміно-1,1,1-трифтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-ол (XVIII-3) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 67,3%). MS: $m/z = 252,5$ ($M+H$)⁺.

Синтез проміжних оксазинів XIX



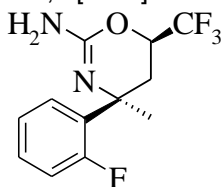
XIX-1

Проміжний продукт XIX-1: виходячи з (2S,4S)-4-аміно-1,1,1,5,5-пентафтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-олу (XVIII-1) і відповідно до Загального способу С, цільовий (4S,6S)-4-(дифторметил)-4-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XIX-1) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 46,2%). MS: $m/z = 313,4$ [$M+H$]⁺.



XIX-2

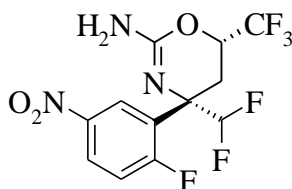
Проміжний продукт XIX-2: виходячи з (2R,4S)-4-аміно-1,1,1,5,5-пентафтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-олу (XVIII-2) і відповідно до Загального способу С, цільовий (4S,6R)-4-(дифторметил)-4-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XIX-2) одержували у вигляді безбарвного масла (вихід 80,2%; чистота приблизно 60%). MS: $m/z = 313,4$ [$M+H$]⁺.



XIX-3

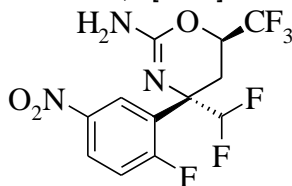
Проміжний продукт XIX-3: виходячи з (2R,4S)-4-аміно-1,1,1-трифтор-4-(2-фторфеніл)пентан-2-олу (XVIII-3) і відповідно до Загального способу С, цільовий (4S,6R)-4-(2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XIX-3) одержували у вигляді світло-коричневого масла (вихід 60,6%). MS: $m/z = 277,5$ [$M+H$]⁺.

Синтез проміжних нітрооксазинів XX



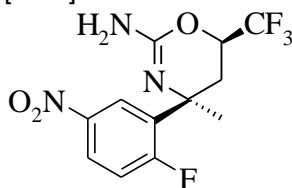
XX-1

- Проміжний продукт XX-1: виходячи з (4S,6S)-4-(дифторметил)-4-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XIX-1) і відповідно до Загального способу D, цільовий (4S,6S)-4-(дифторметил)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XX-1) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини (вихід 73,2%). MS: $m/z = 358,4 [M+H]^+$.



XX-2

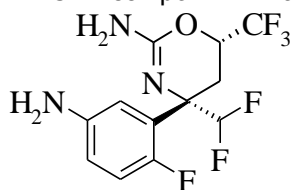
- Проміжний продукт XX-2: виходячи з (4S,6R)-4-(дифторметил)-4-(2-фторфеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XIX-2) і відповідно до Загального способу D, цільовий (4S,6R)-4-(дифторметил)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XX-2) одержували у вигляді безбарвної піни (вихід 45,7%). MS: $m/z = 358,5 [M+H]^+$.



XX-3

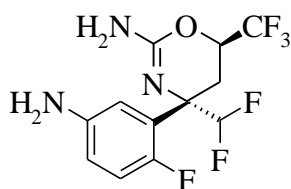
- Проміжний продукт XX-3: виходячи з (4S,6R)-4-(2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XIX-3) і відповідно до Загального способу D, цільовий (4S,6R)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XX-3) одержували у вигляді світло-жовтого в'язкого масла (вихід 54%). MS: $m/z = 322,4[M+H]^+$.

Синтез проміжних анілінів XXI



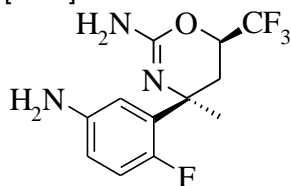
XXI-1

- Проміжний продукт XXI-1: виходячи з (4S,6S)-4-(дифторметил)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XX-1) і відповідно до Загального способу E, цільовий (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XXI-1) одержували у вигляді безбарвної твердої речовини (кільк. вихід). MS: $m/z = 328,4 [M+H]^+$.



XXI-2

Проміжний продукт XXI-2: виходячи з (4S,6R)-4-(дифторметил)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-у (XX-2) і відповідно до Загального способу Е, цільовий (4S,6R)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XXI-2) одержували у вигляді світло-сірої піни (вихід 95,4%). MS: $m/z = 328,5$ $[M+H]^+$.



XXI-3

Проміжний продукт XXI-3: виходячи з (4S,6R)-4-(2-фтор-5-нітрофеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XX-3) і відповідно до Загального способу Е, цільовий (4S,6R)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін (XXI-3) одержували у вигляді білої твердої речовини (вихід 95,1%). MS: $m/z = 292,4$ $[M+H]^+$.

Загальний спосіб F для синтезу кінцевих прикладів I

До розчину кислоти XII (0,16 ммоль) в MeOH (1 мл) додавали при 22 °C 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метил-морфоліній хлорид (0,19 ммоль) і продовжували перемішувати при 0 °C протягом 30 хв. До цієї суміші додавали розчин аніліну XI (0,15 ммоль) в MeOH (2 мл) і продовжували перемішувати при 0 °C протягом 4 г. Суміш випаровували і залишок ділили між насиченим водним розчином Na_2CO_3 і етилацетатом. Органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали за допомогою хроматографії (Si-NH₂) з використанням суміші гептан/етилацетат 1:1 з одержанням кінцевих прикладів I.

Загальний спосіб G для синтезу кінцевих прикладів формули I

В інертній атмосфері розчин/суспензію карбонової кислоти (1,7 ммоль) і проміжного аніліну XXI (1,62 ммоль) в AcOEt (6,7 мл) обробляли по краплях за допомогою T_3P° (50% в AcOEt) (2,4 ммоль, 1,43 мл), при цьому температуру витримували 25 °C. Після закінчення внесення реакційну суміш перемішували при 25 °C протягом 20 г. В цілях обробки реакційну суміш гасили насиченим розчином $NaHCO_3$ (20 мл), шари відокремлювали і водну фазу екстрагували за допомогою AcOEt (7 мл). Об'єднані органічні шари промивали сольовим розчином і висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника залишався неочищений продукт, який очищали хроматографією на силікагелі з використанням суміші DCM/MeOH або гептан/AcOEt або за допомогою препаративної ВЕРХ з одержанням чистих амідів.

Наступні сполуки одержували відповідно до Загального способу F або G і, залежно від реакційної суміші та умов очищення, їх виділяли або у формі вільної основи, або у вигляді солі. Приклади 1-7 одержували за Загальним способом F.

Приклад 1

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 422,5$ $[M+H]^+$.

Приклад 2

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 431,4$ $[M+H]^+$.

Приклад 3

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 440,4 [M+H]^+$.

Приклад 4

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 449,4 [M+H]^+$.

Приклад 5

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну і 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 428,4 [M+H]^+$.

Приклад 6

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну і 5-(2,2-дифтор-етокси)-піразин-2-карбонової кислоти (одержували, як описано в літературі: Suzuki Y. et al., WO 2009/091 016) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 428,4 [M+H]^+$.

Приклад 7

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну і 5-(2,2,2-трифторетокси)-піразин-2-карбонової кислоти (одержували, як описано в літературі: Suzuki Y. et al., WO 2009/091 016) давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 496,4 [M+H]^+$.

Приклад 8

N-(3-((4S,6R)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід

Конденсація (4S,6R)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XXI-3) і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої піни. MS: $m/z = 422,4 [M+H]^+$.

Приклад 9

N-(3-((4S,6R)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід

Конденсація (4S,6R)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XXI-3) і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої піни. MS: $m/z = 431,4 [M+H]^+$.

Приклад 10

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,5-хлорпіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 3,5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 465,4 [M+H]^+$, $467,4 [M+2+H]^+$, $469,4 [M+4+H]^+$.

Приклад 11

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(фторметокси)піколінової кислоти [CAS 1174321-03-9; J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 445,4 [M+H]^+$.

Приклад 12

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціано-3-метилпіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-ціано-3-метилпіколінової кислоти [S.Badiger et al. WO2011009943 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 436,5$ $[M+H]^+$.

5 Приклад 13

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-хлор-5-ціанопіколінамід

10 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 3-хлор-5-ціанопіколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 456,4$ $[M+H]^+$.

Приклад 14

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіколінамід

15 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-метоксипіколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 427,5$ $[M+H]^+$.

Приклад 15

20 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметокси)піколінамід

25 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(дифторметокси)піколінової кислоти [J.D.Scott et al. WO2011044181 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 463,4$ $[M+H]^+$.

Приклад 16

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(трифторметокси)піколінамід

30 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(трифторметокси)піколінової кислоти [J.D.Scott et al. WO2011044181 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 481,4$ $[M+H]^+$.

Приклад 17

35 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметил)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(дифторметил)піколінової кислоти [J.D.Scott et al. WO2011044181 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 447,5$ $[M+H]^+$.

40 Приклад 18

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піколінамід

45 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(2,2,2-трифторетокси)піколінової кислоти [D.Banner et al. WO2010128058 (2010)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 495,4$ $[M+H]^+$.

Приклад 19

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметил)піразин-2-карбоксамід

50 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(фторметил)піразин-2-карбонової кислоти [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 430,5$ $[M+H]^+$.

Приклад 20

55 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамід

60 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(дифторметил)піразин-2-карбонової кислоти [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 448,5$ $[M+H]^+$.

Приклад 21

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 412,5 [M+H]^+$.

Приклад 22

10 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(бут-2-інілокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(бут-2-інілокси)піразин-2-карбонової кислоти [G.Csajnyik et al. WO2012087237 (2012)] відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS: $m/z = 466,5 [M+H]^+$.

15 Приклад 23

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піразин-2-карбоксамід

20 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(фторметокси)піразин-2-карбонової кислоти [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 446,5 [M+H]^+$.

Приклад 24

25 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 5-(дифторметокси)піразин-2-карбонової кислоти [J.M.Ellard et al. WO2011009898 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 446,5 [M+H]^+$.

Приклад 25

30 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-(фторметил)оксазол-4-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 2-(фторметил)оксазол-4-карбонової кислоти [D.Banner et al. WO2011069934 (2011)] відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 419,5 [M+H]^+$.

Приклад 26

40 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-1) і 4-хлор-1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти [D.Banner et al. WO2011069934 (2011)] відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS: $m/z = 470,4 [M+H]^+$.

Приклад 27

45 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціано-3-метилпіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-ціано-3-метилпіколінової кислоти [S.Badiger et al. WO2011009943 (2011)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS: $m/z = 454,4 [M+H]^+$.

50 Приклад 28

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-хлор-5-ціанопіколінамід

55 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 3-хлор-5-ціанопіколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS: $m/z = 474,4 [M+H]^+$.

Приклад 29

60 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,5-дихлорпіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-

4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 3,5-дихлорпіколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 483,3 [M+H]^+$, $485,3 [M+2+H]^+$, $487,2 [M+4+H]^+$.

Приклад 30

5 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-метоксипіколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 445,5 [M+H]^+$.

Приклад 31

10 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметокси)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(дифторметокси)піколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 481,4 [M+H]^+$.

Приклад 32

20 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(трифторметокси)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(трифторметокси)піколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 499,4 [M+H]^+$.

Приклад 33

25 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметил)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(дифторметил)піколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 465,4 [M+H]^+$.

Приклад 34

30 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(2,2,2-трифторетокси)піколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді аморфної безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 513,4 [M+H]^+$.

Приклад 35

40 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(фторметокси)піколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS: $m/z = 463,6 [M+H]^+$.

Приклад 36

45 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 446,4 [M+H]^+$.

Приклад 37

55 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметил)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(фторметил)піразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS: $m/z = 448,6 [M+H]^+$.

Приклад 38

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(бут-2-інілокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(бут-2-інілокси)піразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS: $m/z = 484,4 [M+H]^+$.

Приклад 39

10 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(дифторметокси)піразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 482,6 [M+H]^+$.

15 Приклад 40

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід

20 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(2,2-дифторетокси)-піразин-2-карбонової кислоти [Y.Suzuki et al. WO2009091016 (2009)] відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 496,6 [M+H]^+$.

Приклад 41

25 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 514,6 [M+H]^+$.

Приклад 42

30 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-метилпіразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 430,6 [M+H]^+$.

Приклад 43

40 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(фторметокси)піразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної твердої речовини. MS: $m/z = 464,4 [M+H]^+$.

Приклад 44

45 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-метилпіразин-2-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 3-метилпіразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла. MS: $m/z = 430,4 [M+H]^+$.

50 Приклад 45

N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамід

55 Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 5-(дифторметил)піразин-2-карбонової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 466,4 [M+H]^+$.

Приклад 46

60 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторфеніл)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-

4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 488,5 [M+H]^+$.

Приклад 47

5 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторметил)-2-(фторметил)оксазол-4-карбоксамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторметил)-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XI-2) і 2-(фторметил)оксазол-4-карбонової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS: $m/z = 437,4 [M+H]^+$.

Приклад 48

10 N-(3-((4S,6R)-2-Аміно-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторметил)-5-ціанопіколінамід

Конденсація (4S,6R)-4-(5-аміно-2-фторметил)-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XXI-2) і 5-ціанопіколінової кислоти відповідно до Загального способу F давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. MS: $m/z = 458,6 [M+H]^+$.

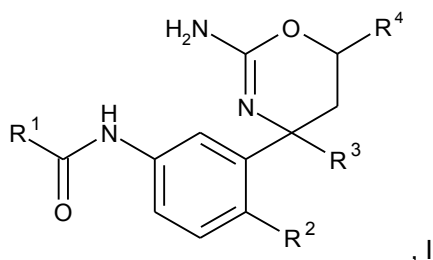
Приклад 49

20 N-(3-((4S,6S)-2-Аміно-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторметил)-5-ціанопіколінамід

Конденсація (4S,6S)-4-(5-аміно-2-фторметил)-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (XXI-1) і 5-ціанопіколінової кислоти відповідно до Загального способу G давала зазначену в заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. MS: $m/z = 458,4 [M+H]^+$.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



де

R¹ вибрано з групи, що складається з

i) арилу,

35 ii) арилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано-C₁₋₆-алкілу, галогену, галоген-C₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкоксигрупи, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкініл-C₁₋₆-алкоксигрупи, C₂₋₆-алкінілу і C₁₋₆-алкілу

iii) гетероарилу і

40 iv) гетероарилу, що включає 1-4 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано-C₁₋₆-алкілу, галогену, галоген-C₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкоксигрупи, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкініл-C₁₋₆-алкоксигрупи, C₂₋₆-алкінілу і C₁₋₆-алкілу;

R² вибрано з групи, що складається з

i) водню,

ii) C₁₋₆-алкілу і

45 iii) галогену;

R³ вибрано з групи, що складається з

i) C₁₋₆-алкілу і

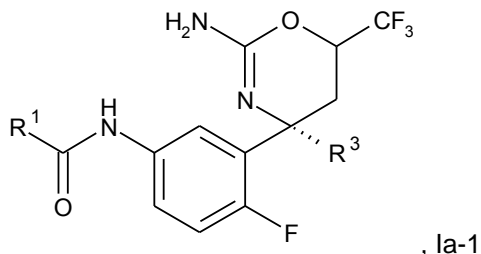
ii) галоген-C₁₋₆-алкілу;

R⁴ позначає галоген-C₁₋₆-алкіл;

50 або її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де R¹ позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано-C₁₋₆-алкілу, галогену, галоген-C₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкоксигрупи, C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкілу, C₂₋₆-алкініл-C₁₋₆-алкоксигрупи, C₂₋₆-алкінілу і C₁₋₆-алкілу.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де R^2 позначає галоген.
4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3, де R^2 позначає F.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^3 позначає фтор- C_{1-6} -алкіл.
6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^3 позначає фторметил.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-4, де R^3 позначає C_{1-6} -алкіл.
8. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 і 7, де R^3 позначає метил.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1-8, де R^4 позначає фтор- C_{1-6} -алкіл.
10. Сполука за будь-яким з пп. 1-9, де R^4 позначає трифторметил.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, що позначає сполуку формули Ia-1



де R^1 вибрано з групи, що складається з

- i) арилу,
- ii) арилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу,
- iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, ціано- C_{1-6} -алкілу, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{1-6} -алкокси- C_{1-6} -алкілу, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкінілу і C_{1-6} -алкілу; і R^3 вибрано з групи, що складається з

i) C_{1-6} -алкілу і

ii) галоген- C_{1-6} -алкілу,

або її фармацевтично прийнятні солі.

12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де R^1 позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи, C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкілу.

13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R^1 позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкоксигрупи.

14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де R^1 позначає 1-(дифторметил)-1H-піразол-3-іл, 2-(фторметил)оксазол-4-іл, 3,5-дихлорпіридин-2-іл, 3-хлор-5-ціанопіридин-2-іл, 3-метилпіразин-2-іл, 4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-іл, 5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-іл, 5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-іл, 5-(бут-2-інілокси)піразин-2-іл, 5-(дифторметокси)піразин-2-іл, 5-(дифторметил)піразин-2-іл, 5-(фторметокси)піразин-2-іл, 5-(фторметил)піразин-2-іл, 5-хлорпіридин-2-іл, 5-ціано-3-метилпіридин-2-іл, 5-ціанопіридин-2-іл, 5-дифторметоксипіразин-2-іл, 5-дифторметоксипіридин-2-іл, 5-дифторметилпіридин-2-іл, 5-фторметоксипіридин-2-іл, 5-метоксипіразин-2-іл, 5-метоксипіридин-2-іл, 5-метилпіразин-2-іл, 5-трифторетоксипіридин-2-іл, 5-трифторметоксипіразин-2-іл або 5-трифторметоксипіридин-2-іл.

15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де R^1 позначає 5-ціанопіридин-2-іл, 5-хлорпіридин-2-іл, 5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-іл, 5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-іл або 5-метоксипіразин-2-іл.

16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R^1 позначає 5-ціанопіридин-2-іл.

17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, яку вибирають з групи, що включає:

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

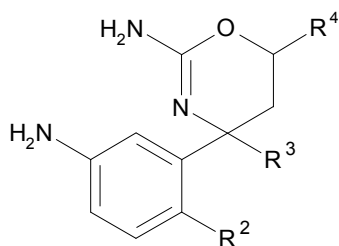
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,

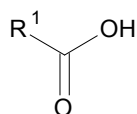
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,

- [illegible]

- N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піколінамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід,
5 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметил)піразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(бут-2-инілокси)піразин-2-карбоксамід,
10 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметокси)піразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід,
15 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-метилпіразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-метилпіразин-2-карбоксамід,
20 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-карбоксамід,
25 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-(фторметил)оксазол-4-карбоксамід,
N-(3-((4S,6R)-2-аміно-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід і
30 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(дифторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід
або її фармацевтично прийнятна сіль.
18. Сполука за будь-яким з пп. 1-17, яку вибирають з групи, що включає:
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-
5-ціанопіколінамід,
35 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-
5-хлорпіколінамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ціанопіколінамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-(фторметил)-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіколінамід,
40 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-
5-метоксипіразин-2-карбоксамід,
N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-
5-(2,2-дифторетокси)піразин-2-карбоксамід і
45 N-(3-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-
5-(2,2,2-трифторетокси)піразин-2-карбоксамід,
або її фармацевтично прийнятна сіль.
19. Спосіб одержання сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-18, згідно з яким вводять в
реакцію сполуку формули XI' із сполукою формули XII' з утворенням сполуки формули I



XI'



XII'

де R^1 , R^2 , R^3 і R^4 розкриті в будь-якому з пп. 1-16.

20. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-18, у всіх випадках, коли вона одержана способом, розкритим в п. 19.

5 21. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини.

22. Сполука формули I за пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, що характеризуються підвищеним рівнем β -амілоїду та/або олігомерів β -амілоїду, та/або β -амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера.

10 23. Сполука формули I за пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоші, хвороби Костманна, еритематозного вовчака, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона.

24. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-18 і фармацевтично прийнятний носій та/або фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

25. Застосування сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-18 для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

25 26. Застосування сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-18 для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда і інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоші, хвороби Костманна, еритематозного вовчака, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона.

30 27. Спосіб для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні хвороби Альцгеймера або аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоші, хвороби Костманна, еритематозного вовчака, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спіноцеребелярної атаксії 1, спіноцеребелярної атаксії 7, хвороби Уіппла або хвороби Вільсона, що включає введення сполуки формули I за
45 будь-яким з пп. 1-18 людині або тварині.

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601