



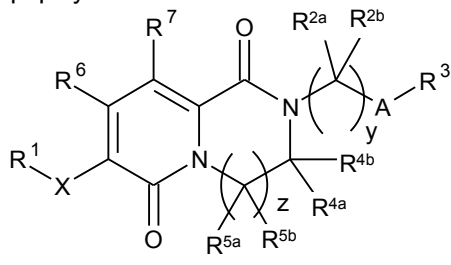
УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **110688** (13) **C2**
(51) МПК**C07D 471/04** (2006.01)**A61K 31/4985** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

(21) Номер заявки:	а 2015 01621	(72) Винахідник(и):	Ам Енд Крістофер Вільям (US), Грін Майкл Ерік (US), Джонсон Дуглас Скотт (US), Кауффман Грегорі Вейн (US), О'Доннелл Крістофер Джон (US), Пател Нандіні Чатурбгаї (US), Петтерссон Мартін Юнджин (US), Степан Антонія Фрідеріке (US), Стіфф Корі Майкл (US), Субраманьям Чакрапані (US), Тран Туан Фон (US), Вергуст Патрік Роберт (US)
(22) Дата подання заявки:	06.09.2013	(73) Власник(и):	ПФАЙЗЕР ІНК., 235 East 42nd Street, New York, New York 10017, United States of America (US)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	25.01.2016	(74) Представник:	Кукшина Тетяна Архипівна, реєстр. №88
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	61/703,969	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2011/048525 A1 (PFIZER [US]), 28.04.2011 WO 2012/131539 A1 (PFIZER [US]), 04.10.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	21.09.2012		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	US		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.06.2015, Бюл.№ 12		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	25.01.2016, Бюл.№ 2		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/ІВ2013/058347, 06.09.2013		

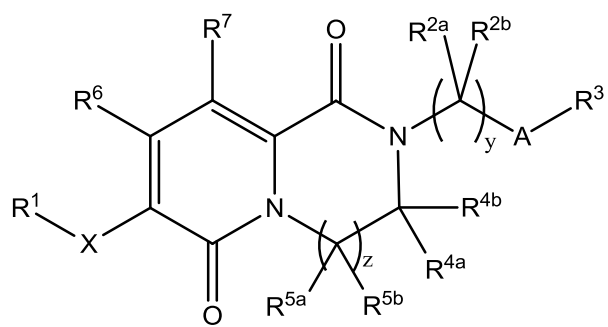
(54) БІЦИКЛІЧНІ ПІРИДИНОНИ**(57) Реферат:**

Розкрито сполуки та фармацевтично прийнятні солі сполук, де сполуки мають структуру формули I



які визначено в описі винаходу. Також розкрито відповідні фармакологічні композиції, способи лікування, способи синтезу та інтермедіати.

UA 110688 C2



I

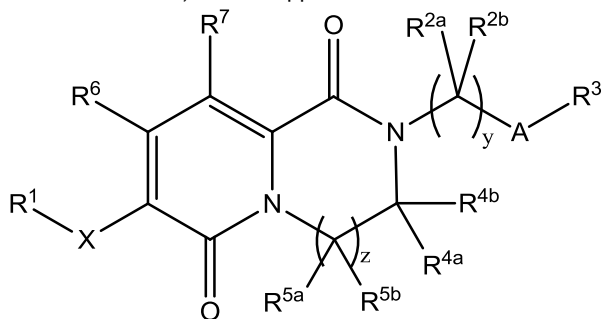
Заявлений винахід стосується лікування хвороби Альцгеймера та інших нейродегенеративних та/або неврологічних розладів у ссавців, охоплюючи людей. Цей винахід також стосується модуляції в ссавців, охоплюючи людей, продукування А- β бета пептидів, які можуть сприяти створенню неврологічних відкладень амілоїдного білку. Конкретніше, цей

винахід стосується нових біциклічних сполук піридинону, корисних для лікування нейродегенеративних та/або неврологічних розладів, як-то хвороба Альцгеймера та синдром Дауна.

Слабоумство виникає внаслідок багатьох характерних патологічних процесів. Найбільш загальними патологічними процесами, які спричиняють деменцію, є: хвороба Альцгеймера (ХА), церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА) та пріон-опосередковані хвороби (дивись, наприклад, Haan et al., Clin. Neurol. Neurosurg. 1990, 92(4):305-310; Glenner et al., J. Neurol. Sci. 1989, 94:1-28). ХА вражає близько половини всіх людей віком після 85, найбільш швидке зростання долі населення Сполучених Штатів. По суті, у Сполучених Штатах очікується зростання числа пацієнтів з ХА, приблизно, від 4 мільйонів до, приблизно, 14 мільйонів до 2050.

Заявлений винахід стосується групи модуляторів γ -секретази, корисних для лікування нейродегенеративних та/або неврологічних розладів, як-то хвороба Альцгеймера та синдром Дауна. (дивись Ann. Rep. Med. Chem. 2007, Olsen et al., 42: 27-47).

Заявлений винахід стосується модуляторів γ -секретази формули I або їх фармацевтично прийнятних солей, як наведено нижче:



I

де:

X – 5- – 14-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми;

R¹ – гідроген, галоген, C₁-C₆алкіл, C₃-C₆циклоалкіл або C₂-C₆алкеніл; де алкіл, циклоалкіл або алкеніл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно

вибрано з групи, яка складається з: флуоро, гідроксилу та C₁-C₆алкоксилу;

A – C₃-C₆циклоалкіл або 4- – 10-членний гетероциклоалкіл; де циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: галогену та C₁-C₆алкілу;

R^{2a} та R^{2b} у кожному випадку незалежно – гідроген, флуоро, ціано, -CF₃, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₃-C₆циклоалкіл, C₄-C₈біциклоалкіл, C₂-C₆алкініл або феніл; де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, біциклоалкіл, алкініл або феніл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано із групи, яка складається з: ціано, C₁-C₃алкіл та флуоро; або R^{2a} та R^{2b} разом з карбоном, до якого вони приєднані, створюють 3- – 5-членний циклоалкіл, необов'язково заміщений одним – трьома з R⁸;

R³ – гідроген, галоген, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, -(C(R¹⁰)₂)₁-(C₃-C₆циклоалкіл), -(C(R¹⁰)₂)₁-(4- – 10-членний гетероциклоалкіл), -(C(R¹⁰)₂)₁-(C₆-C₁₀арил), -(C(R¹⁰)₂)₁-(5- – 10-членний гетероарил) або

-(C(R¹⁰)₂)₁-OR¹²; де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщено одним – п'ятьма з R¹¹;

R^{4a} та R^{4b} кожний незалежно – гідроген, -CF₃ або C₁-C₆алкіл, де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: -CF₃, ціано та флуоро; або R^{4a} та R^{4b} разом із карбоном, до якого вони приєднані, створюють 3- – 5-членний циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: -CF₃, ціано, флуоро та C₁-C₆алкіл;

R^{5a} та R^{5b} у кожному випадку кожний незалежно – гідроген, -CF₃ або C₁-C₆алкіл, де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: -CF₃, ціано та флуоро; або R^{5a} та R^{5b} разом із карбоном, до якого вони приєднані, створюють 3- – 5-членний циклоалкіл, де циклоалкіл необов'язково заміщено

замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: -CF₃, ціано, флуоро та C₁-C₆алкіл;

R⁶, R⁷ та R⁸ кожний незалежно – гідроген, -CF₃, ціано, галоген, C₁-C₆алкіл або -OR⁹; за умови, що R⁶ та R⁷ обидва не можуть бути -OH;

5 R⁹ – гідроген, C₁-C₆алкіл або -CF₃; де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: ціано та флуоро;

кожний R¹⁰ незалежно – гідроген, галоген, ціано, -CF₃, C₁-C₆алкіл або -SF₅; де алкіл необов'язково заміщено одним – трьома флуоро;

10 кожний R¹¹ незалежно – гідроген, галоген, -CF₃, -SF₅, -Si(CH₃)₃, -OR¹², C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, -(C(R¹⁰)₂)_t-(C₃-C₆циклоалкіл), -(C(R¹⁰)₂)_t-(C₆-C₁₀арил) або -(C(R¹⁰)₂)_t-(5- – 10-членний гетероарил), де -Si(CH₃)₃, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщено одним-п'ятьма замісниками, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: галоген та -CF₃;

15 кожний R¹² – гідроген, C₁-C₆алкіл, -(C(R¹³)₂)_n-(C₃-C₆циклоалкіл), -(C(R¹³)₂)_n-(4- – 10-членний гетероциклоалкіл), -(C(R¹³)₂)_n-(C₆-C₁₀арил), або -(C(R¹³)₂)_n-(5- – 10-членний гетероарил); де алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщено одним – п'ятьма з R¹⁴;

кожний R¹³ незалежно – гідроген, C₁-C₆алкіл, C₂-C₆алкеніл, C₂-C₆алкініл, галоген, ціано, -CF₃, або

20 -OCF₃;

R¹⁴ незалежно – гідроген, -CF₃, ціано, галоген або C₁-C₆алкіл; де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, коли кожний незалежно вибрано з групи, яка складається з: гідроксил, -CF₃, ціано та флуоро; та

кожне t або n – ціле число, незалежно вибране з 0, 1, 2 або 3;

25 кожне z – ціле число, незалежно вибране з 1 або 2;

кожне y – ціле число, незалежно вибране з 0, 1, 2, 3 або 4.

Сполуки винаходу або їх фармацевтично прийнятну сіль охоплено прикладами 1-73, які тут описано.

30 Також тут запропоновано композиції, які містять фармацевтично ефективну кількість одної або більше з описаних тут сполук та фармацевтично прийнятні зв'язувач, носій або наповнювач.

Сполуки формули I – модулятори γ-секретази. γ-Секретаза грає роль у продукуванні бляшок амілоїдного бета-білку (Aβ), асоційованих з хворобою Альцгеймера. Відповідно, сполуки формули I є корисними в лікуванні різноманітних нейродегенеративних та/або неврологічних розладів, які стосуються продукування Aβ.

35 Іншим ознакам та перевагам цього винаходу слід бути очевидними з цього опису винаходу та формули винаходу, де описано винахід.

Заголовки в документі застосовано тільки для полегшення огляду читачем. Це не слід тлумачити як обмеження винаходу або формули винаходу будь-яким чином.

40 Наступні терміни, застосовані в цій заяві, охоплюючи формулу винаходу, мають розкриті нижче значення, якщо не вказано інакше. Множинні та одиничні слід трактувати як взаємозамінні:

Термін "C₁-C₆алкіл" стосується лінійного або з розгалуженим ланцюгом насиченого гідрогенкарбіл-замісника (тобто, замісника, отриманого з вуглеводню видаленням гідрогену), який містить 1 – 6 атомів карбону. Приклади таких замісників охоплюють метил, етил, пропіл (охоплюючи н-пропіл та ізопропіл), бутил (охоплюючи н-бутил, ізобутил, сек-бутил та трет-бутил), пентил, та гексил.

45 Термін "C₁-C₃алкіл" стосується лінійного або з розгалуженим ланцюгом насиченого гідрогенкарбіл-замісника (тобто, замісника отриманого з вуглеводню видаленням гідрогену), який містить 1 – 3 атомів карбону. Приклади таких замісників охоплюють метил, етил, та пропіл (охоплюючи н-пропіл та ізопропіл).

50 Термін "C₂-C₆алкеніл" стосується аліфатичних вуглеводнів, які містять 1 – 6 атомів карбону, та які мають, принаймні, один подвійний зв'язок карбон-карбон, охоплюючи прямоланцюгові групи або групи з розгалуженим ланцюгом, які мають, принаймні, один подвійний зв'язок карбон-карбон. Показові приклади охоплюють, але без обмеження, етеніл, 1-пропеніл, 2-пропеніл (аліл), ізопропеніл, 2-метил-1-пропеніл, 1-бутеніл та 2-бутеніл. Якщо сполуки винаходу містять C₂-C₆алкеніл, сполука може існувати як чиста форма E (ентгеген), чиста форма Z (зусамен), або будь-яка їх суміш.

55 Термін "C₂-C₆алкініл" стосується аліфатичного вуглеводню, який містить 2 – 6 атомів карбону та який має, принаймні, один потрійний зв'язок карбон-карбон, охоплюючи 60 прямоланцюгові групи або групи з розгалуженим ланцюгом, які мають, принаймні, один

потрійний зв'язок карбон-карбон. Показові приклади алкінілу охоплюють, але без обмеження, ацетиленіл, 1-пропініл, 2-пропініл, 3-бутиніл, 2-пентиніл та 1-бутиніл.

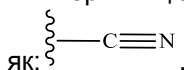
Термін "C₃-C₆циклоалкіл" стосується карбоциклічного замісника, отриманого видаленням гідрогену з насиченої карбоциклічної молекули, та який має 3 – 6 атомів карбону. Циклоалкіл може бути єдиним кільцем, яке типово містить 3 – 6 кільцевих атомів. Приклади охоплюють циклопропіл, циклобутил, циклопентил та циклогексил. Циклоалкіл може містити один або більш подвійних або потрійних зв'язків залежно від числа атомів карбону кільця (наприклад, циклогексен має один подвійний зв'язок карбон-карбон, або циклогексин має один потрійний зв'язок карбон-карбон). Альтернативно, циклоалкіл може бути подвійним кільцем, як-то біциклоалкіл, наприклад, C₄-C₈біциклоалкіл. Термін "C₄-C₈біциклоалкіл" стосується подвійного кільця, яке містить 4 – 8 атомів карбону. Біциклоалкіл може бути сплавленим, як-то біцикло[1,1,0]бутан, біцикло[2,1,0]пентан, біцикло[2,2,0]гексан, біцикло[3,1,0]гексан біцикло[3,2,0]гептани та октогідрогенпентален. Термін "біциклоалкіл" також охоплює місткові системи біциклоалкілу, як-то, але без обмеження, біцикло[2,2,1]гептан та біцикло[1,1,1]пентан.

Термін "C₆-C₁₀арил" стосується ароматичного замісника, який містить 6 – 10 атомів карбону, охоплюючи одне кільце або два сплавлених кільця. Приклади таких арилових замісників охоплюють, але без обмеження, феніл, нафтил та дигідроінденіл.

Термін "гідроген" стосується гідроген-заміснику та може бути зображенням як -H.

Термін "гідроксил" або "гідроксил" стосується -OH. Коли застосовано в комбінації з іншим терміном, префікс "гідроксил" означає, що замісник, до якого приєднано префікс, заміщено одним або більше гідроксильними замісниками. Сполуки, які мають карбон, до якого приєднано один або більше гідроксил-замісників, охоплюють, наприклад, спирти, еноли та фенол.

Термін "ціано" (також найменований як "нітрил") означає -CN, який також можна зображати



Термін "галоген" стосується флуору (який можна зображати як -F), хлору (який можна зображати як -Cl), броду (який можна зображати як -Br), або іоду (який можна зображати як -I). В одному втіленні галоген – хлор. У ще одному втіленні галоген – флуор. У ще одному втіленні галоген – бром.

Термін "(C₁-C₆)аоксил", який тут застосовано, означає (C₁-C₆)алкіл, як тут визначено, приєднаний до вихідної молекулярної часточки через атом оксигену. Приклади охоплюють, але без обмеження, метоксил, етоксил та н-пропоксил.

Термін "4- – 10-членний гетероциклоалкіл" стосується заміснику, отриманого видаленням гідрогену з насиченої або частково насиченої кільцевої структури, яка містить 4 – 10 кільцевих атомів, де, принаймні, один із кільцевих атомів – гетероатом, вибраний з: оксиген, нітроген, або сульфур. Приклади 4- – 10-членних гетероциклоалкілів охоплюють, але без обмеження, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл, дигідротіофеніл та тетрагідротіофеніл. Гетероциклоалкіл альтернативно може містити 2 або 3 сплавлених кільця, де, принаймні, одне таке кільце містить гетероатом як кільцевий атом (тобто, нітроген, оксиген, або сульфур). У групі, яка має гетероциклоалкіл-замісник, кільцевий атом гетероциклоалкіл-замісника, який зв'язано з групою, може бути, принаймні, одним гетероатомом, коли гетероатом – нітроген, або це може бути кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому самому кільці, яке має, принаймні, один гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути у кільці, відмінному від кільця, яке має, принаймні, один гетероатом. Подібно, якщо гетероциклоалкіл-замісник у свою чергу заміщено групою або замісником, група або замісник може бути зв'язаним, принаймні, з одним гетероатомом, коли гетероатом – нітроген, або може бути зв'язаним із кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому самому кільці, яке має, принаймні, один гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути в кільці, відмінному від кільця, яке має, принаймні, один гетероатом.

Термін "5- – 14-членний гетероарил" стосується ароматичної кільцевої структури, яка містить 5 – 14 кільцевих атомів, у якій, принаймні, один із кільцевих атомів – гетероатом (тобто, оксиген, нітроген, або сульфур), з кільцевими атомами, незалежно вибраними з групи, яка складається з: карбон, оксиген, нітроген та сульфур. Гетероарил може бути єдиним кільцем або 2, або 3 сплавленими кільцями. Приклади гетероарил-замісників охоплюють, але без обмеження, замісники 6-членного кільця, як-то піридил, піразол, піримідиніл та піримідазиніл; замісники 5-членного кільця, як-то триазоліл, імідазоліл, фураніл, тіофеніл (також відомий як "тіофураніл"), піразоліл, оксазоліл, ізоксазоліл, тіазоліл, 1,2,3-, 1,2,4-, 1,2,5- або 1,3,4-оксадіазоліл та ізотіазоліл; замісники 6/5-членного сплавленого кільця, як-то бензотіофураніл, ізобензотіофураніл, бензізоксазоліл, бензоксазоліл, пуриніл та антраніл; та замісники 6/6-членного сплавленого кільця, як-то хінолініл, ізохінолініл, цинолініл, хіназолініл та 1,4-

бензоксазиніл. У групі, яка має гетероарил-замісник, замісник кільцевого атому гетероарилу, який зв'язаний із групою, може бути, принаймні, одним гетероатомом, коли гетероатом – нітроген, або може бути кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому самому кільці, яке має, принаймні, один гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути у кільці, відмінному від кільця, яке має, принаймні, один гетероатом. Подібно, якщо гетероарил-замісник є в свою чергу заміщеною групою або замісником, група або замісник може бути зв'язаним із, принаймні, одним гетероатомом, коли гетероатом – нітроген, або може бути зв'язаним із кільцевим атомом карбону, де кільцевий атом карбону може бути в тому самому кільці, яке має, принаймні, один гетероатом, або де кільцевий атом карбону може бути у кільці, відмінному від кільця, яке має, принаймні, один гетероатом. Термін "гетероарил" також охоплює піридин-N-оксиди та групи, які містять кільце піридин-N-оксиду.

Якщо замісник описано як "заміщений," негідрогеновий замісник є замість гідроген-замісника на карбоні або нітрогені замісника. Отже, наприклад, заміщений алкіл-замісник – алкіл-замісник де, принаймні, один негідрогеновий замісник є замість гідроген-замісника на алкіл-заміснику. Для ілюстрації, монофлуороалкіл є алкілом, заміщеним флуоро-замісником, та дифлуороалкіл є алкілом, заміщеним двома флуоро-замісниками. Слід визнати, якщо існує більше одного заміщення на заміснику, кожний негідрогеновий замісник може бути однаковим або відмінним (якщо не вказано інакше).

Якщо замісник описано як "необов'язково заміщений," замісник може бути (1) незаміщеним, або (2) заміщеним. Якщо карбон-замісника описано як необов'язково заміщений одним або більше з переліку замісників, один або більше з гідрогенів на карбоні (у будь-якій межі) може бути окремо та/або разом бути заміщеним незалежно вибраним необов'язковим замісником. Якщо нітроген-замісника описано як необов'язково заміщений одним або більше з переліку замісників, один або більше з гідрогенів на нітрогені (у межах – будь-який) може бути заміщеним незалежно вибраним необов'язковим замісником.

У цьому описі застосовано по чергово терміни "замісник", "радикал" та "група".

Якщо замісник описано необов'язково конкретним числом негідрогенових замісників, цей замісник може бути наступним: (1) незаміщений; або (2) заміщений конкретним числом негідрогенових замісників або максимальним числом позицій придатних до заміщення на заміснику. Отже, наприклад, якщо замісник описано як гетероарил, необов'язково заміщений негідроген-замісниками впритул до 3, тоді будь-який гетероарил із меншими ніж 3 здатними до заміщення позиціями необов'язково буде заміщеним багатьма не гідроген-замісниками, згідно зі здатними до заміщення позиціями, які має гетероарил. Для ілюстрації, тетразоліл (який має тільки одну здатну до заміщення позицію) необов'язково буде заміщено впритул до одного негідроген-замісника. Далі для ілюстрації, якщо аміно-нітроген описано як необов'язково заміщений до 2 негідроген-замісниками, тоді нітроген необов'язково буде заміщено до 2 негідроген-замісниками, якщо аміно-нітроген – первинний нітроген, тоді як аміно-нітроген необов'язково буде заміщено тільки 1 негідрогеновим замісником, якщо аміно-нітроген є вторинним нітрогеном.

Якщо замісники описано як "незалежно вибрані" з групи, кожний замісник вибрано незалежно від інших. Отже, кожний замісник може бути однаковим або відмінним від інших замісників.

Зрозуміло, що описи будь-якого одного замісника, як-то R^1 , можна комбінувати з описами будь-яких інших замісників, як-то R^2 , за умови, щоб кожний з них та кожна комбінація першого замісника та другого замісника запропоновано тут однаковими, якщо кожен комбінацію конкретно та окремо описано. Наприклад, у одному запропонованому варіанті R^1 взятий разом із R^2 – втілення, де R^1 – метил та R^2 – галоген.

Як тут застосовано, терміни "Формула I", "Формула Ia", "Формула Ib" та "Формула Ic" можуть далі стосуватися "сполук винаходу." Такі терміни також визначено для охоплення форм сполуки Формул I, Ia, Ib та Ic, охоплюючи гідрати, сольвати, ізомери, кристалічні та некристалічні форми, ізоморфи, поліморфи та метаболіти цього. Наприклад, сполуки формул I, Ia, Ib та Ic або їх фармацевтично прийнятні солі, можуть існувати в несольватованих та сольватованих формах. Коли розчинник або вода є щільно зв'язаними, комплексу слід мати добре визначену стехіометрію незалежно від вологості. Однак, коли розчинник або вода є слабо зв'язаними, як у канальних сольватах та гігроскопічних сполуках, вмісту води/розчиннику слід залежати від вологості та сухості умов. У таких випадках не стехіометрії слід бути нормою.

Сполуки винаходу можуть існувати як клатрати або інші комплекси. Охоплено в межах винаходу комплекси, як-то клатрати, комплекси приєднання ліки-організм хазяїна, де на відміну від згаданих вище сольватів ліки та організм хазяїна присутні в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Також охоплено комплекси формул I, Ia, Ib та Ic, які містять два

або більше органічних та/або неорганічних компонентів, які можуть бути в стехіометричних або нестехіометричних кількостях. Отримані комплекси можуть бути іонізованими, частково іонізованими або неіонізованими. Огляд таких комплексів, дивись у J. Pharm. Sci., 64 (8), 1269-1288 by Halebian (August 1975).

Сполуки винаходу можуть мати асиметричні атоми карбону. Зв'язки карбон-карбон сполук винаходу можна зображати як тут застосовано суцільною лінією (——), цільним клином (▲), або пунктирним клином (⋯⋯⋯). Застосування суцільної лінії для позначення зв'язків асиметричних атомів карбону означає, що при цьому атомі карбону охоплено всі можливі стереоізмери (наприклад, конкретні енантіомери, рацемічні суміші, т.д.). Застосування цільного або пунктирного клину для зображення зв'язків до асиметричних атомів карбону призначено вказати, що показаний стереоізомер є присутнім. Застосовані присутні в рацемічних сполуках цільні та пунктирні клини для визначення відносної стереохімії – кращі ніж для абсолютної стереохімії. Рацемічні сполуки, які володіють такою відотною стереохімією, позначено (+/-). Наприклад, якщо не встановлено інакше, це означає, що сполуки винаходу можуть існувати як стереоізмери, які охоплюють цис- та транс-ізмери, оптичні ізомери, як-то енантіомери R та S, діастереоізмери, геометричні ізомери, ротаційні ізомери та конформаційні ізомери. Сполуки винаходу можуть демонструвати більш одного типу ізомеризму; та їх суміші (як-то рацемати та діастереоізомерні пари). Також охоплено кислотно-адитивні або основно-адитивні солі, де протийон – оптично активний, наприклад, D-лактат або L-лізин, або рацемічний, наприклад, DL-тарtrat або DL-аргінін.

Коли будь-який рацемат кристалізується, можливі кристали двох різних типів. Перший тип – вказана вище рацемічна сполука (правильний рацемат), де одна гомогенна форма кристалу містить обидва енантіомери в еквімолярних кількостях. Другий тип – рацемічна суміш або конгломерат, де дві форми кристалу продуковано в еквімолярних кількостях, де кожна містить єдиний енантіомер.

Заявлений винахід також охоплює мічені ізотопом сполуки, які є таким, які викладено в формулах I, Ia, Ib та Ic, але один або більш атомів заміщено атомом, який має атомну масу або масове число відмінне від атомної маси або масового числа, звичайно знайденого в природі. Приклади ізотопів, які можуть бути введені в сполуки винаходу, охоплюють наступні ізографи: гідроген, карбон, нітроген, оксиген, фосфор, флуор та хлор, як-то, але без обмеження, ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F та ^{36}Cl . Певні мічені ізотопом сполуки винаходу, наприклад, в які введено радіоактивні ізографи, як-то ^3H та ^{14}C , є корисними у ліках та/або аналізах розподілу в субстраті тканини. Мічені тритієм, тобто, ^3H та карбон-14, тобто, ^{14}C , ізографи конкретно є кращими для легкості отримання та здатності до виявлення. Крім того, заміщення важчими ізографами, як-то дейтерій, тобто, ^2H , може надавати певні терапевтичні переваги, внаслідок більшої метаболічної стабільності, наприклад, підвищеного періоду напіврозпаду in vivo або знижених потреб дозування та, отже, можуть бути кращими у деяких умовах. Мічені ізотопом сполуки винаходу звичайно можна отримувати згідно з процедурою, розкритою нижче в схемах та/або в прикладах та препаратах, заміщенням міченого ізотопом реагенту на немічений ізотопом реагент.

Сполуки цього винаходу можна застосовувати в формі солей, похідних від неорганічних або органічних кислот. Залежно від конкретної сполуки сіль сполуки може бути сприятливою для одної або більш фізичних властивостей солей, як-то покращена фармакологічна стабільність при відмінних температурах та вологостях, або бажана розчинність у воді або олії. В окремих випадках сіль сполуки також можна застосовувати як допомогу при відокремленні, очищенні та/або розчиненні сполуки.

Сіль, призначена пацієнту для застосування, (на відміну, наприклад, при застосуванні у контексті in vitro), переважно є фармацевтично прийнятною. Термін "фармацевтично прийнятна сіль" стосується солі, отриманою комбінацією сполуки формули I з кислотою, чий аніон, або основою, чий катіон, звичайно вважають придатним для споживання людиною. Фармацевтично прийнятні солі конкретно є корисними як продукти способів заявленого винаходу, бо їх розчинність у воді більше ніж у вихідної сполуки.

Придатні фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі сполук заявленого винаходу, якщо можливо, охоплюють похідні неорганічних кислот, як-то хлоридна, бромідна, флуоридна, борна, флуороборна, фосфатна, метафосфатна, нітратна, карбонатна, сульфенова та сульфатна кислоти та органічні кислоти як-то оцтова, бензолсульфенова, бензойна, лимонна, етансульфенова, фумарова, глюконова, гліколева, ізотіонова, молочна, лактобіонова, малеїнова, яблучна, метансульфенова, трифлуорометансульфенова, бурштинова, толуолсульфенова, винна та трифлуорооцтова кислоти. Придатні органічні кислоти звичайно

охоплюють, але без обмеження, аліфатичні, циклоаліфатичні, ароматичні, араліфатичні, гетероциклічні, карбонові та сульфонові класи органічних кислот.

Конкретні приклади придатних органічних кислот охоплюють, але без обмеження, ацетат, трифлуороацетат, форміат, пропіонат, сукцинат, гліколят, глюконат, диглюконат, лактат, малат, винна кислота, цитрат, аскорбат, глюкуронат, малеат, фумарат, піруват, аспартат, глутамат, бензоат, антранілова кислота, стеарат, саліцилат, п-гідроксибензоат, фенілацетат, манделат, ембонат (памоат), метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, пантотенат, толуолсульфонат, 2-гідроксипансульфонат, сульфанілат, циклогексиламіносульфонат, альгенова кислота, β-гідроксимасляна кислота, галактарат, галактуронат, адипат, альгінат, бутират, камфорат, камфорсульфонат, циклопентанпропіонат, додецилсульфат, глікогептаноат, гліцерофосфат, гептаноат, гексаноат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, пальмоат, пектинат, 3-фенілпропіонат, пікрат, півалоат, тіоціанат та ундеканоат.

Крім того, якщо сполуки винаходу містять кислотні часточки, придатні їх фармацевтично прийнятні солі можуть охоплювати солі лужного металу, тобто, солі натрію або калію; солі лужно-земельного металу, наприклад, солі кальцію або магнію; та солі, створені із придатними органічними лігандами, наприклад, четвертинні солі амонію. У ще одному втіленні основні солі створено з основ, як формують нетоксичні солі, охоплюючи солі наступного: алюміній, аргінін, бензатин, холін, діетиламін, діолламін, гліцин, лізин, меглумін, оламін, трометамін та цинк.

Органічні солі можна формувати із вторинними, третинними або четвертинними солями аміну, як-то трометамін, діетиламін, N,N'-добензилетилендіамін, хлоропрокаїн, холін, діетаноламін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін) та прокаїн. Основні групи, які містять нітроген, можна кватернізувати із засобами, як-то нижчі алкіл (C₁-C₆)галогеніди (наприклад, метил, етил, пропіл та бутіл-хлорид, броміди та іодиди), діалкіл-сульфати (тобто, диметил, діетил, дибутил та діамін-сульфати), довголанцюгові галогеніди (тобто, децил, лаурил, міристил та стеарин-хлориди, броміди та іодиди), арил-алкіл-галогеніди (тобто, бензил та фенетил-броміди) та інші.

В одному втіленні гемісолі кислот та основ також можуть формувати, наприклад, гемісульфат та солі гемікальцію.

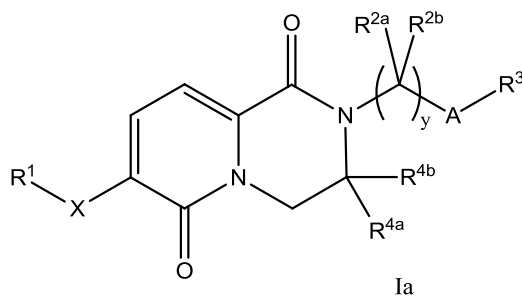
Типово, сполуку винаходу застосовано в ефективній кількості для лікування стану, як тут описано. Сполуки винаходу застосовано будь-яким придатним шляхом у формі фармакологічної композиції, адаптованої до такого шляху, та в дозі, ефективній для призначеного лікування. Терапевтично ефективні дози сполук, потрібні для лікування прогресування медичного стану, легко встановлює звичайний спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи звичайні передклінічні та клінічні досягнення медичних технік. Термін "терапевтично ефективна кількість", як тут застосовано, стосується кількості сполуки, застосованої для полегшення певною мірою одного або більше симптомів хвороби, яку лікують.

Термін "лікування", як тут застосовано, якщо не вказано інакше, означає реверсування, полегшення, затримку розвитку або запобігання хворобі або стану, до яких такий термін застосовують, або щодо одного або більше симптомів такої хвороби, або стану. Термін "лікування", як тут застосовано, якщо не вказано інакше, стосується дії лікування, де "лікування" розкрито безпосередньо вище. Термін "лікування" також охоплює додаткове та неододаткове лікування суб'єкта.

Сполуки

Для подальшого пояснення сполук заявленого винаходу описано подальші підвиди нижче.

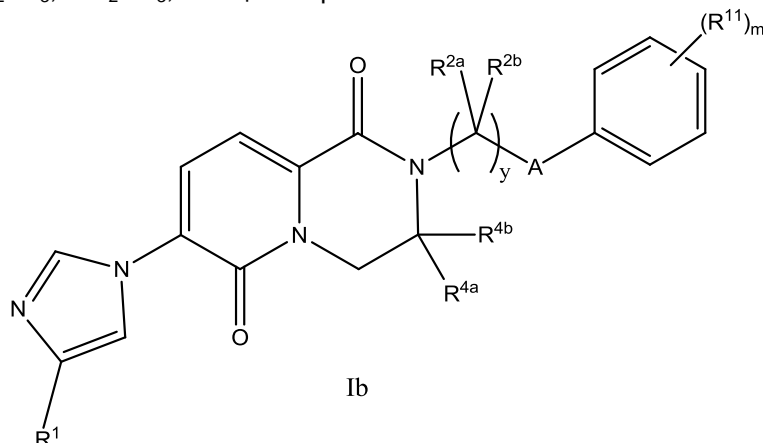
Зображена нижче формула Ia – підклас зображеної формули I, де z – 1, та кожне R^{5a}, R^{5b}, R⁶ та R⁷ – гідроген. У формулі Ia X – 5-членний гетероарил, вибраний з: імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піридил; R¹ вибрано з: гідроген, галоген або C₁-C₃алкіл; y – 0 або 1; кожний R^{2a} та R^{2b} незалежно – гідроген або C₁-C₃алкіл; кожний R^{4a} та R^{4b} незалежно – гідроген або C₁-C₃алкіл; A – C₃-C₆циклоалкіл, вибраний з: циклобутил, циклопентил або циклогексил, або A – 5- – 6-членний гетероциклоалкіл, вибраний з: тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або дигідроізоксазоліл, де циклобутил, циклопентил циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або дигідроізоксазоліл, необов'язково заміщений одним – трьома замісниками, кожний незалежно вибраний з: галоген або C₁-C₃алкіл; та R³ – -(C(R¹⁰)₂)_t-(C₆-C₁₀арил), -(C(R¹⁰)₂)_t-(5- – 10-членний гетероарил) або -(C(R¹⁰)₂)_t-OR¹²; де арил необов'язково заміщено одним – п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибраний з: флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, -OCF₃, -OSiH₂, -OSiH₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃; кожний R¹² незалежно – C₆-C₁₀арил або 5- – 10-членний гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщено одним – п'ятьма з: флуоро, хлоро, CF₃, метил, або ізопропіл; та t дорівнює 0 або 1.



У певних втіленнях винаходу у формулі Ia, яку зображено вище, X – імідазоліл; R¹ – метил; y – 0; R²ᵃ та R²ᵇ кожний незалежно – гідроген; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ кожний незалежно – гідроген; A – циклобутил; та R³ – (6,7-дифлуоронафтилен-1-іл)оксил.

У ще одному певному втіленні винаходу у формулі Ia, яку зображено вище, X – імідазоліл; R¹ – метил; y – 1; один з R²ᵃ або R²ᵇ – гідроген та інший – метил; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ кожний незалежно – гідроген; A – тетрагідрофураніл; та R³ – 5-трифлуорометилтіофен-2-іл.

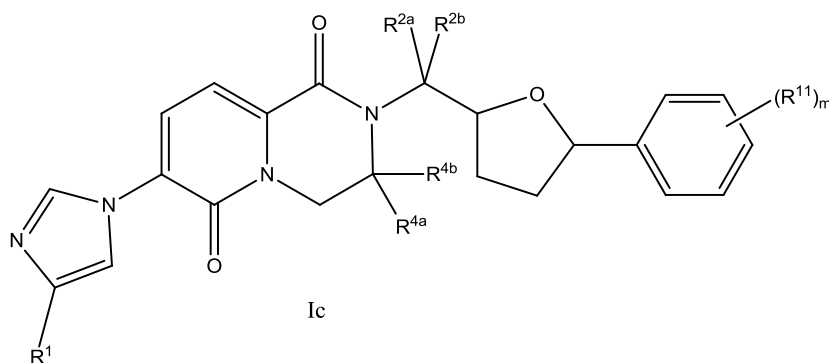
Зображена нижче формула Ib – підгрупа зображеної формули I, де X – імідазоліл, R³ – феніл, z – 1, та кожне R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁶ та R⁷ – гідроген. У Формулі Ib, яка зображена нижче, R¹ вибрано з гідроген, галоген або C₁-C₃алкіл; y – 0 або 1; R²ᵃ та R²ᵇ незалежно – гідроген або C₁-C₃алкіл; кожний R⁴ᵃ та R⁴ᵇ незалежно – гідроген або C₁-C₃алкіл; A – C₃-C₆циклоалкіл, вибраний з: циклопентил або циклогексил, або A – 5- – 6-членний гетероциклоалкіл, вибраний з: тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або дигідроізоксазоліл, де циклопентил, циклогексил, тетрагідрофураніл, тетрагідропіраніл або дигідроізоксазоліл, необов'язково заміщений одним – трьома замісниками, кожний незалежно вибраний з: галоген або C₁-C₃алкіл; m – 1, 2, або 3; та кожний R¹¹ незалежно вибрано з: гідроген, флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃, або циклопропіл.



У певних втіленнях винаходу у формулі Ib, яку зображено вище, R¹ – метил; y – 1; R²ᵃ та R²ᵇ незалежно – гідроген; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ кожний незалежно – гідроген; A – тетрагідропіраніл; m – 1; та R¹¹ – CF₃. У певних втіленнях замісник CF₃ приєднано до фенільного кільця на пара-позиції.

У певних втіленнях винаходу у формулі Ib, яку зображено вище, R¹ – метил; y – 1; R²ᵃ та R²ᵇ незалежно – гідроген; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ кожний незалежно – гідроген; A – циклогексил; m – 1 та R¹¹ – хлоро. У певних втіленнях замісник хлоро приєднано до фенільного кільця на пара-позиції.

Формула Ic, яку зображено нижче, – підгрупа зображеної формули I, де X – імідазоліл, R³ – феніл, A – тетрагідрофураніл, z – 1, та R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁶ та R⁷ кожний незалежно – гідроген. у формулі Ic, яку зображено нижче, R¹ вибрано з: гідроген, галоген або C₁-C₃алкіл; R²ᵃ та R²ᵇ незалежно – гідроген або метил; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ кожний незалежно – гідроген або C₁-C₃алкіл; частку тетрагідрофуранілу необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибраний з: галоген або C₁-C₃алкіл; та R¹¹ вибрано з: гідроген, флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, -OCF₃, -OCHF₂, -OCH₃, -CF₂CF₃, -CF₂CH₃, або циклопропіл.



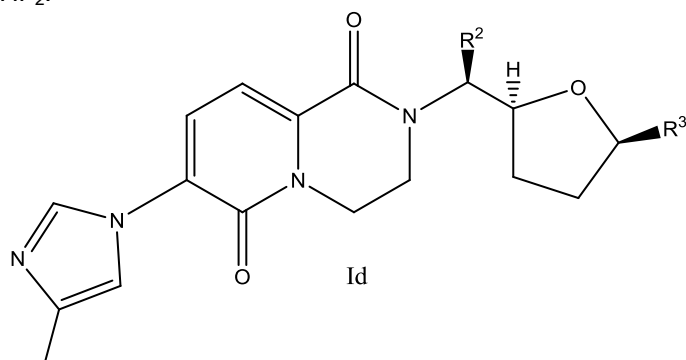
У певних інших втіленнях винаходу у формулі Ic, яку зображено вище, R¹ – метил; R²ᵃ та R²ᵇ обидва гідрогени; один із R⁴ᵃ та R⁴ᵇ – гідроген та інший – метил; та R¹¹ є -CF₃. У певних втіленнях замісник -CF₃ на фенільному кільці приєднано на пара-позиції.

5 У певних інших втіленнях винаходу у формулі Ic, яку зображено вище, R¹ – метил; R²ᵃ та R²ᵇ обидва гідрогени; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ обидва гідрогени; частку тетрагідрофуранілу заміщено єдиним замісником флуором або метилом; та R¹¹ є -CF₃. У певних втіленнях замісник -CF₃ на фенільному кільці приєднано на пара-позиції.

10 У певних інших втіленнях винаходу у формулі Ic, яку зображено вище, R¹ – метил; R²ᵃ та R²ᵇ обидва гідрогени; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ обидва гідрогени; та R¹¹ – флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, або -OCH₃.

У певних інших втіленнях винаходу у формулі Ic, яку зображено вище, R¹ – метил; один із R²ᵃ та R²ᵇ – гідроген та інший – метил; R² – гідроген; R⁴ᵃ та R⁴ᵇ обидва гідрогени; та R¹¹ – флуоро, хлоро, -CF₃, -OCF₃, -OCHF₂ або -OCH₃.

15 Формула Id, яку зображено нижче, є підгрупою формули I, як зображено вище, де X – імідазоліл, A – тетрагідрофураніл, z – 1, та R⁵ᵃ, R⁵ᵇ, R⁶ та R⁷ кожний незалежно – гідроген. у формулі Id, яку зображено нижче, R² – гідроген або метил; R³ – C₆-C₁₀арил або 5- – 6-членний гетероарил, де арил або гетероарил необов'язково заміщено одним – трьома R¹¹, де кожний R¹¹ незалежно вибрано з групи, яка складається з: флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, -OCH₃, -OCF₃ та -OCHF₂.



20 У певних втіленнях формули Id, яку зображено вище, R³ – феніл, необов'язково заміщений одним – трьома R¹¹ замісниками, незалежно вибраними з: флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, -OCH₃, -OCF₃ та -OCHF₂.

25 У певних інших втіленнях формули Id, яку зображено вище, R³ – тіофеніл, необов'язково заміщений одним – трьома R¹¹ замісниками, незалежно вибраними з: флуоро, хлоро, -CF₃, -SF₅, -OCH₃, -OCF₃ та -OCHF₂.

Фармакологія.

Дослідження хвороби Альцгеймера (ХА) вказує, що хворобу асоційовано з нарощуванням бляшок у мозку в мінливих формах та розмірах. Первинні бляшки, асоційовані з ХА, – амілоїдний бета-білок (Аβ). Аβ продуковано, коли прекурсор амілоїдного білку (ПАБ) піддається наступному протеолізу β- та γ-секретазою (Haas, et al., "Збут та протеолітичний процесінг ПАБу (Trafficking and proteolytic processing of APP)", Cold Spring Harbor Perspect Med., 2011). γ-Секретаза – великий комплекс чотирьох різних інтегральних білків, один з яких ідентифіковано як каталітичну складову, яка містить незвичайний вбудований у мембрану компонент (De Strooper, Bart, et al, "Пресеніліни та γ-Секретаза: Структура, функція та роль в хворобі Альцгеймера (Presenilins and γ-Secretase: Structure, Function, and Role in Alzheimer's Disease)" Cold Spring Harb Perspect Med 2012;2:a006304). Каталітичні компоненти, відомі як пресеніліни, першими розкрили як місця місценс-мутацій відповідних за ранній початок хвороби Альцгеймера (ХА). Потім знайшли, що кодовані багатопрохідні білки мембрани – каталітичні компоненти γ-

секретази, комплекси, вбудовані в мембрану аспартил-протеази, які відповідають за генерування кабоксилового кінці амілоїдного b-білку (A β) із амілоїдного білку прекурсора (ПАБ). (De Strooper, Bart, et al, 2012). Відповідно, націлювання на білки γ -секретази як потенційної мети для відкриття ліків для лікування хвороби Альцгеймера має стати головним щодо дослідження хвороби Альцгеймера.

Сполуки заявленого винаходу є модуляторами γ -секретази, та їх можна застосовувати для лікування станів або хвороб центральної нервової системи, ідентифіковані як такі, що мають підвищену активність щодо гама-секретази, як-то хвороба Німана-Піка типу C; неврологічні хвороби (як-то мігрень; епілепсія; хвороба Альцгеймера; хвороба Паркінсона; мозкове враження; інсульт; церебрально-васкулярні хвороби (охоплюючи наступне: церебральний артеріосклероз, церебральна амілоїдна ангіопатія, спадкоємний геморагічний інсульт та мозкова гіпоксія-ішемія); пізнавальні розлади (охоплюючи: амнезію, старечу деменцію, деменцію, пов'язану з ВІЛ, хворобу Альцгеймера, хворобу Хантингтона, деменцію тілець Леві, судинну деменцію, деменцію, пов'язану з ліками, пізню дискінезію, міоклонус, дистонію, делірій, хворобу Піка, хворобу Крейтцфельда-Якоба, хвороба ВІЛ, синдром Жілія де ла Туретта, епілепсію, м'язові спазми, та хвороби, пов'язані з м'язовою спастичністю або слабкістю, охоплюючи тремор та слабке когнітивне порушення); розумова неповноцінність (охоплюючи: м'язову спастичність, синдром Дауна та синдром слабкості X); розлади сну (охоплюючи: гіперсомнію, розлад циркадного ритму сну, безсоння, парасомнію та депривацію сну) та психіатричні розлади, як-то тривога (охоплюючи гострий стресовий розлад, генералізований тривожний розлад, соціальний тривожний розлад, панічний розлад, стресовий розлад після травми, агорафобію та obsесивно-компульсивний розлад); штучні розлади (охоплюючи синдром Ганзера); розлади імпульсного контролю (охоплюючи компульсивний гральний та переміжний вибуховий розлад); розлади настрою (охоплюючи: біполярний I розлад, біполярний II розлад, манія, змішаний афективний стан, глибоку депресію, хронічну депресію, сезонну депресію, психотичну депресію, сезонну депресію, передменструальний синдром (PMS), передменструальний дисфоричний розлад (PDD) та післяродову депресію); психомоторні розлади; психотичні розлади (охоплюючи: шизофренію, шизоафективний розлад, шизофреноподібний та маревний розлад); залежність від ліків (охоплюючи: наркотична залежність, алкоголізм, амфетамінну залежність, звикання до кокаїну, залежність від нікотину та синдром абстиненції ліків); розлади харчування (охоплюючи: анорексію, булімію, розлад внаслідок об'їдання, гіперфагію, ожиріння, пристрасті до їжі та пагофагію); сексуальні дисфункціональні розлади, нетримання сечі; нейрональне враження (охоплюючи: ушкодження очей, ретинопатію або дегенерацію жовтої плями ока, тинітус, порушення та втрата слуху та набряк мозку) та педіатричні психіатричні розлади (охоплюючи розлад дефіциту уваги, гіперактивний розлад недостатці уваги, розлад поведінки та аутизм) у ссавця, переважно у людини, це охоплює застосування до названого ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки формули I, формули Ia, формули Ib та формули Ic або її фармацевтично прийнятної солі.

У певних втіленнях сполуки винаходу можна застосовувати для лікування неврологічного розладу (як-то мігрень; епілепсія; хвороба Альцгеймера; хвороба Паркінсона; хвороба Німана-Піка типу C; мозкове враження; інсульт; церебрально-васкулярна хвороба; когнітивний розлад; розлад сну) або психіатричний розлад (як-то тривога; штучний розлад; розлад імпульсного контролю розлад; розлад настрою; психомоторний розлад; психотичний розлад; залежність від ліків; розлад харчування; та педіатричний психіатричний розлад) у ссавця, переважно у людини, яке охоплює застосування до ссавця терапевтично ефективної кількості сполуки формули I або її фармацевтично прийнятної солі.

Сполуки заявленого винаходу також можуть бути корисними для покращення пам'яті (короткий строк та довгий строк) та здатності до навчання.

Згідно із оглядом тексту четвертого видання "Посібник по діагностиці та статистиці психічних розладів (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) (2000, American Psychiatric Association, Washington D.C.) запропоновано засіб діагностування для ідентифікації багатьох описаних тут хвороб. Кваліфікованому спеціалісту слід розуміти, що існують альтернативні термінології, класифікації хвороб та системи класифікації описаних тут розладів, охоплюючи описані в DMS-IV, та термінологія і системи класифікації, розвинуті внаслідок наукового прогресу в медицині.

Композиції.

Сполуки винаходу можна застосовувати перорально. Пероральне застосування може охоплювати ковтання, внаслідок чого сполука входить до шлунково-кишкового тракту, або

можна застосовувати булальне застосування чи застосування під язик, за яким сполука попадає безпосередньо до кровотоку з рота.

В іншому втіленні сполуки винаходу також можна застосовувати безпосередньо в кровоток, у м'яз або у внутрішній орган. Придатне означає, що для парентерального застосування охоплено наступне: внутрішньовенне, внутрішньоартеріальне, інтраперитонеальне, інтратекальне, інтравентрикулярне, інтрауретральне, інтрастернальне, інтракраніальне, внутрішньом'язове та підшкірне застосування. Придатні прилади для парентерального застосування охоплюють наступне: голкові інжектори (охоплюючи мікроголки), безголкові інжектори та технології інфузії.

В іншому втіленні сполуки винаходу також можна застосовувати місцево до шкіри або слизової оболонки, тобто, дермально або через шкіру. У ще одному втіленні сполуки винаходу також можна застосовувати інтраназально або інгаляцією. У ще одному втіленні сполуки винаходу можна застосовувати ректально або вагінально. У ще одному втіленні сполуки винаходу також можна застосовувати безпосередньо до ока або вуха.

Режим дозування сполук та/або композицій, які містять сполуки, базовано на різноманітних факторах, охоплюючи тип, вік, масу, стать та медичний стан пацієнта; суворість стану; шлях застосування та активність конкретної застосованої сполуки. Отже, режим дозування можна широко змінювати. Рівні дозування є корисними в лікуванні вказаних вище станів, приблизно, від 0,01 мг, приблизно, до 100 мг на кілограм маси тіла на добу. В одному втіленні загальна добова доза сполуки винаходу (застосована в єдиній або розділеній дозах) типово дорівнює, приблизно, 0,01 – 100 мг/кг. В іншому втіленні загальна добова доза сполуки винаходу дорівнює, приблизно, 0,1 – 50 мг/кг, та у ще одному втіленні дорівнює, приблизно, 0,5 – 30 мг/кг (тобто, мг сполук винаходу на кг маси тіла). В одному втіленні дозування дорівнює 0,01 – 10 мг/кг/добу. В іншому втіленні дозування дорівнює 0,1 – 1,0 мг/кг/добу. Композиції одиничного дозування можуть містити такі кількості або одиниці долі цього щоб поповнювати добову дозу. У багатьох випадках застосування сполуки слід повторювати багато разів на добу (типово – не більше ніж 4 рази). Якщо бажано, типово можна застосовувати множинні дози на добу, щоб підвищити загальну добову дозу.

Композиції для перорального застосування можна застосовувати до пацієнта в формі таблеток, які містять 0,01, 0,05, 0,1, 0,5, 1,0, 2,5, 5,0, 10,0, 15,0, 25,0, 50,0, 75,0, 100, 125, 150, 175, 200, 250 та 500 міліграмів активного інгредієнту для симптоматичного регулювання дозування. Медикамент типово містить, приблизно, 0,01 мг – 500 мг активного інгредієнту, або у ще одному втіленні, приблизно, 1 мг – 100 мг активного інгредієнту. Внутрішньовенні дози можуть змінюватися в діапазоні, приблизно, 0,1 – 10 мг/кг/хвилину протягом постійної швидкості вливання.

Придатні суб'єкти згідно із заявленим винаходом охоплюють ссавців. Ссавці згідно із заявленим винаходом охоплюють, але без обмеження, наступне: собаки, кішки, корови, кози, коні, вівці, свині, гризуни, зайцеподібні, примати та подібне, та охоплюють внутрішньоутробних ссавців. В одному втіленні люди – придатні суб'єкти. Людські суб'єкти можуть бути будь-якої статі та на будь-якому етапі розвитку.

В іншому втіленні у винаході охоплено застосування одної або більше сполук винаходу для виготовлення медикаменту для лікування вказаних тут станів.

Для лікування вказаних вище станів сполуки винаходу можна застосовувати як такі. Альтернативно, фармацевтично прийнятні солі є придатними для медичних застосувань внаслідок їх більшої водної розчинності стосовно вихідної сполуки.

В іншому втіленні заявлений винахід містить фармакологічні композиції. Такі фармакологічні композиції містять сполуку винаходу разом із фармацевтично прийнятним носієм. Носій може бути твердим, рідким або його можна формувати зі сполукою як однодозову композицію, наприклад, як таблетку, яка може містити 0,05 % – 95 % за масою активних сполук. Сполук винаходу можна поєднувати з придатними полімерами як товарними носіями ліків. Також можуть бути присутніми інші фармакологічно активні речовини.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати будь-яким придатним шляхом, переважно у формі фармакологічної композиції, адаптованої до такого шляху, та у дозі, яка є ефективною для призначеного лікування. Активні сполуки та композиції, наприклад, можна застосовувати перорально, ректально, парентерально або місцево.

При пероральному застосуванні твердої форми дози, наприклад, її можна надавати в дискретних одиницях, як-то тверді або м'які капсули, пігулки, облатки, коржі або таблетки, які містять заздалегідь визначену кількість, принаймні, одної сполуки заявленого винаходу. У ще одному втіленні пероральне застосування може бути у формі порошку або гранули. У ще одному втіленні форма пероральної дози – форма під язик, як-то, наприклад, корж. У таких

твердих формах дозування сполуки формули I звичайно комбіновано з одним або більше ад'ювантами. Такі капсули або таблетки можуть містити склад контрольованого вивільнення. Форми дозування в капсулах, таблетках та пігулках можуть також містити буферувальні засоби, або їх можна отримувати з ентросолюбільними покриттями.

5 В іншому втіленні пероральне застосування може бути у рідинній формі дозування. Рідинні форми дозування для перорального застосування охоплюють, наприклад, наступне: фармацевтично прийнятні емульсії, розчини, суспензії, сиропи та еліксири, які містять інертні розчинники, звичайно застосовані у рівні техніки (тобто, воду). Такі композиції також можуть містити ад'юванти, як-то зволожувальні, емульсувальні, суспендувальні, ароматизувальні (наприклад, підсолоджувальні) та/або ароматизувальні засоби.

10 В іншому втіленні заявлений винахід охоплює парентеральну форму дозування. "Парентеральне застосування" охоплює, наприклад, підшкірні ін'єкції, внутрішньовенні ін'єкції, інтраперитонеальні ін'єкції, внутрішньом'язові ін'єкції, інтрастернальні ін'єкції та вливання. Ін'єкційні препарати (тобто, стерильні ін'єкційні водні або олійні суспензії) можна створювати згідно з формами, відомими в рівні техніки, застосовуючи придатні диспергувальні, зволожувальні та/або суспендувальні засоби.

В іншому втіленні заявлений винахід містить місцеву форму дозування. "Місцеве застосування" охоплює, наприклад, застосування через шкіру, як-то через шкірні пластири або прилади для іонтофорезу, внутрішньоочне застосування або інтраназальне застосування, або інгаляція. Композиції для місцевого застосування також охоплюють, наприклад, місцеві гелі, аерозолі, мазі та креми. Місцевий лікарський засіб може охоплювати сполуку, яка підсилює абсорбцію або проникнення активного інгредієнту через шкіру або інші вражені місця. Коли сполуки цього винаходу застосовано трансдермальним засобом, застосування слід досягати, застосовуючи пластрини ємності та типу пористої мембрани або різновиду твердої матриці. Типові лікарські засоби для цієї мети охоплюють гелі, гідрогелі, лосьйони, розчини, креми, мазі, присипки, пов'язки, піни, плівки, пластирі, вафлі, імпланти, тампони, волокна, пов'язки та мікроемульсії. Також можна застосовувати ліпосоми. Типові носії охоплюють наступне: спирт, вода, мінеральне масло, рідкий вазелін, білий вазелін, гліцерин, поліетиленгліколь та пропіленгліколь. Підсилювачі проникнення розглянуто - дивись, наприклад, Finnin та Morgan, J. Pharm. Sci., 88 (10), 955-958 (1999).

Лікарські засоби, придатні для місцевого застосування до ока, охоплюють, наприклад, краплі для ока, де сполуку цього винаходу розчинено або суспендовано в придатному носії. Типовий лікарський засіб, придатний для застосування до очей або вуха, може бути в формі крапель, тонко помеленої суспензії або розчину в ізотонічному, стерильному фізіологічному розчині з відрегульованим рН. Інші лікарські засоби, придатні для застосування до очей або вуха, охоплюють наступне: мазі, здатні до біологічного розкладу (тобто, тампони з гелем, що розсмоктується, колаген) та не здатні до біологічного розкладу (тобто, силіконові) імпланти, вафлі, кришталіки для ока та корпускулярні або везикулярні системи, як-то ніосоми або ліпосоми. Полімер, як-то перехресно-зв'язана поліакрилова кислота, полівініловий спирт, гіалуронова кислота, целюлозний полімер, наприклад, гідроксипропілметилцелюлоза, гідроксиетилцелюлоза або метилцелюлоза, або полімер гетерополісахариду, наприклад, гелева смола, можна вводити разом із консервантом, як-то бензалконіум хлорид. Такі лікарські засоби також можна постачати іонтофорезом.

Для інтраназального застосування або застосування інгаляцією, активні сполуки винаходу зручно постачати у формі розчину або суспензії з контейнеру з гідропультом, який стискає та накачує пацієнт, або як аерозольне обприскування з аерозольної тари або аерозольного апарату із застосуванням придатного газу-витискувачу. Лікарські засоби, придатні для інтраназального застосування, типово застосовано у формі сухого порошку (як такий; як суміш, наприклад, у сухій суміші з лактозою; або як частки компоненту, наприклад, змішані з фосфоліпідами, як-то фосфатидилхолін) з інгалятора сухого порошку, або як аерозольне обприскування з герметизованого контейнера, насоса, аерозоля, розпилювача (переважно розпилювача, застосовуючи електрогідродинаміку, для отримання тонкого димку), або розпилювач із або без застосування придатного газу-витискувача, як-то 1,1,1,2-тетрафлуороетан або 1,1,1,2,3,3,3-гептафлуоропропан. Для інтраназального застосування, порошок може містити біоадгезійний засіб, наприклад, хітозан або циклодекстрин.

В іншому втіленні заявлений винахід містить ректальну форму дози. Така ректальна форма дози може бути, наприклад, у формі супозиторію. Масло какао – традиційна основа супозиторію, але можна застосовувати різні придатні варіанти.

Також можна застосовувати інші матеріали носію та способи застосування, відомі в фармакології в рівні техніки. Фармакологічні композиції винаходу можна отримувати будь-якими

добре відомими в фармації способами, як-то ефективний лікарський засіб та процедури застосування. Наведений вище аналіз стосовно ефективних лікарських засобів та процедур застосування добре відомі у рівні техніки та описані в стандартних посібниках. Склад лікарських засобів розглянуто, наприклад, у Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania, 1975; Liberman et al., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y., 1980; and Kibbe et al., Eds., Handbook of Pharmaceutical Excipients (3rd Ed.), American Pharmaceutical Association, Washington, 1999.

Сполуки заявленого винаходу можна застосовувати як такі або в комбінації з іншими терапевтичними засобами для лікування різних станів або хвороб. Сполуки заявленого винаходу та інші терапевтичні засоби можна застосовувати одночасно (в тій самій лікарській формі або в окремих лікарських формах) або послідовно. Зразковим терапевтичним засобом може бути, наприклад, агоніст метаботропного глутаматного рецептору.

Застосування двох або більше сполук "у комбінації" означає, що дві сполуки застосовано так близько в часі, що присутність одного змінює біологічні дії іншого. Дві або більше сполук можна застосовувати сумісно, одночасно або послідовно. Крім того, сумісне застосування можна робити змішуванням сполук перед застосуванням або застосуванням сполук одночасно але при різних місцях анатомічного розташування, або застосовуючи відмінні шляхи застосування.

Вислови "сумісне застосування," "співзастосування," "одночасне застосування" та "застосоване одночасно" означають, що ці сполуки застосовано в комбінації.

Винахід охоплює застосування комбінації сполуки модулятору γ -секретази, як передбачено у формулі I, та одного або більше додаткових фармацевтично активних засобів. Якщо застосовано комбінацію активних засобів, тоді їх можна застосовувати послідовно або одночасно, в окремих формах дозування або комбінованих у єдиній формі дозування. Відповідно, заявлений винахід також охоплює фармакологічні композиції, які містять кількість: (a) перший засіб, який містить сполуку формули I або фармацевтично прийнятну сіль сполуки; (b) другий фармацевтично активний засіб; та (c) фармацевтично прийнятний носій, зв'язувач або розчинник.

Різні фармацевтично активні засоби можна вибирати для застосування в сполученні зі сполуками формули I, залежно від хвороби, розладу або стану, який лікують. Фармацевтично активні засоби, які можна застосовувати в комбінації з композиціями заявленого винаходу, охоплюють, але без обмеження, наступне:

(i) інгібітори ацетилхолінестерази, як-то донепезил гідрохлорид (ARICEPT, MEMAC), фізостигмін саліцилат (ANTILIRIUM), фізостигмін сульфат (ESERINE), метрифонат, неостигмін, ганстигмін, піридостигмін (MESTINON), амбеноніум (MYTELASE), демаркаріум, Debio 9902 (також відомий як ZT-1; Debiopharm), ривастигмін (EXELON), ладостигіл, NP-0361, галантамін гідробромід (RAZADYNE, RIMINYL, NIVALIN), такрин (COGNEX), толсерин, велнакрин малеат, мехохін, хіперзин А (HUP-A; NeuroHitech), фенсерин, едрофоніум (ENLON, TENSILON) та INM-176;

(ii) амілоїд- β (або його фрагменти), як-то $A\beta_{1-15}$ сполучений з рап HLA DR-сполучений епітоп (PADRE), ACC-001 (Elan/Wyeth), ACI-01, ACI-24, AN-1792, афітоп AD-01, CAD106 та V-950;

(iii) антитіла до амілоїду- β (або їх фрагменти), як-то понезумаб, соланезумаб, бапінеузумаб (також відомий як AAB-001), AAB-002 (Wyeth/Elan), ACI-01-Ab7, BAN-2401, внутрішньовенне Ig (GAMMAGARD), LY2062430 (гуманізоване m266; Lilly), R1450 (Roche), ACU-5A5, huC091 та розкриті в публікаціях міжнародних заявок №№ WO04/032868, WO05/025616, WO06/036291, WO06/069081, WO06/118959, публікаціях заявок США №№ US2003/0073655, US2004/0192898, US2005/0048049, US2005/0019328, публікаціях європейських заявок №№ EP0994728 та 1257584 та у патенті США № 5 750 349;

(iv) засоби зниження або інгібування амілоїду (охоплюючи ті, які зменшують продукування, накопичення та фібрилізацію амілоїду), як-то димебон, давунетид, епродисат, леїпролід, SK-PC-B70M, селекоксиб, ловастатин, анапсос, оксирацетам, прамірацетам, вареніклін, нісерголін, колостринін, біснорцимсерин (також відомий як BNC), NIC5-15 (Humanetics), E-2012 (Eisai), піоглітазон, кліохінол (також відомий як PBT1), PBT2 (Prana Biotechnology), флурбіпрофен (ANSAID, FROBEN) та його R-енантіомер таренфлурбіл (FLURIZAN), нітрофлурбіпрофен, фенопрофен (FENOPRON, NALFON), ібупрофен (ADVIL, MOTRIN, NUROFEN), ібупрофен лізинат, меклофенамікова кислота, натрій меклофенамат (MECLOMEN), індометацин (INDOCIN), натрій диклофенак (VOLTAREN), калій диклофенак, суліндак (CLINORIL), суліндак сульфід, дифлунізал (DOLOBID), напроксен (NAPROSYN), натрій напроксен (ANAPROX, ALEVE), ARC031 (Archer Pharmaceuticals), CAD-106 (Cytos), LY450139 (Lilly), інсулін-деградувальний фермент (також відомий як інсулізин), екстракт гіngo білоба EGb-761 (ROKAN, TEBONIN), траміпрокат (CEREBRIL, ALZHEMED), епродисат (FIBRILLEX, KIACTA), сполука W

(3,5-біс(4-нітрофенокси)бензойна кислота), NGX-96992, неприлизин (також відомий як нейтральна ендопептидаза (NEP)), сцило-інозитол (також відомий як сцилотор), аторвастатин (LIPITOR), симвастатин (ZOCOR), KLVFF-(EEX)3, SKF-74652, ібутаморен мезилат, інгібітори BACE, як-то ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, E2609 та TTP-854; модулятори гамасекретази, як-то ELND-007; та інгібітори RAGE (рецептор для покращених глікозилізованих кінцевих продуктів), як-то TTP488 (Transtech) та TTP4000 (Transtech), та це розкрито у патенті США No 7 285 293, охоплюючи PTI-777;

(v) агоністи альфа-адренергічного рецептора, як-то гіанфацин (INTUNIV, TENEX), клонідин (CATAPRES), метарамінол (ARAMINE), метилдопа (ALDOMET, DOPAMET, NOVOMEDOPA), тизанідин (ZANAFLEX), фенілеприн (також відомий як неосинеприн), метоксамін, циразолін, гіанфацин (INTUNIV), лофексідин, ксилазин, модафініл (PROVIGIL), адрафініл та армодафініл (NUVIGIL);

(vi) засоби блокування бета-адренергічного рецептора (бета-блокатори), як-то картеолол, есмолол (BREVIBLOC), лабетолол (NORMODYNE, TRANDATE), окспренолол (LARACOR, TRASACOR), піндолол (VISKEN), пропанолол (INDERAL), соталола (BETAPACE, SOTALEX, SOTACOR), тимолол (BLOCADREN, TIMOPTIC), ацебутолол (SECTRAL, PRENT), надолол (CORGARD), метопролол тартрат (LOPRESSOR), метопролол сукцинат (TOPROL-XL), атенолол (TENORMIN), бутоксамін та SR 59230A (Sanofi);

(vii) антихолинергічні засоби, як-то амітриптилін (ELAVIL, ENDEP), бутриптилін, бензтропін мезилат (COGENTIN), тригексифенідил (ARTANE), дифенгідраміл (BENADRYL), орфенадрин (NORFLEX), хіосциамін, атропін (ATROPEN), скополамін (TRANSDERM-SCOP), скополамін метилбромід (PARMINE), дицикловерин (BENTYL, BYCLOMINE, DIBENT, DILOMINE), толтеродин (DETROL), оксибутилін (DITROPAN, LYRINEL XL, OXYTROL), фентіенат бромід, пропантелін (PRO-BANTHINE), циклізин, іміпрамін гідрохлорид (TOFRANIL), іміпрамін малеат (SURMONTIL), лофепрамін, десипрамін (NORPRAMIN), доксерін (SINEQUAN, ZONALON), триміпрамін (SURMONTIL) та глікопіролат (ROBINUL);

(viii) спазмолітичні засоби, як-то карбамазепін (TEGRETOL, CARBATROL), окскарбазепін (TRILEPTAL), натрій феноїтоін (PHENYTEK), фосфеноїтоін (CEREBYX, PRODILANTIN), натрій дивалпрокс (DEPAKOTE), габапентин (NEURONTIN), прегебалін (LYRICA), топірамат (TOPAMAX), вальпроїнова кислота (DEPAKENE), натрій вальпроат (DEPACON), 1-бензил-5-бромораурилін, прогабід, бекламід, зонісамід (TRERIEF, EXCEGRAN), CP-465022, ретигабін, талампанел та примідон (MYSOLINE);

(ix) нейролептики, як-то лисасидон (LATUDA, також відомий як SM-13496; Dainippon Sumitomo), арипіперазол (ABILIFY), хлорпромазин (THORAZINE), галоперидол (HALDOL), ілоперидон (FANAPTA), флупентиксол деканоат (DEPIXOL, FLUANXOL), ресепрін (SERPLAN), пімозид (ORAP), флуфеназин деканоат, флуфеназин гідрохлорид, прохлорперазин (COMPRO), асенапін (SAPHRIS), локсапін (LOXITANE), моліндон (MOBAN), перфеназин, тіоридазин, тіотиксин, трифлуоперазин (STELAZINE), рамелтеон, клозапін (CLOZARIL), норклозапін (ACP-104), рисперидон (RISPERDAL), паліперидон (INVEGA), мелперон, оланзапін (ZYPREXA), кветіапін (SEROQUEL), талнетант, амисулприд, зипрасидон (GEODON), блонансерин (LONASEN) та ACP-103 (Acadia Pharmaceuticals);

(x) блокатори кальцієвого каналу, як-то ломезизин, зиконотид, нілвадипілін (ESCOR, NIVADIL), дипердипін, амлодипін (NORVASC, ISTIN, AMLODIN), фелодипін (PLENDIL), нікардипін (CARDENE), ніфедипін (ADALAT, PROCARDIA), MEM 1003 та його вихідна сполука німодипін (NIMOTOP), нісолдипін (SULAR), нітрендипін, лацидипін (LACIPIL, MOTENS), лерканідипін (ZANIDIP), ліфаризин, дилтіазем (CARDIZEM), верапаміл (CALAN, VERELAN), AR-R 18565 (AstraZeneca) та енекадин;

(xi) інгібітори катехол О-метилтрансферази (COMT), як-то нітекапон, толкапон (TASMAR), ентакапон (COMTAN) та трополон;

(xii) стимулятори центральної нервової системи, як-то атомоксетин, ребоксетин, вохімбін, кофеїн, фенметразин, фендиметразин, пемолін, фенкамфамін (GLUCOENERGAN, REACTIVAN), фенетилін (CAPTAGON), піпрадол (MERETRAN), деанол (також відомий як диметиламіноетанол), метилфенідат (DAYTRANA), метилфенідат гідрохлорид (RITALIN), дексметилфенідат (FOCALIN), амфетамін (як такий або в комбінації з іншими стимуляторами ЦНС, наприклад, ADDERALL (амфетамін аспартат, амфетамін сульфат, декстроамфетамін сахарат та декстроамфетамін сульфат)), декстроамфетамін сульфат (DEXEDRINE, DEXTROSTAT), метамфетамін (DESOXYN), лісдексамфетамін (VYVANSE) та бензфетамін (DIDREX);

(xiii) кортикостероїди, як-то преднізон (STERAPRED, DELTASONE), преднізолон (PRELONE), преднізолон ацетат (OMNIPRED, PRED MILD, PRED FORTE), преднізолон натрій фосфат

(ORAPRED ODT), метилпреднізолон (MEDROL); метилпреднізолон ацетат (DEPO-MEDROL) та метилпреднізолон натрій сукцинат (A-METHAPRED, SOLU-MEDROL);

(xiv) агоністи рецептору допаміну, як-то апоморфін (APOKYN), бромокриптин (PARLODEL), каберголін (DOSTINEX), дигідрексидин, дигідроергокриптин, фенолдопам (CORLOPAM), лізирид (DOPERGIN), тергурид сперголід (PERMAX), пірибедил (TRIVASTAL, TRASTAL), праміпексол (MIRAPEX), куїніпрол, ропінірол (REQUIP), ротиготин (NEUPRO), SKF-82958 (GlaxoSmithKline), карипразин, прадопрунокс та саризотан;

(xv) антагоністи рецептору допаміну, як-то хлорпромазин, флуфеназин, галоперидол, локспін, респеридон, тіоридазин, тіотиксен, трифлуоперазин, тетрабеназин (NITOMAN, XЕНАЗИН), 7-гідроксиамоксапін, дроперидол (INAPSINE, DRIDOL, DROPLETAN), домперидон (MOTILIMUM), л-741742, л-745870, раклоприд, SB-277011A, SCH-23390, екопіпам, SKF-83566 та метоклопрамід (REGLAN);

(xvi) інгібітори перепоглинання допаміну, як-то бупропіон, сафінамід, номіфензин maleат (MERITAL), ваноксерин (також відомий як GBR-12909) та його естер капронової кислоти DBL-583 та амінептин;

(xvii) агоністи рецептору гама-аміно-масляної кислоти (GABA), як-то баклофен (LIORESAL, KEMSTRO), сиклофен, пентобарбітал (NEMBUTAL), прогабід (GABRENE) та клOMETІАЗОЛ;

(xviii) антагоністи гістаміну 3 (H3), як-то ципроксифан, типролісант, S-38093, ірдабісант, пітолісант, GSK-239512, GSK-207040, JNJ-5207852, JNJ-17216498, HPP-404, SAR-110894, транс-3-флуоро-3-(3-флуоро-4-піролідин-1-ілметил-феніл)-циклобутан карбонової кислоти етиламід (PF-3654746 та це розкрито в публікаціях заявок США №№ US2005-0043354, US2005-0267095, US2005-0256135, US2008-0096955, US2007-1079175 та US2008-0176925; міжнародних публікаціях №№. WO2006/136924, WO2007/063385, WO2007/069053, WO2007/088450, WO2007/099423, WO2007/105053, WO2007/138431 та WO2007/088462; та патенті США No 7 115 600);

(xix) імунотенулятори, як-то глатирамер ацетат (також відомий як співполімер-1; COPAXONE), MBP-8298 (синтетичний пептид мієлінового основного білку), диметилфумарат, фінголімод (також відомий як FTY720), рохінімекс (LINOMIDE), лахінімод (також відомий як ABR-215062 та SAIK-MS), ABT-874 (анти-IL-12 антитіло людини; Abbott), ритуксимаб (RITUXAN), алемтузумаб (CAMPATH), даклізумаб (ZENAPAX) та наталізумаб (TYSABRI);

(xx) імунотенулятори, як-то метотрексат (TREXALL, RHEUMATREX), мітоксантрон (NOVANTRONE), мукофенолят мофетил (CELLCEPT), натрій мукофенолят (MYFORTIC), азатіоприн (AZASAN, IMURAN), меркаптопурин (PURI-NETHOL), циклофосфамід (NEOSAR, CYTOXAN), хлорамбуцил (LEUKERAN), кладрибін (LEUSTATIN, MYLINAX), альфа-фетопротейн, етанерцепт (ENBREL) та 4-бензилокси-5-((5-ундецил-2H-пірол-2-іліден)метил)-2,2'-бі-1H-пірол (також відомий як PNU-156804);

(xxi) інтерферони, охоплюючи інтерферон бета-1а (AVONEX, REBIF) та інтерферон бета-1b (BETASERON, BETAFERON);

(xxii) леводопа (або його метил- або етил-естер), як такий або в комбінації з інгібітором декарбоксилази DOPA (наприклад карбидопа (SINEMET, CARBILEV, PARCOPA), бенсеразид (MADOPAR), α -метилдопа, монофлуорометилдопа, дифлуорометилдопа, брокресин або м-гідроксибензилгідразин);

(xxiii) антагоністи рецептору N-метил-D-аспартату (NMDA), як-то мемантин (NAMENDA, AXURA, EBIXA), амантадин (SYMMETREL), акампрокат (CAMPRAL), песонпродил, кетамін (KETALAR), делуцемін, дексанабінол, дексефароксан, декстрометорфан, дексторфан, траксопродил CP-283097, хімантан, ідантадол, іпеносазон, л-701252 (Merck), ланцицемін, леворфанол (DROMORAN), LY-233536 та LY-235959 (обидва Lilly), метадон, (DOLOPHINE), нерамексан, перзинфотел, фенциклідин, тіанептин (STABLON), дизоцилпін (також відомий як MK-801), EAB-318 (Wyeth), ібогаїн, воакангін, тілетамін, рилузол (RILUTEK), аптиганел (CERES0TAT), гавестинел та ремацимід;

(xxiv) інгібітори моноаміноксидази (MAO), як-то селегілін (EMSAM), селегілін гідрохлорид (І-депреніл, ELDEPRYL, ZELAPAR), диметилселегілін, брофаромін, фенелзин (NARDIL), транілципромін (PARNATE), моклобемід (AURORIX, MANERIX), бефлоскатон, сафінамід, ізокарбоксазид (MARPLAN), ніаламід (NIAMID), расагілін (AZILECT), іпроніазид (MARSILID, IPROZID, IPRONID), CHF-3381 (Chiesi Farmaceutici), іпроклозид, толоксатон (HUMORYL, PERENUM), біфемелан, дезоксипеганін, хармін (також відомий як телепатин або банастерин), хармалін, лінезолід (ZYVOX, ZYVOXID) та паргвалін (EUDATIN, SUPIRDYL);

(xxv) агоністи мускаринового рецептору (конкретно підтип M1), як-то цевімелін, леветирацетам, бетанхол хлорид (DUVOID, URECHOLINE), ітамелін, пілокарпін (SALAGEN), NGX267, ареколін, л-687306 (Merck), л-689660 (Merck), фуртретоніум йодид (FURAMON,

ФУРАНОЛ), фуртретоніум бензенсульфонат, фуртретоніум п-толуолсульфонат, McN-A-343, оксотреморин, сабсомелін, AC-90222 (Acadia Pharmaceuticals) та карбахол (CARBASTAT, MIOSTAT, CARBOPTIC);

(ххvi) нейропротективні ліки, як-то босутиніб, кондоліаз, айрмокломол, ламотригін, перампанел, анірацетам, мінаприн, вілузол 2,3,4,9-тетрагідро-1Н-карбазол-3-он оксим, дезмотеплаз, анатибант, атаксантин, нейропептид NAP (наприклад, AL-108 та AL-208; Allon Therapeutics), нейрострол, перампенел, ізпроніклін, біс(4-β-D-глюкопірано силоксибензил)-2-β-D-глюкопіраносил-2-ізобутилтартрат (також відомий як дактилорхін В або DHB), формобактин, ксаліпроден (XAPRILA), лактацистин, димеболін гідрохлорид (DIMEBON), дисуфентон (CEROVIVE), очеретяна кислота (ONO-2506, PROGLIA, CEREACT), цитихолін (також відомий як цитидин 5'-дифосфохолін), едаравон (RADICUT), AEOL-10113 та AEOL-10150 (Aeolus Pharmaceuticals), AGY-94806 (також відомий як SA-450 та Msc-1), стимулювальний фактор колонії гранулоциту (також відомий як AX-200), BAY-38-7271 (також відомий як KN-387271; Bayer AG), анкрод (VIPRINEX, ARWIN), DP-b99 (D-Pharm Ltd), HF-0220 (17-β-гідроксиепіандростерон; Newron Pharmaceuticals), HF-0420 (також відомий як оліготропін), піридоксал 5'-фосфат (також відомий як MC-1), мікроплазмін, S-18986, піклезотан, NP031112, такролімус, L-серил-L-метіоніл-L-аланіл-L-лізил-L-глутаміл-гліцил-L-валін, AC-184897 (Acadia Pharmaceuticals), ADN-14 (National Institutes of Health), стилбазуленіл нітрон, SUN-N8075 (Daiichi Sundry Biomedical Research) та зонампанел;

(ххvii) агоністи нікотинного рецептору, як-то епібатидин, бупропін, CP-601927, вареніклін, ABT-089 (Abbott), ABT-594, AZD-0328 (AstraZeneca), EVP-6124, R3487 (також відомий як MEM3454; Roche/Memory Pharmaceuticals), R4996 (також відомий як MEM63908; Roche/Memory Pharmaceuticals), TC-4959 та TC-5619 (Targacept), та RJR-2403;

(ххviii) інгібітори перепоглинання норепінефрину (норадреналіну), як-то атомоксетин (STRATTERA), докsepін (APONAL, ADAPIN, SINEQUAN), нортриптилін (AVENTYL, PAMELOR, NORTRILEN), амоксапін (ASENDIN, DEMOLOX, MOXIDIL), ребоксетин (EDRONAX, VESTRA), вілоксазин (VIVALAN), мапротилін (DEPRILEPT, LUDIOMIL, PSYMION), бупропін (WELLBUTRIN) та радаксафін;

(ххix) інгібітори фосфодіестерази (PDE), охоплюючи наступне: (а) інгібітори PDE1 (наприклад вінпроцетин (CAVINTON, CERACTIN, INTELECTOL) та це розкрито у US Patent No 6,235,742, (b) інгібітори PDE2 (наприклад еритро-9-(2-гідроксил-3-ноніл)аденін (EHNA), BAY 60-7550 та це описано в патенті США No. 6 174 884), (c) інгібітори PDE3 (наприклад анагрелід, цилостазол, мілринон, олпринон, парогреліл та пімобендан), (d) інгібітори PDE4 (наприклад апреміласт, ібудиластрофлуміласт, роліпрам, Ro 20-1724, ібудиласт (KETAS), пікламіласт (також відомий як RP73401), CDP840, циломіласт (ARIFLO), рофлуміласт, тофіміласт, оглеміласт (також відомий як GRC 3886), тетоміласт (також відомий як OPC-6535), ліриміфаст, теофілін (UNIPHYL, THEOLAIR), арофілін (також відомий як LAS-31025), доксофілін, RPR-122818, або месембрин) та (e) інгібітори PDE5 (наприклад силденафіл (VIAGRA, REVATIO), тадалафіл (CIALIS), варденафіл (LEVITRA, VIVANZA), уденафіл, аванафіл, дипіридамом (PERSANTINE), E-4010, E-4021, E-8010, запринаст, іоденафіл, мікроденафіл, DA-8159, та це розкрито в міжнародних заявках WO2002/020521, WO2005/049616, WO2006/120552, WO2006/126081, WO2006/126082, WO2006/126083 та WO2007/122466), (f) інгібітори PDE9 (наприклад BAY 73-6691 (Bayer AG) та це розкрито в публікаціях заявок США №№ US2003/0195205, US2004/0220186, US2006/0111372, US2006/0106035 та USSN 12/118 062 (зареєстровано Травень 9, 2008)) та (g) інгібітор PDE10, як-то 2-[4-(1-метил-4-піридин-4-іл-1Н-піразол-3-іл)феноксиметил]хінолін (PF-2545920) та SCH-1518291;

(ххх) хіноліни, як-то хінін (охоплюючи його солі: гідрохлорид, дигідрохлорид, сульфат, гідрогенсульфат та глюконат), хлорокуїн, сонтокуїн, гідроксихлорокуїн (PLAQUENIL), мефлокуїн (LARIAM) та амодіакуїн (CAMOQUIN, FLAVOQUINE);

(ххxi) інгібітори β-секретази, як-то ASP-1702, SCH-745966, JNJ-715754, AMG-0683, AZ-12304146, BMS-782450, GSK-188909, NB-533, LY-2886721, E-2609, HPP-854, (+)-фенсерін тартрат (POSIPHEN), LSN-2434074 (також відомий як LY-2434074), KMI-574, SCH-745966, Ас-гЕР (N²-ацетил-D-аргініл-L-аргінін), локсистатин (також відомий як E64d) та CA074Me;

(ххxii) інгібітори та модулятори γ-секретази, як-то BMS-708163 (Avagacest), WO20060430064 (Merck), DSP8658 (Dainippon), ITI-009, л-685458 (Merck), ELAN-G, ELAN-Z, 4-хлоро-N-[2-етил-1(S)-(гідроксиметил)бутил]бензолсульфонамід;

(ххxiii) антагоністи рецептору серотонін (5-гідрокситриптаміну) 1A (5-HT_{1A}), як-то спіперон, лево-піндонон, BMY 7378, NAD-299, S(-)-UH-301, NAN 190, лекозотан;

(ххxiv) агоністи рецептору серотонін (5-гідрокситриптаміну) 2C (5-HT_{2c}), як-то вабікасерин та зикронапін;

(xxxv) агоністи рецептору серотонін (5-гідрокситриптамін) 4 (5-HT₄), як-то PRX-03140 (EPIX);
 (xxxvi) антагоністи рецептору серотонін (5-гідрокситриптамін) 6 (5-HT₆), як-то A-964324, AVI-101, AVN-211, міансерин (TORVOL, BOLVIDON, NORVAL), метіотепін (також відомий як метитепін), ритансерин, ALX-1161, ALX-1175, MS-245, LY-483518 (також відомий як SGS518; Lilly), MS-245, Ro 04-6790, Ro 43-68544, Ro 63-0563, Ro 65-7199, Ro 65-7674, SB-399885, SB-214111, SB-258510, SB-271046, SB-357134, SB-699929, SB-271046, SB-742457 (GlaxoSmithKline), Lu AE58054 (Lundbeck A/S) та PRX-07034 (EPIX);

(xxxvii) інгібітори перепоглинання серотоніну (5-HT), як-то алапроцелат, циталопрам (CELEXA, CIPRAMIL), есциталопрам (LEXAPRO, CIPRALEX), кломіпрамін (ANAFRANIL), дулоксетин (CYMBALTA), фемоксетин (MALEXIL), фенфлурамін (PONDIMIN), норфенфлурамін, флуоксетин (PROZAC), флувоксамін (LUVOX), індалпін, мілнаципран (IXEL), пароксетин (PAXIL, SEROXAT), сертралін (ZOLOFT, LUSTRAL), тразодон (DESYREL, MOLIPAXIN), венлафаксин (EFFEXOR), зимелідин (NORMUD, ZELMID), біцифадин, десвенлафаксин (PRISTIQ), бразофензин, вілазодон, карипразин, нейралстем та тезофензин;

(xxxviii) трофічні фактори, як-то фактор росту нервів (NGF), фактор росту основного фібробласту (bFGF; ERSOFERMIN), нейротрофін-3 (NT-3), кардіотрофін-1, нейротрофічний мозковий похідний фактор (BDNF), нейробластин, метеорин та нейротрофічний гліальний похідний фактор (GDNF), та засоби, які стимулюють продукування трофічних факторів, як-то пропентофілін, ідебенон, PYM50028 (COGANE; Phytopharm) та AIT-082 (NEOTROFIN);

(xxxix) інгібітори переноснику-1 гліцину, як-то паліфлутин, ORG-25935, JNJ-17305600 та ORG-26041;

(xl) модулятори рецептору глутамату AMPA-типу, як-то перампанел, мібампатор, селурампанел, GSK-729327 та N-((3S,4S)-4-(4-(5-ціанотіофен-2-іл)фенокси)тетрагідрофуран-3-іл)пропан-2-сульфонамід;

та подібне.

Винахід далі містить комплект, який є придатним для застосування застосуванні описаних вище способів лікування. В одному втіленні комплект охоплює першу форму дозування, яка містить одну або більше сполук заявленого винаходу та контейнер для дозування, у кількостях, які відповідають виконанню способів заявленого винаходу.

В іншому втіленні комплект заявленого винаходу містить одну або більше сполук винаходу.

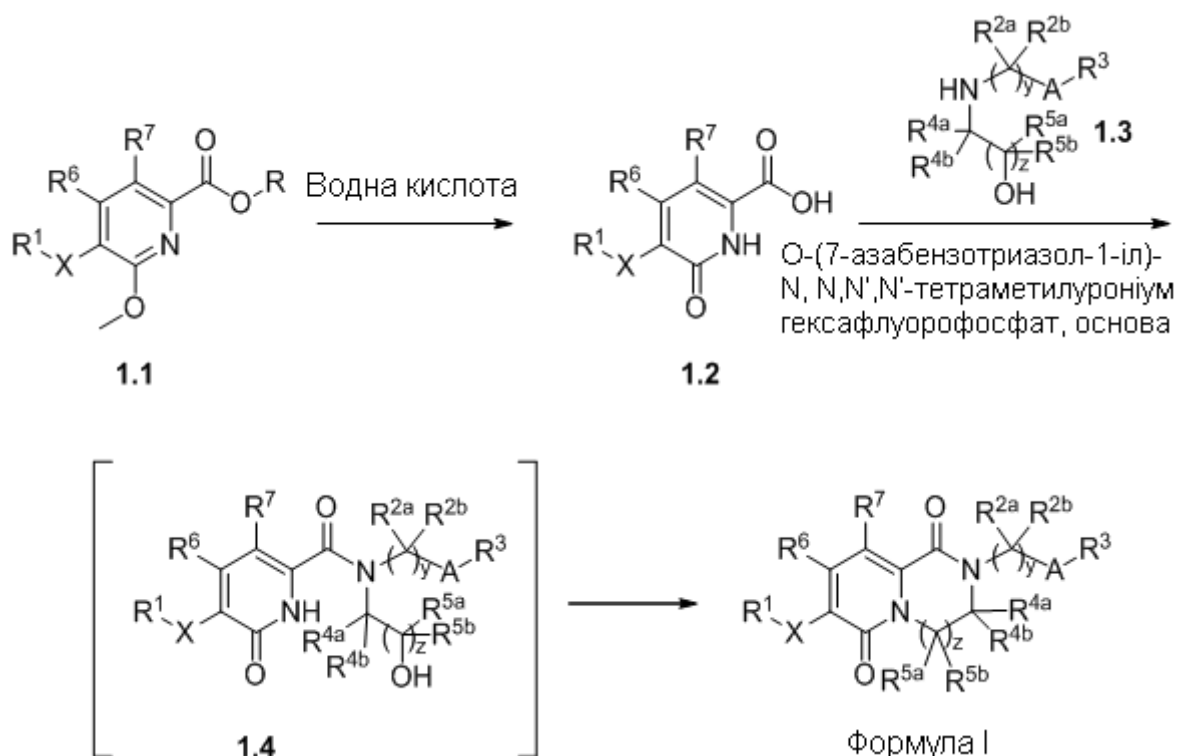
Сполуки формули I, формули Ia, формули Ib та формули Ic, або їх фармацевтично прийнятні солі можна отримувати описаними нижче способами, разом із способами синтезу, відомими в рівні техніки органічної хімії, або їх модифікаціями та похідними, які добре відомі звичайному спеціалісту в рівні техніки. Застосовані тут вихідні матеріали є в продажу або їх можна отримувати звичайними способами, відомими в рівні техніки (як-то способи, розкриті в звичайних посиланнях книг, як-то ЗБІРНИК ОРГАНІЧНИХ СИНТЕТИЧНИХ МЕТОДІВ (COMPENDIUM OF ORGANIC SYNTHETIC METHODS), Vol. I-XII (опубліковано Wiley-Interscience)). Переважні способи охоплюють, але без обмеження, описані нижче.

Протягом будь-яких наступних послідовностей синтезу, можна потребувати та/або бажати захищати чутливі або реакційні групи на будь-якій з молекул. Цього можна досягати позначеними звичайними групами захисту, як-то описані в Т. W. Greene, Захисні групи в органічній хімії (Protective Groups in Organic Chemistry), John Wiley & Sons, 1981; Т. W. Greene та Р. G. M. Wuts, Захисні групи в органічній хімії (Protective Groups in Organic Chemistry), John Wiley & Sons, 1991; та Т. W. Greene та Р. G. M. Wuts, Захисні групи в органічній хімії (Protective Groups in Organic Chemistry), John Wiley & Sons, 1999, які охоплено тут посиланням.

Сполуки формули I, Формули Ia, формули Ib, формули Ic та формули Id, або їх фармацевтично прийнятні солі, можна отримувати згідно із схемами реакцій, розглянутих тут нижче. Якщо не вказано інакше, замісники в схемах визначено як вказано вище. Відокремлення та очищення продуктів робили стандартними процедурами, які відомі звичайному спеціалісту-хіміку.

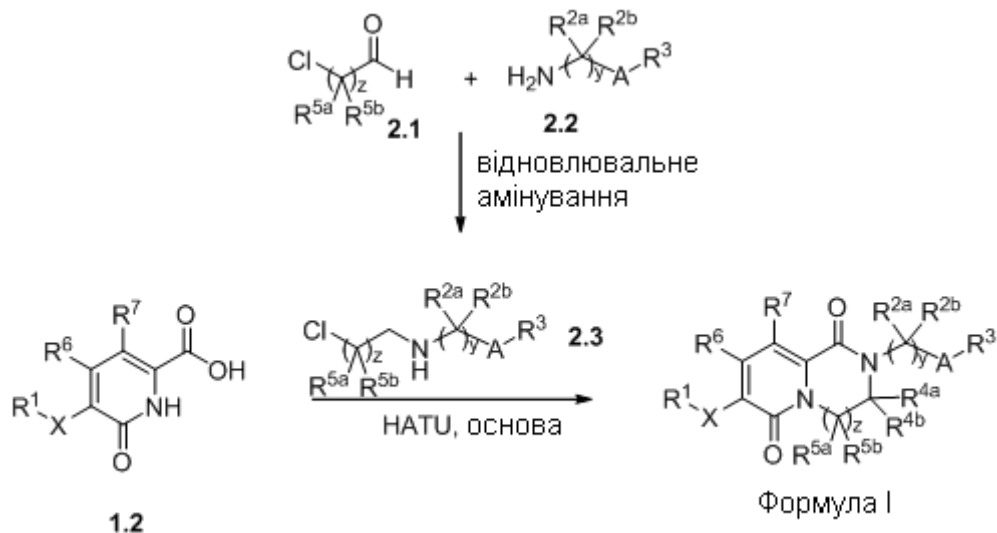
Спеціаліст у рівні техніки розуміє, що різні символи, верхні індекси та субіндекси застосовані в схемах, способах та прикладах, застосовано для зручності зображення та/або послідовності, у якій їх уведено в схеми, та не є необхідними, щоб відповідати символам, верхнім індексам та субіндексам у прикладеній формулі винаходу. Схеми демонструють способи, корисні в синтезі сполук заявленого винаходу. Вони не обмежують межі винаходу будь-яким способом.

Схема 1



На схемі 1 ілюстровано спосіб отримання сполук, зображених формулою I. Сполуку формули 1,1 нагрівали в присутності водної кислоти, як-то хлоридна кислота, для постачання відповідної кислоти піридинону формули 1,2. Поміжну сполуку формули 1,2 піддавали реакції сполучення з амідом та на придатній позиції – реакції циклізації з аміноспиртом формули 1,3, застосовуючи реакцію сполучення реагенту, як-то HATU [O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуоро фосфат]. Реакцію проводили в присутності придатної основи, як-то діізопропілетиламін, та в розчиннику, як-то дихлорометан, або N,N'-диметилформамід.

Схема 2

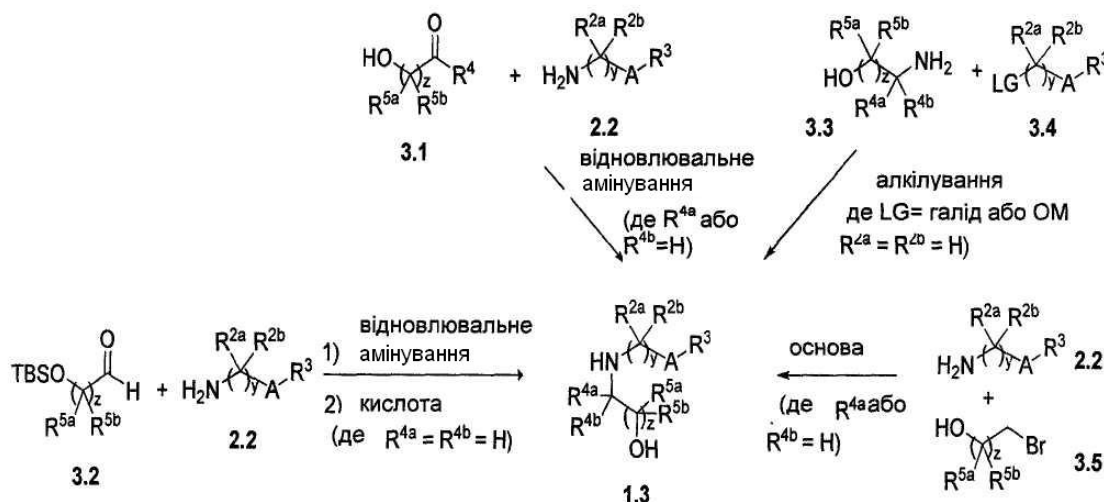


де $R^{4a} = R^{4b} = H$

На схемі 2 ілюстровано спосіб отримання сполук формули I. Цей спосіб починається з реакції хлороальдегіду 2,1 та аміну формули 2,2 при застосуванні одного з багатьох способів відновлювального амінування, відомих спеціалісту в рівні техніки. Наприклад, цю реакцію можна робити застосуванням відновлювального засобу, як-то натрій триацетоксидборогідрид, у придатному розчиннику, як-то метанол. Далі – очищення, отриманий хлороалкіламін 2,3 можна відокремлювати та зберігати як його сіль HCl. Потім кінцеву сполуку формули I можна отримувати обробкою суміші хлороалкіламіну 2,3, кислоти 1,2 та основи, як-то діізопропілетиламін, придатним амід-сполучувальним реагентом, як-то BOP-Cl [(біс(2-оксо-3-

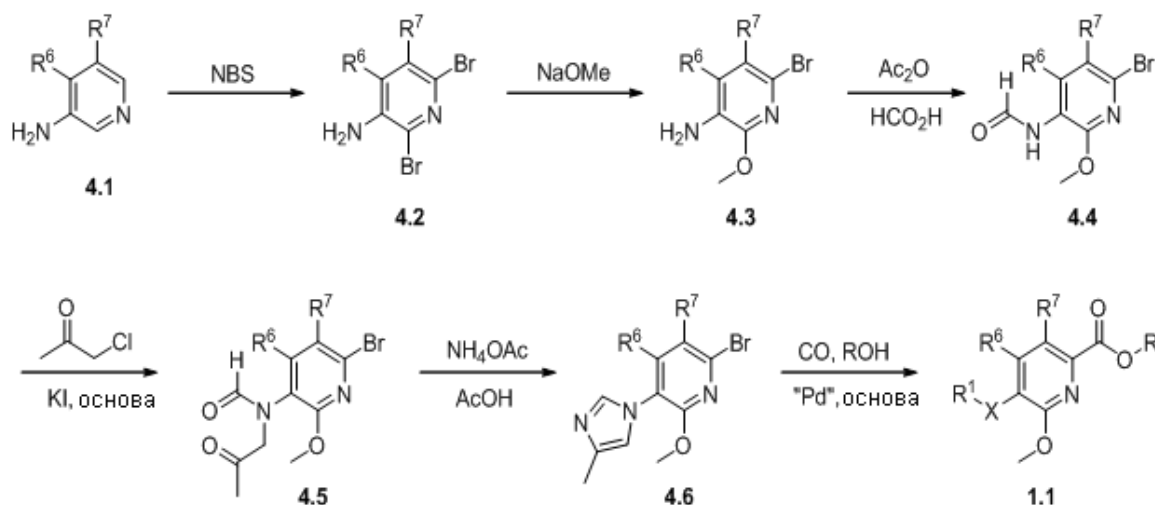
оксазолідиніл-)фосфоновий хлорид], ТЗР [пропілфосфоновий ангідрид] або HATU (переважно HATU) у розчиннику, як-то дихлорометан.

Схема 3



Учасник сполучення аміноспирт формули 1,3 можна отримувати багатьма способами синтезу, які легко може передбачати та вдосконалювати спеціаліст у рівні техніки. Вони охоплюють, але без обмеження, способи, ілюстровані на схемі 3. Наприклад, аміноспирт формули 1,3 можна отримувати відновлювальним амінуванням кетону формули 3,1 з аміном формули 2,2, застосовуючи один із багатьох способів добре відомих спеціалісту в рівні техніки. Ще один спосіб охоплює відновлювальне амінування альдегіду формули 3,2 з аміном формули 2,2, а потім – видалення захисної групи TBS, застосовуючи придатний спосіб, охоплюючи обробку метанольною HCl або тетрабутиламоній флуоридом. Ще один спосіб синтезу аміноспирту формули 1,3 охоплює алкілювання аміну 3,3 галогенідом або мезитом формули 3,4. Ще один спосіб охоплює алкілювання аміну формули 2,2 бромоспиртом 3,5. Способи синтезу різних амінів 2,2, а також альтернативні способи отримання аміноспиртів 1,3 показано в експериментальному розділі. Спеціаліст у рівні техніки, застосовуючи ці розкриття в комбінації з тим, які звичайно відомі в рівні техніки, можуть далі узагальнювати ці синтези для широкого доступу до різних амінів 2,2 та аміноспиртів 1,3, охоплюючи, але без обмеження, варіації R^{2a} , R^{2b} , в альтернативних циклоалкілах та гетероциклоалкілах A та по різному заміщених арилах та гетероарилах R^3 .

Схема 4

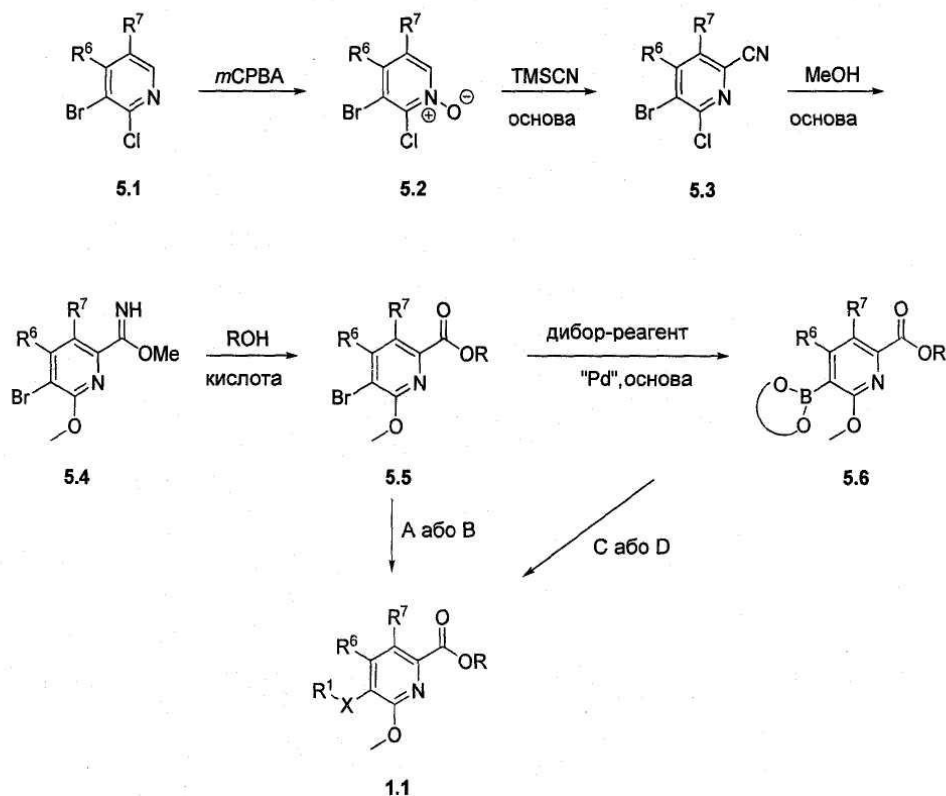


де $R^1\text{-X}$ = 4-метилімідазол-1-іл

На схемі 4 ілюстровано спосіб отримання сполук формули 1,1 де $R^1\text{-X}$ = 4-метилімідазол-1-іл. Сполуку 3-амінопіридину формули 4,1 бромінувано, застосовуючи N-бромосукцинімід у розчиннику, як-то суміш ДМСО та води. Отриману проміжну сполуку формули 4,2 потім нагрівали з натрій метоксидом у придатному розчиннику, як-то 1,4-діоксан, що дало сполуку

формули 4,3. Проміжну сполуку формули 4,3 потім обробляли сумішшю оцтового ангідриду та мурашиної кислоти, що дало формамід формули 4,4, який алкіловано хлороацетоном у присутності калій іодиду та основи, як-то Cs_2CO_3 , у придатному розчиннику, як-то ДМФ. Отриману проміжну сполуку формули 4,5 потім нагрівали в присутності NH_4OAc в оцтовій кислоті для постачання похідного імідазолу 4,6. Остаточну, сполуку формули 1,1 можна отримувати піддаванням проміжної сполуки формули 4,6 реакції карбонізації. Це перетворення можна робити нагріванням розчину 4,6 та основи, як-то триетиламін у спиртовому розчиннику, як-то MeOH, під атмосферою CO у присутності придатного паладієвого каталізатора, як-то $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ [[1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладій(II), дихлоро метановий комплекс].

Схема 5



В) сполучення Сузукі: $\text{R}^1\text{X}-\text{B}(\text{OH})_2$, "Pd", основа

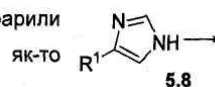
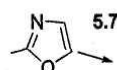
С) CH -активація: "Pd", 5-членні гетероарили як-то

Д) сполучення Чан-Ламу: CuO_2 або $\text{Cu}(\text{OAc})_2$, 5-членні гетероарили

А) сполучення Сузукі: $\text{R}^1\text{X}-\text{Br}$, "Pd", основа

де X=6-членне гетероарильне кільце

або 5-членне гетероарильне кільце

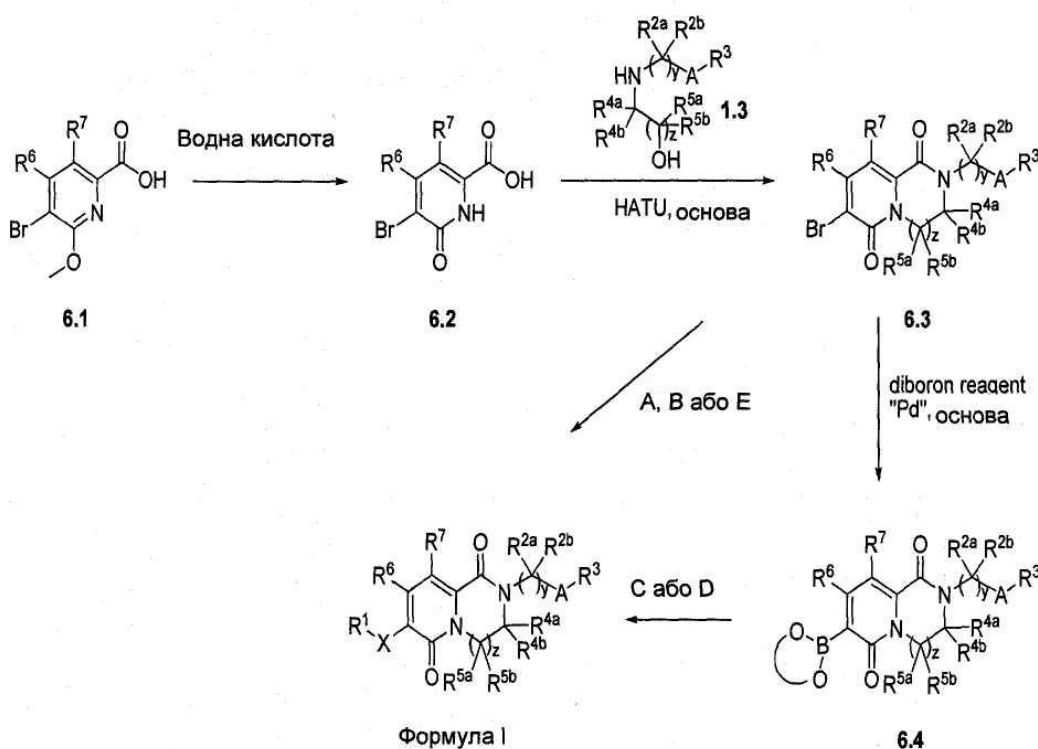


На схемі 5 зображено спосіб отримання сполуки формули 1,1. Похідне піридилу формули 5,1 окиснено окиснювальним засобом, як-то mCPBA [3-хлоропероксибензойна кислота, у придатному розчиннику, як-то дихлоретан, що дало відповідний N-оксид формули 5,2. Проміжну сполуку формули 5,2 потім нагрівали в присутності TMSCN [триметилсиліл ціанід] та основи, як-то триетиламін, у розчиннику, як-то ацетонітрил, що дало проміжну сполуку формули 5,3. Потім можна отримувати відповідний естер з 5,3 у два етапи піддаванням 5,3 до натрій метоксиду в розчиннику, як-то ТГФ, а потім – обробка спиртом та кислотою, як-то HCl. Естер формули 5,5 – проміжна сполука, яка дозволяє введення різних гетероциклів R^1X . Наприклад, 5,5 можна піддавати реакції сполучення Сузукі з гетероарилборною кислотою, застосовуючи способи, добре відомі спеціалісту в рівні техніки [дивись Tetrahedron 2002, 58, 9633-9695]. Альтернативно, сполуку формули 5,5 можна сполучувати з гетероциклом X, застосовуючи безпосереднє арилування [дивись D. Lapointe et al., J. Org. Chem. 2011, 76, 749-759 та

посилання в цьому]. Наприклад, 5,5 можна сполучувати з 2-метил-1,3-оксазолом [формула 5,7, де $R^1=Me$] нагріванням у присутності придатного паладієвого каталізатора, як-то димеру алілпаладій хлориду та основи, як-то K_2CO_3 у розчиннику, як-то 1,4-діоксан, що дало проміжну сполуку формули 1,1 де $R^1X=2$ -метил-1,3-оксазол-5-іл.

Альтернативно, сполуку формули 5,5 можна перетворювати до відповідного борату 5,6, застосовуючи каталізовану паладієм перехресну реакцію сполучення з дибор-реагентом, як-то 5,5,5',5'-тетраметил-2,2'-бі-1,3,2-діоксаборинан, у присутності калій ацетату та паладієвого каталізатору, як-то $Pd(dppf)_2Cl_2 \cdot DCM$, у розчиннику, як-то 1,4-діоксан. Отриману проміжну сполуку борату формули 5,6 можна піддавати реакції сполучення Сузукі з гетероарил галогенідом, що дало кінцеву сполуку формули 1,1. Ще один спосіб введення гетероциклу X охоплює застосування реакції сполучення Чан-Даму [дивись Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865 та Synthesis 2008, 5, 795-799]. Наприклад, 5,6 можна сполучувати із заміщеним імідазолом 5,8 нагріванням із придатним джерелом купруму, як-то купрум оксид або купрум ацетат, у розчиннику, як-то метанол, у присутності повітря, що дало проміжну сполуку формули 1,1 де $X =$ імідазол-1-іл.

Схема 6



A) сполучення Сузукі: $R^1X-B(OH)_2$, "Pd", основа

B) CN -активація: "Pd", 5-членні гетероарили як-то

C) сполучення Чан-Ламу: CuO_2 або $Cu(OAc)_2$, 5-членні гетероарили

D) сполучення Сузукі: R^1X-Br , "Pd", основа

E) основа та гетероарил як-то

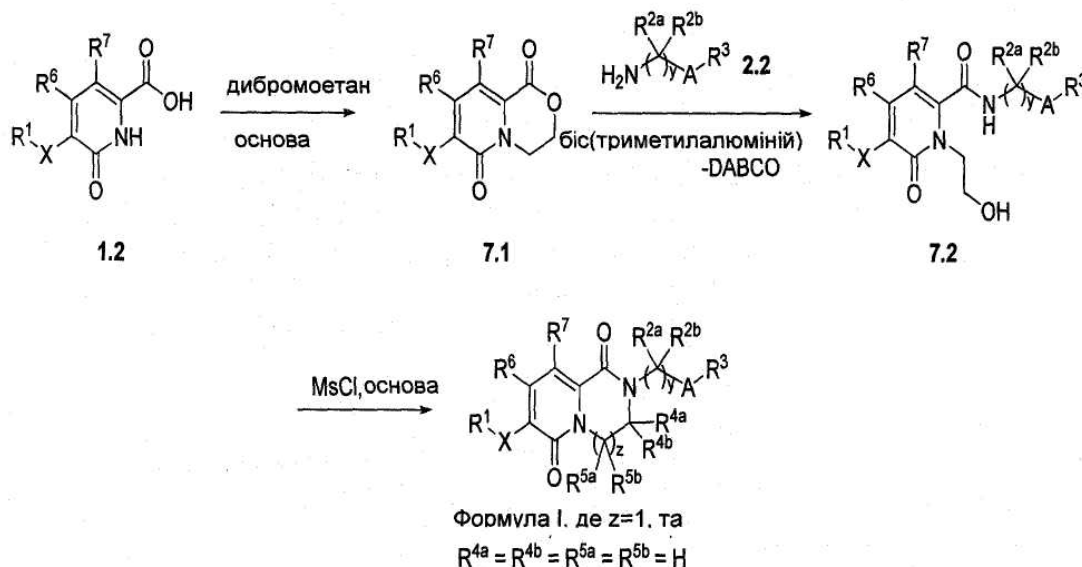
де $X=6$ -членне гетероарильне кільце

або 5-членне гетероарильне кільце

На схемі 6 ілюстровано спосіб синтезу сполук формули I. Спосіб починають нагріванням сполук формули 6,1 в кислоті, як-то хлоридна кислота, що дало піридинон-кислоту, проміжну сполуку 6,2. Кислоту формули 6,2 можна піддавати реакції сполучення/реакції циклізації з аміноспиртом формули 1,3, що дало проміжну сполуку формули 6,3, застосовуючи хімічні реакції, описані на схемі 1. потім можна формувати кінцеву сполуку формули I безпосередньо з

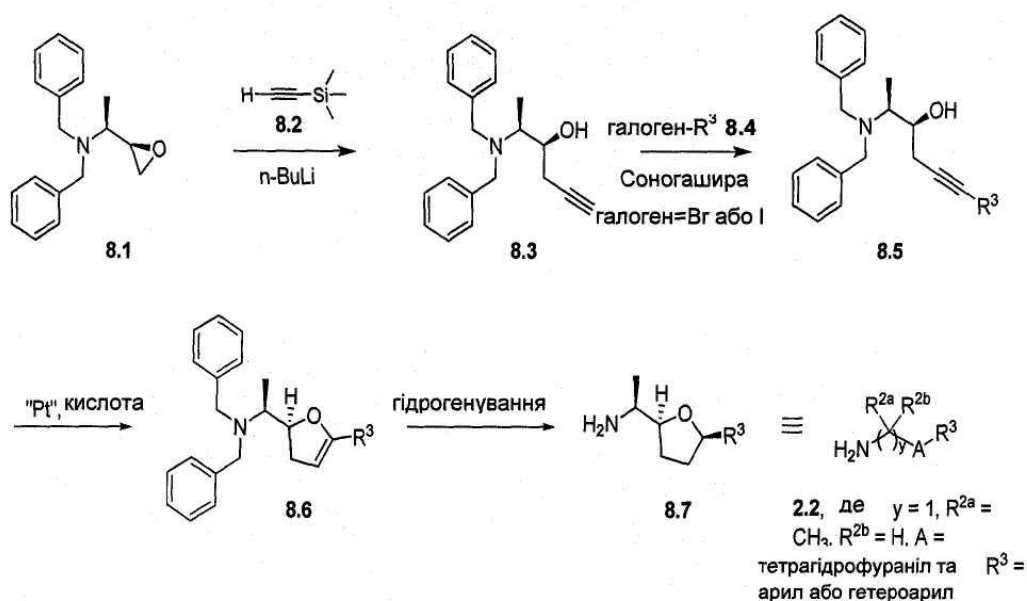
6,3 або через борат 6,4, застосовуючи стратегії, розглянуті на схемі 5. Альтернативно, сполуки формули I, де гетероцикл X приєднано до кільця піридинону через зв'язок C–N, можна формувати нуклеофільним ароматичним заміщенням. Наприклад, триазол 6,5 можна сполучувати з 6,3 нагріванням у присутності основи, як-то K_2CO_3 , та розчиннику, як-то ДМСО, що дало кінцеву сполуку формули I де X = триазол-1-іл.

Схема 7



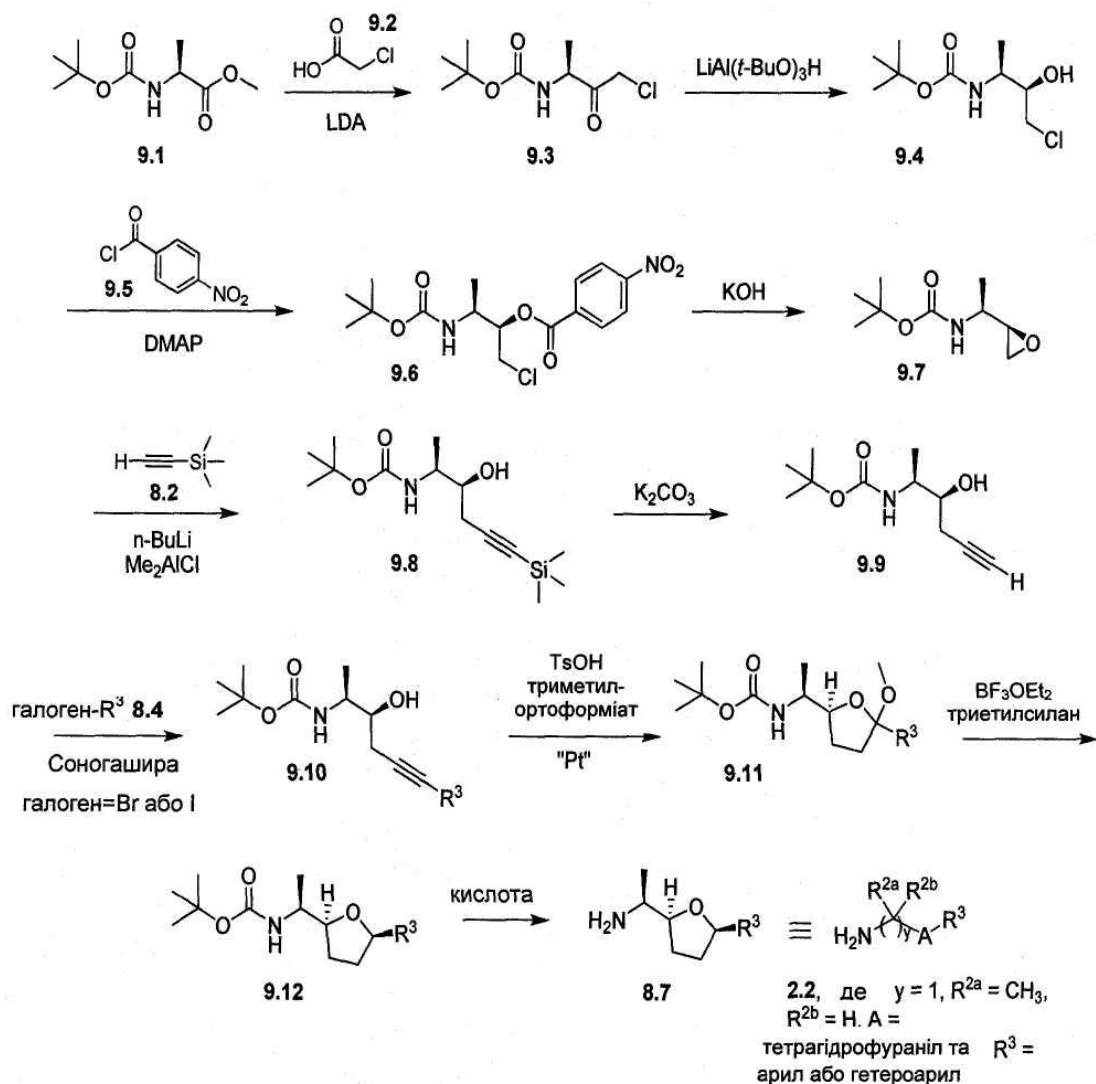
На схемі 7 ілюстровано спосіб синтезу сполук формули I, де $z=1$ та $R^{4a}=R^{4b}=R^{5a}=R^{5b}=H$. Спосіб охоплює нагрівання суміші сполуки формули 1,2, дибромоетану та основи, як-то Cs_2CO_3 , у розчиннику, як-то ДМФ, що дало проміжну сполуку лактону 7,1. Потім лактон формули 7,1 може реагувати з аміном формули 2,2 у присутності реагенту, як-то DIBAL (діізобутилалюміній гідрид) або адукт біс(триметилалюміній)-1,4-дізабіцикло[2,2,2]октан, у розчиннику, як-то ТГФ, що дало спирт амиду формули 7,2. Ця проміжна сполука, у свою чергу, може реагувати з метансульфоніл хлоридом у присутності основи, як-то триетиламін, у розчиннику, як-то ТГФ, потім – обробка основою, як-то 1,3,4,6,7,8-гексагідро-2H-піримідо[1,2-a]піримідин, що дало сполуку формули I, де $z=1$ та $R^{4a}=R^{4b}=R^{5a}=R^{5b}=H$. Альтернативно, замкнення кільця можна робити поетапно – спочатку перетворення спирту 7,2 до відповідного хлориду обробкою тіонілхлоридом, а потім – депротонування амиду NH придатною основою, як-то літій біс(триметилсиліл)амід, що дало кінцеву сполуку Формула I.

Схема 8



На схемі 8 ілюстровано спосіб синтезу амінів формули 8,7 підгрупи загальної формули 2,2. Синтез починають із депротонування етиніл(триметил)силану, застосовуючи придатну основу, як-то н-бутиллітій у розчиннику, як-то ТГФ. Потім цю суміш додають до розчину епоксиду формули 8,1 (дивись J. Barluenga et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 6696-6699) у розчиннику, як-то ТГФ. Отриманий алкін формули 8,3 потім піддають реакції сполучення Соногашири з арилом або гетероарилом галогенідом формули 8,4 (де hal = бром або іод), застосовуючи звичайні умови, відомі спеціалісту в рівні техніки (дивись R. Chinchilla et al., Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 5084–5121), що дало сполуку формули 8,5. Цю проміжну сполуку потім піддають реакції циклізації із платиновим каталізатором, як-то ди- μ -хлородихлоробіс(етилен)диплатина(II), та кислотою, як-то трифлуорооцтова кислота, в розчиннику, як-то CH_2Cl_2 , що дало дигідрофуранову проміжну сполуку формули 8,6. Остаточню, робили гідрогенування, застосовуючи амоній форміат та придатний каталізатор, як-то паладій гідроксид на карбоні в розчиннику, як-то метанол, що надає амін 8,7, підгрупу формули 2,2, де $y=1$, $R^{2a}=\text{CH}_3$, $R^{2b}=\text{H}$, $A =$ тетрагідрофураніл, та $R^3 =$ арил або гетероарил.

Схема 9



На схемі 9 ілюстровано альтернативний спосіб синтезу амінів формули 8,7, підгрупи загальної формули 2,2. Метил-естер формули 9,1 реагує з діаніоном отриманим із депротонування хлороцтової кислоти (9,2) придатною основою, як-то LDA у розчиннику, як-то ТГФ. Отриманий α -хлорокетон формули 9,3 потім обробляти придатним відновлювальним засобом, як-то літій три-трет-бутоксидальюгідрид, у розчиннику, як-то діетилетер, що дало хлоргідрин 9,4, який в свою чергу можна перетворювати до п-нітробензоату 9,6 ацилуванням з п-нітробензоїл хлоридом (9,5) у присутності DMAP [4-(диметиламіно)піридину] та основи, як-то триетиламін, у розчиннику, як-то дихлорометан. Проміжну сполуку формули 9,6 потім обробляти основою, як-то калій гідроксид, отриману в утворенні епоксиду формули 9,7. Аналогічно зі схемою 8 епоксид 9,7 можна піддавати розкриттю кільця ацетиліду, отриманого з депротонування 8,2, основою, як-то н-бутиллітій у присутності диметилалюміній хлориду в розчиннику, як-то толуол, що дало алкін формули 9,8. Потім цю проміжну сполуку, у свою чергу, піддавали видаленню групи триметилсилілу впливом розчинника, який містить протон, як-то метанол, та основи, як-то калій карбонат, для постачання алкіну 9,9, з якого знято захист. Потім цю проміжну сполуку піддавали реакції сполучення Соногашири з арил галогенідом 8,4, як описано на схемі 8, що дало проміжну сполуку формули 9,10. Потім цю проміжну сполуку піддають реакції циклізації в присутності платинового каталізатору, як-то ді- μ -хлородихлоробіс(етилєн) диплатина(II), кислоти, як-то п-толуолсульфонова кислота, та триметил ортоформату в розчиннику, як-то MeOH, що дало сполуку формули 9,11. Обробка 9,11 бор трифлуорид діетилетером та відновлювальним засобом, як-то триетилсилан, у придатному розчиннику, як-то дихлорометан, постачає тетрагідрофуран формули 9,12. Остаточо, – видалення захисної групи Вос кислотою, як-то трифлуорооцтова кислота або хлоридна кислота, у розчиннику, як-то дихлорометан або 1,4-діоксан, надає амін 8,7, який є

підгрупою формули 2,2, де $y=1$, $R^{2a}=CH_3$, $R^{2b}=H$, A = тетрагідрофураніл та R^3 = арил або гетероарил.

Коли інтермедіати, застосовані для синтезу заявленого винаходу, містять основний центр, їх придатні кислотно-адитивні солі можна застосовувати в способах синтезу. Такі додаткові придатні солі охоплюють, але без обмеження, похідне неорганічних кислот, як-то хлоридна, бромідна, флуоридна, гідрогеніодидна, борна, флуороборна, фосфатна, нітратна, карбонатна та сульфатна кислоти, та органічні кислоти, як-то оцтова, бензолсульфонова, бензойна, етансульфонова, фумарова, молочна, малеїнова, метансульфонова, трифлуорометансульфонова, бурштинова, толуолсульфонова та трифлуорооцтова кислоти. Придатні органічні кислоти звичайно охоплюють, але без обмеження, наступне: аліфатичні, циклоаліфатичні, ароматичні, араліфатичні, гетероциклічні, карбонові та сульфонові класи органічних кислот.

Конкретні приклади придатних органічних кислот охоплюють, але без обмеження, ацетат, трифлуороацетат, форміат, пропіонат, сукцинат, лактат, малеат, фумарат, бензоат, р-гідроксibenзоат, фенілацетат, манделат, метансульфонат, етансульфонат, бензолсульфонат, толуолсульфонат, адипат, бутират, камфорат, циклопентан пропіонат, додецилсульфат, гептаноат, гексаноат, нікотинат, 2-нафталінсульфонат, оксалат, 3-фенілпропіонат, півалат та ундеканат.

Крім того, якщо застосовані інтермедіати для отримання сполуки заявленого винаходу несуть кислотну частку, їх придатні солі можна застосовувати для синтезу. Такі солі охоплюють солі лужного металу, тобто, солі: літій, натрій або калій; солі лужно-земельного металу, наприклад, кальцій або магній; та солі, створені із придатними органічними лігандами, як-то аміни або четвертинні амонійні катіони. Органічні солі таких кислотних інтермедіатів можна отримувати з первинних, вторинних або третинних амінів, як-то метиламін, діетиламін, етилендіамін або триметиламін. Четвертинні аміни можна отримувати реакцією третинних амінів із засобами, як-то нижчі алкіл (C_1 - C_6) галогеніди (наприклад, метил, етил, пропіл та бутил хлориди, броміди та йодиди), діалкілсульфати (тобто, диметил, діетил, дибутил та діамілсульфати), арилалкіл галогеніди (тобто, бензил та фенетил броміди) та інші.

Експерименти та робочі приклади.

Далі ілюстровано синтез різних сполук заявленого винаходу. Додаткові сполуки в межах цього винаходу можна отримувати, застосовуючи способи, ілюстровані в цих прикладах, як такі або в комбінації зі способами, які звичайно відомі в рівні техніки.

Зрозуміло, що зображені вище проміжні сполуки винаходу не обмежено конкретним показаним енантіомером, але також охоплюють усі стереоізомери та їх суміші.

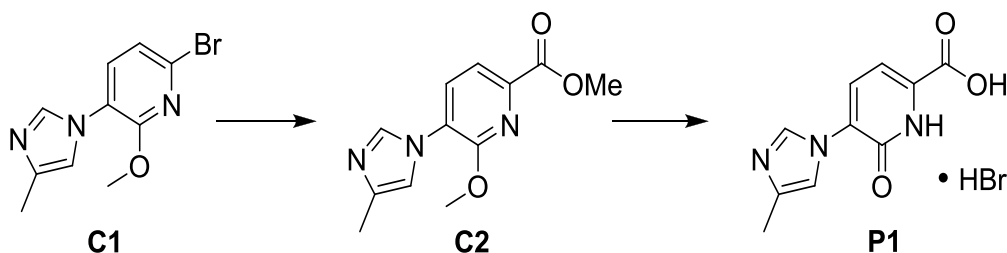
Експерименти

Коли застосовували реагенти або інтермедіати, чутливі до кисню або вологи, експерименти звичайно робили під інертною атмосферою (азоту або аргону). Звичайно застосовували розчинники та реагенти, які є в продажу, без подальшого очищення, охоплюючи безводні розчинники, де вони придатні (звичайно – продукти Sure-SealTM від Aldrich Chemical Company, Milwaukee, Wisconsin). Перед застосуванням до наступних реакцій продукти звичайно сушили під вакуумом або піддавали біологічному тестуванню. Дані мас-спектрометрії повідомлено з: рідинна хроматографія-мас-спектрометрія (РХМС), хімічна іонізація атмосферного тиску (ХІАТ) або газова хроматографія-мас-спектрометрія (ГХМС). Дані хімічних зсувів для ядерного магнітного резонансу (ЯМР) надано в частках на мільйон ($млн^{-1}$, δ) стосовно залишкових піків від застосованих дейтерованих розчинників.

Для процедур синтезів в інших прикладах або способах умови реакції (тривалість реакції та температура) може змінюватися. Взагалі реакції відслідковували тонкошаровою хроматографією або мас-спектрометрією та, коли потрібно, піддавали обробці. Очищення може змінюватися залежно від експериментів: взагалі, розчинники та співвідношення розчинників, застосованих для елюентів/градієнтів вибирали для забезпечення придатних R_f s або часів утримання.

Препарати

Препарат P1: 5-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбонова кислота, гідрогенбромідна сіль (P1)



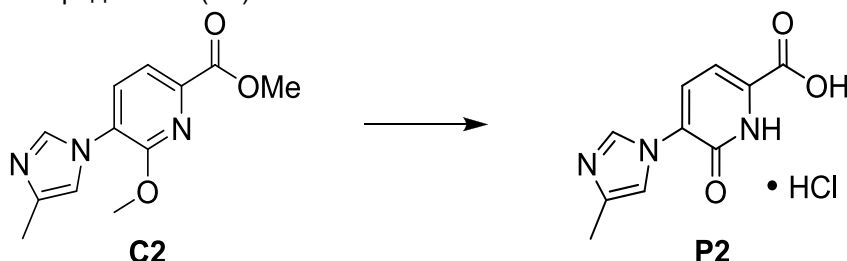
Етап 1. Синтез сполуки: метил 6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридин-2-карбосилат (C2).

До розчину відомого 6-бromo-2-метокси-3-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)піридину (C1, Т. Kimura et al., публікація заявки США 2009, US 20090062529 A1) (44,2 г, 165 ммол) у метанолі (165 мл) додавали триетиламін (46 мл, 330 ммол) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлоропаладіум(II), комплекс дихлорометану (6,7 г, 8,2 ммол). Суміш дегазували кілька разів азотом. Реакцію нагрівали до 70 °C під атмосферою CO (3 бар) в апараті Пара. Через 30 хвилин тиск падав до 0,5 бар; додавали додаткове CO поки тиск ставав постійним протягом 30 хвилин. Суміші дозволяли охолоджуватися до кімнатної температури та фільтрували через прокладку целіту. Прокладку целіту промивали двічі метанолом та комбіновані фільтрати концентрували під зниженим тиском. Осад (88 г) розчиняли в етилацетаті (1 л) та воді (700 мл); органічний шар промивали водою (200 мл), та водний шар екстрагували етилацетатом (500 мл). Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували, що дало заголовну сполуку. Вихід: 42,6 г, кількісний.

Етап 2. Синтез сполуки: 5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбонова кислота, гідрогенбромідна сіль (P1).

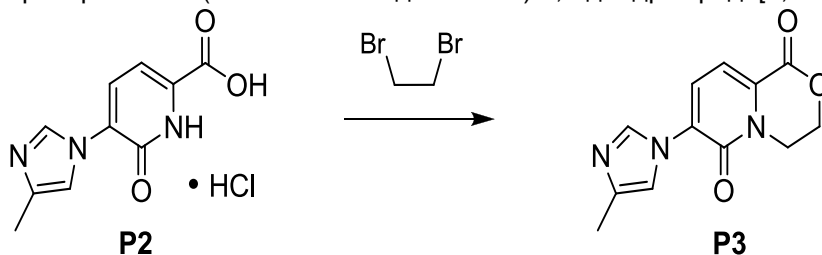
Розчин C2 (3,82 г, 15,9 ммол) в оцтовій кислоті (30 мл) та водну бромідну кислоту (48 %, 30 мл) нагрівали при дефлегмації протягом 4 годин. Реакції дозволяли охолоджуватися до кімнатної температури та потім охолоджували в льодяній бані; отриманий осад збирали фільтрацією та промивали льодяною водою (30 мл). Рекристалізація з етанолу (20 мл) надавала заголовну сполуку як світлу жовту тверду речовину. Вихід: 3,79 г, 12,6 ммол, 79 %. РХМС m/z 220,1 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,6 (v br s, 1H), 9,58-9,60 (m, 1H), 8,07 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,88-7,91 (m, 1H), 7,09 (d, J=7,4 Гц, 1H), 2,34 (br s, 3H).

Препарат P2: 5-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбонова кислота, гідрохлоридна сіль (P2)



Суміш C2 (12,8 г, 51,8 ммол) та 37 % хлоридної кислоти (25 мл) нагрівали при дефлегмації протягом 18 годин. Після охолодження реакційної суміші до кімнатної температури тверде збирали фільтрацією; це перемішували з 1,4-діоксаном (2 × 20 мл) та знов фільтрували, що дало продукт як жовту тверду речовину. Вихід: 13 г, 51 ммол, 98 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,52 (br s, 1H), 8,07 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,78 (br s, 1H), 7,21 (d, J=7,5 Гц, 1H), 2,44 (s, 3H).

Препарат P3: 7-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідропіrido[2,1-c][1,4]оксазин-1,6-діон (P3)

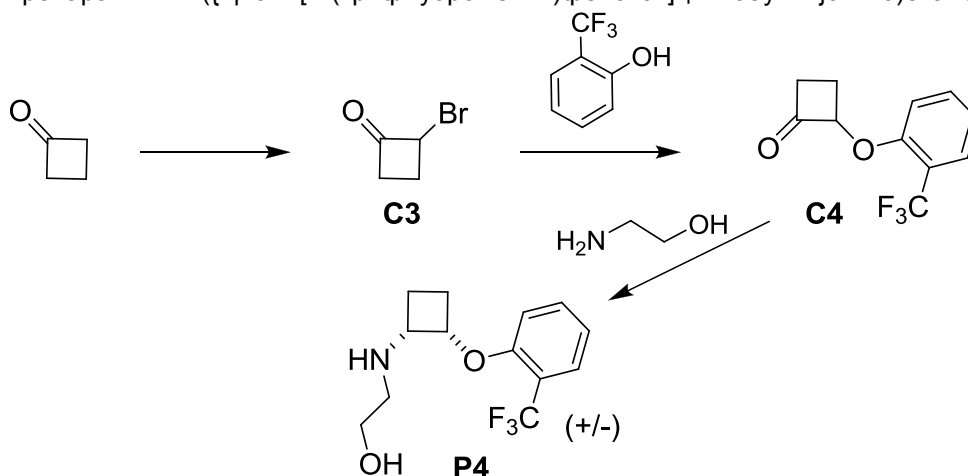


Сполуку P2 (65 г, 250 ммол), 1,2-диброметан (52,5 г, 280 ммол) та цезій карбонат (124 г, 381 ммол) комбінували в N,N-диметилформаміді (850 мл) та нагрівали при 90 °C протягом 6 годин. Потім реакційну суміш охолоджували та фільтрували через Целіт. Після концентрування фільтрату у вакуумі осад розчиняли в дихлорометані (500 мл), промивали насиченим водним

розчином натрій хлориду (100 мл), промивали водою (50 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Отримане тверде промивали ацетонітрилом, що дало продукт. Вихід: 46,5 г, 190 ммол, 76 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,43 (AB кuartет, $J_{AB}=7,7$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=33,4$ Гц, 2H), 7,15-7,17 (m, 1H), 4,66-4,70 (m, 2H), 4,38-4,42 (m, 2H), 2,30 (d, $J=0,8$ Гц, 3H).

5

Препарат P4: 2-({Цис-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}аміно)етанол (P4)



Етап 1. Синтез сполуки: 2-бromoциклобутанон (C3).

Розчин циклобутанону (1,28 мл, 17,1 ммол) у хлороформі (20 мл) при 0 °C обережно обробляли краплями бром (0,88 мл, 17 ммол) протягом 25 хвилин, нагрівали до кімнатної температури та перемішували протягом 16 годин. Додавали дихлорометан (100 мл) та розчин промивали водним розчином натрій тіосульфату (50 мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл). Органічний шар сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію. Вихід: 2,45 г, 16,4 ммол, 96 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,97-5,04 (m, 1H), 3,16-3,24 (m, 2H), 2,69-2,80 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 1H).

15

Етап 2. Синтез сполуки: 2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутанон (C4).

Розчин 2-(трифлуорометил)фенолу (2,72 г, 16,8 ммол) в ацетоні (147 мл) при 0 °C обробляли цезій карбонатом (5,47 г, 16,8 ммол), а потім – додавання по краплям C3 (2,5 г, 16,8 ммол). Суміш перемішували при 0 °C протягом 1,5 годин, фільтрували через Целіт та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію. Вихід: 3,5 г, 15 ммол, 89 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (br d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,45-7,50 (m, 1H), 7,14 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 7,07 (br dd, $J=7,6$, 7,6 Гц, 1H), 5,31-5,37 (m, 1H), 2,92-3,00 (m, 2H), 2,55-2,66 (m, 1H), 2,19-2,30 (m, 1H).

20

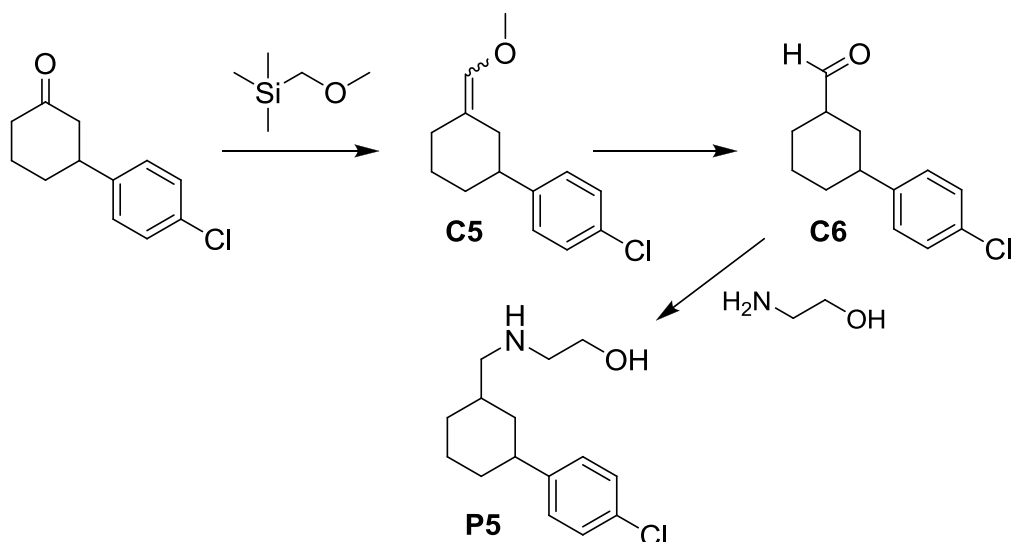
Етап 3. Синтез сполуки: 2-({цис-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}аміно) етанол (P4).

25

Розчин C4 (3,5 г, 15 ммол) та 2-аміноетанолу (1,03 г, 16,8 ммол) у 1,2-дихлоретані (100 мл) обробляли натрій триацетоксиборогідридом (5,62 г, 25,2 ммол) та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Реакцію обробляли оцтовою кислотою (4 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали водний розчин натрій гідроксиду (1 N, 100 мл) та суміш екстрагували дихлорометаном (2 × 100 мл). Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 0 % - 70 % [10 % 2 N аміак в метанолі / 90 % етилацетат] в етилацетаті) дало заголовну сполуку як світлу бурштинову олію. Вихід: 2,1 г, 7,6 ммол, 51 %. Указану цис-стереохімію встановлювали експериментально на базі експериментів NOE (ядерного підсилення Overhauser). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57 (br dd, $J=7,7$, 1,3 Гц, 1H), 7,41-7,47 (m, 1H), 6,99 (br dd, $J=7,6$, 7,6 Гц, 1H), 6,80 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,88-4,93 (m, 1H), 3,54-3,66 (m, 3H), 2,81-2,88 (m, 1H), 2,63-2,70 (m, 1H), 2,22-2,31 (m, 1H), 1,97-2,16 (m, 2H), 1,86-1,94 (m, 1H).

35

Препарат P5: 2-({[3-(4-Хлорофеніл)циклогексил]метил}аміно)етанол (P5)



Етап 1. Синтез сполуки: 1-хлоро-4-[3-(метоксиметиліден)циклогексил]бензол (C5).

До розчину (метоксиметил)триметилсилану (694 мг, 5,75 ммол) у тетрагідрофурані (6,8 мл) при -78°C додавали краплями сек-бутиллітій (1,4 М, 4,45 мл, 6,23 ммол). Розчин нагрівали до -25°C , тримали при цій температурі протягом 30 хвилин, потім охолоджували до -78°C . До реакції додавали краплями 3-(4-хлорофеніл)циклогексан (отриманий згідно зі способом G. A. Whitlock et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 2009, 19, 3118-3121) (1,0 г, 4,8 ммол). Реакцію нагрівали до -25°C та перемішували протягом 30 хвилин, потім дозволяли повільно нагріватися до кімнатної температури та перемішуватися протягом 48 годин. Реакцію розбавляли тетрагідрофураном (10 мл), гасили насиченим водним розчином амоній хлориду та екстрагували три рази етилацетатом. Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як білу жовту олію. Вихід: 1,25 г. Цей матеріал застосовували безпосередньо в наступному етапі. ГХМС m/z 236 (M^+).

Етап 2. Синтез сполуки: 3-(4-хлорофеніл)циклогексанкарбальдегід (C6).

Необроблену C5 (1,25 г із попереднього етапу, $<4,8$ ммол) розчиняли у водній мурашиній кислоті (3 М, 2,0 мл), та суміш піддівали дефлегмації протягом 2 годин. Розчин охолоджували до кімнатної температури, розбавляли водою та екстрагували двічі етилацетатом; комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (градієнт: 0 % – 100 % етилацетат у гептанах) дала заголовну сполуку як олію, за ^1H ЯМР вважати, приблизно, сумішшю двох стереоізомерів 4:1. Вихід: 338 мг, 1,52 ммол, 32 % за два етапи. ГХМС m/z 222 (M^+). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ [9,65 (d, $J=1,4$ Гц) та 9,79 (br s), повний 1H], 7,25-7,30 (m, 2H), 7,12-7,18 (m, 2H), 1,21-2,66 (m, 10H).

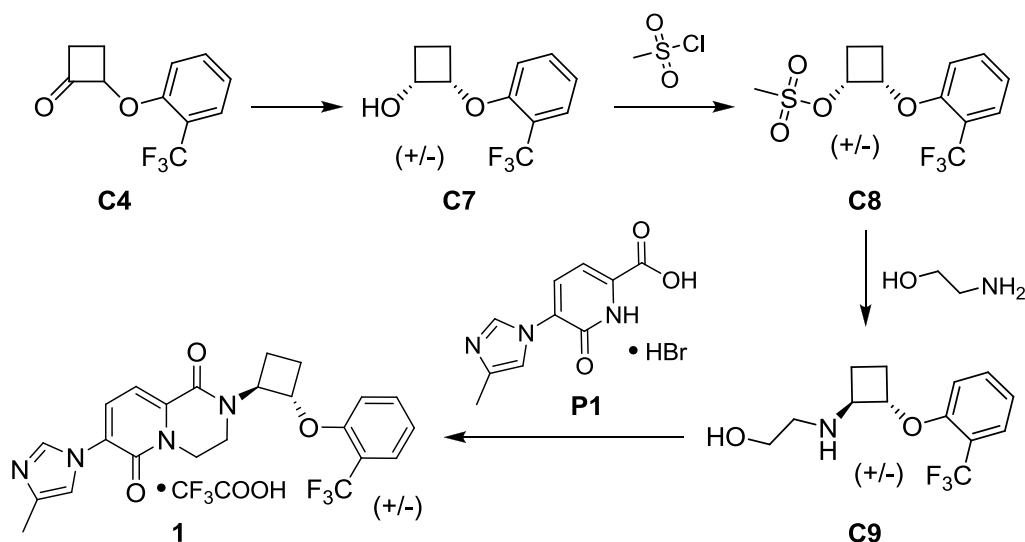
Етап 3. Синтез сполуки: 2-([3-(4-хлорофеніл)циклогексил]метил)аміноетанол (P5).

До розчину C6 (338 мг, 1,52 ммол) у метанолі (5 мл) додавали 2-аміноетанол (139 мг, 2,28 ммол), а потім – оцтову кислоту (89 мкл, 1,55 ммол). Реакцію перемішували при дефлегмації протягом 2 годин, потім охолоджували до 0°C . Додавали натрій боргідрид (115 мг, 3,04 ммол), та суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури. Реакцію розбавляли етилацетатом, гасили водою та потім екстрагували три рази етилацетатом. Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало сиру заголовну сполуку як рідину. Вихід: 362 мг, 1,35 ммол, 89 %. Припускали, що це – суміш стереоізомерів. РХМС m/z 268,3 ($\text{M}+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), характерні піки: δ 7,22-7,28 (m, 2H), 7,10-7,16 (m, 2H), 3,63 (dd, $J=5,3, 5,1$ Гц, 2H), 2,75 (dd, $J=5,3, 5,1$ Гц, 2H).

Приклади.

Приклад 1

7-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-2-{транс-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль (1)



Етап 1. Синтез сполуки: цис-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутанол (C7).

Сполуку C4 (3,00 г, 13,0 ммол) розчиняли в метанолі (100 мл) та охолоджували до -78°C . Додавали краплями натрій боргідрид (1,48 г, 39,1 ммол) протягом 10 хвилин, та суміш перемішували при -78°C протягом додаткових 30 хвилин перед нагріванням до кімнатної температури та перемішували протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонатом (100 мл) та екстрагували дихлорометаном (2×150 мл). Органічні шари комбінували, промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (100 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Два очищення через силікагелеву хроматографію [градієнти: 1) 0 % – 50 % етилацетат у гептані; 2) 0 % – 50 % дихлорометан у гептані] дали заголовну сполуку як безбарвну олію. Указану цис-стереохімію продукту визначали експериментально на базі досліджень NOE. Вихід: 650 мг, 2,80 ммол, 22 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (br dd, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,47 (br ddd, $J=8,2$, 7,8, 1,2 Гц, 1H), 7,04 (br dd, $J=7,6$, 7,6 Гц, 1H), 6,87 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,86-4,91 (m, 1H), 4,45-4,53 (m, 1H), 2,75 (d, $J=9,2$ Гц, 1H), 2,27-2,36 (m, 1H), 2,02-2,22 (m, 3H).

Етап 2. Синтез сполуки: цис-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил метансульфонат (C8).

Суміш C7 (484 мг, 2,08 ммол), триетиламіну (0,87 мл, 6,3 ммол) та дихлорометану (30 мл) охолоджували до 0°C , та додавали краплями метансульфоніл хлорид (0,32 мл, 4,2 ммол) протягом 15 хвилин. Через додаткові 30 хвилин при 0°C реакцію гасили насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонатом (50 мл), та суміш екстрагували дихлорометаном (2×50 мл). Комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як безбарвну олію. Вихід: 640 мг, 2,06 ммол, 99 %.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (br dd, $J=7,8$, 1,2 Гц, 1H), 7,45-7,51 (m, 1H), 7,06 (br dd, $J=7,7$, 7,6 Гц, 1H), 6,88 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 5,26-5,32 (m, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 2,95 (s, 3H), 2,53-2,63 (m, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,18-2,30 (m, 2H).

Етап 3. Синтез сполуки: 2-((транс-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил) аміно)етанол (C9).

Суміш C8 (500 мг, 1,61 ммол) та 2-аміноетанолу (5 мл) нагрівали при 90°C протягом 18 годин, потім – при 100°C протягом додаткових 24 годин. Реакцію охолоджували, розбавляли етилацетатом (100 мл) та промивали водним розчином натрій гідроксиду (1 M, 5×50 мл). Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення через ВЕРХ (Column: Phenomenex Luna C18(2), 5 мкм; мобільна фаза А: 0,1 % мурашина кислота у воді; мобільна фаза В: 0,1 % мурашина кислота в метанолі; градієнт: 5 % – 100 % В) дало заголовну сполуку як тверду речовину. Вихід: 191 мг, 0,694 ммол, 43 %.

РХМС m/z 276,3 ($M+1$). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,49 (br s, 1H), 7,56 (br d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,44-7,50 (m, 1H), 7,04 (br dd, $J=7,6$, 7,6 Гц, 1H), 6,92 (br d, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,90-4,97 (m, 1H), 3,75-3,90 (m, 3H), 2,99-3,15 (m, 2H), 2,46-2,56 (m, 1H), 2,21-2,31 (m, 1H), 1,90-2,02 (m, 1H), 1,77-1,89 (m, 1H).

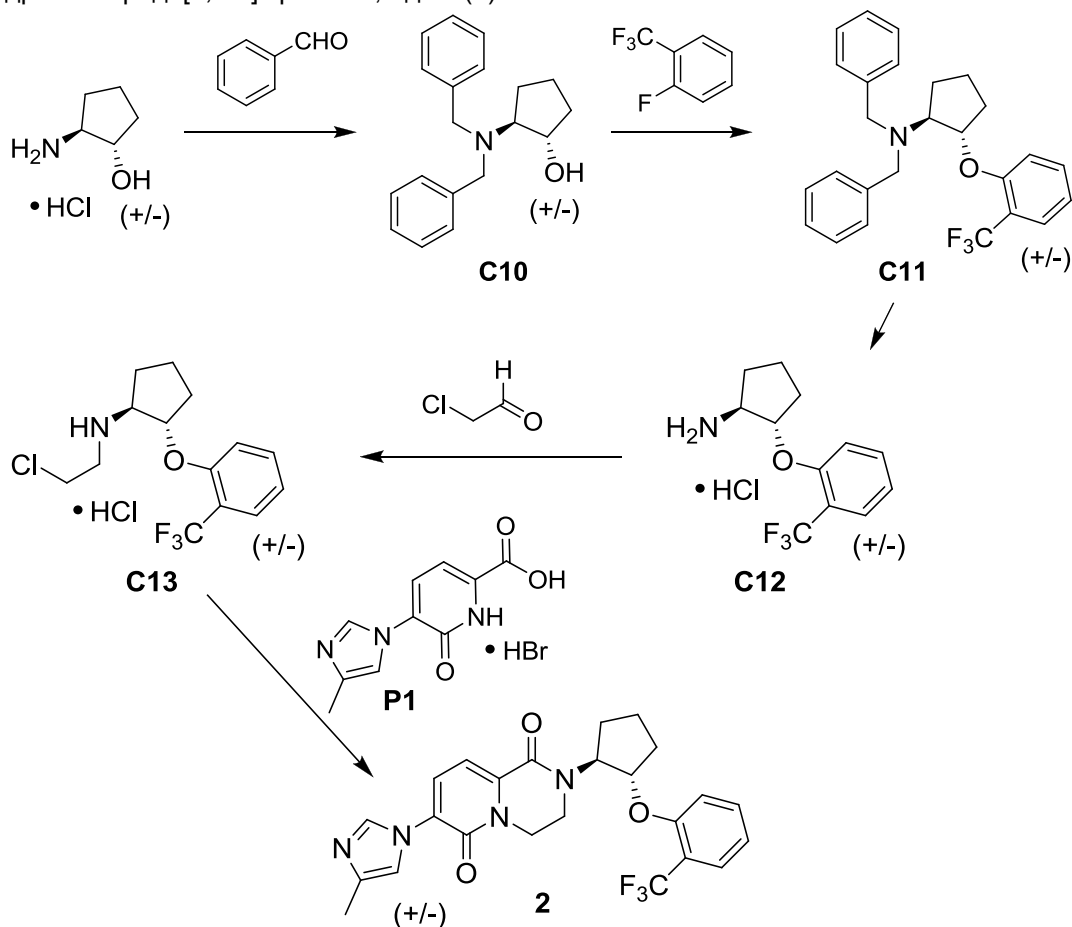
Етап 4. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((транс-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль (1).

Суміш P1 (35 мг, 0,13 ммол), C9 (39 мг, 0,14 ммол), O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфату (HATU, 149 мг, 0,392 ммол) та N,N-діізопропілетиламіну (0,89 мл, 0,51 ммол) у дихлорометані (2,3 мл) перемішували протягом 20

годин. Додавали воду (5 мл), та суміш екстрагували дихлорометаном (3 × 5 мл). Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення робили, застосовуючи реверсно-фазову ВЕРХ (колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 10 % – 100 % В). Вихід: 50 мг, 0,11 ммол, 85 %. РХМС m/z 459,1 (M+1). Час утримання: 2,53 хвилини (колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 95 % В протягом 4,0 хвилини, лінійна; швидкість потоку: 2 мл/хвилину).

Приклад 2

7-(4-Метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-{транс-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклопентил}-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон (2)



Етап 1. Синтез сполуки: транс-2-(добензиламіно)циклопентанол (C10).

До розчину транс-2-аміноциклопентанол гідрохлориду (385 мг, 2,82 ммол) у 1,2-дихлоретані додавали бензальдегід (748 мг, 7,04 ммол) та триетиламін (0,51 мл, 3,7 ммол). Суміш нагрівали до дефлегмації протягом 2 годин, охолоджували до кімнатної температури та додавали натрій триацетоксиборогідрид. Реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом додаткових 18 годин, охолоджували до кімнатної температури, потім брали в дихлорометані. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату та водою, потім сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 25 % – 50 % етилацетат у гептані) дало заголовну сполуку як золотисту олію. Вихід: 734 мг, 2,61 ммол, 93 %. РХМС m/z 282,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,35-7,39 (m, 4H), 7,32 (br dd, $J=7,8, 7,2$ Гц, 4H), 7,21-7,26 (m, 2H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,79 (d, $J=13,9$ Гц, 2H), 3,52 (d, $J=13,9$ Гц, 2H), 2,90-2,99 (m, 1H), 1,74-1,95 (m, 2H), 1,52-1,71 (m, 3H), 1,39-1,49 (m, 1H).

Етап 2. Синтез сполуки: транс-N,N-добензил-2-[2-(трифлуорометил)фенікси]циклопентанамін (C11).

До розчину C10 (820 мг, 2,91 ммол) у тетрагідрофурані (20 мл) у трубці під високим тиском додавали натрій гідрид (60 % в олії, 175 мг, 4,37 ммол). Через 15 хвилини вводили 1-флуоро-2-

(трифлуорометил)бензол (1,43 г, 8,74 ммол), трубку герметизували, та суміш нагрівали до 70 °C протягом 18 годин, після чого це охолоджували до кімнатної температури. Суміш брали в етилацетаті, потім промивали водою та насиченим водним розчином натрій хлориду; органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 20 % – 40 % етилацетат у гептані) дало заголовну сполуку як золотисту олію. Вихід: 212 мг, 0,498 ммол, 17 %. РХМС m/z 426,2 (M+1). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,55 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,41 (dd, J=8,0, 7,8 Гц, 1H), 7,34-7,39 (m, 4H), 7,24-7,30 (m, 4H), 7,17-7,23 (m, 2H), 7,03 (d, J=8,4 Гц, 1H), 6,95 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 4,76-4,82 (m, 1H), 3,68 (AB кuartет, $J_{\text{AB}}=14,0$ Гц, $\Delta\nu_{\text{AB}}=41,1$ Гц, 4H), 3,50-3,57 (m, 1H), 1,85-2,00 (m, 2H), 1,62-1,84 (m, 4H).

Етап 3. Синтез сполуки: транс-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклопентанамін, гідрохлорид, сіль (C12).

Розчин C11 (212 мг, 0,498 ммол), водень хлориду (4 N у 1,4-діоксані, 2 мл) та 10 % Pd/C (100 мг) у метанолі (5 мл) гідрогенізували при 50 фунтах на квадратний дюйм у струшувачі Пара при 50 °C. Через 3 години реакцію фільтрували через Целіт та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як темний осад. Вихід: 156 мг, кількісний. РХМС m/z 246,2 (M+1).

Етап 4. Синтез сполуки: транс-N-(2-хлороетил)-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклопентанамін, гідрохлоридна сіль (C13).

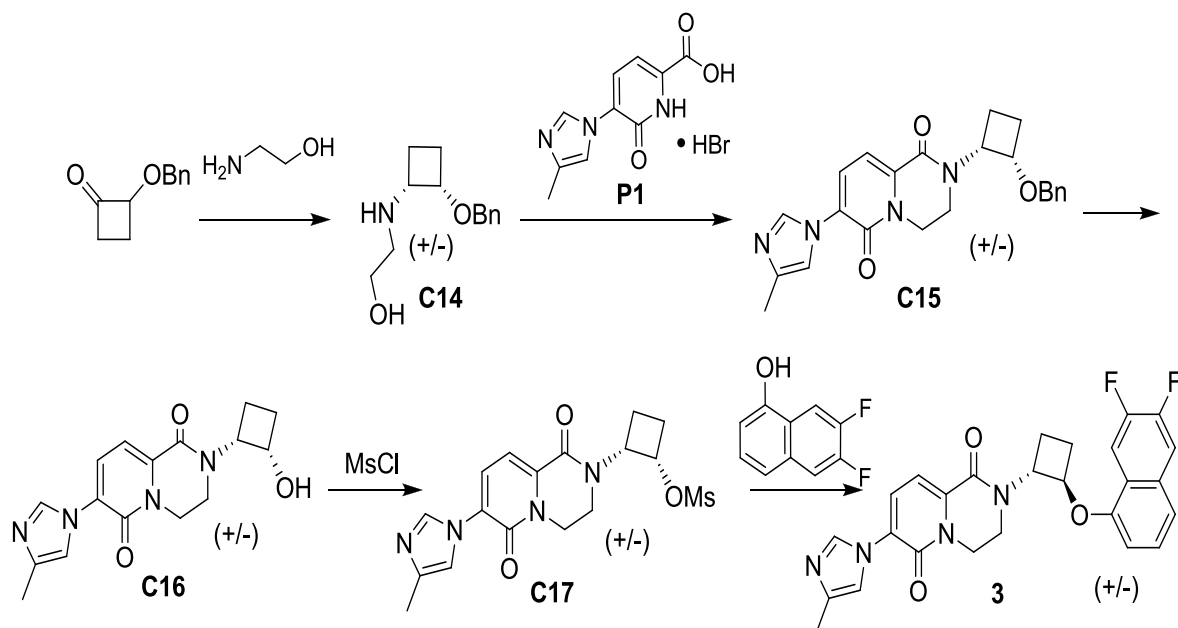
До розчину C12 (130 мг, 0,463 ммол), триетиламіну (0,097 мл, 0,695 ммол) та натрій триацетоксиборогідриду (238 мг, 1,06 ммол) у метанолі (5 мл) додавали хлороацетальдегід (55 % розчин у воді, 0,071 мл, 0,60 ммол). Через 3 години реакційну суміш концентрували у вакуумі. Осад брали в дихлорометані та промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату та водою. Органічний шар сушили над магній сульфатом та фільтрували. До фільтрату додавали водень хлорид (2 N у діетилетері, 2 мл), та суміш концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як світлу коричневу тверду речовину. Цей матеріал брали до етапу без подальшого очищення. Вихід: 111 мг, 0,323 ммол, 70 %. РХМС m/z 308,1 (M+1).

Етап 5. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-{транс-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклопентил}-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (2).

До розчину P1 (80 мг, 0,27 ммол) та C13 (110 мг, 0,32 ммол) у дихлорометані (5 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (0,19 мл, 1,07 ммол) та O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфат (HATU, 97 %, 124 мг, 0,32 ммол). Реакцію перемішували протягом 5 діб, потім брали в додатковому дихлорометані та промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату та водою. Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення реверсно-фазовою ВЕРХ (колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,03 % амоній гідроксид у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,03 % амоній гідроксид в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 30 % – 70 % В) дало заголовну сполуку як олію. Вихід: 3,6 мг, 7,6 мкмол, 3 %. РХМС m/z 473,3 (M+1). Час утримання: 2,62 хвилини (колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 95 % В протягом 4,0 хвилини, лінійна; швидкість потоку: 2 мл/хвилину).

Приклад 3

2-{транс-2-[(6,7-Дифлуоронафталін-1-іл)окси]циклобутил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (3)



Етап 1. Синтез сполуки: 2-[цис-2-(бензилокси)циклобутил]аміноетанол (C14).

Розчин 2-(бензилокси)циклобутанону (отриманий згідно зі способом P. Bisel et al., Eur. J. Org. Chem. 1998, 4, 729-733; 2,35 г, 13,3 ммол) та 2-аміноетанолу (1,63 г, 26,7 ммол) у дихлорометані (47 мл) обробляли оцтовою кислотою (0,76 мл, 13,3 ммол) та натрій триацетоксиборогідридом (5,95 г, 26,7 ммол) і перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Додавали водний розчин натрій гідроксиду (1 N, 100 мл), та суміш екстрагували дихлорометаном (2 × 100 мл). Комбіновані органічні шари промивали водним розчином натрій гідроксиду (1 N, 100 мл), сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало продукт як безбарвну олію. Вихід: 2,9 г, 13 ммол, 98 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,28-7,39 (m, 5H), 4,51 (AB кuartет, J_{AB}=11,7 Гц, Δν_{AB}=61,1 Гц, 2H), 4,13-4,18 (m, 1H), 3,54-3,58 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 1H), 2,72-2,78 (m, 2H), 2,5 (v br s, 2H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,83-1,98 (m, 3H).

Етап 2: Синтез сполуки: 2-[цис-2-(бензилокси)циклобутил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C15).

Сполуку P1 (2,40 г, 8,00 ммол) та C14 (2,00 г, 9,04 ммол) комбінували в дихлорометані (160 мл) та обробляли N,N-діізопропілетиламіном (6,06 мл, 34,8 ммол) та O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфатом (HATU, 97 %, 7,84 г, 20,0 ммол). Реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 55 годин. Додавали воду (200 мл), та суміш екстрагували дихлорометаном (3 × 150 мл). Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 50 % – 100 % [10 % 2 N аміак у метанолі / 90 % етилацетат] в етилацетаті) дало заголовну сполуку як світлу жовту тверду речовину. Вихід: 2,95 г, 7,29 ммол, 91 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), характерні піки: δ 8,35 (d, J=1,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,23-7,35 (m, 6H), 7,18-7,20 (m, 1H), 5,22-5,29 (m, 1H), 4,45 (AB кuartет, J_{AB}=11,7 Гц, Δν_{AB}=52,2 Гц, 2H), 4,06-4,18 (m, 2H), 3,68-3,79 (m, 2H), 2,46-2,58 (m, 1H), 2,31 (d, J=0,8 Гц, 3H).

Етап 3: Синтез сполуки: 2-[цис-2-гідроксициклобутил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C16).

Сполуку C15 (2,50 г, 6,18 ммол) змішували з дихлорометаном (110 мл), обробляли метансульфоновою кислотою (27 мл) та перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Додавали водний натрій гідроксид (6 N) до досягнення pH 12, а потім суміш екстрагували дихлорометаном (3 × 150 мл, потім – 5 × 50 мл). Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (градієнт: 50 % – 100 % [20 % 2 N аміак у метанолі / 80 % етилацетат] в етилацетаті) надавала заголовну сполуку як білу тверду речовину. Вихід: 1,40 г, 4,45 ммол, 72 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,15 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,03-7,05 (m, 1H), 4,70-4,78 (m, 2H), 4,26-4,40 (m, 2H), 3,99 (ddd, J=13,4, 6,9, 4,3 Гц, 1H), 3,68 (ddd, J=13,3, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 2,54-2,65 (m, 1H), 2,26 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,20-2,34 (m, 2H), 1,89-1,99 (m, 1H).

Етап 4: Синтез сполуки: цис-2-[7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-1,6-діоксо-1,3,4,6-тетрагідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-2-іл]циклобутил метансульфонат (C17).

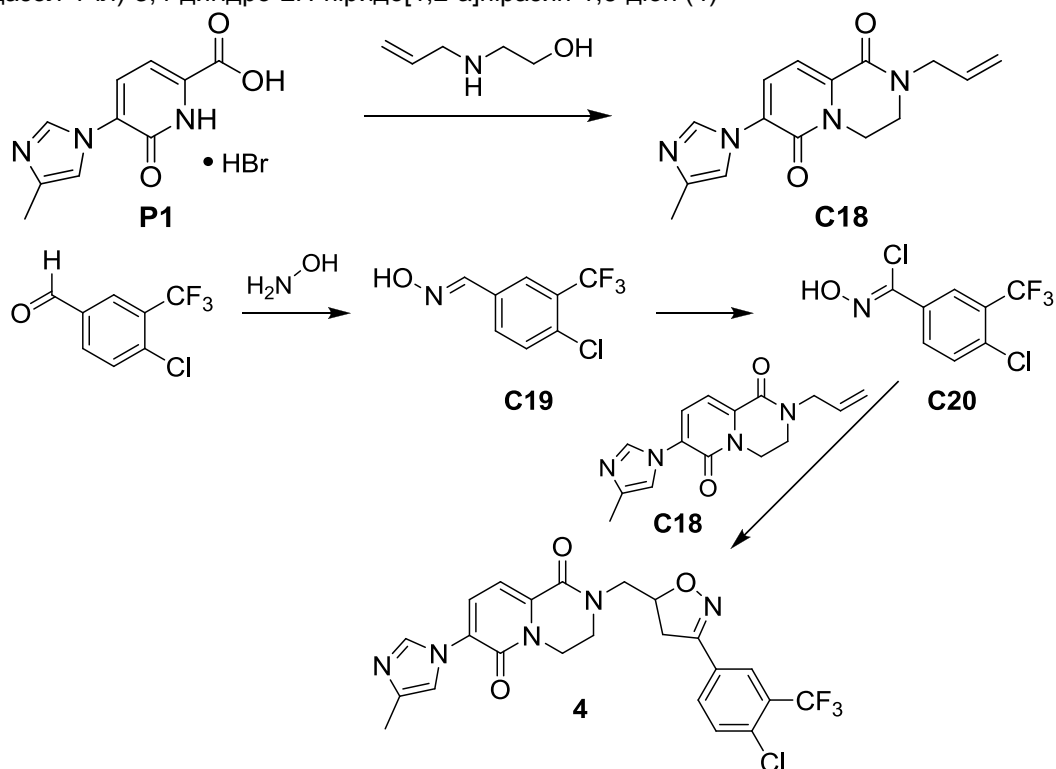
Додавали краплями метансульфоніл хлорид (148 мкл, 1,91 ммол) до 0 °C розчину C16 (150 мг, 0,47 ммол) та триетиламіну (530 мкл, 3,82 ммол) у дихлорометані (15 мл), та суміш перемішували протягом 20 хвилин. Додавали воду (50 мл), та суміш екстрагували дихлорометаном (3 × 50 мл). Комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом та концентрували у вакуумі, що дало заголовну сполуку як світлу жовту тверду речовину. Вихід: 175 мг, 0,45 ммол, 94 %. РХМС m/z 393,4 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 5,30-5,35 (m, 1H), 5,13-5,20 (m, 1H), 4,47 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,3, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 4,37 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,4, 7,4, 4,0 Гц, 1H), 3,96 (ddd, J=13,3, 7,4, 4,1 Гц, 1H), 3,74 (ddd, J=13,2, 7,6, 4,0 Гц, 1H), 2,99 (s, 3H), 2,66-2,77 (m, 1H), 2,29 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,24-2,50 (m, 3H).

Етап 5: Синтез сполуки: 2-{транс-2-[(6,7-дифлуоронафталін-1-іл)окси]циклобутил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (3).

Суміш C17 (20 мг, 51 мкмол), 6,7-дифлуоронафталін-1-олу (9,2 мг, 51 мкмол) та калій карбонату (35,6 мг, 255 мкмол) у диметилсульфоксиді (1,0 мл) нагрівали до 100 °C протягом 3 годин, фільтрували та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,03 % амоній гідроксид у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,03 % амоній гідроксид в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 20 % – 70 % В). РХМС m/z 477,0 (M+1). Час утримання: 2,58 хвилин (колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 95 % В протягом 4,0 хвилин, лінійна; швидкість потоку: 2 мл/хвилину).

Приклад 4

2-({3-[4-Хлоро-3-(трифлуорометил)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (4)



Етап 1: Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-(проп-2-ен-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C18).

Сполуку P1 (2,02 г, 6,73 ммол) та 2-(проп-2-ен-1-іламіно)етанол (отриманий згідно зі способом M. Matteucci et al., публікація заявки США 2007, US 20070060534 A1 20070315) (681 мг, 6,73 ммол) комбінували в дихлорометані (40 мл) та N, N-діізопропілетиламіні (5,86 мл, 33,7 ммол), та суміш перемішували до гомогенного стану. Додавали O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфат (НАТУ, 97 %, 7,92 г, 20,2 ммол), та реакцію перемішували при кімнатній температурі протягом 48 годин. Додавали водний розчин натрій гідроксиду (1 N), та суміш екстрагували три рази 20 % ізопропанолом у хлороформ. Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом та концентрували у вакуумі. Очищення робили,

застосовуючи силікагелеву хроматографію (градієнт: 0 % – 20 % [2 М NH₃ у метанолі] у дихлорометані), а потім – розтирання до порошку з етилацетатом. Вихід: 718 мг, 2,52 ммол, 38 %. Другу порцію отримували з фільтрату через друге розтирання до порошку. Вихід: 221 мг, 0,77 ммол, 11 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 5,83 (ddt, J=16,8, 10,5, 6,1 Гц, 1H), 5,28-5,35 (m, 2H), 4,34-4,38 (m, 2H), 4,21 (ddd, J=6,0, 1,4, 1,2 Гц, 2H), 3,63-3,67 (m, 2H), 2,30 (d, J=1,0 Гц, 3H).

Етап 2: Синтез сполуки: (Е)-1-[4-хлоро-3-(трифлуорометил)феніл]-N-гідроксиметанімін (C19).

До розчину 4-хлоро-3-(трифлуорометил)бензальдегіду (93,9 мг, 0,45 ммол) у тетрагідрофурані (0,9 мл) та етанолі (0,9 мл) додавали гідроксиамін (50 % у воді, 0,20 мл), та реакцію тримали при кімнатній температурі протягом 36 годин. Додавали метанол (3,0 мл), розчинник видаляли у вакуумі та осад розтирали до порошку з толуолом (2 × 1 мл), що дало заголовну сполуку як тверду речовину. Вихід: 101 мг, 0,45 ммол, 100 %.

Етап 3: Синтез сполуки: 4-хлоро-N-гідроксил-3-(трифлуорометил)бензолкарбокси імідоілхлорид (C20).

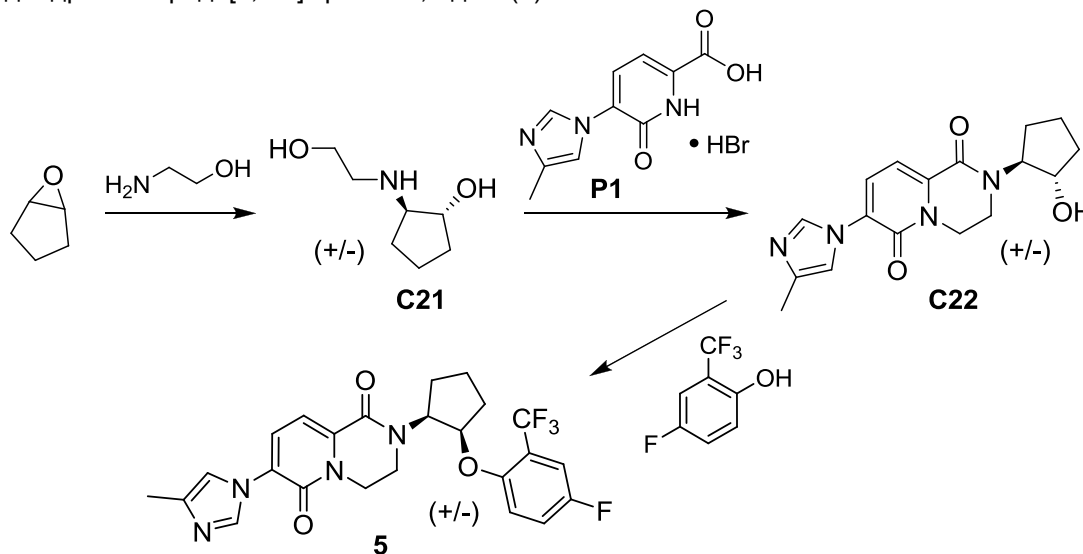
До розчину C19 (101 мг, 0,45 ммол) у N,N-диметилформаміді (1,05 мл) додавали N-хлоросукцинімід (0,45 М у N,N-диметилформаміді, 1,05 мл, 0,47 ммол). Реакційну суміш нагрівали до 60 °С протягом 3 годин, потім охолоджували до кімнатної температури та застосовували безпосередньо в наступному етапі.

Етап 4: Синтез сполуки: 2-({3-[4-хлоро-3-(трифлуорометил)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон (4).

Розчин C18 (0,4 М у дихлорометані, 0,375 мл, 0,15 ммол) додавали до сирової реакційної суміші з попереднього етапу, а потім – додавання N-метилморфоліну (1,0 М у N,N-диметилформаміді, 0,60 мл, 0,60 ммол), та реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 66 годин. Після видалення розчинників у вакуумі осад розчиняли в 1,2-дихлоретані (5,0 мл) та обробляли 50 % насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (4,0 мл). Водний шар екстрагували 1,2-дихлоретаном (4,0 мл), та комбіновані органічні шари концентрували у вакуумі. Очищення через реверсно-фазову рідинну хроматографію високого тиску (ВЕРХ) (колонка: Phenomenex Gemini C18, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,1 % амоній гідроксид у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,1 % амоній гідроксид у метанолі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 100 % В) дало матеріал, визначений як вказаний ізомер 3,5-двозаміщеного дигідро-1,2-оксазолу на основі 2-розмірних експериментів ЯМР. Це концентрували з етилацетату три рази, що дало заголовну сполуку як жовту тверду речовину. Вихід: 5,7 мг, 0,011 ммол, 7 %. РХМС m/z 505,9 (M+1). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,24 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,87 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,54-7,64 (m, 2H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,26 (d, J=8 Гц, 1H, припустимо; частково закритий піком розчинника), 7,13-7,16 (m, 1H), 5,11-5,20 (m, 1H), 4,45 (ddd, J=14,3, 7,0, 4,1 Гц, 1H), 4,31 (ddd, J=14,3, 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,87-4,04 (m, 3H), 3,74 (dd, J=14,4, 6,7 Гц, 1H), 3,63 (dd, половина зразку АВХ, J=17,5, 10,7 Гц, 1H), 3,47 (dd, половина зразку АВХ, J=17,6, 7,2 Гц, 1H), 2,28 (br s, 3H).

Приклад 5

2-{цис-2-[4-Флуоро-2-(трифлуорометил)фенокси]циклопентил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон (5)



Етап 1. Синтез сполуки: транс-2-[(2-гідроксиетил)аміно]циклопентанол (C21).

Суміш 6-оксабікло[3,1,0]гексану (3,00 г, 35,7 ммол) та 2-аміноетанолу (2,18 г, 35,7 ммол) в етанолі (15 мл) перемішували при 80 °С у герметичній трубці протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури та концентрували у вакуумі. Очищення, застосовуючи силікагелеву хроматографію (елюент: метанол у дихлорометані) дало заголовну сполуку. Вихід: 1,6 г, 11 ммол, 31 %. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,43-4,64 (br m, 2H), 3,68-3,75 (m, 1H), 3,44 (t, J=5,6 Гц, 2H), 2,71-2,77 (m, 1H), 2,58-2,63 (m, 2H), 1,73-1,89 (m, 2H), 1,47-1,64 (m, 2H), 1,34-1,44 (m, 1H), 1,17-1,28 (m, 1H).

Етап 2. Синтез сполуки: 2-[транс-2-гідроксициклопентил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C22).

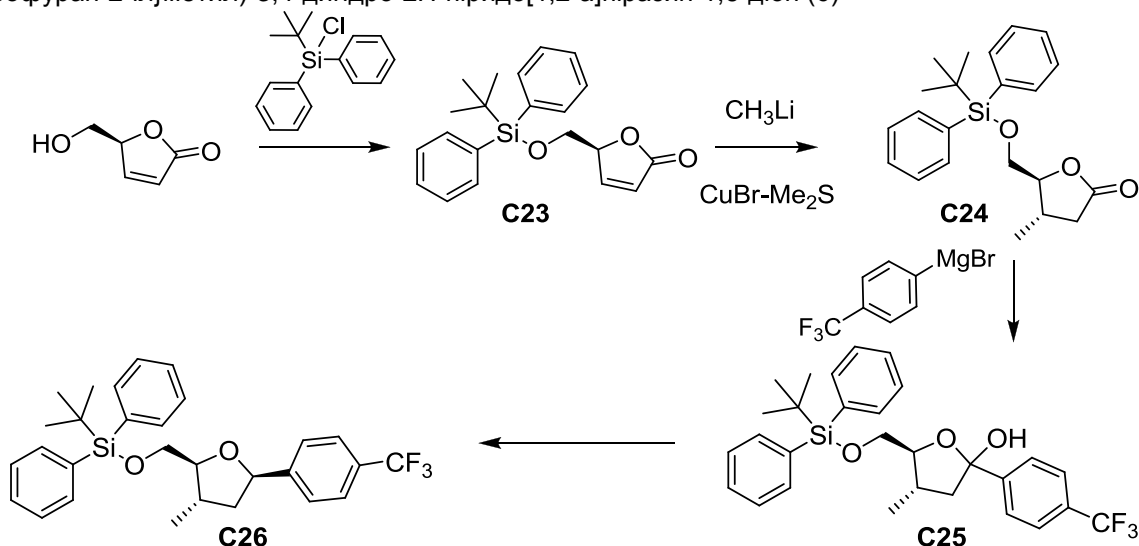
Реакцію C21 з P1 робили згідно із загальною процедурою синтезу сполуки: 1 у прикладі 1. Коли реакцію завершували як визначено тонкошаровою хроматографією, реакційну суміш розбавляли водою. Водний шар екстрагували три рази 5 % метанолом у дихлорометані, та комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом і концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (елюент: метанол у дихлорометані) та розтирання до порошку з етилацетатом дало заголовну сполуку як не зовсім білу тверду речовину. Вихід: 340 мг, 1,04 ммол, 22 %. РХМС m/z 329,0 (M+1). ¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,27 (s, 1H), 7,80 (d, J=7,3 Гц, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,08 (d, J=7,3 Гц, 1H), 4,85-4,98 (br m, 1H), 4,44-4,60 (m, 1H), 4,03-4,36 (m, 3H), 3,59-3,68 (m, 2H), 2,15 (s, 3H), 1,42-1,96 (m, 6H).

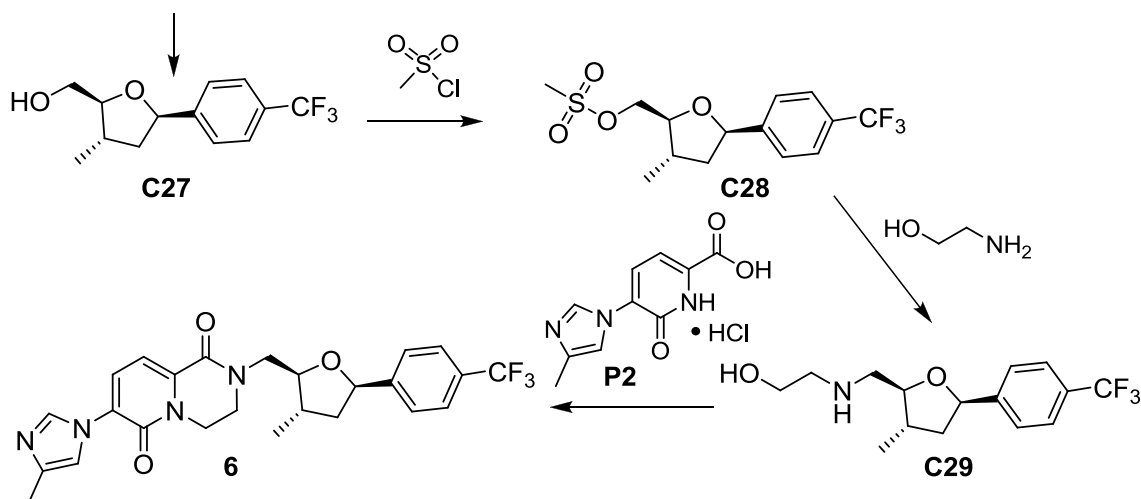
Етап 3. Синтез сполуки: 2-{цис-2-[4-флуоро-2-(трифлуорометил)фенокси]циклопентил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (5).

Трифенілфосфін (12,2 мг, 0,046 ммол) додавали до розчину C22 (11 мг, 0,033 ммол) та 4-флуоро-2-(трифлуорометил)фенолу (7,4 мг, 0,041 ммол) у тетрагідрофурані (0,5 мл). Реакційну суміш обробляли розчином діізопропіл азодикарбосилату (94 %, 0,015 мл, 0,071 ммол) у тетрагідрофурані та нагрівали при 50 °С протягом 18 годин, потім – при 90 °С протягом 4 годин. Знов додавали ті самі кількості трифенілфосфіну та діізопропіл азодикарбосилату, та нагрівання продовжували при 90 °С протягом додаткових 4 діб. Суміш концентрували у вакуумі. Очищення реверсно-фазовою ВЕРХ (колонка: Waters XBridge C18, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,03 % амоній гідроксид у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,03 % амоній гідроксид в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 40 % – 100 % В) дало заголовну сполуку. Вихід: 2,8 мг, 5,7 мкмол, 17 %. РХМС m/z 491,1 (M+1). Час утримання: 2,32 хвилини (колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 95 % В протягом 4,0 хвилини, лінійна; швидкість потоку: 2 мл/хвилину).

Приклад 6

7-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({(2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (6)





Етап 1. Синтез сполуки: (5S)-5-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)фуран-2(5H)-он (C23).

Імідазол (1,22 г, 17,6 ммол) та трет-бутил(дифеніл)силіл хлорид (3,95 мл, 15,4 ммол) додавали до розчину (5S)-5-(гідроксиметил)фуран-2(5H)-ону (1,60 г, 14,0 ммол) у N,N-диметилформаміді (50 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім це розподіляли між трет-бутил метил-етером та водою; органічний шар промивали двічі водою, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (градієнт: 5 % – 30 % етилацетат у гептані) дала продукт як білу тверду речовину. Вихід: 5,20 г, кількісний. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63-7,66 (m, 4H), 7,38-7,49 (m, 7H), 6,19 (dd, J=5,7, 2,0 Гц, 1H), 5,06-5,10 (m, 1H), 3,93 (dd, половина зразку ABX, J=10,9, 4,5 Гц, 1H), 3,88 (dd, половина зразку ABX, J=10,8, 5,0 Гц, 1H), 1,05 (s, 9H).

Етап 2. Синтез сполуки: (4S, 5S)-5-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-4-метилдігідрофуран-2(3H)-он (C24).

Комплекс купрум(I) бромід-диметил сульфід (99 %, 3,65 г, 17,6 ммол) суспендували в діетилетері (25 мл) та охолоджували до 0 °C. Після додавання по краплям метиллітію (1,6 М розчину в діетилетері, 22,0 мл, 35,2 ммол) реакційну суміш охолоджували до -25 °C. Додавали розчин C23 (3,10 г, 8,79 ммол) у діетилетері (20 мл) при такій швидкості, щоб температура реакції трималась нижче -20 °C. Через 30 хвилин реакцію гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (50 мл) та нагрівали до кімнатної температури. Суміш екстрагували діетилетером, та комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском, що дало продукт як густу олію, яку застосовували в наступному етапі без додаткового очищення. Вихід: 3,20 г, 8,68 ммол, 99 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65-7,69 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,09-4,13 (m, 1H), 3,87 (dd, половина зразку ABX, J=11,5, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (dd, половина зразку ABX, J=11,5, 3,5 Гц, 1H), 2,83 (dd, J=17,6, 8,8 Гц, 1H), 2,53-2,64 (m, 1H), 2,18 (dd, J=17,4, 7,0 Гц, 1H), 1,14 (d, J=7,0 Гц, 3H), 1,06 (s, 9H).

Етап 3. Синтез сполуки: (4S,5S)-5-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-4-метил-2-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-ол (C25).

Тонко подрібнений церій хлорид (95 %, 6,98 г, 26,9 ммол) нагрівали при 135 °C під високим вакуумом протягом 2 годин, а потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали до цього матеріалу розчин C24 (3,20 г, 8,68 ммол) у тетрагідрофурані (40 мл); отриману суміш перемішували протягом 1 години, а потім охолоджували до внутрішньої температури -45 °C. Додавали розчин [4-(трифлуорометил)феніл]магній броміду (0,48 М у тетрагідрофуран, 54,3 мл, 26,1 ммол) при швидкості, яка тримала температуру реакції нижче -40 °C, та перемішування продовжували протягом 1 години. Реакцію гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (30 мл) та фільтрували через Целіт. Фільтрат екстрагували трет-бутил метил-етером, та комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Продукт, отриманий як олію, застосовували без додаткового очищення. Вихід: 4,4 г, 8,6 ммол, 99 %.

Етап 4. Синтез сполуки: трет-бутил({(2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метокси)дифенілсилан (C26).

Сполуку C25 (4,4 г, 8,6 ммол) розчиняли в дихлорометані (50 мл) та охолоджували до -78 °C. Додавали триетилсилан (98 %, 6,97 мл, 42,8 ммол), а потім – додавання по краплям бор трифлуорид діетилетерату (98 %, 5,50 мл, 42,7 ммол). Через 1 годину при -78 °C реакцію гасили насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, нагрівали до кімнатної

температури та екстрагували трет-бутил метил-етером. Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували, комбінували із продуктом однакової реакції, проведеної на 2,5 г (4,9 ммол) C25, та концентрували у вакуумі. Два хроматографічні очищення на силікагелі [1] градієнт: 0 % – 2,5 % етилацетату в гептані; 2) елюент: 1 % етилацетат у гептані] дали продукт (ізомер другого елюювання з колонки) як олію. Вихід: 1,19 г, 2,39 ммол, 18 %. Указану відносну стереохімію визначали на основі досліджень ^1H ЯМР, зроблених на продукті етапу. Продукти споріднених реакцій (дивись нижче) визначено як сполуки подібної стереохімії. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,70-7,75 (m, 4H), 7,51 (s, 4H), 7,36-7,48 (m, 6H), 5,10 (dd, $J=7,0$, 6,8 Гц, 1H), 3,91 (dd, половина зразку ABX, $J=10,9$, 4,1 Гц, 1H), 3,80 (dd, половина зразку ABX, $J=10,9$, 4,3 Гц, 1H), 3,72 (ddd, $J=7,1$, 4,1, 4,0 Гц, 1H), 2,29-2,41 (m, 1H), 1,97-2,09 (m, 2H), 1,09 (s, 9H), 1,07 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 5. Синтез сполуки: {(2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол (C27).

Тетрабутиламоній флуорид (1,0 М розчин у тетрагідрофурані, 2,62 мл, 2,62 ммол) додавали до розчину C26 (1,19 г, 2,39 ммол) у тетрагідрофурані (15 мл). Через 1 годину при кімнатній температурі додавали трет-бутил метил-етер, та суміш промивали водою, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Хроматографія на силікагелі (градієнт: 10 % – 50 % етилацетат у гептані) надала продукт як безбарвну олію. Вихід: 530 мг, 2,04 ммол, 85 %. Указану відносну стереохімію підтверджували дослідженням NOE на C27 та його арил-стереоізомері, який отримували тим же шляхом з ізомеру першого елюювання попереднього етапу. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (br d, $J=8,0$ Гц, 2H), 7,44-7,49 (m, 2H), 5,09 (dd, $J=7,2$, 7,0 Гц, 1H), 3,84-3,91 (m, 1H), 3,67-3,75 (m, 2H), 2,16-2,27 (m, 1H), 2,05-2,10 (m, 2H), 1,90 (br s, 1H), 1,13 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 6. Синтез сполуки: {(2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил метансульфонат (C28).

Продукт, отриманий як олію, отримували із C27 згідно із загальною процедурою синтезу сполуки: C8 у прикладі 1. Вихід: 689 мг, 2,04 ммол, 100 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61 (br d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,45-7,49 (m, 2H), 5,13 (br dd, $J=7,1$, 6,9 Гц, 1H), 4,43 (dd, половина зразку ABX, $J=11,0$, 3,4 Гц, 1H), 4,37 (dd, половина зразку ABX, $J=11,0$, 5,6 Гц, 1H), 3,90 (ddd, $J=7,2$, 5,6, 3,3 Гц, 1H), 3,07 (s, 3H), 2,18-2,30 (m, 1H), 2,07-2,12 (m, 2H), 1,17 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 7. Синтез сполуки: 2-(((2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)аміно]етанол (C29).

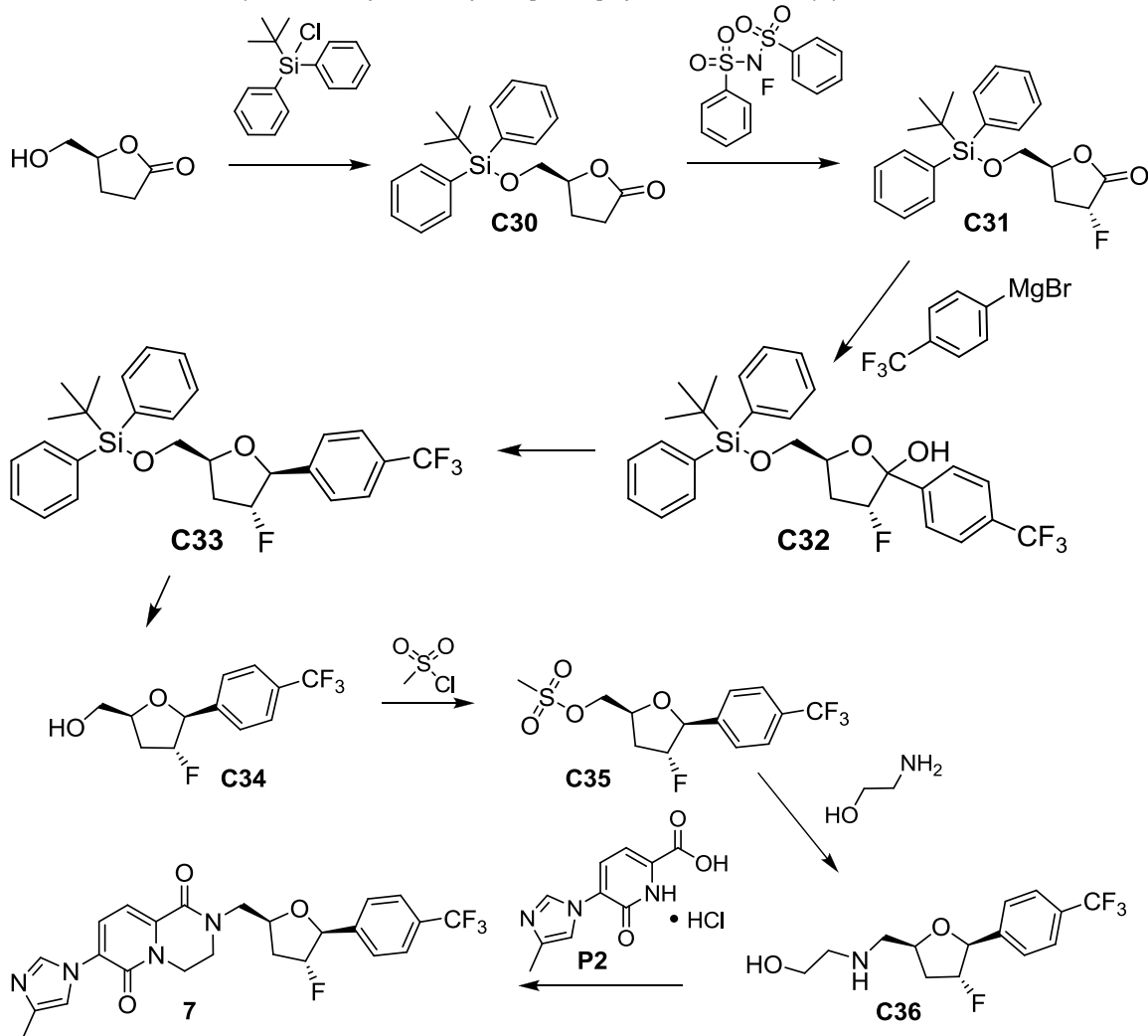
Сполуку C28 (689 мг, 2,04 ммол) комбінували з 2-аміноетанолом (96 %, 2 мл, 30 ммол) та нагрівали до 85 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш розподіляли між трет-бутил метил-етером та водою (10 мл). Органічний шар сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як густу олію. Вихід: 618 мг, 2,04 ммол, 100 %. РХМС m/z 304,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 7,42-7,47 (m, 2H), 5,05 (br dd, $J=6,8$, 6,6 Гц, 1H), 3,69-3,75 (m, 1H), 3,67 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,79-2,94 (m, 4H), 2,01-2,12 (m, 3H), 1,11 (d, $J=6,2$ Гц, 3H).

Етап 8. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-(((2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон (6).

До розчину P2 (514 мг, 2,01 ммол) та C29 (610 мг, 2,01 ммол) у дихлорометані (20 мл) додавали N,N-діізопропілетиламін (1,23 мл, 7,06 ммол) та O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфат (HATU, 99 %, 1,78 г, 4,63 ммол). Реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом 2 годин, потім розбавляли додатковим дихлорометаном та промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату, водою та насиченим водним розчином натрій хлориду. Органічний шар сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад очищували через силікагелеву хроматографію (градієнт: 0 % – 5 % [~0,7 М аміак у метанолі] в етилацетаті). Отриману з колонки не зовсім білу піну обробляли етилацетатом; після відстоювання створено осад. Його відокремлювали фільтрацією та промивали малими кількостями етилацетату та трет-бутил метил-етеру, що дало продукт як білу тверду речовину. Вихід: 243 мг, 0,499 ммол, 25 %. РХМС m/z 487,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,33 (d, $J=1,3$ Гц, 1H), 7,62 (br d, $J=8,1$ Гц, 2H), 7,49 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,43 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 7,29 (d, $J=7,7$ Гц, 1H), 7,15-7,17 (m, 1H), 5,04 (br dd, $J=7,7$ Гц, 1H), 4,40 (ddd, половина зразку ABXY, $J=14,2$, 7,2, 4,2 Гц, 1H), 4,30 (ddd, половина зразку ABXY, $J=14,2$, 7,7, 4,2 Гц, 1H), 4,22 (dd, $J=14,0$, 2,5 Гц, 1H), 3,99 (ddd, $J=13,5$, 7,9, 4,2 Гц, 1H), 3,79-3,87 (m, 2H), 3,46 (dd, $J=14,0$, 8,0 Гц, 1H), 2,32 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,06-2,11 (m, 3H), 1,19-1,22 (m, 3H).

Приклад 7

2-((2S, 4R, 5S)-4-Флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (7)



5

Етап 1. Синтез сполуки: (5S)-5-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)метил)дигідро фуран-2(3H)-он (C30).

(5S)-5-(Гідроксиметил)дигідрофуран-2(3H)-он перетворювали до продукту згідно із загальною процедурою синтезу сполуки: C23 у прикладі 6. У цьому випадку сирий продукт перекристалізовували з гексанів, та продукт отримували як білу тверду речовину. Вихід: 10,6 г, 29,9 ммол, 56 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65-7,69 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,58-4,64 (m, 1H), 3,89 (dd, половина зразку ABX, J=11,3, 3,3 Гц, 1H), 3,70 (dd, половина зразку ABX, J=11,3, 3,3 Гц, 1H), 2,69 (ddd, половина зразку ABXY, J=17,7, 10,2, 7,1 Гц, 1H), 2,52 (ddd, половина зразку ABXY, J=17,8, 10,0, 6,6 Гц, 1H), 2,18-2,35 (m, 2H), 1,07 (s, 9H).

Етап 2. Синтез сполуки: (3R,5S)-5-((трет-бутил(дифеніл)силіл)окси)метил)-3-флуоридигідрофуран-2(3H)-он (C31).

Розчин C30 (5,00 г, 14,1 ммол) та N-флуоро-N-(фенілсульфоніл)бензол сульфонамід (4,45 г, 14,1 ммол) у тетрагідрофурани (50 мл) охолоджували до -78 °C. Додавали краплями розчин літій біс(триметилсиліл)амід (1,0 M у тетрагідрофурани, 14,1 мл, 14,1 ммол) протягом 15 хвилин, та реакційну суміш перемішували при -78 °C протягом 2 годин. Реакцію гасили насиченим водним розчином амоній хлориду (15 мл), нагрівали до кімнатної температури та розподіляли між трет-бутил метил-етером та насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату та насиченим водним розчином натрій хлориду, потім сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 5 % – 30 % етилацетат у гептані), рекристалізація з гексанів дали продукт як білу тверду речовину. Вихід: 1,64 г, 4,40 ммол, 31 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,61-7,66 (m, 4H), 7,39-7,50 (m, 6H), 5,50 (ddd, J=52,7, 8,6, 7,6 Гц, 1H), 4,69-4,74 (m, 1H), 3,93 (ddd, J=11,6, 2,2, 2,2

Гц, 1H), 3,62 (dd, J=11,5, 2,0 Гц, 1H), 2,71 (dddd, J=13,6, 9,4, 8,6, 2,4 Гц, 1H), 2,55 (dddd, J=27,7, 13,6, 8,8, 7,7 Гц, 1H), 1,06 (s, 9H).

Етап 3. Синтез сполуки: (3R,5S)-5-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-3-флуоро-2-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-ол (C32).

5 Сполуку C31 перетворювали до продукту згідно із загальною процедурою синтезу сполуки: C25 у прикладі 6. Продукт отримували як олію, яку брали безпосередньо до етапу. Вихід: 2,20 г, 4,24 ммол, 99 %.

Етап 4. Синтез сполуки: трет-бутил({(2S,4R,5S)-4-флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метокси)дифенілсилан (C33).

10 Продукт отримували із C32, застосовуючи загальну процедуру для синтезу сполуки: C26 у прикладі 6. У цьому випадку очищення робили, застосовуючи силікагелеву хроматографію (градієнт: 0 % – 5 % етилацетат у гептані). Вихід: 890 мг, 1,77 ммол, 42 %. Указана відносна стереохімія відповідала дослідженням NOE, зробленим на продукті. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,69-7,74 (m, 4H), 7,58-7,62 (m, 2H), 7,53 (br d, половина квартету br AB, J=8 Гц, 2H), 7,37-7,49 (m, 6H), 5,22 (br d, J=26,6 Гц, 1H), 4,93-5,11 (m, 1H), 4,43-4,50 (m, 1H), 4,10 (dd, J=11,4, 3,2 Гц, 1H), 3,84 (dd, J=11,3, 3,5 Гц, 1H), 2,08-2,32 (m, 2H), 1,11 (s, 9H).

Етап 5. Синтез сполуки: {(2S, 4R, 5S)-4-флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол (C34).

20 Продукт, отриманий як густа олія, яка повільно тверділа, отримували із C33 згідно із загальною процедурою синтезу сполуки: C27 у прикладі 6. Вихід: 392 мг, 1,48 ммол, 84 %. Указав відносна стереохімія відповідала дослідженням NOE цього зразку. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,64 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,52 (br d, J=8 Гц, 2H), 5,19 (br d, J=26,8 Гц, 1H), 5,04 (dddd, J=55,0, 5,1, 1,8, 1,6 Гц, 1H), 4,44-4,51 (m, 1H), 4,03 (dd, J=12,0, 2,8 Гц, 1H), 3,77 (dd, J=12,0, 4,8 Гц, 1H), 2,00-2,25 (m, 2H), 1,81 (br s, 1H).

25 Етап 6. Синтез сполуки: {(2S, 4R, 5S)-4-флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил метансульфонат (C35).

30 Продукт, отриманий як густа олія, яка повільно тверднула, отримували із C34, застосовуючи загальну процедуру для синтезу сполуки: C8 у прикладі 1. Вихід: 505 мг, 1,48 ммол, 100 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,65 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,52 (br d, J=8 Гц, 2H), 5,25 (br d, J=26,6 Гц, 1H), 4,98-5,15 (m, 1H), 4,60-4,67 (m, 1H), 4,57 (dd, половина зразку ABX, J=11,3, 2,9 Гц, 1H), 4,45 (dd, половина зразку ABX, J=11,3, 4,9 Гц, 1H), 3,10 (s, 3H), 2,30 (dddd, J=19,9, 14,1, 5,2, 1,2 Гц, 1H), 2,04 (dddd, J=36,8, 14,1, 10,7, 5,0 Гц, 1H).

Етап 7. Синтез сполуки: 2-(((2S,4R,5S)-4-флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)аміно)етанол (C36).

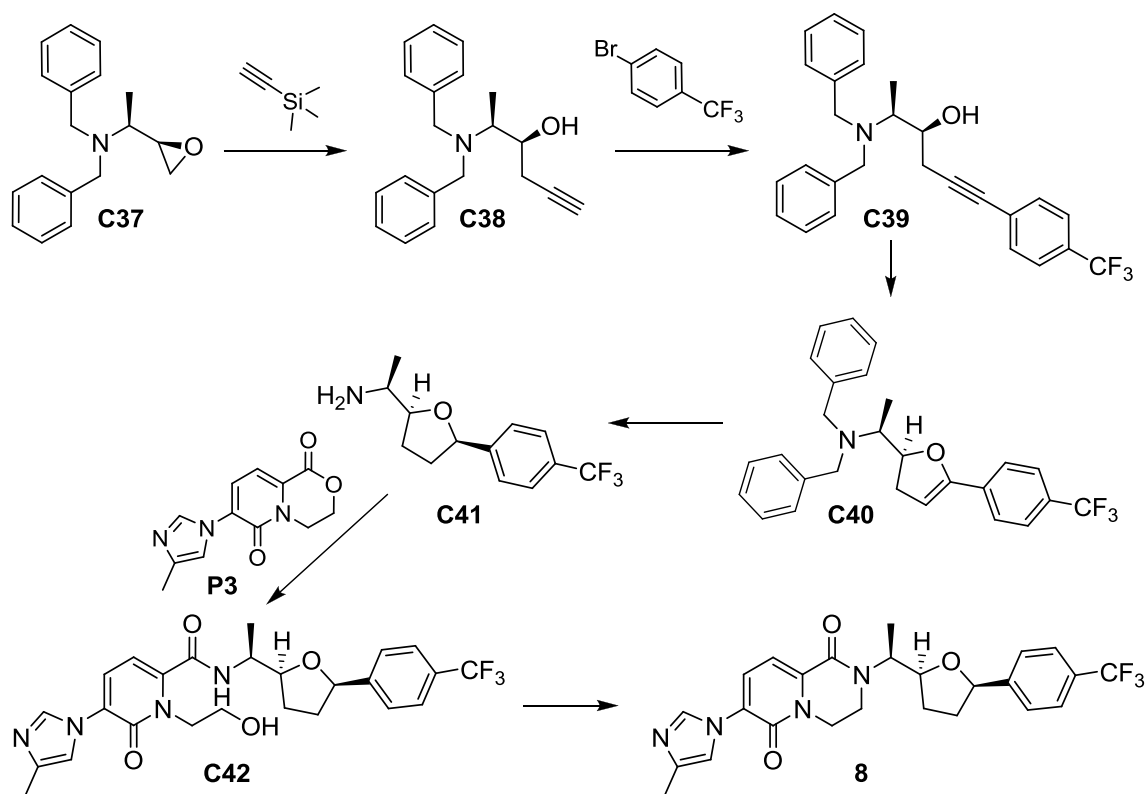
35 Продукт, отриманий як олія, отримували із C35, застосовуючи загальну процедуру для синтезу сполуки: C29 у прикладі 6. Вихід: 454 мг, 1,48 ммол, 100 %. РХМС m/z 308,1 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,49 (br d, J=8 Гц, 2H), 5,16 (br d, J=27,3 Гц, 1H), 4,93-5,10 (m, 1H), 4,44-4,52 (m, 1H), 3,69 (dd, J=5,7, 4,9 Гц, 2H), 3,01 (dd, половина зразку ABX, J=12,5, 3,5 Гц, 1H), 2,84-2,96 (m, 3H), 2,24 (dddd, J=21,1, 14,1, 5,0, 1,2 Гц, 1H), 1,90 (dddd, J=37,1, 14,0, 10,8, 5,3 Гц, 1H).

Етап 8. Синтез сполуки: 2-(((2S, 4R, 5S)-4-флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (7).

45 Сполуку C36 перетворювали до продукту згідно із загальним способом синтезу, описаним для сполуки: 6 у прикладі 6. Продукт отримували як тверду речовину. Вихід: 50 мг, 0,10 ммол, 7 %. РХМС m/z 491,3 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,39 (br s, 1H), 7,67 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,48 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,31 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,16-7,18 (m, 1H), 5,17 (br d, J=27,3 Гц, 1H), 5,04 (br dd, J=55, 5 Гц, 1H), 4,57-4,65 (m, 1H), 4,32-4,47 (m, 2H), 4,30 (dd, J=14,2, 2,7 Гц, 1H), 4,02 (ddd, J=13,5, 7,6, 4,1 Гц, 1H), 3,85 (ddd, J=13,5, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 3,53 (dd, J=14,1, 8,2 Гц, 1H), 2,33 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,32-2,43 (m, 1H), 1,77-1,95 (m, 1H).

Приклад 8

7-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-2-[(1S)-1-((2S, 5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (8)



Етап 1. Синтез сполуки: (2S,3S)-2-(дибензиламіно)гекс-5-іл-3-ол (C38).

н-Бутиллітій (2,5 М розчин у гексанах, 131 мл, 328 ммол) додавали краплями, приблизно, за 9 хвилин до -70°C розчину етиніл(триметил)силану (46,3 мл, 328 ммол) у тетрагідрофурани (1 л), та реакційну суміш перемішували при -70°C протягом 30 хвилин. Додавали розчин (1S)-N,N-дибензил-1-[(2R)-оксиран-2-іл]етанаміну (C37, дивись J. Barluenga et al., J. Org. Chem. 1995, 60, 6696-6699) (79,6 г, 298 ммол) у тетрагідрофурани (250 мл); реакційну суміш, яка нагрівалась внаслідок додавання, знов охолоджували, приблизно, до -65°C та додавали бор трифлуорид діетилетерат (37,6 мл, 298 ммол). Потім реакційну суміш перемішували протягом 1,5 годин при -70°C . Додавали насичений водний розчин амоній хлориду (200 мл), та суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури. Органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, та водний шар із реакції, яку гасили, екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад розчиняли в метанолі (500 мл), обробляли калій карбонатом (206 г, 1,49 мол) та перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після фільтрації через Целіт та промивання етилацетатом розчин сирого продукту концентрували у вакуумі, розчиняли в діетилетері (1 л), промивали водою (250 мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду (75 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Після засівання малим зразком твердого продукту додавали гептан (60 мл), та суміш енергійно перемішували протягом 5 хвилин, потім фільтрували; відокремлене тверде промивали гептаном (50 мл), що дало продукт як бліду помаранчову тверду речовину. Вихід: 37,3 г, 127 ммол, 43 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,22-7,36 (m, 10H), 4,53 (s, 1H), 3,84 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 3,63 (ddd, $J=9,5, 5,8, 4,0$ Гц, 1H), 3,34 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,80 (dq, $J=9,4, 6,6$ Гц, 1H), 2,46 (ddd, половина зразку ABXY, $J=17,0, 4,0, 2,6$ Гц, 1H), 2,21 (ddd, половина зразку ABXY, $J=17,0, 6,0, 2,6$ Гц, 1H), 1,86 (dd, $J=2,7, 2,5$ Гц, 1H), 1,07 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 2. Синтез сполуки: (2S,3S)-2-(дибензиламіно)-6-[4-(трифлуорометил) феніл]гекс-5-іл-3-ол (C39).

Сполуку C38 (25,6 г, 87,2 ммол) додавали до суміші 1-бromo-4-(трифлуорометил)бензолу (12,2 мл, 87,1 ммол), тетракіс(трифенілфосфін)паладію(0) (5,04 г, 4,36 ммол) та купрум(I) іодиду (997 мг, 5,24 ммол) у триетиламіні (заздалегідь дегазованій азотом через трубку з дисперсією протягом 20 хвилин, 250 мл), та реакційну суміш перемішували при 75°C протягом 1,75 годин. Після охолодження до кімнатної температури реакційну суміш фільтрували через Целіт, та фільтрувальну прокладку промивали діетилетером (300 мл). Фільтрат заливали в насичений водний розчин амоній хлориду (250 мл); водний шар екстрагували діетилетером (250 мл), та комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над

магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Додавали до осаду гептан (150 мл), та суміш знов концентрували під зниженим тиском. Цей матеріал комбінували з відповідними твердими від подібної реакції, зробленої на C38 (25,0 г, 85,2 ммол), та очищували силікагелевою хроматографією (Елюент: 25 % етилацетат у гептані). Відокремлене тверде (~60 г) рекристалізовували з гептану (250 мл), що дало продукт як червонувато-коричневу тверду речовину. Вихід: 47,2 г, 108 ммол, 63 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,49 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 7,20-7,33 (m, 12H), 4,55 (br s, 1H), 3,87 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 3,70-3,76 (m, 1H), 3,36 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,93 (dq, $J=9,4$, 6,7 Гц, 1H), 2,76 (dd, половина зразку ABX, $J=17,4$, 3,9 Гц, 1H), 2,48 (dd, половина зразку ABX, $J=17,3$, 5,0 Гц, 1H), 1,12 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Етап 3. Синтез сполуки: (1S)-N,N-добензил-1-((2S)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]-2,3-дигідрофуран-2-іл)етанамін (C40).

Трифлуорооцтову кислоту (18 мл, 230 ммол) та ді- μ -хлородихлоробіс(етилен)диплатину(II) (97 %, 3,76 г, 6,20 ммол) додавали до розчину C39 (49,4 г, 113 ммол) у дихлорометані (80 мл). Після 1,5 годин при кімнатній температурі реакційну суміш заливали у водний розчин натрій гідроксиду (0,5 M, 500 мл), та водний шар екстрагували дихлорометаном (250 мл). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад комбінували із сирим продуктом від подібної реакції на C39 (10,0 г, 22,9 ммол) та швидко очищували силікагелевою хроматографією на короткій колонці (елюент: 2 % етилацетат у гептані), що дало продукт як світлу жовто-помаранчеву тверду речовину. Вихід: 46,5 г, 106 ммол, 78 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65 (br AB кuartет, $J_{AB}=8,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=40,1$ Гц, 4H), 7,40 (br d, $J=8$ Гц, 4H), 7,23-7,28 (m, 4H), 7,16-7,22 (m, 2H), 5,46 (dd, $J=2,9$, 2,7 Гц, 1H), 4,80 (ddd, $J=9,8$, 9,6, 7,2 Гц, 1H), 3,95 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 3,63 (d, $J=13,8$ Гц, 2H), 2,96-3,04 (m, 1H), 2,73 (br dd, $J=9,8$, 2,5 Гц, 2H), 1,18 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 4. Синтез сполуки: (1S)-1-((2S, 5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро фуран-2-іл)етанамін (C41).

Паладій гідроксид на карбоні (~50 % вода, 10 мас. % паладій, 7,1 г, 5 ммол) додавали до кашки C40 (22,0 г, 50,3 ммол) та амоній форміату (80,2 г, 1,27 мол) у метанолі (500 мл), та реакційну суміш перемішували протягом 2,5 годин при кімнатній температурі, потім комбінували з подібною реакцією на C41 (24,5 г, 56,0 ммол) та фільтрували через Целіт, промиваючи метанолом (1 л). Фільтрат концентрували у вакуумі та обробляли водним розчином натрій гідроксиду (0,2 M, приблизно, 800 мл), отримуючи рН, приблизно, 9. Це екстрагували три рази етилацетатом (0,5 л, 1 л та 0,5 л), і комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом та концентрували під зниженим тиском, що дало продукт як світлу жовту олію. Передбачали, що гідрогенізація мала відбуватися на менш блокованій поверхні; також визначену стереохімію підтверджено IK_{50} , що отримано на кінцевім продукті 8, цим указано, що тетрагідрофуранова частка замісників є в цис-орієнтації (дивись таблицю 1). Вихід: 26,3 г, 101 ммол, 95 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53 (br AB кuartет, $J_{AB}=8$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=50$ Гц, 4H), 4,96 (dd, $J=7,4$, 7,0 Гц, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,33-2,43 (m, 1H), 2,00-2,10 (m, 1H), 1,66-1,85 (m, 2H), 1,12 (d, $J=6,4$ Гц, 3H).

Етап 5. Синтез сполуки: 1-(2-гідроксиетил)-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-N-[(1S)-1-((2S, 5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-1,6-дигідро піридин-2-карбоксамід (C42).

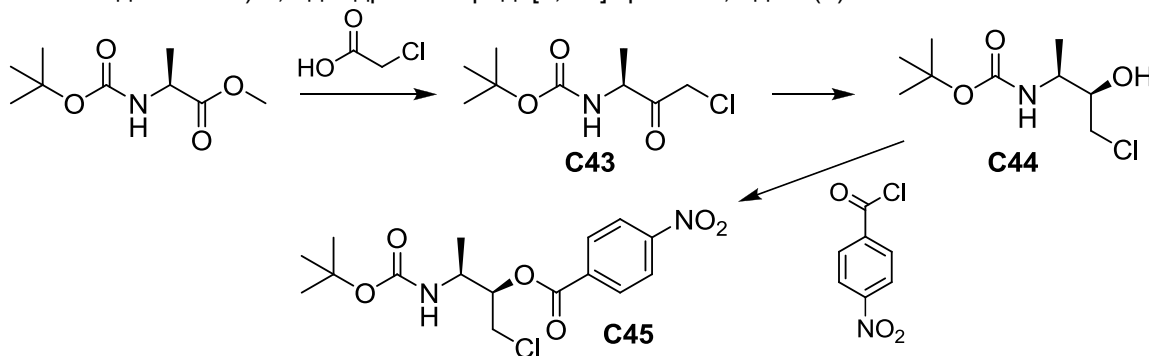
Аддукт біс(триметилалюміній)-1,4-діазабіцикло[2,2,2]октану (97 %, 27,8 г, 105 ммол) додавали до розчину C41 (21,0 г, 81,0 ммол) у тетрагідрофурані (800 мл), та суміш нагрівали до 40 °C протягом 45 хвилин. Додавали сполуку P3 (28 г, 110 ммол), та реакційну суміш нагрівали при дефлегмації протягом 2 годин, потім охолоджували в льодяній бані, приблизно, до 5 °C. Додавали повільно краплями водну хлоридну кислоту (1 N, 75 мл) при енергійному перемішуванні {застереження: виділенню газу не слід починатися негайно}, доводили рН до 7-8. Додавали водний розчин натрій гідроксиду (1 M, 75 мл), та суміш фільтрували через Целіт, промиваючи етилацетатом (3 × 500 мл). Органічний шар із фільтрату промивали водним розчином натрій гідроксиду (1 M, 150 мл), водою (250 мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду (100 мл), потім сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отримане тістоподібне тверде сушили під вакуумом при 50 °C, потім охолоджували, перемішували з діетилетером (300 мл) протягом 20 хвилин та фільтрували, що дало продукт як кремову тверду речовину, яка містить згідно з аналізом ^1H ЯМР, приблизно, 13 % діетилетеру за масою. Корегований вихід: 31,0 г, 61,4 ммол, 76 %. Цей матеріал застосовували в наступному етапі. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,19 (br d, $J=8,8$ Гц, 1H), 7,99 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,58 (br AB кuartет, $J_{AB}=8,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=28,5$ Гц, 4H), 7,17 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,34 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,00 (dd, $J=7,4$, 6,6 Гц, 1H), 4,34-4,41 (m, 1H), 4,28-4,33 (m, 2H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,96-4,03

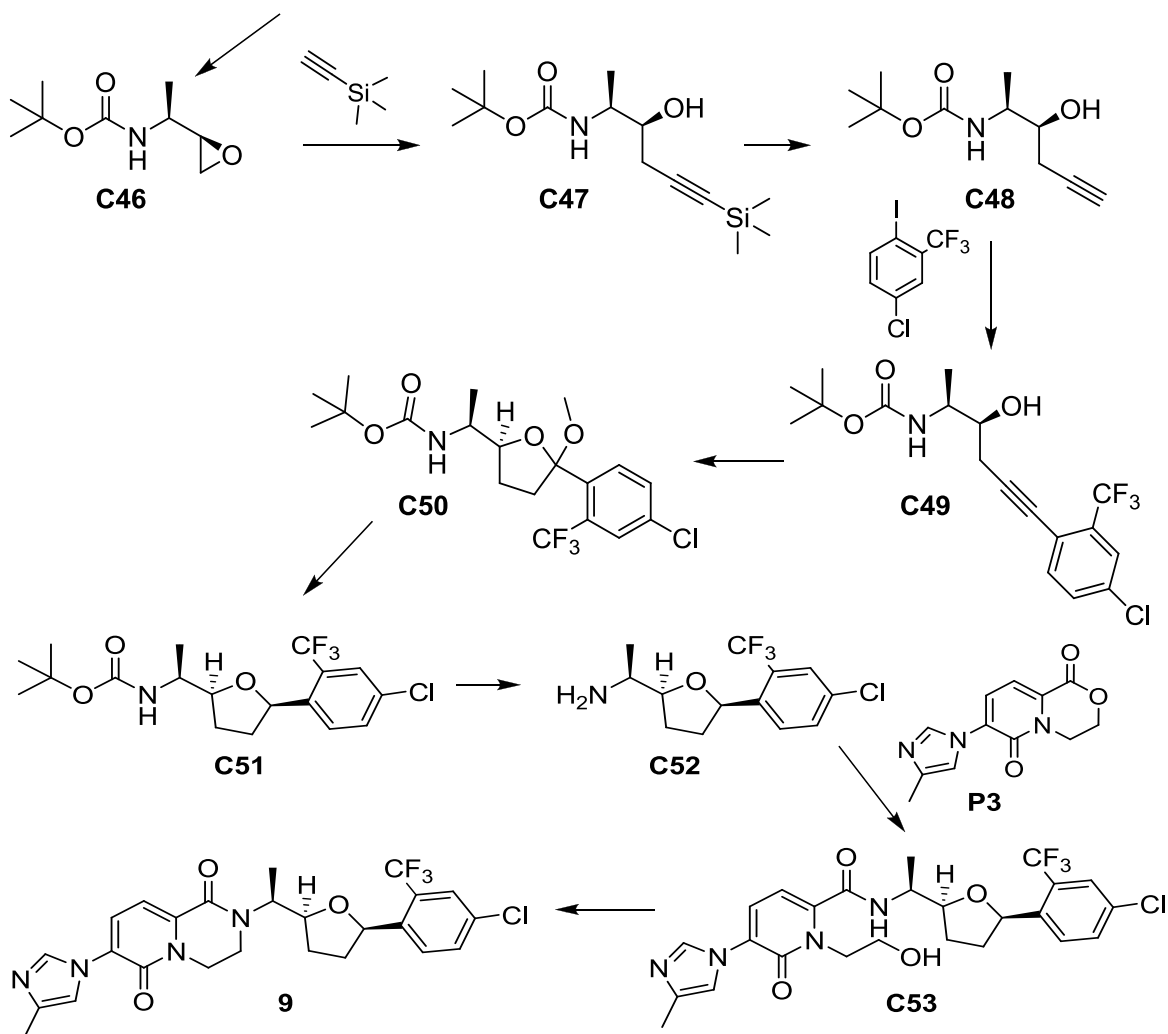
(m, 1H), 3,71-3,78 (m, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,15-2,23 (m, 1H), 2,12 (d, J=1,0 Гц, 3H), 1,80-1,95 (m, 2H), 1,35 (d, J=6,6 Гц, 3H).

Етап 6. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (8).

Сполуку C42 (із попереднього етапу; корегована маса: 30,9 г, 61,2 ммол) та триетиламін (16 мл, 110 ммол) комбінували в тетрагідрофурані (1 л) та охолоджували в льодяній дані. Додавали краплями метансульфоніл хлорид (98 %, 8,5 мл, 110 ммол) протягом 3 - 5 хвилин, після чого охолоджувальну баню видаляли. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 40 хвилин, потім охолоджували знов у льодяній дані, обробляли 1,3,4,6,7,8-гексагідро-2H-піримідо[1,2-a]піримідином (97 %, 30,2 г, 210 ммол) та перемішували протягом 2,5 годин. Додавали до холодної реакційної суміші етилацетат (500 мл), яку потім промивали водою (2 × 500 мл). Водний шар екстрагували етилацетатом (500 мл), та комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (250 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (елюенти: етилацетат, потім – 5 % метанол в етилацетаті) дала фракції, які містять продукт; це концентрували до об'єму, приблизно, 500 мл, та отриману кашку перемішували під азотом протягом 18 годин. Після охолодження до 7 °C кашку фільтрували, що дало білу тверду речовину (22 г). Фільтрат концентрували під зниженим тиском та отримане тверде змішували з діетиловим етером (70 мл) та відокремлювали фільтрацією; цей матеріал рекристалізовували з етилацетату (60 мл), охолоджували на льоду, фільтрували та промивали охолодженим льодом етилацетатом, що дало кремового кольору тверду речовину (5,5 г). Дві партії комбінували та рекристалізували з етилацетату (330 мл), що дало продукт як білу тверду речовину. Вихід: 24,3 г, 49,9 ммол, 82 %. РХМС m/z 487,3 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,25 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,58 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,30 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 4,92 (dd, J=7,4, 6,8 Гц, 1H), 4,82-4,90 (m, 1H), 4,26-4,39 (m, 2H), 4,09-4,16 (m, 1H), 3,79 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,3, 7,3, 4,3 Гц, 1H), 3,67 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,3, 7,2, 4,3 Гц, 1H), 2,37-2,45 (m, 1H), 2,30 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,33 (d, J=7,0 Гц, 3H).

Приклад 9
2-[(1S)-1-((2S, 5R)-5-[4-Хлоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (9)





Етап 1. Синтез сполуки: трет-бутил [(2S)-4-хлоро-3-оксобутан-2-іл]карбамат (C43).

- 5 Розчин хлороцтової кислоти (23,2 г, 246 ммол) у тетрагідрофурани (100 мл) додавали протягом 35 хвилин до -78°C розчину літій діізопропіламіду в тетрагідрофурани (2,05 М, 240 мл, 492 ммол) при швидкості, при якій трималась внутрішня температура нижче -65°C . Через 30 хвилин реакційну суміш швидко переносили в обгорнуту (сухим льодом) лійку для додавання та додавали протягом 5 хвилин до розчину метил N-(трет-бутоксикарбоніл)-L-аланінату (10,0 г, 49,2 ммол) у тетрагідрофурани (120 мл). Протягом цієї реакції застосовували механічне перемішування. Суміш перемішували протягом 30 хвилин, протягом цього часу реакційну суміш нагрівали до 0°C . Це охолоджували до -78°C та обробляли протягом 10 хвилин розчином оцтової кислоти (41 мл, 720 ммол) у тетрагідрофурани (41 мл). На цій стадії склянку занурювали в льодяну баню та перемішування продовжували протягом 1,5 годин поки реакція нагрівалася до 5°C . Додавали воду (250 мл), а потім – діетилетер (400 мл); органічний шар промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату (150 мл) та насиченим водним розчином натрій хлориду (50 мл), сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як воскову світлу жовту тверду речовину. Вихід: 9,47 г, 42,7 ммол, 87 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 5,11 (br d, $J=6$ Гц, 1H), 4,48-4,58 (m, 1H), 4,28 (AB кuartет, $J_{AB}=15,9$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=8,3$ Гц, 2H), 1,44 (s, 9H), 1,38 (d, $J=7,1$ Гц, 3H).
- 10
- 15
- 20

Етап 2. Синтез сполуки: трет-бутил [(2S,3R)-4-хлоро-3-гідроксибутан-2-іл]карбамат (C44).

- Розчин C43 (16,0 г, 72,2 ммол) у діетилетері (100 мл) додавали до суміші літій три-трет-бутоксикальміній гідриду (97 %, 28,4 г, 108 ммол) у діетилетері (500 мл). Після 3 годин при кімнатній температурі реакційну суміш охолоджували до 0°C , гасили водною хлоридною кислотою (1 М, 150 мл) та екстрагували трет-бутил метил-етером. Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало густу олію, яку перемішували з метилциклогексаном (45 мл). Отримане тверде відокремлювали фільтрацією та промивали метилциклогексаном, що дало продукт (3,1 г). Фільтрат концентрували, змішували з пентаном (25 мл), нагрівали до дефлегмації, охолоджували з перемішуванням та затравлювали
- 25

твердим продуктом. Отриманий матеріал фільтрували та промивали пентаном, що дало продукт як тверду речовину (8,1 г). Загальний вихід: 11,2 г, 50,1 ммол, 69 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,76 (br s, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,65 (dd, половина зразку ABX, $J=11,3$, 3,9 Гц, 1H), 3,53 (dd, половина зразку ABX, $J=11,3$, 8,0 Гц, 1H), 2,95 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Альтернативний етап 2. Синтез сполуки: трет-бутил [(2S,3R)-4-хлоро-3-гідроксибутан-2-іл]карбамат (C44).

Буфер – 0,1 М калій фосфат, 2,0 mM у магній хлориді, отримували комбінацією калій дигідрофосфату (9,86 г, 72,4 ммол), калій гідрофосфату (22,2 г, 127 ммол) та магній хлорид гексагідрату (0,812 г, 4,0 ммол) у воді (2 л); pH отриманого розчину – 7,05. До цього фосфатного буферу (1,8 л) додавали нікотинамід аденін-динуклеотид фосфат, дивонатрієву сіль тригідрат (1,9 г, 2,4 ммол) та фермент кеторедуктазу (Codexis, KRED-P1-E05) (8 г), і суміш перемішували протягом 45 хвилин при 22 °C до розчинення кеторедуктази. Додавали розчин трет-бутил [(2S)-4-хлоро-3-оксобутан-2-іл]карбамату (C43) (50,0 г, 226 ммол) у 2-пропанолі (200 мл), та отриману суспензію перемішували протягом 46 годин при 30 °C під потоком азоту (10 мл/хвилину) з оббрикувача, який містить 2-пропанол та воду (1:1, 300 мл). На цій стадії до реакційної суміш додавали трет-бутил метил-етер (1 л), це вихрювали протягом 20 хвилин. Отриману емульсію фільтрували через діатомову землю (200 г) та осад на фільтрі розбивали та промивали трет-бутил метил-етером (3 × 400 мл). Комбіновані органічні шари фільтратів сушили над натрій сульфатом (625 г), фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало сирий продукт як червону олію (50 г). Цей матеріал змішували з етилацетатом (80 мл) та обробляли знебарвлюючим вугіллям (5 г) протягом 10 хвилин при м'якому нагріванні. Після фільтрації через Целіт розчин концентрували у вакуумі та змішували з теплими гексанами (40 мл) під перемішуванням. Через 18 годин отримане тверде збирали фільтрацією та промивали пентаном, що дало продукт як білий порошок (14,14 г). Маточну рідину концентрували під зниженим тиском до виходу олії (32 г), яку кристалізували тим самим шляхом, застосовуючи теплі гексани (30 мл) для отримання додаткового продукту як білого порошку (13,65 г). Загальний вихід: 27,79 г, 124 ммол, 55 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,77 (br s, 1H), 3,77-3,87 (m, 1H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,65 (dd, половина зразку ABX, $J=11,1$, 3,9 Гц, 1H), 3,53 (dd, половина зразку ABX, $J=11,3$, 8,0 Гц, 1H), 3,00 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,26 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 3. Синтез сполуки: (2R,3S)-3-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-хлоробутан-2-іл 4-нітробензоат (C45).

Розчин C44 (15 г, 67 ммол) у дихлорометані (400 мл) охолоджували до 0 °C та обробляли триетиламіном (11,7 мл, 83,9 ммол) та 4-(диметиламіно)піридином (99 %, 827 мг, 6,70 ммол). Потім додавали розчин 4-нітробензоїл хлориду (15,6 г, 84,1 ммол) у дихлорометані (100 мл), та реакційній суміші дозволяли повільно нагріватися до кімнатної температури протягом 18 годин. Додавали дихлорометан (500 мл) та розчин промивали водною хлоридною кислотою (1 М, 250 мл), сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 0 % – 3 % етилацетат у дихлорометані) дало продукт як бліду жовту тверду речовину. Вихід: 23 г, 62 ммол, 92 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,24-8,34 (m, 4H), 5,28-5,33 (m, 1H), 4,55 (br d, $J=9$ Гц, 1H), 4,19-4,30 (br m, 1H), 3,71-3,87 (m, 2H), 1,38 (br s, 9H), 1,25 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Етап 4. Синтез сполуки: трет-бутил {(1S)-1-[(2R)-оксиран-2-іл]етил}карбамат (C46).

Водний розчин калій гідроксиду (23,9 г, чистота – 85 %, 362 ммол, у 160 мл води) додавали краплями до 0 °C розчину C45 (27 г, 72 ммол) в етанолі (1 л), та реакційну суміш перемішували протягом 1 години при 0 °C. Потім її розбавляли водою (1 л) та екстрагували трет-бутил метил-етером (2 × 500 мл). Комбіновані органічні шари промивали водним розчином натрій гідроксиду (1 М, 2 × 250 мл), сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (градієнт: 5 % – 30 % етилацетат у гептані) надала продукт як безбарвну олію. Вихід: 11,9 г, 63,6 ммол, 88 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,41 (br s, 1H), 3,93-4,06 (br m, 1H), 2,99 (ddd, $J=3,9$, 2,5, 2,5 Гц, 1H), 2,74 (dd, $J=4,7$, 4,0 Гц, 1H), 2,61 (br dd, $J=4,7$, 2,7 Гц, 1H), 1,44 (s, 9H), 1,27 (d, $J=6,9$ Гц, 3H).

Етап 5. Синтез сполуки: трет-бутил [(2S,3S)-3-гідроксил-6-(триметилсиліл)гекс-5-іл-2-іл]карбамат (C47).

н-Бутиллітій (2,5 М розчин у гексанах, 39,7 мл, 99 ммол) додавали краплями до –20 °C розчину етиніл(триметил)силану (15 мл, 110 ммол) у толуолі (100 мл) зі швидкістю, при якій температура реакції втримувалась нижче –15 °C. Реакційну суміш при цій температурі перемішували протягом 15 хвилин. Додавали диметилалюміній хлорид (97 %, 1,0 М розчин у гексанах, 96 мл, 96 ммол) та реакційну склянку занурювали в льодяну баню на період 1 годину, потім нагрівали до кімнатної температури протягом 30 хвилин. Після охолодження реакційної

суміші до 0 °C додавали розчин C46 (6,2 г, 33 ммол) у толуолі (50 мл), та перемішування продовжували при 0 °C протягом 1 години, у цей час реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури протягом 1 години та потім охолоджували до 0 °C. Додавали суміш насиченої водної лимонної кислоти (100 мл) та води (100 мл) та льодяну баню видаляли. Додавали трет-бутил метил-етер (500 мл), та суміш перемішували протягом 15 хвилин; органічний шар потім промивали водою (100 мл), сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як густу олію. Вихід: 7,2 г, 25 ммол, 76 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,79 (br s, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 2,48 (dd, половина зразку ABX, J=16,9, 7,4 Гц, 1H), 2,43 (dd, половина зразку ABX, J=16,9, 5,3 Гц, 1H), 2,36 (br s, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,24 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,17 (s, 9H).

Етап 6. Синтез сполуки: трет-бутил [(2S, 3S)-3-гідроксигекс-5-іл-2-іл]карбамат (C48).

Калій карбонат (6,97 г, 50,4 ммол) додавали до розчину C47 (7,2 г, 25 ммол) у метанолі (50 мл). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин реакційну суміш розподіляли між водою (50 мл) та трет-бутил метил-етером (400 мл). Водний шар екстрагували трет-бутил метил-етером (100 мл); комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як густу олію. Вихід: 5,0 г, 23 ммол, 92 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,76 (br s, 1H), 3,67-3,80 (m, 2H), 2,74 (br s, 1H), 2,41-2,44 (m, 2H), 2,06 (dd, J=2,7, 2,6 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,23 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Етап 7. Синтез сполуки: трет-бутил {(2S,3S)-6-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)фені]-3-гідроксигекс-5-іл-2-іл}карбамат (C49).

Сполуку C48 піддавали реакції з 4-хлоро-1-іодо-2-(трифлуорометил)бензолом, застосовуючи звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки: C39 у прикладі 8, за винятком того, що трет-бутил метил-етер застосовували замість діетилетеру та не робили рекристалізацію. Продукт отримували як густу олію. Вихід: 19,2 г, 49,0 ммол, 100 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (br d, J=2,0 Гц, 1H), 7,44-7,52 (m, 2H), 4,80 (br s, 1H), 3,73-3,84 (m, 2H), 2,63-2,75 (m, 2H), 1,45 (s, 9H), 1,27 (br d, J=6,6 Гц, 3H).

Етап 8. Синтез сполуки: трет-бутил [(1S)-1-((2S)-5-[4-хлоро-2-(трифлуоро метил)феніл]-5-метокситетрагідрофуран-2-іл)етил]карбамат (C50).

п-Толуолсульфонову кислоту, моногідрат (96 %, 1,55 г, 7,82 ммол) та ді-μ-хлородихлоробіс(етилен)диплатину(II) (97 %, 545 мг, 0,900 ммол) додавали до розчину C49 (33 г, 84 ммол) та триметил ортоформіату (40 мл, 360 ммол) у метанолі (400 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Уводили додаткову ді-μ-хлородихлоробіс(етилен)диплатину(II) (97 %, 500 мг, 0,82 ммол) та перемішування продовжували протягом 3 годин. Реакційну суміш заливали в насичений водний розчин натрій гідрогенкарбонату (400 мл) та екстрагували трет-бутил метил-етером; комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як густу олію, яку брали безпосередньо до наступної реакції.

Етап 9. Синтез сполуки: трет-бутил [(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуоро метил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]карбамат (C51).

Сполуку C50 із попереднього етапу перетворювали до продукту, застосовуючи загальний спосіб синтезу сполуки: C26 у прикладі 6. У цьому випадку погашену реакцію екстрагували дихлорометаном; комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (градієнт: 0 % – 10 % етилацетат у гептані) дала тверду речовину (41,8 г), яку розчиняли в метанолі (50 мл) та обробляли водою (~7 мл) до помутніння розчину. Після перемішування протягом 2 годин, суміш фільтрували та відокремлене тверде промивали 3:7 сумішшю метанолу та води, що дало продукт як тверду речовину (6,9 г). Фільтрат концентрували до створення осаду; його відокремлювали фільтрацією, що дало 15 г твердого, яке обробляли таким же чином, що дало додатковий продукт як тверду речовину (9,5 г). Загальний вихід за 2 етапи: 16,4 г, 41,6 ммол, 50 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,77 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,61 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 7,53 (br dd, J=8,6, 2,2 Гц, 1H), 5,13 (br dd, J=8, 7 Гц, 1H), 4,67 (br s, 1H), 3,84-3,94 (m, 2H), 2,32-2,42 (m, 1H), 2,01-2,11 (m, 1H), 1,78-1,89 (m, 1H), 1,58-1,68 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,26 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Етап 10. Синтез сполуки: (1S)-1-((2S, 5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етанамін (C52).

Трифлуорооцтову кислоту (25 мл, 340 ммол) додавали до розчину C51 (16,4 г, 41,6 ммол) у дихлорометані (250 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин, потім заливали у водний розчин натрій гідроксиду (1 M, 350 мл). Додавали додатковий дихлорометан (500 мл), та водний шар екстрагували дихлорометаном (2 × 200 мл). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як коричневу олію. Вихід: 12 г, 41 ммол, 98 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,73 (br

d, J=8,4 Гц, 1H), 7,60 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 7,50-7,54 (m, 1H), 5,17-5,23 (m, 1H), 3,67-3,74 (m, 1H), 3,01-3,09 (m, 1H), 2,35-2,46 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 1,59-1,74 (m, 2H), 1,14 (d, J=6,5 Гц, 3H).

Етап 11. Синтез сполуки: N-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-1-(2-гідроксиетил)-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід (C53).

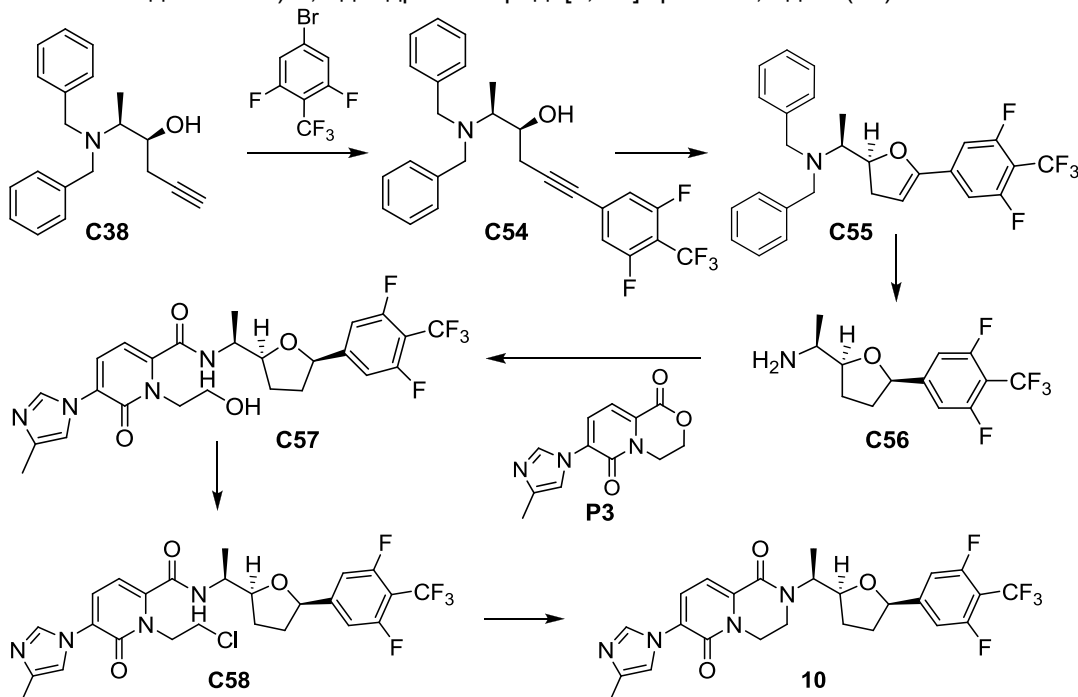
Сполуку C52 перетворювали до продукту, застосовуючи загальний спосіб, застосований для синтезу сполуки: C42 у прикладі 8, за винятком того, що C53 не перемішували з діетилетером. Продукт отримували як не зовсім білу тверду речовину. Вихід: 21 г, 39 ммол, 95 %. РХМС m/z 539,3 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,12 (br d, J=9 Гц, 1H), 8,00-8,02 (m, 1H), 7,89 (br d, J=8,5 Гц, 1H), 7,62 (d, J=2,2 Гц, 1H), 7,56 (br dd, J=8,5, 2 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,00-7,02 (m, 1H), 6,39 (d, J=7,6 Гц, 1H), 5,22 (br dd, J=8, 7 Гц, 1H), 4,36-4,46 (m, 1H), 4,27-4,31 (m, 2H), 3,93-4,07 (m, 2H), 3,72-3,78 (m, 1H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 2,14 (d, J=0,9 Гц, 3H), 1,7-1,9 (m, 2H), 1,36 (d, J=6,7 Гц, 3H).

Етап 12. Синтез сполуки: 2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон (9).

Сполуку C53 перетворювали до продукту, застосовуючи звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки: 8 у прикладі 8, за винятком очищення. У цьому випадку після силікагелевої хроматографії (градієнт: 0 % – 5 % метанол у дихлорометані), матеріал із хроматографії рекристалізовували з етилацетату, що дало продукт. Фільтрат із рекристалізації концентрували, розтирали до порошку з діетилетером та рекристалізували з етилацетату, що дало додатковий продукт. Ці дві партії комбінували (25 г), суспендували в трет-бутил метил-етері (50 мл) та нагрівали до 50 °C протягом 15 хвилин. Охолодження та відокремлення фільтрацією дало продукт як не зовсім білу тверду речовину. Вихід: 24,7 г, 47,4 ммол, 72 %. РХМС m/z 521,3 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,30 (br s, 1H), 7,70 (br d, J=8,4 Гц, 1H), 7,57 (br d, J=2,2 Гц, 1H), 7,52 (dd, J=8,3, 2,1 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,14 (m, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 4,93 (dq, J=9,4, 6,8 Гц, 1H), 4,43 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,1, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 4,26 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,1, 8,0, 4,1 Гц, 1H), 4,06 (ddd, J=9,3, 7,1, 6,6 Гц, 1H), 3,74 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,4, 8,0, 4,0 Гц, 1H), 3,66 (ddd, половина зразку ABX, J=13,4, 7,1, 4,1 Гц, 1H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,31 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,70-1,88 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H).

Приклад 10

2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[3,5-Дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон (10)



Етап 1. Синтез сполуки: (2S,3S)-2-(добензиламіно)-6-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]гекс-5-іл-3-ол (C54).

Сполуку С38 перетворювали до продукту після реакції із 5-бромо-1,3-дифлуоро-2-(трифлуорометил)бензолом, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу сполуки: С49 у прикладі 9. Продукт отримували як тверду речовину. Вихід: 3,10 г, 6,55 ммол, 96 %. РХМС m/z 474,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,22-7,35 (m, 10H), 6,74 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,56 (s, 1H), 3,86 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 3,68-3,76 (m, 1H), 3,34 (d, $J=13,3$ Гц, 2H), 2,85-2,96 (m, 1H), 2,79 (dd, $J=17,4$, 3,7 Гц, 1H), 2,47 (dd, $J=17,4$, 4,3 Гц, 1H), 1,11 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Етап 2. Синтез сполуки: (1S)-N,N-дибензил-1-((2S)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]-2,3-дигідрофуран-2-іл)етанамін (С55).

Сполуку С54 перетворювали до продукту, застосовуючи звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки: С40 у прикладі 8. У цьому випадку реакцію гасили насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату краще ніж водним розчином натрій гідроксиду. Продукт відокремлювали як густу олію. Вихід: 1,96 г, 4,14 ммол, 78 %. РХМС m/z 474,2 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,38 (br d, половина квартету АВ, $J=7,4$ Гц, 4H), 7,25-7,30 (m, 4H), 7,15-7,23 (m, 4H), 5,50-5,53 (m, 1H), 4,78 (ddd, $J=9,8$, 9,8, 7,0 Гц, 1H), 3,91 (d, $J=14,0$ Гц, 2H), 3,58 (d, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,92-3,01 (m, 1H), 2,68-2,83 (m, 2H), 1,19 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Етап 3. Синтез сполуки: (1S)-1-((2S,5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етанамін (С56).

Продукт отримували із С55 згідно із загальною процедурою синтезу сполуки: С41 у прикладі 8, за винятком того, що трет-бутил метил-етер застосовували в обробці краще ніж етилацетат. Продукт отримували як олію. Вихід: 629 мг, 2,10 ммол, 90 %. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,00 (d, $J=10,2$ Гц, 2H), 4,91 (dd, $J=7,2$, 6,8 Гц, 1H), 3,70-3,77 (m, 1H), 2,93-3,01 (m, 1H), 2,34-2,44 (m, 1H), 1,99-2,09 (m, 1H), 1,73-1,87 (m, 3H), 1,61-1,71 (m, 1H), 1,11 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

Етап 4. Синтез сполуки: N-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-1-(2-гідроксиетил)-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід (С57).

У перетворенні С56 до продукту застосовано звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки: С42 у прикладі 8. У цьому випадку охолоджену реакційну суміш гасили водним розчином натрій гідроксиду (1 М, 25 мл), потім екстрагували три рази етилацетатом. Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Осад розтирали до порошку із трет-бутил метил-етером, що дало продукт як білу тверду речовину. Вихід: 730 мг, 1,35 ммол, 65 %. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,61 (br d, $J=9$ Гц, 1H), 7,96 (br s, 1H), 7,17 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,11 (br d, $J=10,3$ Гц, 2H), 6,98-7,00 (m, 1H), 6,41 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,95 (dd, $J=7,2$, 6,6 Гц, 1H), 4,30-4,46 (m, 3H), 4,07-4,18 (m, 2H), 3,94-4,02 (m, 1H), 2,41-2,50 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,08 (br s, 3H), 1,74-1,93 (m, 2H), 1,35 (d, $J=6,6$ Гц, 3H).

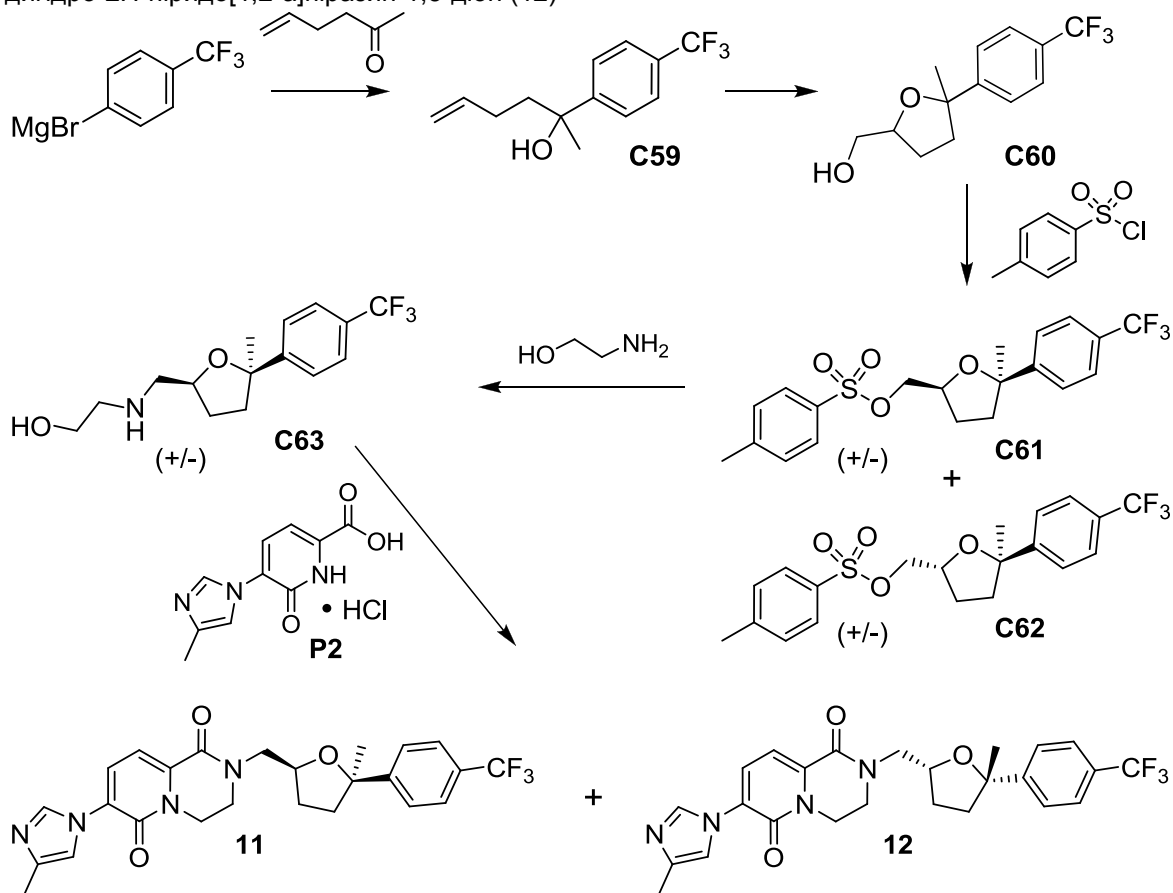
Етап 5. Синтез сполуки: 1-(2-хлороетил)-N-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід (С58).

Тіонілхлорид (1,0 мл, 14 ммол) додавали до 0 °С суміші С57 (1,00 г, 1,85 ммол) у дихлорометані (20 мл). Льодяну баню видаляли, та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, потім охолоджували до 0 °С та гасили насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату. Водний шар екстрагували етилацетатом та комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як в'язку жовту піну, яку брали безпосередньо до етапу. Вихід: 1,00 г, 1,79 ммол, 97 %. РХМС m/z 559,1 $[M+H]^+$.

Етап 6. Синтез сполуки: 2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (10).

Літій біс(триметилсиліл)амід (1 М розчин у ТГФ, 2,24 мл, 2,24 ммол) додавали краплями до 0 °С розчину С58 (із попереднього етапу, 1,00 г, 1,79 ммол) у тетрагідрофурані (20 мл), та реакційну суміш перемішували при 0 °С протягом 15 хвилин. Льодяну баню видаляли та перемішування продовжували протягом 1 години. Після охолодження до 0 °С реакцію гасили насиченим водним розчином амоній хлориду та екстрагували етилацетатом. Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (градієнт: 0 % – 20 % метанол в етилацетаті) дала білу жовту піну (709 мг), яку рекристалізовували з трет-бутил метил-етеру, що дало продукт як білу тверду речовину. Вихід (дві порції): 404 мг, 0,773 ммол, 43 %. РХМС m/z 523,3 $[M+H]^+$. 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 8,30 (br s, 1H), 7,49 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,34 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 6,98 (br d, $J=10,3$ Гц, 2H), 4,81-4,89 (m, 2H), 4,51 (ddd, $J=14,2$, 6,2, 4,1 Гц, 1H), 4,21 (ddd, $J=14,2$, 8,2, 4,1 Гц, 1H), 4,07-4,14 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,17-2,26 (m, 1H), 1,76-1,92 (m, 2H), 1,31 (d, $J=6,8$ Гц, 3H).

Приклади 11 та 12
 7-(4-Метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-((2S, 5R)-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон (11) та 7-(4-Метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-((2R, 5S)-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон (12)



Етап 1. Синтез сполуки: 2-[4-(трифлуорометил)феніл]гекс-5-ен-2-ол (C59).

Розчин гекс-5-ен-2-ону (1,00 г, 10,2 ммол) у тетрагідрофурані (3 мл) додавали до [4-(трифлуорометил)феніл]магній броміду (0,26 М розчин у тетрагідрофурані, 50 мл, 13 ммол) при 0 °С. Після 15 хвилин при 0 °С реакційну суміш нагрівали при 70 °С протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом та промивали насиченим водним розчином амоній хлориду, водою та насиченим водним розчином натрій хлориду. Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 10 % – 30 % етилацетат у гептані) дало продукт як темну золоту олію. Вихід: 1,86 г, 7,61 ммол, 75 %. ¹Н ЯМР сирого продукту (400 МГц, CDCl₃), характерні піки: δ 7,59 (br AB кuartет, J_{AB}=8 Гц, Δν_{AB}=19 Гц, 4H), 5,74-5,85 (m, 1H), 4,93-5,01 (m, 2H), 1,59 (s, 3H).

Етап 2. Синтез сполуки: {5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол (C60).

3-Хлоропероксибензойну кислоту (70 %, 3,73 г, 15,1 ммол) додавали до розчину C59 (1,85 г, 7,57 ммол) у дихлорометані (50 мл). Після 3 годин реакційну суміш промивали 10 % водним розчином натрій сульфату, насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату та водою. Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. За ¹Н ЯМР цей сирий продукт містив незначну кількість проміжної сполуки епоксиду [характерні піки епоксиду – при 400 МГц, у CDCl₃: 2,87-2,92 (m, 1H), 2,75 (dd, J=4,7, 4,1 Гц, 1H), 2,45 (dd, J=4,9, 2,7 Гц, 1H)]. Сирий продукт розчиняли в дихлорометані (30 мл), обробляли п-толуолсульфоноювою кислотою моногідратом (142 мг, 0,746 ммол) та дозволяли перемішувати при кімнатній температурі протягом 18 годин. Потім реакційну суміш промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату та водою, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 20 % – 40 % етилацетат у гептані) дало продукт як жовту олію, яка за аналізом ¹Н

ЯМР містила, приблизно, 1:1 суміш діастереоізомерів. Вихід: 1,65 г, 6,34 ммол, 84 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), характерні піки: δ 7,49-7,61 (m, 4H), [4,29-4,37 (m) та 4,13-4,20 (m), повний 1H], [3,78 (br dd, $J=11,6$, 2,4 Гц) та 3,71 (br dd, $J=11,4$, 2,8 Гц), повний 1H], 3,54-3,64 (m, 1H), 2,03-2,28 (m, 3H), 1,55 та 1,53 (2 s, повний 3H).

5 Етап 3. Синтез сполуки: {цис-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро фуран-2-іл}метил 4-метилбензолсульфонат (С61).

4-Метилбензолсульфоніл хлорид (98 %, 1,60 г, 8,22 ммол) додавали до розчину С60 (1,65 г, 6,34 ммол) та триетиламіну (1,32 мл, 9,47 ммол) у дихлорометані (25 мл) при 0 °С, та реакційній суміш дозволяли повільно нагріватися до кімнатної температури при плавленні льоду в бані.

10 Після 18 годин розчин промивали насиченим водним розчином натрій гідрогенкарбонату та водою. Органічний шар концентрували у вакуумі та очищували силікагелевою хроматографією (градієнт: 10 % – 40 % етилацетат у гептані). Продукт, який був більш полярним ізомером, отримували як білу тверду речовину. Вихід: 830 мг, 2,00 ммол, 32 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,79 (br d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,44 (br AB кuartет, $J_{AB}=8,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=31,0$ Гц, 4H), 7,34 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 4,37-4,44 (m, 1H), 4,05 (dd, половина зразку ABX, $J=10,1$, 4,4 Гц, 1H), 4,00 (dd, половина зразку ABX, $J=10,1$, 5,8 Гц, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,08-2,22 (m, 3H), 1,62-1,71 (m, 1H), 1,48 (s, 3H). Також отримували менш полярний ізомер {транс-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил 4-метилбензолсульфонат (С62), як густу безбарвну смолу (878 мг). ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,84 (br d, $J=8,4$ Гц, 2H), 7,56 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,44 (br d, $J=8,5$ Гц, 2H), 7,35-7,39 (m, 2H), 4,19-4,26 (m, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 2,46 (s, 3H), 2,16-2,24 (m, 1H), 2,04-2,12 (m, 1H), 1,82-1,89 (m, 2H), 1,47 (s, 3H). Указані відносні стереохімії С61 та С62 визначали дослідженнями, базованими на NOE.

Етап 4. Синтез сполуки: 2-[(цис-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил]аміно]етанол (С63).

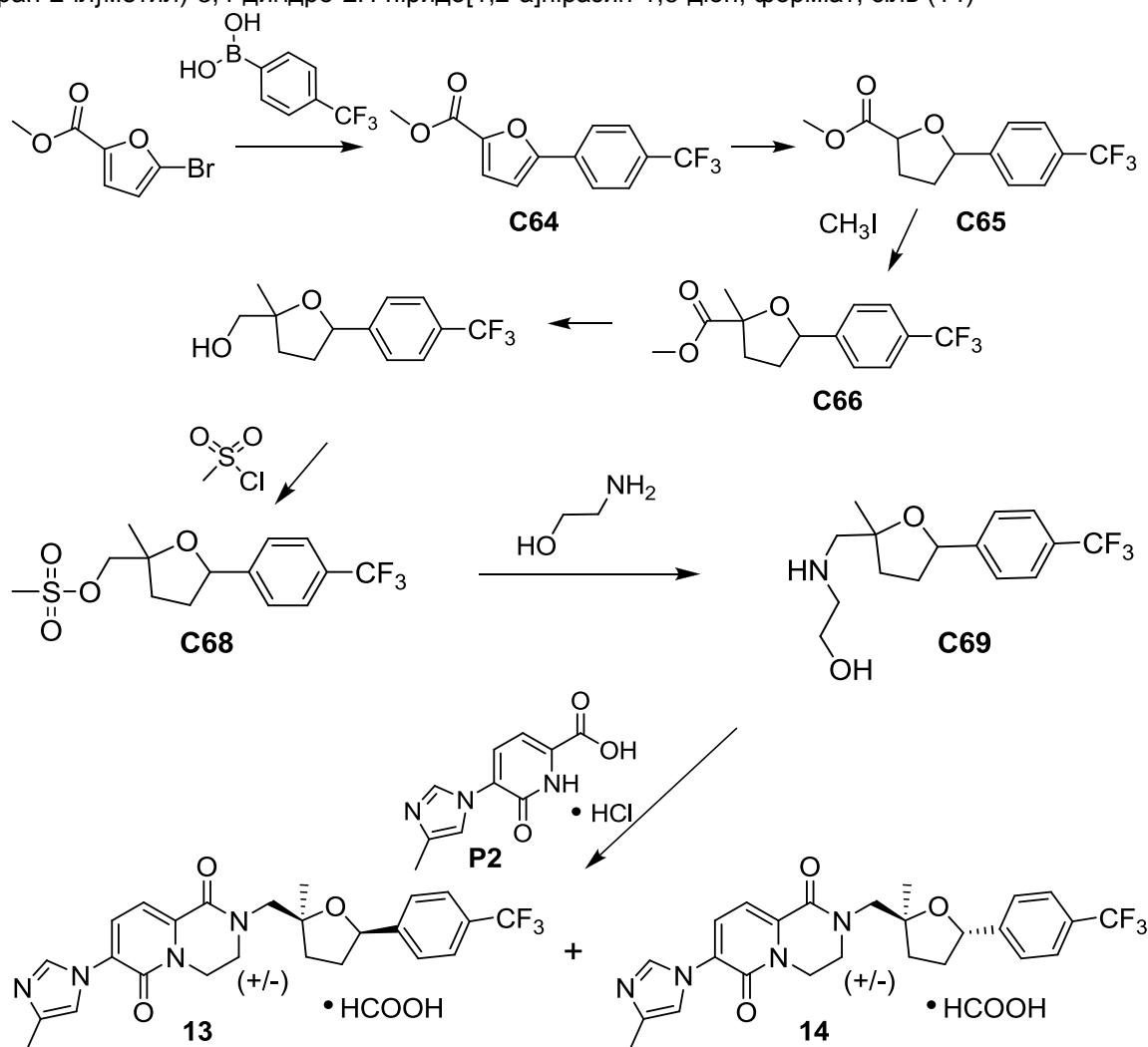
25 Суміш 2-аміноетанолу (856 мг, 14,0 ммол) та С61 (830 мг, 2,00 ммол) в ацетонітрилі (10 мл) нагрівали при 90 °С протягом 18 годин, потім охолоджували до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом і промивали водою та насиченим водним розчином натрій хлориду. Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як світло жовту олію. Вихід: 559 мг, 1,84 ммол, 92 %. РХМС m/z 304,1 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56 (br AB кuartет, $J_{AB}=8,4$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=15,9$ Гц, 4H), 4,29-4,37 (m, 1H), 3,65 (t, $J=5,3$ Гц, 2H), 2,79-2,91 (m, 2H), 2,74 (d, $J=5,9$ Гц, 2H), 2,06-2,25 (m, 3H), 1,54-1,64 (m, 1H), 1,52 (s, 3H).

30 Етап 5. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон (11) та 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2R,5S)-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон (12).

Сполуку С63 перетворювали до продуктів, застосовуючи звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки 6 у прикладі 6. У цьому випадку силікагелеву хроматографію робили, застосовуючи градієнт 0 % – 20 % метанолу в етилацетаті. Рацемічний продукт розподіляли на його енантіомери через надкритичну хроматографію (колонка: Chiralcel OJ-H, 5 мкм; елюент: 4:1 карбон діоксид / метанол, який містить 0,2 % ізопропіламіну). Пік речовини першого елюювання, що відповідав речовині прикладу 11, отримали як тверду речовину. Вихід: 47 мг, 97 мкмол, 5 %. РХМС m/z 487,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,23 (d, $J=1,4$ Гц, 1H), 7,57 (br AB кuartет, $J_{AB}=8,2$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=36,4$ Гц, 4H), 7,46 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7,6$ Гц, 1H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,14-7,15 (m, 1H), 4,39-4,51 (m, 2H), 4,28 (ddd, половина зразку ABXY, $J=14,3$, 8,0, 4,1 Гц, 1H), 4,10 (dd, $J=13,9$, 3,1 Гц, 1H), 4,01 (ddd, $J=13,5$, 8,0, 4,1 Гц, 1H), 3,80 (ddd, $J=13,5$, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 3,34 (dd, $J=14,0$, 8,1 Гц, 1H), 2,30 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,17-2,25 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 3H). Пік речовини другого елюювання, що відповідав речовині прикладу 12, отримали як тверду речовину. Вихід: 39 мг, 80 мкмол, 4 %. РХМС m/z 487,2 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,22 (d, $J=1,2$ Гц, 1H), 7,59-7,63 (m, 2H), 7,50-7,54 (m, 2H), 7,46 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 7,28 (d, $J=7$ Гц, 1H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,13-7,15 (m, 1H), 4,39-4,50 (m, 2H), 4,28 (ddd, половина зразку ABXY, $J=14,2$, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 4,10 (dd, $J=13,9$, 3,1 Гц, 1H), 4,01 (ddd, $J=13,5$, 7,9, 4,0 Гц, 1H), 3,80 (ddd, $J=13,5$, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 3,33 (dd, $J=14,0$, 8,1 Гц, 1H), 2,29 (d, $J=1,0$ Гц, 3H), 2,17-2,25 (m, 3H), 1,63-1,73 (m, 1H), 1,50 (s, 3H). Абсолютні стереохімії цих сполук визначали на базі різниці їх величин KI_{50} (дивись таблицю 1); сполуки з конфігурацією (2S,5R) навколо кільця тетрагідрофурану звичайно є більш сильними ніж їх (2R, 5S) енантіомери.

Приклади 13 та 14

7-(4-Метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-({цис-2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (13) та 7-(4-Метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-({транс-2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (14)



Етап 1. Синтез сполуки: метил 5-[4-(трифлуорометил)феніл]фуран-2-карбосилат (C64).

Метил 5-бромфуран-2-карбосилат (497 мг, 2,42 ммол) та 4-(трифлуорометил) феніл]борну кислоту (472 мг, 2,48 ммол) комбінували в 1,4-діоксані (5 мл). Додавали насичений водний розчин натрій гідрокарбонату (5,0 мл), а потім - тетракіс(три фенілфосфін)паладій(0) (140 мг, 0,121 ммол), та реакційну суміш нагрівали в мікрохвильовому реакторі при 150 °C протягом 20 хвилин. Після розбавлення дихлорометаном (20 мл) та водою (20 мл) шари відокремлювали, та водний шар екстрагували дихлорометаном (10 мл). Комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 0 % - 50 % етилацетат у гептані) дало продукт як білду не зовсім білу тверду речовину. Вихід: 298 мг, 1,10 ммол, 45 %. PXMC m/z 271,0 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 7,90 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 7,68 (br d, J=8,4 Гц, 2H), 7,28 (d, J=3,7 Гц, 1H), 6,86 (d, J=3,7 Гц, 1H), 3,94 (s, 3H).

Етап 2. Синтез сполуки: метил 5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-карбосилат (C65).

Паладій гідроксид на вугіллі (~50 % вода, 10 мас% паладій, 650 мг, 0,46 ммол) додавали до розчину C64 (6,5 г, 32 ммол) в етанолі (170 мл), та реакційну суміш гідрогенізували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Каталізатор видаляли після фільтрації; фільтрат концентрували у вакуумі та очищували через надкритичну хроматографію (колонка: Chiralpak AD-H, 5 мкм; елюент: 9:1 карбон діоксид / метанол), що дало продукт як олію. Вихідний матеріал C64 також регенерували (2 г). Вихід: 3,0 г, 11 ммол, 34 % (44 % базовано на регенованому вихідному матеріалі). ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,63 (br AB кuartет, J_{AB}=8,5 Гц, Δν_{AB}=15 Гц,

4H), 5,09 (dd, J=8,9, 5,8 Гц, 1H), 4,65-4,69 (m, 1H), 3,81 (s, 3H), 2,33-2,45 (m, 2H), 2,18-2,27 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H).

Етап 3. Синтез сполуки: метил 2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл] тетрагідрофуран-2-карбосилат (С66).

5 Розчин при -100°C калій біс(триметилсиліл)аміду (1 М у тетрагідрофурані, 9,1 мл, 9,1 ммол) додавали до розчину С65 (1,25 г, 4,56 ммол) та йодометану (98 %, 2,90 мл, 45,6 ммол) у діетилетері (5 мл) при -100°C , та реакційній суміші дозволяли поступово нагріватися до кімнатної температури. Після завершення реакції додавали водний розчин лимонної кислоти (1 М, 5 мл). Водний шар екстрагували діетилетером (2 × 10 мл), та комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Силікагелева хроматографія (елюент: 4:1 гептан / етилацетат) надала продукт. За ^1H ЯМР цей матеріал виявлявся сумішшю, приблизно, 1:1, яка, як уважали, містить цис- та транс-ізомери продукту. Вихід: 560 мг, 1,94 ммол, 42 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ {7,60 (s) та [7,60 (br d, J=8 Гц) та 7,45-7,49 (m)], повний 4H}, [5,20 (dd, J=7,0, 7,0 Гц) та 5,14 (dd, J=9,4, 5,8 Гц), повний 1H], 3,80 та 3,79 (2 s, повний 3H), 2,34-2,58 (m, 2H), 1,82-2,07 (m, 2H), 1,65 та 1,60 (2 s, повний 3H).

Етап 4. Синтез сполуки: {2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол (С67).

20 Літій алюміній гідрид (2 М розчин у тетрагідрофурані, 0,26 мл, 0,52 ммол) додавали до розчину С66 (125 мг, 0,434 ммол) у діетилетері (2 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Після підкислювання водною хлоридною кислотою суміш екстрагували етилацетатом, та комбіновані органічні шари сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як олію, яку вважали ~1:1 сумішшю стереоізомерів. Вихід: 85 мг, 0,33 ммол, 76 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,43-7,49 (m, 2H), 4,97-5,08 (m, 1H), 3,51-3,63 (m, 2H), 2,32-2,44 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 1,76-1,95 (m, 2H), 1,34 та 1,33 (2 s, повний 3H).

Етап 5. Синтез сполуки: {2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил метансульфонат (С68).

30 Сполуку С67 перетворювали до продукту, застосовуючи звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки: С17 у прикладі 3. Продукт, відокремлений, приблизно, як 1:1 суміш стереоізомерів, застосовували без додаткового очищення. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), характерні піки: δ 7,60 (br d, J=8,6 Гц, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,04-5,10 (m, 1H), [4,21 (AB кватет, $J_{AB}=10,4$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=17,5$ Гц) та 4,19 (s), повний 2H], 3,08 та 3,03 (2 s, повний 3H), 1,44 та 1,41 (2 s, повний 3H).

35 Етап 6. Синтез сполуки: 2-[(2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл] тетрагідрофуран-2-іл)аміно]етанол (С69).

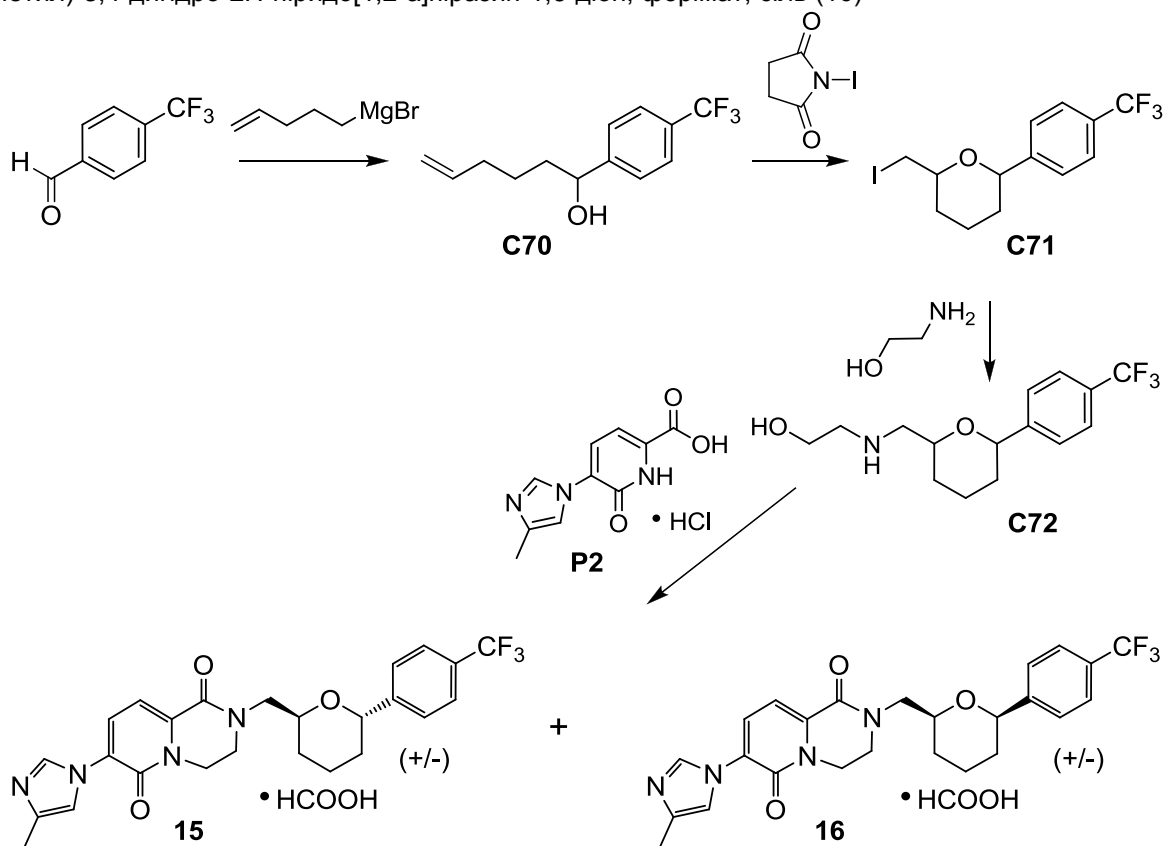
Продукт отримували із С68, застосовуючи звичайний спосіб, описаний для синтезу сполуки: С9 у прикладі 1. У цьому випадку продукт застосовували в наступному етапі без очищення ВЕРХ. Вихід: 295 мг, 0,973 ммол, 94 %.

40 Етап 7. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({цис-2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (13) та 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (14).

45 Сполука С69 реагувала з Р2 згідно зі способом, описаним для синтезу сполуки: 1 у прикладі 1. У цьому випадку сиру реакційну суміш легко концентрували у вакуумі та ізомери відокремлювали через ВЕРХ (колонка: Phenomenex Luna C-18(2), 5 мкм; мобільна фаза А: 0,1 % мурашина кислота у воді; мобільна фаза В: 0,1 % мурашина кислота в метанолі; градієнт: 5 % – 95 % В). Приклад 13 – перший елюйований ізомер, відокремлений як скло. Вихід: 38 мг, 71 мкмол, 7 %. РХМС m/z 487,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,39 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,62 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,51 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,43 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,14-7,18 (m, 1H), 5,07 (dd, J=7,6, 7,2 Гц, 1H), 4,20-4,35 (m, 2H), 4,11 (d, J=14,0 Гц, 1H), 3,97-4,05 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,50 (d, J=14,0 Гц, 1H), 2,44-2,53 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,04-2,13 (m, 1H), 1,92-2,01 (m, 1H), 1,80-1,91 (m, 1H), 1,36 (s, 3H). Другий елюйований ізомер – приклад 14, отриманий як скло. Вихід: 26 мг, 49 мкмол, 5 %. РХМС m/z 487,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,46 (s, 1H), 8,23 (br s, 1H), 7,61 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,55 (d J=7,6 Гц, 1H), 7,44 (br d, J=8 Гц, 2H), 7,32 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,16-7,20 (m, 1H), 5,02 (dd, J=9,4, 5,8 Гц, 1H), 4,28-4,43 (m, 2H), 4,03 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,7, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 3,94 (d, J=14,2 Гц, 1H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,62 (d, J=14,1 Гц, 1H), 2,35-2,44 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 1,85-2,10 (m, 3H), 1,38 (s, 3H). Указані стереохімії визначали на базі досліджень NOE, зроблених на обох ізомерах.

Приклади 15 та 16

7-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (15) та
 5 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({цис-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (16)



Етап 1. Синтез сполуки: 1-[4-(трифлуорометил)феніл]гекс-5-ен-1-ол (C70).

10 Суміш 5-бромопент-1-ену (6,0 г, 40 ммол) та магнію (1,44 г, 59,2 ммол) у тетрагідрофурани (40 мл) перемішували при 0 °C протягом 30 хвилин. Додавали краплями 4-(трифлуорометил)бензальдегід (4,6 г, 26 ммол), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин, потім гасили додаванням води (30 мл). Після екстракції етилацетатом (3 × 15 мл) комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином
 15 натрій хлориду (10 мл), сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі, що дало продукт як жовту олію. Це застосовували без додаткового очищення. Вихід: 2,6 г, 11 ммол, 42 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,58-7,64 (m, 2H), 7,44-7,50 (m, 2H), 5,72-5,84 (m, 1H), 4,93-5,04 (m, 2H), 4,73-4,79 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 2H), 1,64-1,85 (m, 2H), 1,47-1,60 (m, 1H), 1,34-1,47 (m, 1H).

20 Етап 2. Синтез сполуки: 2-(іодометил)-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран (C71).

До розчину C70 (2,3 г, 9,4 ммол) в ацетонітрилі (25 мл) додавали N-іодосукцинімід (95 %, 5,0 г, 21 ммол), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Після гасіння водою (15 мл) суміш екстрагували етилацетатом (3 × 15 мл), та комбіновані
 25 органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду (15 мл), сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 1 % – 10 % етилацетат у петролейному етері) дало продукт як жовту олію. За ¹H ЯМР, це містило, приблизно, 2:1 суміш ізомерів. Вихід: 1,8 г, 4,9 ммол, 52 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃), характерні піки: δ [7,51 (d, J=8,5 Гц) та 7,56-7,67 (m), повний 4H], [4,51 (br d, J=11 Гц) та 4,93 (br dd, J=5, 5 Гц), повний 1H], [3,48-3,57 (m) та 3,78-3,86 (m), повний 1H], 3,26-2,42 (m, 2H).

Етап 3. Синтез сполуки: 2-[(6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл}метил)аміно]етанол (C72).

35 Сполуку C71 перетворювали до продукту, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу сполуки: C29 у прикладі 6. Продукт отримували як жовту олію, яка за ¹H ЯМР – приблизно, 3:1

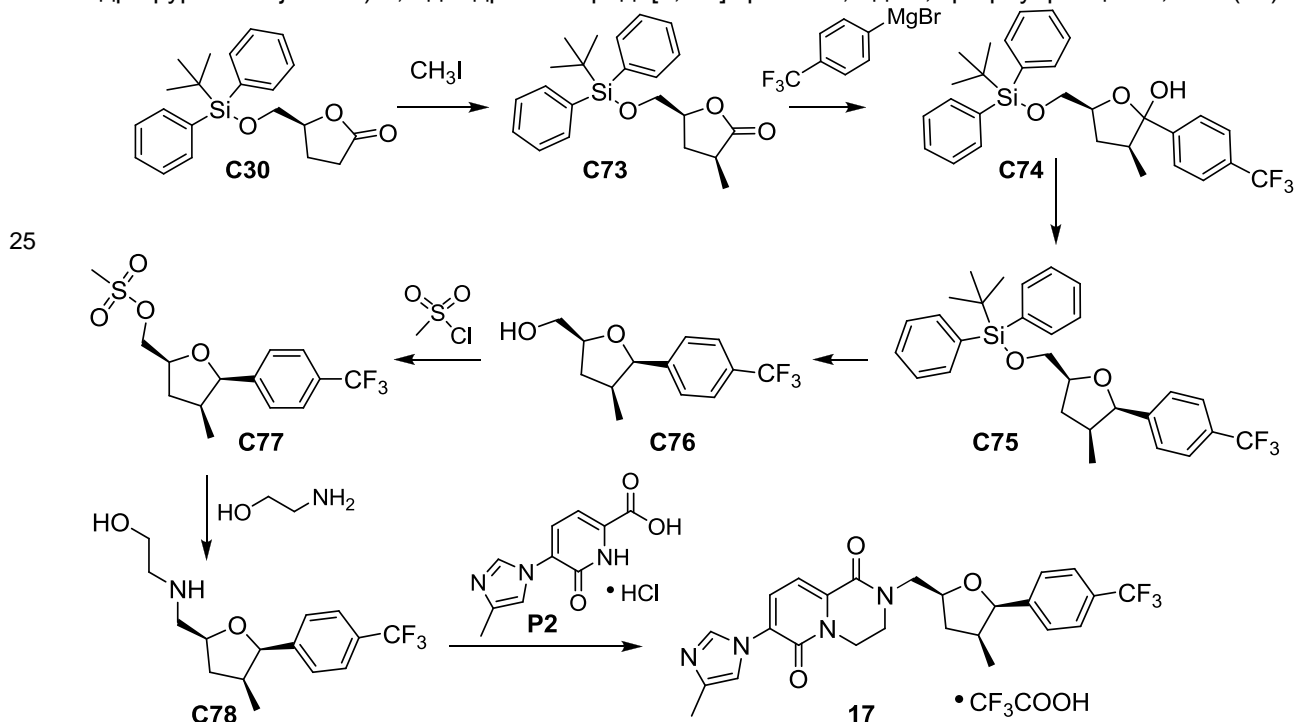
суміш ізомерів. Вихід: 1,1 г, 3,6 ммол, 73 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3), характерні піки: δ 7,41-7,66 (m, 4H), [4,43 (br d, $J=10,5$ Гц) та 4,88 (br dd, $J=5, 5$ Гц), повний ^1H].

Етап 4. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (15) та 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({цис-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль (16).

Сполука C72 реагувала з P2, згідно зі способом, описаним для синтезу сполуки: 1 у прикладі 1. У цьому випадку відокремлення стереоізомерів робили через реверсно-фазову ВЕРХ (колонка: Boston Analytics, Boston Symmetrix ODS-H, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,225 % мурашина кислота у воді; мобільна фаза В: 0,225 % мурашина кислота в ацетонітрилі; градієнт: 24 % – 44 % В). У прикладі 16 видалено колонку перед прикладом 15; в обох отримували речовини як білі тверді. Указану відносну стереохімію визначали на базі досліджень NOE. Приклад 15: Вихід, 4,7 мг, 8,8 мкмол, 1,3 %. РХМС m/z 487,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 8,57 (br s, 1H), 7,82 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 7,57 (br AB кватет, $J_{AB}=8$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=21$ Гц, 4H), 7,39-7,42 (m, 1H), 7,23 (d, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 4,30-4,36 (m, 2H), 4,17-4,27 (m, 2H), 3,83-3,88 (m, 2H), 3,48-3,57 (m, 1H), 2,28 (br s, 3H), 1,70-2,0 (m, 5H), 1,56-1,66 (m, 1H). Приклад 16: 32,8 мг, 61,6 мкмол, 9 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 9,05 (br s, 1H), 7,93 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,58 (br AB кватет, $J_{AB}=8,5$ Гц, $\Delta\nu_{AB}=31$ Гц, 4H), 7,58 (br s, 1H), 7,28 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 4,52 (br d, $J=10,5$ Гц, 1H), 4,30-4,38 (m, 1H), 4,21-4,29 (m, 1H), 3,85-3,98 (m, 4H), 3,62 (dd, $J=13,8, 8,3$ Гц, 1H), 2,36 (s, 3H), 1,97-2,05 (m, 1H), 1,72-1,93 (m, 3H), 1,34-1,52 (m, 2H).

Приклад 17

7-(4-Метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({(2S,4S,5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль (17)



Етап 1. Синтез сполуки: (3S,5S)-5-({трет-бутил(дифеніл)силіл}окси)метил)-3-метилдигідрофуран-2(3H)-он (C73).

Розчин C30 (1,02 г, 2,88 ммол) у тетрагідрофурані (15 мл) додавали краплями до -78°C розчину літій біс(триметилсиліл)аміду (1,0 М у гептан, 3,45 мл, 3,45 ммол) у тетрагідрофурані (12 мл); через 30 хвилин до холодного розчину додавали йодометан (0,215 мл, 3,45 ммол), це потім перемішували при -78°C протягом 30 хвилин, нагрівали до -50°C та перемішували при цій температурі протягом 3 годин. Після гасіння водним розчином амоній хлориду (50 % насичений, 20 мл) додавали діетилетер (20 мл), та водний шар екстрагували діетилетером (2 × 20 мл). Комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі. Отриману олію (1,27 г) розчиняли в тетрагідрофурані (15 мл) та додавали краплями до -78°C розчину літій біс(триметилсиліл)аміду (1,0 М у гептані, 5,0 мл, 5,0 ммол) у тетрагідрофурані (10 мл). Після перемішування реакційної суміші при -78°C протягом 1 години їй дозволяли коротко

нагріватися до -50°C , потім знов охолоджували до -78°C . Додавали насичений водний розчин натрій сульфату (10 мл), та суміш дозволяли повільно зігріватися. Додавали воду (10 мл) та діетилетер (20 мл), і водний шар екстрагували діетилетером (2×20 мл). Комбіновані органічні шари промивали насиченим водним розчином натрій хлориду, сушили над натрій сульфатом, фільтрували та концентрували під зниженим тиском. Очищення силікагелевою хроматографією (0 % – 50 % етилацетат у гептані) дало продукт як безбарвну олію, яка згодом тверднула. Указану стереохімію визначали згідно з роботою в S. F. Martin et al., J. Org. Chem. 2000, 65, 1305-1318. Вихід: 558 мг, 1,51 ммол, 52 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,66-7,70 (m, 4H), 7,38-7,48 (m, 6H), 4,44-4,51 (m, 1H), 3,87 (dd, половина зразку ABX, $J=11,3$, 3,7 Гц, 1H), 3,74 (dd, половина зразку ABX, $J=11,5$, 4,3 Гц, 1H), 2,71 (ddq, $J=11,6$, 9,1, 7,1 Гц, 1H), 2,39 (ddd, $J=12,5$, 9,2, 6,2 Гц, 1H), 1,86 (ddd, $J=12,5$, 11,7, 10,0 Гц, 1H), 1,30 (d, $J=7,2$ Гц, 3H), 1,07 (s, 9H).

Етап 2. Синтез сполуки: (3S,5S)-5-([трет-бутил(дифеніл)силіл]оксид)метил-2-(4-(трифлуорометил)феніл)тетрагідрофуран-2-ол (C74).

Сполуку C73 перетворювали до продукту, застосовуючи спосіб синтезу сполуки: C25 у прикладі 6. Продукт, отримано як помаранчову олію, яку брали безпосередньо до етапу.

Етап 3. Синтез сполуки: трет-бутил(2S,4S,5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]метокси)дифенілсилан (C75).

Сполуку C74 ($\leq 1,51$ ммол) перетворювали до продукту, отриманого як олію, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу сполуки: C26 у прикладі 6. Вихід: 336 мг, 0,674 ммол, 45 % за 2 етапи. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,73-7,78 (m, 4H), 7,53 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,37-7,48 (m, 8H), 5,06 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,95 (dd, половина зразку ABX, $J=10,9$, 4,1 Гц, 1H), 3,86 (dd, половина зразку ABX, $J=10,9$, 4,7 Гц, 1H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,17 (ddd, $J=12,4$, 7, 7 Гц, 1H), 1,66 (ddd, $J=12,4$, 8,8, 7,5 Гц, 1H), 1,11 (s, 9H), 0,58 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Етап 4. Синтез сполуки: ((2S, 4S, 5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]метанол (C76).

Зняття захисту з C75 робили, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу сполуки: C27 у прикладі 6. Продукт отримували як олію. Указану стереохімію для групи арилу визначали на базі дослідів NOE. Вихід: 139 мг, 0,534 ммол, 81 %. ГХМС m/z 260 $[\text{M}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60 (br d, $J=8,2$ Гц, 2H), 7,39-7,43 (m, 2H), 5,06 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,14-4,21 (m, 1H), 3,90 (dd, половина зразку ABX, $J=11,7$, 3,3 Гц, 1H), 3,77 (dd, половина зразку ABX, $J=11,7$, 6,2 Гц, 1H), 2,62-2,73 (m, 1H), 2,24 (ddd, $J=12,5$, 7,6, 7,0 Гц, 1H), 1,49 (ddd, $J=12,5$, 8,6, 6,6 Гц, 1H), 0,60 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Етап 5. Синтез сполуки: ((2S, 4S, 5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]метил метансульфонат (C77).

Сполуку C76 перетворювали до продукту, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу сполуки: C8 у прикладі 1; продукт отримували як олію. Вихід: 176 мг, 0,520 ммол, 100 %. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,61 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 7,38-7,42 (m, 2H), 5,09 (d, $J=7,2$ Гц, 1H), 4,41-4,49 (m, 2H), 4,30-4,37 (m, 1H), 3,11 (s, 3H), 2,63-2,75 (m, 1H), 2,34 (ddd, $J=12,7$, 7,4, 7,4 Гц, 1H), 1,53 (ddd, $J=12,7$, 8,4, 6,6 Гц, 1H), 0,62 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Етап 6. Синтез сполуки: 2-(((2S,4S,5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]метил)аміно]етанол (C78).

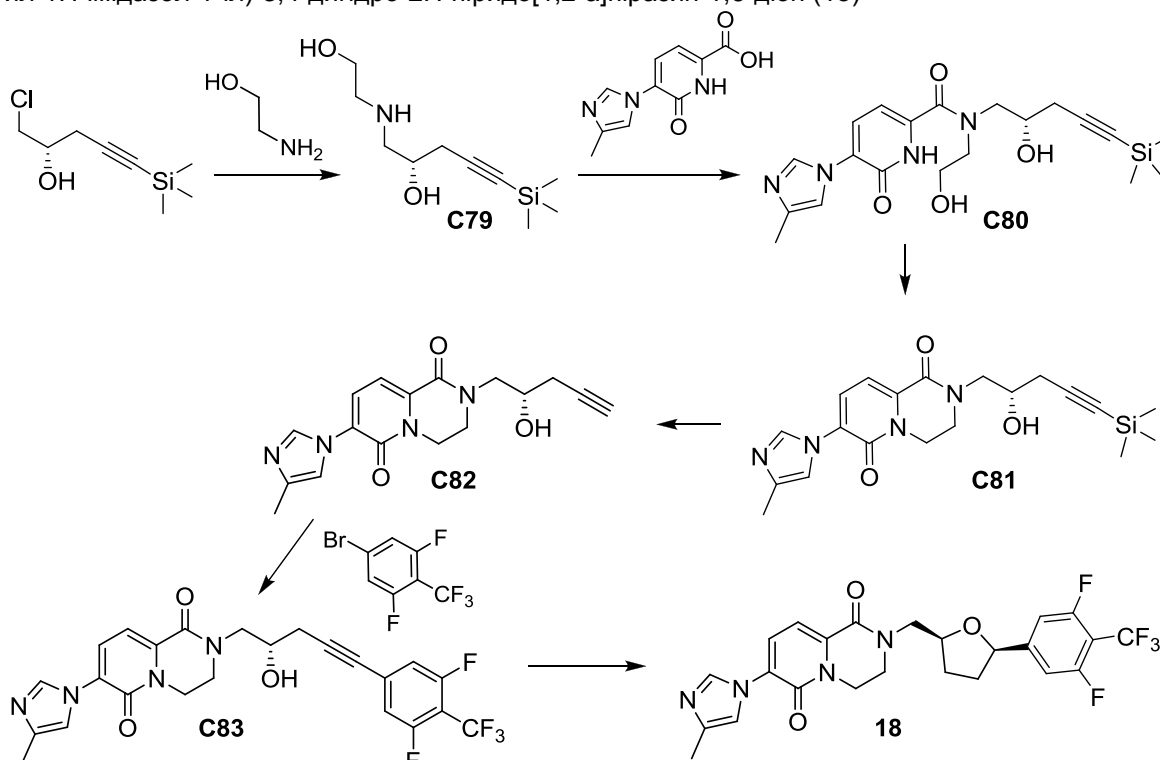
Продукт, отриманий як олія, отримували із C77, застосовуючи спосіб синтезу сполуки: C29 у прикладі 6. Вихід: 132 мг, 0,435 ммол, 86 %. РХМС m/z 304,4 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,59 (br d, $J=8$ Гц, 2H), 7,36-7,41 (m, 2H), 5,03 (d, $J=7,4$ Гц, 1H), 4,15-4,23 (m, 1H), 3,67-3,71 (m, 2H), 2,82-3,00 (m, 4H), 2,59-2,71 (m, 1H), 2,29 (ddd, $J=12,3$, 7,6, 6,8 Гц, 1H), 1,38 (ddd, $J=12,5$, 8,6, 7,0 Гц, 1H), 0,59 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Етап 7. Синтез сполуки: 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-(((2S,4S,5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-a]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль (17).

Перетворення C78 до продукту робили, застосовуючи спосіб, описаний для синтезу сполуки: 6 у прикладі 6. Після хроматографії на силікагелі продукт очищували реверсно-фазовою ВЕРХ (колонка: Waters Sunfire C18, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 100 % В), що дало продукт як тверда речовина. Вихід: 12 мг, 20 мкмол, 4 %. РХМС m/z 487,3 $[\text{M}+\text{H}^+]$. ^1H ЯМР (600 МГц, DMCO-d_6) δ 9,37 (br s, 1H), 8,05 (br d, $J=7,5$ Гц, 1H), 7,81 (br s, 1H), 7,70 (br d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,52 (br d, $J=7,9$ Гц, 2H), 7,20 (d, $J=7,5$ Гц, 1H), 5,04 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,21-4,31 (m, 3H), 3,83-3,96 (m, 3H), 3,70 (dd, $J=13,8$, 8,1 Гц, 1H), 2,62-2,68 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,28-2,36 (m, 1H), 1,36-1,42 (m, 1H), 0,52 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Приклад 18

2-((2S,5R)-5-[3,5-Дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (18)



5

Етап 1. Синтез сполуки: (2S)-1-[(2-гідроксиетил)аміно]-5-(триметилсиліл)пент-4-ін-2-ол (C79).

Суміш (2S)-1-хлоро-5-(триметилсиліл)пент-4-ін-2-олу (80 г, 420 ммол) та 2-аміноетанолу (110 г, 1,8 мол) перемішували при 80 °С протягом 18 годин. Силікагелева хроматографія (градієнт: 1 % – 10 % метанол у дихлорометані) дала продукт як жовту олію. Вихід: 30 г, 140 ммол, 33 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 3,80-3,88 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 2,84 (dd, J=12,3, 3,3 Гц, 1H), 2,69-2,81 (m, 2H), 2,64 (dd, J=12,0, 8,5 Гц, 1H), 2,45 (dd, половина зразку ABX, J=16,6, 5,5 Гц, 1H), 2,37 (dd, половина зразку ABX, J=16,6, 7,0 Гц, 1H), 0,12 (s, 9H).

10

Етап 2. Синтез сполуки: N-(2-гідроксиетил)-N-[(2S)-2-гідроксил-5-(триметилсиліл) пент-4-ін-1-іл]-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-6-оксо-1,6-дигідропіридин-2-карбоксамід (C80).

15

Сполуку C79 перетворювали до продукту, застосовуючи загальний спосіб, описаний для отримання 1 у прикладі 1. У цьому синтезі застосовували злегка менше одного еквіваленту НАТУ, реакцію проводили в ацетонітрилі та екстракції робили етилацетатом. Необроблений розчин продукту сушили над натрій сульфатом, та необроблений продукт брали безпосередньо до етапу.

20

Етап 3. Синтез сполуки: 2-[(2S)-2-гідроксил-5-(триметилсиліл)пент-4-ін-1-іл]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C81).

Діізопропіл азодикарбосилат (14 г, 69 ммол) додавали краплями до 0 °С суміші сирого C80 (≤60 ммол) та трифенілфосфіну (18,9 г, 72,0 ммол) у тетрагідрофурані (500 мл). Після перемішування при 0 °С протягом 2,5 годин, реакційну суміш концентрували у вакуумі; очищення силікагелевою хроматографією (градієнт: 1 % - 6 % метанол у дихлорометані) дало продукт як жовту тверду речовину. Вихід: 7,0 г, 18 ммол, 30 % за два етапи.

25

Етап 4. Синтез сполуки: 2-[(2S)-2-гідроксипент-4-ін-1-іл]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C82).

Суміш C81 (6,5 г, 16 ммол) та калій карбонату (2,25 г, 16,3 ммол) у метанолі (150 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі та очищували силікагелевою хроматографією (градієнт: 1 % - 2,5 % метанол у дихлорометані), що дало продукт як жовту тверду речовину. Вихід: 2,5 г, 7,7 ммол, 48 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 8,31 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,25 (d, J=7,8 Гц, 1H), 4,33-4,39 (m, 2H), 4,04-4,12 (m, 1H), 3,82-3,96 (m, 3H), 3,50 (dd, J=13,7, 8,4 Гц, 1H), 2,41-2,46 (m, 2H), 2,37 (t, J=2,8 Гц, 1H), 2,24 (d, J=1,0 Гц, 3H).

35

Етап 5. Синтез сполуки: 2-((2S)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]-2-гідроксипент-4-ін-1-іл)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон (C83).

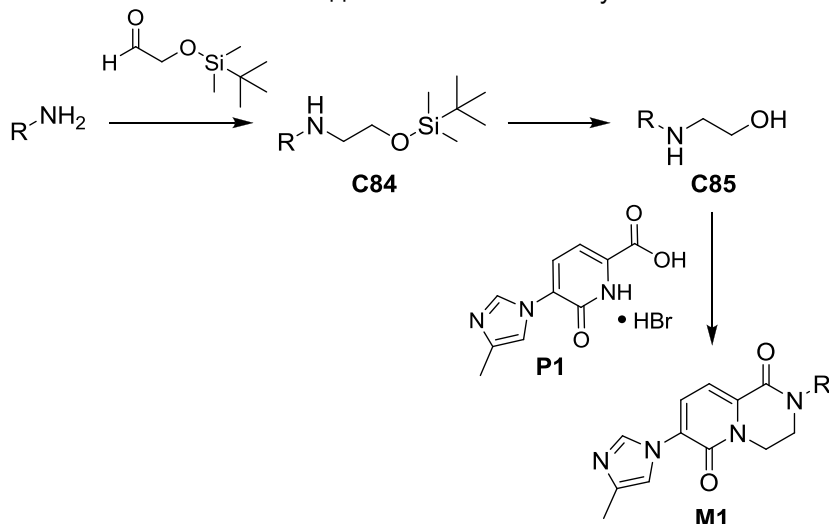
Сполука C82 реагувала із 5-бромо-1,3-дифлуоро-2-(трифлуорометил)бензолом згідно із загальною процедурою, описаною для синтезу сполуки: C39 у прикладі 8. У цьому випадку реакційний розчинник – 1,6:1 суміш N,N-диметилформаміду та триетиламіну, та застосовували каталізатор дихлоробіс(трифенілфосфін)паладій(II). Екстракцію робили етилацетатом, та продукт, отриманий як світлу помаранчову тверду речовину, очищували силікагелевою хроматографією (градієнт: 0 % – 100 % [10 % (2 М амоній в метанолі) в етилацетаті] в етилацетаті). Вихід: 505 мг, 0,997 ммол, 65 %. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,28 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,40 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,22 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,06-7,08 (m, 1H), 7,04 (d, J=9,8 Гц, 2H), 4,41 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,3, 7,2, 4,2 Гц, 1H), 4,26-4,36 (m, 2H), 3,92-4,00 (m, 2H), 3,83 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,5, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=14,0, 8,3 Гц, 1H), 2,68-2,80 (m, 2H), 2,28 (br s, 3H).

Етап 6. Синтез сполуки: 2-((2S, 5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо [1,2-а]піразин-1,6-діон (18).

Ді-μ-хлородихлоробіс(етилен)диплатина(II) (97 %, 60 мг, 99 мкмол), трифлуорооцтову кислоту (380 мкл, 5,0 ммол) та воду (89 мкл, 5,0 ммол) додавали до розчину C83 (250 мг, 0,494 ммол) у дихлорометані (5 мл), та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі до аналізу тонкошаровою хроматографією, яка показала витрату вихідного матеріалу. Реакційну суміш охолоджували до -20 °C та обробляли трифлуорооцтовою кислотою (0,958 мл, 12,4 ммол), а потім – додавали краплями триетилсилан (99 %, 1,19 мл, 7,39 ммол) протягом 5 хвилин. Після повільного нагрівання до кімнатної температури реакції дозволяли продовжуватися протягом 1,5 годин, після чого додавали дихлорометан (50 мл), та суміш промивали водою (25 мл) і насиченим водним розчином натрій хлориду (25 мл). Органічний шар сушили над магній сульфатом, фільтрували та концентрували у вакуумі; Очищення хроматографією на силікагелі (градієнт: 0 % – 70 % [10 % (2 М амоній у метанол) в етилацетаті] в етилацетаті), а потім – ВЕРХ (колонка: Phenomenex Lux Cellulose-1, 5 мкм; градієнт: 70 % – 100 % етанол у гептані), дали продукт як тверду речовину. Вихід: 40 мг, 79 мкмол, 16 %. РХМС m/z 509,0 [M+H⁺]. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,35 (br s, 1H), 7,49 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,16 (br s, 1H), 6,98 (d, J=10,4 Гц, 2H), 4,86-4,92 (m, 1H), 4,31-4,41 (m, 3H), 4,14 (dd, J=13,9, 2,7 Гц, 1H), 3,92-4,01 (m, 1H), 3,78-3,86 (m, 1H), 3,47 (dd, J=14,0, 8,5 Гц, 1H), 2,37-2,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H).

Спосіб А

Отримання 2-заміщених 7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діонів M1 після початкового відновлювального амінування



Етап 1. Синтез сполуки: N-заміщений 2-[[трет-бутил(диметил)силіл]окси]етанамін C84.

Розчин первинного аміну (300 мкмол) у метанолі (1 мл) обробляли [[трет-бутил(диметил)силіл]окси]ацетальдегідом (28 мкл, 150 мкмол) та струшували при 30 °C протягом 40 хвилин. Реакційну склянку охолоджували до 0 °C, додавали натрій боргідрид (17 мг, 450 мкмол), та реакцію струшували при 30 °C протягом 100 хвилин. Розчинник видаляли у вакуумі, додавали воду (1 мл), та суміш екстрагували етилацетатом (3 × 1 мл). Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищували тонкошаровою хроматографією.

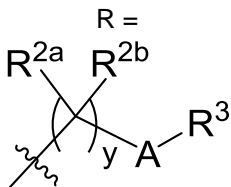
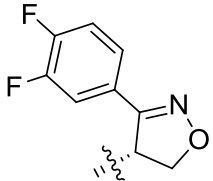
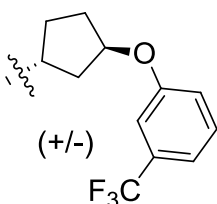
Етап 2. Синтез сполуки: N-заміщений 2-аміноетанол C85.

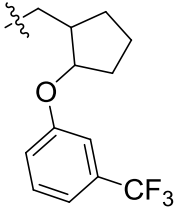
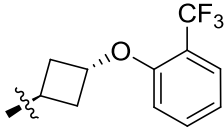
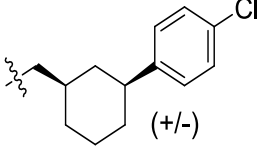
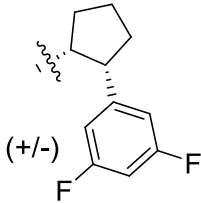
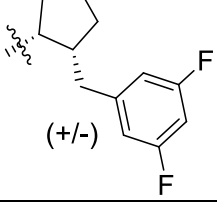
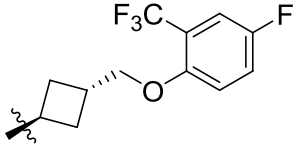
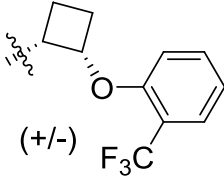
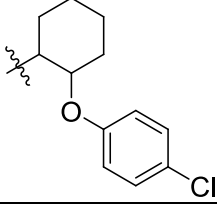
Розчин С84 у метанолі (500 мкл) обробляли розчином ацетилхлориду (188 мкл) у метанолі (312 мкл) при 30 °С протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі.

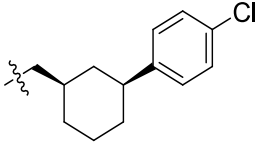
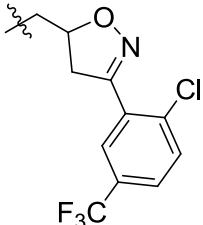
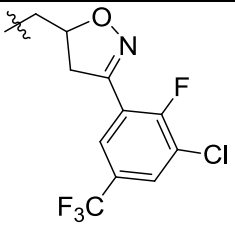
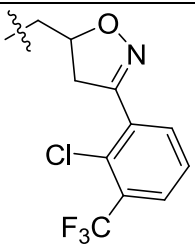
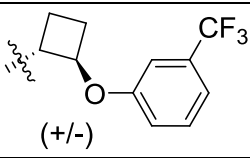
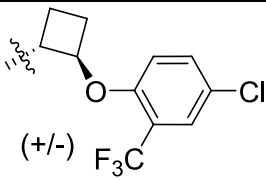
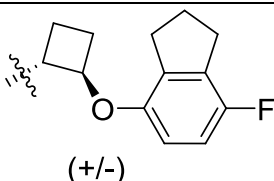
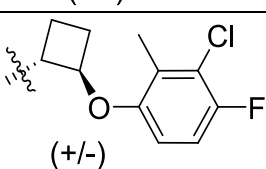
Етап 3. Синтез сполуки: 2-заміщений 7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон М1.

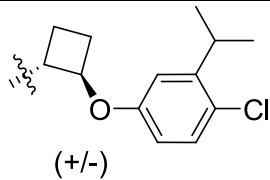
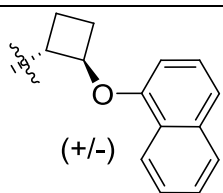
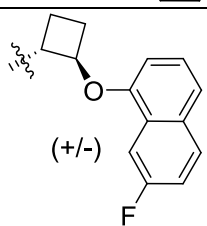
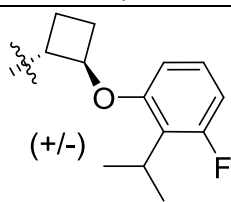
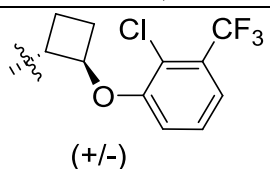
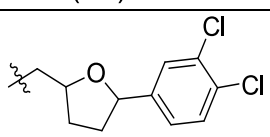
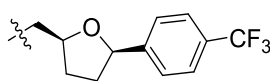
- 5 Сполуку С85 обробляли Р1 (34,4 мг, 125 мкмол), дихлорометаном (2 мл), діізопропілетиламіном (217 мкл, 1,25 ммол) та О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроніум гексафлуорофосфатом (НАТУ, 97 %, 122 мг, 320 мкмол), потім струшували при 30 °С протягом 16 годин. Розчинник видаляли у вакуумі та осад обробляли насиченим водним розчином натрій гідрокарбонату (2 мл) і екстрагували етилацетатом (3 × 1 мл).
- 10 Комбіновані органічні шари сушили над натрій сульфатом, фільтрували, концентрували у вакуумі та очищували реверсно-фазовою ВЕРХ. Очищення робили, застосовуючи колонку Phenomenex Gemini C18 (8-10 мкм), з неводною мобільною фазою, яка містить амоній гідроксид в ацетонітрилі (рН 10), та застосовуючи придатний градієнт.

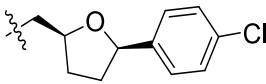
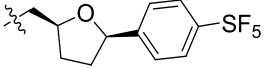
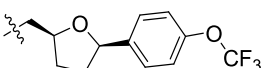
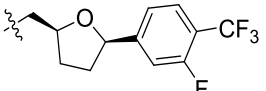
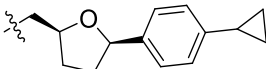
Таблица 1

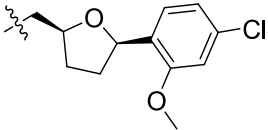
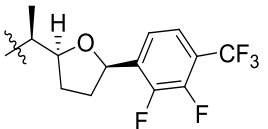
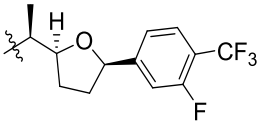
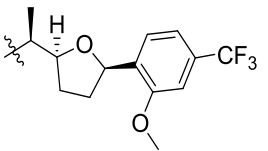
Пр. #		Спосіб отримання некомерційних вихідних матеріалів	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃), δ (млн ⁻¹); Мас-спектр, спостережений іон m/z (M+1) або час утримання ВЕРХ (хвилини); Мас-спектр m/z (M+1) (якщо не вказано інакше)
19		Приклад 1 ¹	2,20 хвилини ² ; 426,2
20		Приклад 1 ³	характерні піки: 2,33 (br s, 3H), 3,65 (br dd, J=6, 6 Гц, 2H), 4,31-4,43 (m, 2H), 4,93-4,98 (m, 1H), 5,17-5,27 (m, 1H), 7,05 (br dd, J=8, 2 Гц, 1H), 7,08-7,11 (m, 1H), 7,18-7,23 (m, 2H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,40 (br dd, J=8, 8 Гц, 1H), 7,56 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,43 (br s, 1H); 473,3

21		Приклад 1 ⁴	1,37-1,48 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 3H), 1,97-2,07 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,50-2,61 (m, 1H), 3,43 (dd, J=13,7, 6,4 Гц, 1H), 3,65 (ddd, J=13,3, 6,6, 4,1 Гц, 1H), 3,80 (ddd, J=13,3, 8,4, 3,9 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=13,7, 9,6 Гц, 1H), 4,21 (ddd, J=14,2, 8,5, 4,1 Гц, 1H), 4,44 (ddd, J=14,2, 6,5, 4,0 Гц, 1H), 4,60-4,65 (m, 1H), 6,93-6,98 (m, 2H), 7,03 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,11 (br s, 1H), 7,15 (br d, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (br dd, J=8,1, 7,7 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,21 (br s, 1H); 487,3
22		Приклад 1 ⁵	2,55 хвилини ² ; 459,2
23		Приклад 1; Р5	1,03-1,49 (m, 4H), 1,75-2,00 (m, 5H), 2,27 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,47-2,56 (m, 1H), 3,44-3,48 (m, 2H), 3,68 (dd, J=5,8, 5,7 Гц, 2H), 4,28-4,40 (m, 2H), 7,09-7,13 (m, 3H), 7,22-7,26 (m, 3H), 7,43 (d, J=7,6 Гц, 1H), 8,21 (d, J=1,2 Гц, 1H); 451,1
24		Спосіб А ⁶	2,72 хвилини ⁷ ; 425
25		Спосіб А ⁹	2,85 хвилини ⁷ ; 439
26		Приклад 1 ¹⁰	2,65 хвилини ² ; 491,1
27		Приклад 1; Р4	2,44 хвилини ² ; 459,2
28		Приклад 1 ¹²	2,26 хвилини ² ; 453,0, 455,0

29		Приклад 1; P5 ¹³	1,04-1,28 (m, 2H), 1,31-1,50 (m, 2H), 1,76-2,01 (m, 5H), 2,29 (br s, 3H), 2,48-2,58 (m, 1H), 3,45-3,49 (m, 2H), 3,67-3,72 (m, 2H), 4,29-4,42 (m, 2H), 7,11-7,15 (m, 1H), 7,12 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,25 (d, J=8,4 Гц, 2H), 7,24-7,28 (m, 1H, припустимий; закритий піком розчинника), 7,44 (d, J=7,4 Гц, 1H), 8,22 (br s, 1H); 451
30		Приклад 4	2,49 хвилини ² ; 506,3, 508,3
31		Приклад 4	2,60 хвилини ² ; 524,3, 526,3
32		Приклад 4	2,46 хвилини ² ; 506,3, 508,3
33	 (+/-)	Приклад 3	2,58 хвилини ² ; 459,3
34	 (+/-)	Приклад 3	2,60 хвилини ² ; 493,0, 493,5
35	 (+/-)	Приклад 3	2,48 хвилини ² ; 449,0
36	 (+/-)	Приклад 3 ¹⁴	2,61 хвилини ² ; 457,0, 459,0

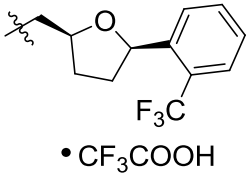
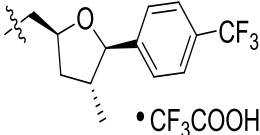
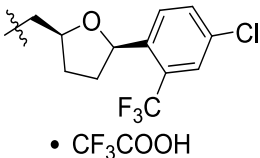
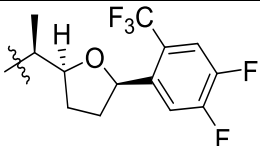
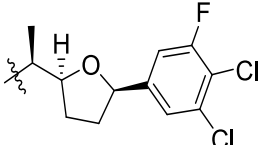
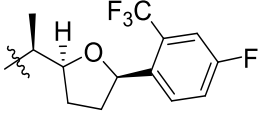
37	 (+/-)	Приклад 3 ¹⁵	2,85 хвилини ² ; 467,1, 469,0
38	 (+/-)	Приклад 3	2,57 хвилини ² ; 441,1
39	 (+/-)	Приклад 3 ¹⁶	2,62 хвилини ² ; 459,1
40	 (+/-)	Приклад 3 ¹⁷	2,69 хвилини ² ; 451,2
41	 (+/-)	Приклад 3	2,65 хвилини ² ; 493,0, 495,0
42	 • CF ₃ COOH	Приклад 1 ¹⁸	2,63 хвилини ² ; 473,1, 475,1
43		Приклад 7	8,29 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,62 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,42-7,46 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 4,92-4,97 (m, 1H), 4,28-4,43 (m, 3H), 4,19 (dd, J=14,0, 3,0 Гц, 1H), 4,00 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,5, 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,82 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,5, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 3,44 (dd, J=14,0, 8,2 Гц, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,31 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,73-1,89 (m, 2H); 473,2

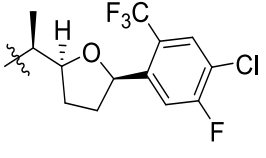
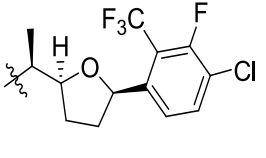
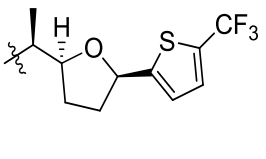
44		Приклад 7 ^{19,20}	8,51 (br s, 1H), 7,55 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,33 (br d, половина квартету АВ, J=8,4 Гц, 2H), 7,29 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,24-7,28 (m, 2H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,17-7,20 (m, 1H), 4,86 (dd, J=7,4, 6,8 Гц, 1H), 4,26-4,42 (m, 3H), 4,17 (dd, J=14,0, 2,9 Гц, 1H), 3,98 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,5, 7,5, 4,2 Гц, 1H), 3,81 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,5, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 3,42 (dd, J=14,0, 8,2 Гц, 1H), 2,35 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,31-2,40 (m, 1H), 2,14-2,23 (m, 1H), 1,72-1,87 (m, 2H); 439,1
45		Приклад 7 ^{21,22}	8,22 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,75 (br d, J=8,8 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,42 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 4,91-4,96 (m, 1H), 4,29-4,43 (m, 3H), 4,18 (dd, J=14,1, 2,9 Гц, 1H), 3,99 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,5, 7,3, 4,5 Гц, 1H), 3,82 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,4, 7,1, 4,4 Гц, 1H), 3,45 (dd, J=14,0, 8,5 Гц, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,29 (br s, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,72-1,88 (m, 2H); 531,2
46		Приклад 6 ^{23,24}	8,22 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,33-7,38 (m, 2H), 7,27-7,30 (m, 1H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,19-7,24 (m, 2H), 7,13-7,15 (m, 1H), 4,87-4,92 (m, 1H), 4,27-4,43 (m, 3H), 4,18 (dd, J=13,9, 2,9 Гц, 1H), 3,94-4,02 (m, 1H), 3,77-3,84 (m, 1H), 3,43 (dd, J=13,9, 8,2 Гц, 1H), 2,34-2,42 (m, 1H), 2,28-2,31 (m, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,73-1,89 (m, 2H); 489,2
47		Приклад 7	9,45 (d, J=1,6 Гц, 1H), 7,89 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,59 (dd, J=7,6, 7,6 Гц, 1H), 7,38 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,32-7,36 (m, 1H), 7,16-7,21 (m, 2H), 4,90-4,96 (m, 1H), 4,32-4,42 (m, 3H), 4,15-4,21 (m, 1H), 3,98-4,06 (m, 1H), 3,82-3,90 (m, 1H), 3,47 (dd, J=14,1, 8,6 Гц, 1H), 2,55 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,18-2,27 (m, 1H), 1,71-1,89 (m, 2H); 491,0
48		Приклад 7	8,22 (br s, 1H), 7,45 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,21 (br d, J=8,2 Гц, 2H), 7,12-7,15 (m, 1H), 7,06 (br d, J=8,0 Гц, 2H), 4,82-4,88 (m, 1H), 4,21-4,41 (m, 3H), 4,16 (dd, J=14,0, 2,6 Гц, 1H), 3,93-4,02 (m, 1H), 3,76-3,84 (m, 1H), 3,41 (dd, J=14, 8 Гц, 1H), 2,29 (br s, 3H), 2,26-2,37 (m, 1H), 2,12-2,22 (m, 1H), 1,73-1,94 (m, 3H), 0,94-1,00 (m, 2H), 0,67-0,72 (m, 2H); 7,45 хвилини ²⁵

49		Приклад 7 ²⁶	8,21 (br s, 1H), 7,44 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,31 (br d, J=8,2 Гц, 1H), 7,26 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,15 (m, 1H), 6,94 (dd, J=8,1, 1,9 Гц, 1H), 6,84 (d, J=1,8 Гц, 1H), 5,05-5,10 (m, 1H), 4,23-4,42 (m, 3H), 4,18 (dd, J=13,9, 2,9 Гц, 1H), 4,00 (ddd, J=13,5, 7,5, 4,4 Гц, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,78-3,87 (m, 1H), 3,40-3,51 (m, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,28 (br s, 3H), 2,08-2,18 (m, 1H), 1,61-1,73 (m, 2H); 469,2
50		Приклад 8	8,23 (br s, 1H), 7,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,33-7,41 (m, 2H), 7,29 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,11-7,14 (m, 1H), 5,12-5,19 (m, 1H), 4,83-4,93 (m, 1H), 4,35-4,44 (m, 1H), 4,26-4,35 (m, 1H), 4,05-4,13 (m, 1H), 3,71-3,79 (m, 1H), 3,62-3,71 (m, 1H), 2,45-2,57 (m, 1H), 2,28 (s, 3H), 2,15-2,25 (m, 1H), 1,84-1,95 (m, 1H), 1,71-1,82 (m, 1H), 1,30 (d, J=6,9 Гц, 3H); 523,3
51		Приклад 8 ^{27,28,29} , РЗ	8,25 (br s, 1H), 7,55 (br dd, J=8, 7 Гц, 1H), 7,47 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,12-7,21 (m, 3H), 4,81-4,93 (m, 2H), 4,44 (ddd, J=14,1, 6,9, 4,0 Гц, 1H), 4,24 (ddd, J=14,1, 8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,08-4,15 (m, 1H), 3,76 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,4, 8,2, 3,9 Гц, 1H), 3,67 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,4, 6,9, 4,1 Гц, 1H), 2,38-2,46 (m, 1H), 2,30 (d, J=0,9 Гц, 3H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,77-1,91 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,9 Гц, 3H); 505,0
52		Приклад 9 ²⁹	8,42 (br s, 1H), 7,53 (br d, J=7,9 Гц, 1H), 7,51 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,23 (br d, J=8 Гц, 1H), 7,14-7,16 (m, 1H), 7,02 (br s, 1H), 5,12-5,17 (m, 1H), 4,85-4,93 (m, 1H), 4,40 (ddd, половина зразку ABXY, J=14, 7, 4 Гц, 1H), 4,31 (ddd, половина зразку ABXY, J=14, 7, 5, 4 Гц, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,86 (s, 3H), 3,82 (ddd, J=13, 7, 5, 4 Гц, 1H), 3,69 (ddd, J=13, 7, 4 Гц, 1H), 2,43-2,53 (m, 1H), 2,34 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,10-2,19 (m, 1H), 1,67-1,79 (m, 2H), 1,33 (d, J=6,9 Гц, 3H); 517,3

53		Приклад 9 ^{30,29}	8,31 (br s, 1H), 7,71 (br d, J=8 Гц, 1H), 7,52-7,59 (m, 2H), 7,49 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,7 Гц, 1H), 7,13-7,15 (m, 1H), 5,20-5,25 (m, 1H), 4,94 (dq, J=9,0, 6,9 Гц, 1H), 4,44 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,2, 7,2, 4,0 Гц, 1H), 4,31 (ddd, половина зразку ABXY, J=14,1, 7,7, 4,1 Гц, 1H), 4,06-4,14 (m, 1H), 3,77 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,3, 7,7, 4,0 Гц, 1H), 3,69 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,4, 7,2, 4,1 Гц, 1H), 2,56-2,65 (m, 1H), 2,31 (d, J=1,0 Гц, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,69-1,87 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,9 Гц, 3H); 521,2
54		Приклад 10 ^{31,32}	8,23 (br s, 1H), 7,47 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,34 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,27-7,33 (m, 1H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,13-7,15 (m, 1H), 7,07 (dd, J=9,2, 6,0 Гц, 1H), 5,01-5,06 (m, 1H), 4,82-4,91 (m, 1H), 4,49 (ddd, J=14,0, 6,2, 4,3 Гц, 1H), 4,23 (ddd, J=14, 8, 4 Гц, 1H), 4,03-4,10 (m, 1H), 3,63-3,79 (m, 2H), 2,40-2,49 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,15-2,24 (m, 1H), 1,75-1,88 (m, 2H), 1,32 (d, J=7,0 Гц, 3H); 489,2
55		Приклад 10 ^{31,32}	8,26 (br s, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,33 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 6,96 (br d, J=7,8 Гц, 2H), 4,78-4,88 (m, 2H), 4,48 (ddd, J=14,2, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 4,20 (ddd, J=14,1, 8,4, 4,1 Гц, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,62-3,77 (m, 2H), 2,33-2,42 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,76-1,88 (m, 2H), 1,31 (d, J=6,8 Гц, 3H); 489,2
56		Приклад 6 ^{33,34}	8,24 (br s, 1H), 7,46-7,60 (m, 4H), 7,46 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 4,91-4,97 (m, 1H), 4,26-4,42 (m, 3H), 4,17 (dd, J=14,0, 2,9 Гц, 1H), 3,98 (ddd, J=13,5, 7,6, 4,3 Гц, 1H), 3,82 (ddd, J=13,5, 7,3, 4,2 Гц, 1H), 3,46 (dd, J=14,0, 8,1 Гц, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,29 (d, J=0,8 Гц, 3H), 2,17-2,25 (m, 1H), 1,74-1,90 (m, 2H); 473,2
57		Приклад 8 ^{32,29,35}	8,35 (br s, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,23 (d, J=9,8 Гц, 1H), 7,12-7,18 (m, 1H), 6,80 (d, J=5,8 Гц, 1H), 5,00-5,06 (m, 1H), 4,81-4,90 (m, 1H), 4,50 (ddd, J=14,1, 6,6, 3,9 Гц, 1H), 4,21 (ddd, J=14,1, 8,6, 3,9 Гц, 1H), 3,99-4,07 (m, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,73-3,82 (m, 1H), 3,68 (ddd, половина зразку ABXY, J=13,3, 6,6, 3,9 Гц, 1H), 2,38-2,47 (m, 1H), 2,32 (br s, 3H), 2,12-2,21 (m, 1H), 1,63-1,80 (m, 2H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H); 501,2

58		Приклад 8 ^{32,29,36}	8,34 (br s, 1H), 7,47-7,53 (m, 2H), 7,31 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,25-7,29 (m, 1H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,20-7,23 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 5,09 (br dd, J=7,4, 7,0 Гц, 1H), 4,83-4,92 (m, 1H), 4,40 (ddd, половина зразку АВХУ, J=14,1, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 4,29 (ddd, половина зразку АВХУ, J=14,1, 7,8, 4,3 Гц, 1H), 4,02-4,10 (m, 1H), 3,76 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,5, 7,4, 3,7 Гц, 1H), 3,67 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,5, 7,2, 3,9 Гц, 1H), 2,39-2,49 (m, 1H), 2,32 (s, 3H), 2,15-2,26 (m, 1H), 1,72-1,83 (m, 2H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H); 537,2
59		Приклад 13 ³⁷	9,49 (d, J=1,5 Гц, 1H), 8,06 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,76 (br s, 1H), 7,63 (s, 4H), 7,33 (br d, J=7,8 Гц, 1H), 5,01 (br dd, J=7, 7 Гц, 1H), 4,30-4,47 (m, 3H), 3,89-4,04 (m, 3H), 3,75 (dd, J=13,9, 8,4 Гц, 1H), 2,40-2,50 (m, 1H), 2,44 (s, 3H), 2,18-2,28 (m, 1H), 1,78-1,90 (m, 2H); 523,3
60		Приклад 7 ^{38,39}	характерні піки: 8,23 (d, J=1,2 Гц, 1H), 7,50 (br d, J=8,4 Гц, 2H), 7,45 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,38 (br d, J=8,3 Гц, 2H), 7,27 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 4,88-4,94 (m, 1H), 4,25-4,42 (m, 3H), 4,18 (dd, J=13,9, 2,9 Гц, 1H), 3,99 (ddd, J=13,5, 7,7, 4,2 Гц, 1H), 3,81 (ddd, J=13,5, 7,2, 4,2 Гц, 1H), 3,43 (dd, J=14,0, 8,1 Гц, 1H), 2,34-2,45 (m, 1H), 2,29 (s, 3H), 2,14-2,25 (m, 1H), 1,93 (t, J=18,2 Гц, 3H); 469,3
61		Приклад 9 ^{40,41,29}	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆), d 8,24 (br s, 1H), 7,80 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,52 (d, J=2,6 Гц, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,36 (dd, J=8,8, 2,6 Гц, 1H), 7,19 (t, J=73,7 Гц, 1H), 7,17 (d, J=8,8 Гц, 1H), 7,16 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,00 (dd, J=7,4, 7,0 Гц, 1H), 4,67-4,73 (m, 1H), 4,34 (ddd, J=14,0, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 4,06-4,14 (m, 2H), 3,77 (ddd, J=13,6, 6,1, 4,0 Гц, 1H), 3,64 (ddd, J=13,6, 8,8, 3,5 Гц, 1H), 2,33-2,40 (m, 1H), 2,15 (s, 3H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,73-1,79 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,23 (d, J=7,0 Гц, 3H); 519,0, 521,0
62		Приклад 18 ⁴²	8,26 (br s, 1H), 7,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,28 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,15 (br s, 1H), 6,96 (d, J=7,4 Гц, 2H), 4,82-4,87 (m, 1H), 4,29-4,40 (m, 3H), 4,15 (dd, J=14,0, 2,7 Гц, 1H), 3,93-4,01 (m, 1H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,44 (dd, J=13,8, 8,4 Гц, 1H), 2,34-2,43 (m, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,14-2,24 (m, 1H), 1,70-1,85 (m, 2H); 475,2

63	 <p>• CF₃COOH</p>	Приклад 7 ⁴³	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆), δ 9,29 (br s, 1H), 8,02 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,87 (d, J=7,5 Гц, 1H), 7,77 (br s, 1H), 7,66-7,75 (m, 2H), 7,50 (dd, J=7,9, 7,5 Гц, 1H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,11 (br dd, J=7, 7 Гц, 1H), 4,24-4,32 (m, 3H), 3,82-3,90 (m, 3H), 3,78 (dd, половина зразку АВХ, J=13,6, 7,9 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,3-2,35 (m, 1H), 2,10-2,17 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,63-1,71 (m, 1H); 473,2
64	 <p>• CF₃COOH</p>	Приклад 17 ⁴⁴	2,62 хвилини ² ; 487,3
65	 <p>• CF₃COOH</p>	Приклад 18	¹ H ЯМР (600 МГц, ДМСО-d ₆), δ 9,21 (br s, 1H), 8,00 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,89 (d, J=8,3 Гц, 1H), 7,79 (dd, J=8,3, 2,2 Гц, 1H), 7,73-7,76 (m, 2H), 7,19 (d, J=7,9 Гц, 1H), 5,06-5,11 (m, 1H), 4,25-4,32 (m, 3H), 3,83-3,88 (m, 3H), 3,78 (dd, половина зразку АВХ, J=14,0, 7,9 Гц, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,3-2,36 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,64-1,71 (m, 1H); 507,2, 509,2
66		Приклад 8	2,67 хвилини ² ; 523,2
67		Приклад 9	8,36 (br s, 1H), 7,50 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,35 (d, J=7,6 Гц, 1H), 7,21-7,24 (m, 1H), 7,13-7,16 (m, 1H), 7,06 (br dd, J=9,5, 1,5 Гц, 1H), 4,77-4,88 (m, 2H), 4,49 (ddd, J=14,2, 6,4, 4,0 Гц, 1H), 4,20 (ddd, J=14,2, 8,5, 4,2 Гц, 1H), 4,05-4,12 (m, 1H), 3,62-3,78 (m, 2H), 2,33 (br s, 3H), 2,3-2,42 (m, 1H), 2,16-2,26 (m, 1H), 1,77-1,90 (m, 2H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H); 505,3
68		Приклад 9 ³²	8,33 (br s, 1H), 7,73 (dd, J=8,8, 5,7 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,22-7,32 (m, 3H, припустимий; частково закритий піком розчинника), 7,12-7,15 (m, 1H), 5,14-5,20 (m, 1H), 4,88-4,97 (m, 1H), 4,43 (ddd, J=14,0, 7,0, 3,9 Гц, 1H), 4,26 (ddd, J=14,1, 8,1, 4,0 Гц, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,75 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,4, 7,9, 3,9 Гц, 1H), 3,66 (ddd, половина зразку АВХУ, J=13,3, 7,0, 4,0 Гц, 1H), 2,37-2,46 (m, 1H), 2,32 (d, J=1 Гц, 3H), 2,17-2,27 (m, 1H), 1,70-1,89 (m, 2H), 1,32 (d, J=6,8 Гц, 3H); 505,3

69		Приклад 9 ⁴⁵	8,28 (br s, 1H), 7,65 (d, J=7,0 Гц, 1H), 7,61 (d, J=10,2 Гц, 1H), 7,48 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,36 (d, J=7,4 Гц, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 5,10-5,16 (m, 1H), 4,94 (dq, J=9,0, 7,0 Гц, 1H), 4,52-4,60 (m, 1H), 4,12-4,20 (m, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 2H), 2,38-2,48 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,20-2,3 (m, 1H), 1,82-1,91 (m, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,31 (d, J=7,0 Гц, 3H); 539,3
70		Приклад 9 ⁴⁵	8,27 (br s, 1H), 7,54-7,62 (m, 2H), 7,47 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,30 (d, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-7,15 (m, 1H), 5,22-5,28 (m, 1H), 4,90-4,99 (m, 1H), 4,44 (ddd, J=14, 7, 4 Гц, 1H), 4,29 (ddd, J=14, 8, 4 Гц, 1H), 4,02-4,09 (m, 1H), 3,63-3,77 (m, 2H), 2,45-2,55 (m, 1H), 2,31 (s, 3H), 2,13-2,21 (m, 1H), 1,69-1,86 (m, 2H), 1,30 (d, J=7,0 Гц, 3H); 539,3
71		Приклад 9	¹ H ЯМР (600 МГц, DMSO-d ₆), δ 8,24 (d, J=1,1 Гц, 1H), 7,78 (d, J=7,9 Гц, 1H), 7,53-7,55 (m, 1H), 7,38-7,40 (m, 1H), 7,09-7,11 (m, 1H), 7,08 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,14-5,18 (m, 1H), 4,56-4,62 (m, 1H), 4,16-4,24 (m, 2H), 4,10-4,15 (m, 1H), 3,65-3,75 (m, 2H), 2,37-2,43 (m, 1H), 2,15 (d, J=1 Гц, 3H), 2,07-2,14 (m, 1H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,75-1,82 (m, 1H), 1,22 (d, J=7,0 Гц, 3H); 493,4

1. 3,4-Дифлуоро-N-гідроксибензолкарбоксиімідоілхлорид (M. R. Barbachyn et al., J. Med. Chem. 2003, 46, 284-302) піддавали циклоприєднанню з етиленом, та продукт ацилювали згідно зі способом A. Corsaro et al., J. Heterocyclic Chem. 1989, 26, 1691-9, що дало метил 3-(3,4-дифлуорофеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-4-карбосилат. Після амінування амонілізом отриманий первинний амід перетворювали до трет-бутоксикарбоніл-захищеного аміну після перегрупування Хофмана. Зняття захисту та розчинення в (-)-аніцифос [(4S)-2-гідроксил-4-(2-метоксифеніл)-5,5-диметил-1,3,2-діоксафосфоринан-2-оксиді] дало (4R)-3-(3,4-дифлуорофеніл)-4,5-дигідро-1,2-оксазол-4-амін. Це перетворювали до потрібного 2-аміноетанолу, застосовуючи загальну процедуру, описану в способі A.

2. Умови ВЕРХ. колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 95 % В протягом 4,0 хвилин, лінійна; швидкість потоку: 2 мл/хвилину.

3. Реакція трет-бутил [цис-3-гідроксициклопентил]карбамату (дивись M. Pineschi et al., Org. Lett. 2005, 7, 3605-3607) та 3-(трифлуорометил)фенолу в умовах Міцунобу дало трет-бутил {транс-3-[3-(трифлуорометил)феноксид]циклопентил}карбамат. Зняття захисту, застосовуючи кислі умови, дало транс-3-[3-(трифлуорометил)феноксид]циклопентанамін. Це перетворювали до потрібного 2-аміноетанолу, застосовуючи загальну процедуру, описану в способі А.

4. трет-Бутил [(2-гідроксициклопентил)метил]карбамат піддавали реакції Міцунобу та знімали захист як описано в примітці 3, що дало 1-{2-[3-(трифлуорометил)феноксид]циклопентил}метанамін. Це перетворювали до потрібного 2-аміноетанолу, застосовуючи загальний спосіб, описаний у способі А. Надкритичну рідинну хроматографію робили на кінцевому продукті (колонка: Chiralpak AD-H; елюент: 7:3 карбон діоксид / пропанол) та збирали енантіомер другого елювання. Не визначали абсолютну та відносну конфігурацію цієї сполуки.

5. трет-Бутил (транс-3-гідроксициклобутил)карбамат (P. Liu, міжнародна публікація WO 2007062332 A2) обробляли карбон тетрабромідом та трифенілфосфіном, що дало трет-бутил (цис-3-бromoциклобутил)карбамат, який піддавали реакції з 2-(трифлуорометил)фенолом, потім знімали захист кислотою для виходу транс-3-[2-(трифлуорометил)феноксид]циклобутанаміну. Це

перетворювали до потрібного 2-аміноетанолу, застосовуючи загальний спосіб, описаний у способі А.

6. Потрібний амін можна отримувати згідно з Т. А. Shepherd et al., J. Med. Chem. 2002, 45, 2101-2111.

7. Умови ВЕРХ. колонка: Waters XBridge C18, 2,1 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,0375 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,01875 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 1 % – 5 % В протягом 0,6 хвилин, потім 5 % – 100 % В протягом 3,4 хвилини; швидкість потоку: 0,8 мл/хвилину.

8. Циклобутанкарбонитрил алкілували 1-(бромометил)-4-флуоробензолом та продукт відновлювали літій алюміній гідридом, що дало 1-[1-(4-флуоробензил)циклобутил]метанамін.

9. Реакція реагенту Григнарда, отриманого з 1-(бромометил)-3,5-дифлуоро бензолу з 6-оксабіцикло[3,1,0]гексаном, дала транс-2-(3,5-дифлуоробензил) циклопентанол. Перетворення до мезилату, а потім – заміщення натрій азидом та відновлення трифенілфосфіном дало цис-2-(3,5-дифлуоробензил)циклопентанамін.

10. трет-Бутил [транс-3-(гідроксиметил)циклобутил]карбамат та 4-флуоро-2-(трифлуорометил)фенол застосовували в отриманні подібному до примітки 3.

11. Амін, який є в продажу, перетворювали до потрібного 2-аміноетанолу, застосовуючи загальний спосіб, описаний у способі А.

12. 2-Хлороциклогексан реагував з 4-хлорофенолом, а потім – відновлювальне амінування з 2-аміноетанолом, що дало потрібне похідне 2-аміноетанолу.

13. Надкритичну рідинну хроматографію робили на кінцевому продукті (колонка: Chiralpak OJ-H; елюент: 7:3 карбон діоксид / метанол) та збирали перший елюований енантіомер. Дослідження NOE вказали цис-стереохімію. Довільно визначено вказану абсолютну стереохімію.

14. Безпосереднє метилування 2-хлоро-1-флуоро-4-метоксибензолу н-бутиллітієм та тетраметилетилендіаміном дозволяли конкретне щодо місця введення групи метилу. Наступне розщеплення метил-етеру бор трибромідом дало 3-хлоро-4-флуоро-2-метилфенол.

15. 3-(Пропан-2-іл)фенол хлорували, застосовуючи оксон та калій хлорид, що дало потрібний фенол.

16. Потрібний нафталінол отримували як описано в J. T. Repine et al., Tetrahedron Lett. 2007, 48, 5539-5541.

17. Метил 2-флуоро-6-гідроксибензоат обробляли метилмагній бромідом, що дало третинний спирт, який гідрогенізували через паладій на вугіллі, що дало потрібний фенол.

18. 5-(3,4-Дихлорофеніл)дигідрофуран-2(3H)-он (дивись G. J. Quallich et al., J. Org. Chem. 1990, 55, 4971-4973) відновлювали діізобутилалюміній гідридом, обробляли оцтовим ангідридом та перетворювали до 5-(3,4-дихлорофеніл)тетрагідрофуран-2-карбонитрилу обробкою триметилсиліл ціанідом та бор трифлуорид діетилетером. Відновлення діізобутилалюміній гідридом дало 1-[5-(3,4-дихлорофеніл)тетрагідрофуран -2-іл]метанамін, який перетворювали до потрібного 2-аміноетанолу, застосовуючи загальний спосіб, описаний у способі А.

19. Потрібний [цис-5-(4-хлорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл]метанол отримували гідрогенізацією 5-(4-хлорофеніл)фуран-2-карбальдегіду в присутності рутеній(IV) оксиду гідрату.

20. Речовину із прикладу 46 відокремлювали з рацемічної суміші через надкритичну хроматографію (колонка: Chiralcel OJ-H, 5 мкм; елюент: 4:1 карбон діоксид / метанол, який містить 0,2 % ізопропіламіну), та був другий з енантіомерів, який елюювали з колонки. Перший елюований матеріал – енантіомер з прикладу 46, експонований як $K_{I_{50}}$, 511 нМ. Абсолютну стереохімію в прикладі 46 визначали на базі нижчого $K_{I_{50}}$ (дивись таблицю 1) аналогічно з іншими описаними тут сполуками.

21. Потрібний {цис-5-[4-(пентафлуоро- λ^6 -сульфаніл)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол отримували реакцією Сузукі (5-формілфуран-2-іл)борної кислоти з 1-бromo-4-(пентафлуоро- λ^6 -сульфаніл)бензолом, а потім – гідрогенізація у присутності рутеній(IV) оксиду гідрату.

22. Сполуку прикладу 47 відокремлювали з рацемічної суміш через надкритичну хроматографію (колонка: Chiralcel OJ-H, 5 мкм; елюент: 65:35 карбон діоксид / пропанол, який містить 0,2 % ізопропіламін) та другий з енантіомерів елюювали з колонки. Перший елюований матеріал – енантіомер з прикладу 47, експонований як $K_{I_{50}}$ при 329 нМ. Абсолютну стереохімію сполуки прикладу 47 визначали на базі його нижчого $K_{I_{50}}$ (дивись таблицю 1) аналогічно з іншими описаними тут сполуками.

23. {цис-5-[4-(Трифлуорометокси)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол отримували з 5-бromoфуран-2-карбальдегіду та [4-(трифлуорометокси)феніл]борної кислоти, застосовуючи спосіб, аналогічний описаному в примітці 21.

24. Сполуку прикладу 48 відокремлювали з рацемічної суміші через надкритичну хроматографію (колонка: Chiralcel OJ-H, 5 мкм; елюент: 3:1 карбон діоксид / метанол, який містить 0,2 % ізопропіламін), та другий з енантіомерів елюювали з колонки. Перший елюований матеріал – енантіомер прикладу 48, експонований як KI_{50} при 1230 нМ. Абсолютну стереохімію сполуки прикладу 48 визначали на базі нижчого KI_{50} (дивись таблицю 1) аналогічно з іншими описаними тут сполуками.

25. трет-Бутил{[(2S, 5R)-5-(4-хлоро-2-метоксифеніл)тетрагідрофуран-2-іл]метокси}дифенілсилан отримували з (2S)-1-[(трет-бутил(дифеніл)силіл)окси]-5-(4-хлоро-2-метоксифеніл)пент-4-ін-2-олу, застосовуючи загальний спосіб T. X. M. Nguyen et al., Letters in Organic Chemistry 2009, 6, 630-636. Цей алкін отримували реакцією трет-бутил[(2S)-оксиран-2-ілметокси]дифенілсилану з 4-хлоро-1-етиніл-2-метоксибензолом, застосовуючи н-бутиллітій та бор трифлуорид діетилетерат.

26. У цьому випадку реакція з ді-μ-хлородихлоробіс(етилен)диплатиною(II) дала (4S, 5S)-5-(дибензиламіно)-1-[3-флуоро-4-(трифлуорометил)феніл]-4-гідроксигексан-1-он краще ніж відповідний 2,3-дигідрофуран. Реакція з п-толуолсульфоновою кислотою та триметил ортоформіатом, а потім – піддавання триетилсилану та бор трифлуорид діетилетерату, дали (1S)-N,N-дибензил-1-[(2S)-5-[3-флуоро-4-(трифлуорометил)феніл]-2,3-дигідрофуран-2-іл]етанамін.

27. Кінцеве замкнення кільця робили реакцією Міцунобу, застосовуючи діізопропіл азодикарбосилат.

28. Продукт Соногашира в цьому разі перетворювали до наступної проміжної сполуки, застосовуючи водний платина(II) хлорид.

29. Кінцеве замкнення кільця робили із цезій карбонатом у N,N-диметилформаміді краще ніж із літій біс(триметилсиліл)амідом.

30. Потрібний (1S)-1-[(2S, 5R)-5-арилтетрагідрофуран-2-іл]етанамін отримували із C48 згідно із прикладом 9, за винятком того, що продукт Соногашира в цьому випадку перетворювали до проміжної сполуки трет-бутил {(1S)-1-[(2S)-5-гідроксил-5-арилтетрагідрофуран-2-іл]етил}карбамату або трет-бутил {(1S)-1-[(2S)-5-метокси-5-арилтетрагідрофуран-2-іл]етил}карбамату, застосовуючи, відповідно, водний платина(II) хлорид або платина(II) хлорид та триметил ортоформіат.

31. 2-[(цис-5-[3-(Трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]метил)аміно] етанол отримували реакцією цис-2-(бромометил)-5-[3-(трифлуорометил)феніл]тетра гідрофурану (дивись H. Ebel et al., міжнародна публікація 2010070032, 24.06.2010) з 2-аміноетанолом.

32. Сполуку прикладу 58 відокремлювали з рацемічної суміші через надкритичну хроматографію (колонка: Chiralcel OJ-H, 5 мкм; елюент: 4:1 карбон діоксид / метанол, який містить 0,2 % ізопропіламін), та другий з енантіомерів елюювали з колонки. Перший елюований матеріал – енантіомер прикладу 58, експонований як KI_{50} при 1040 нМ. Абсолютну стереохімію сполуки прикладу 58 визначали на базі нижчого KI_{50} (дивись таблицю 1) аналогічно з іншими описаними тут сполуками.

33. 1-Хлоро-2-флуоро-4-іодо-5-метоксибензол застосовували як вихідний матеріал; дивись J. M. Blaney et al., міжнародна публікація 2008150914, 11.12.2008.

34. Реакція Сандмейєра 4-хлоро-2-(трифлуорометокси)аніліну дала потрібний 5-хлоро-2-іодифеніл трифлуорометил-етер.

35. Потрібний {цис-5-[4-(пентафлуороетил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол отримували реакцією Сузукі (5-формілфуран-2-іл)борної кислоти із 1-бromo-4-(пентафлуороетил)бензолом, а потім – гідрогенізація на паладії на вугіллі. 1-Бromo-4-(пентафлуороетил)бензол отримували згідно зі способом W. Lambert et al., міжнародна публікація 2011017513, 10.02.2011.

36. Потрібний {цис-5-[4-(1,1-дифлуороетил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанол отримували реакцією Сузукі 5-бromoфуран-2-карбальдегіду з 2-[4-(1,1-дифлуороетил)феніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-діоксоболюланом, а потім – гідрогенізація в присутності рутеній(IV) оксиду гідрату.

37. Сполуку прикладу 62 відокремлювали з рацемічної суміші через ВЕРХ (колонка: Phenomenex Lux Cellulose-3, 5 мкм; градієнт: 50 % – 100 % етанол у гептані) та другий з енантіомерів елюювали з колонки. Перший елюований матеріал – енантіомер прикладу 62, експонований як KI_{50} при 723 нМ. Абсолютну стереохімію сполуки прикладу 62 визначали на базі нижчого KI_{50} (дивись таблицю 1) аналогічно з іншими описаними тут сполуками.

38. 1-Бromo-4-хлоро-2-(дифлуорометокси)бензол отримували згідно з M. Ge et al., публікація США 20070265332, 15.11.2007.

39. У цьому випадку реакцію робили з ді-μ-хлородихлоробіс(етилен)диплатиною(II) та водою для виходу проміжної сполуки трет-бутил [(1S)-1-((2S)-5-[4-хлоро-2-(дифлуорометокси)феніл]-5-гідрокситетрагідрофуран-2-іл)етил]карбамату.

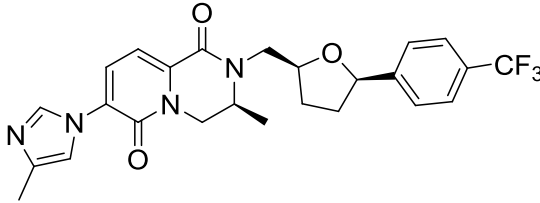
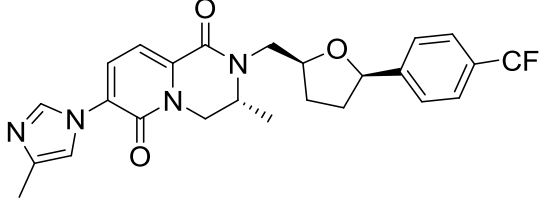
40. Транс-ізомер прикладу 64 (2-((2S,5S)-5-(4-хлоро-3,5-дифлуорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл)метил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон) також відокремлювали з кінцевого етапу. Ця сполука мала K_{I50} при 184 нМ.

41. (2S)-1-[[трет-Бутил(диметил)силіл]окси]-5-[2-(трифлуорометил)феніл]пент-4-ін-2-ол (отриманий способом як для алкіну, описаним у примітці 26) перетворювали до {(2S,5R)-5-[2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл}метанолу, застосовуючи бор трифлуорид діетилетерат та триетилсилан.

42. Сполука прикладу 66 – менший діастереоізомер, відокремлений протягом очищення з прикладу 17, припускали, що це має показану стереохімію.

43. Потрібний вихідний матеріал арилу отримували із придатного флуоринованого аніліну після галогенування N-галогенсукцинімідом, а потім – реакція Сандмейєра.

Таблиця 2

Пр. #	Структура	Спосіб отримання	ВЕРХ, час утримання (хвилин); Мас-спектр m/z (M+1)
72		Приклад 7 ¹	2,16 хвилини ² ; 487,3
73		Приклад 7 ¹	2,20 хвилини ² ; 487,3

1. Придатний гомохіральний 2-амінопропан-1-ол застосовували замість 2-аміноетанолу.

2. Умови ВЕРХ. колонка: Waters Atlantis dC18, 4,6 × 50 мм, 5 мкм; мобільна фаза А: 0,05 % трифлуорооцтова кислота у воді (об'ємна частка); мобільна фаза В: 0,05 % трифлуорооцтова кислота в ацетонітрилі (об'ємна частка); градієнт: 5 % – 95 % В протягом 4,0 хвилин, лінійна; швидкість потоку: 2 мл/хвилину.

Аналіз клітини, базованій на γ-секретазі, пристроєм зчитування ELISA

Здатність сполук модулювати продукування амілоїдного бета-білку Aβ(1-42) визначали, застосовуючи людські WT-APP надекспресувальні CHO-клітини. Клітини розміщували при 22,000 клітин/100 мкл у 96-лункові, оброблені культурою тканини чисті планшети (Falcon) у базоване DMEM/F12 середовище та інкубували протягом 24 годин при 37 °С. Сполуки для тестування розбавляли в 100 % ДМСО для досягнення одинадцятиточкового, напівлогарифмічного відгуку дози для визначень K_{I50} . Сполуки додавали у свіже середовище для досягнення 1 % кінцевого ДМСО. Окремо для контролю комірок додавали придатний зв'язувач або елементи контролю, щоб отримати мінімум або максимум величин інгібування, відповідно для аналізу сигнального імпульсу спочатку планшети інкубували протягом ~24 годин при 37 °С. Ця процедура виробляла кондиціоноване середовище в кожній лунці, яку тестували на рівні Aβ(1-42) у наступному описаному етапі визначенні ELISA. Культури клітин у кожній лунці також тестували на токсичність, як описано нижче.

Покриття планшетів для аналізу ELISA починали додаванням 50 мкл/лунку внутрішнього Aβ(1-42) конкретного антитіла при (3 мкг/мл) у 0,1 М NaHCO₃ (pH 9,0) у чорні 384-лункові планшети Maxisorp® (Nunc) та інкубували протягом ночі при 4 °С. Потім іммобілізоване антитіло аспірували із планшетів для аналізу ELISA, та планшети промивали (2 × 100 мкл – 4 × 100 мкл)

промивним буфером (Dulbecco's PBS, 0,05 % Tween 20). Потім до планшетів додавали 90 мкл/лунку блокувального буферу (Dulbecco's PBS, 1,0 % BSA (Sigma A7030)). Температуру навколишнього середовища тримали при інкубуванні мінімум дві години. Потім блокувальний буфер видаляли та додавали 20 мкл/лунку аналітичного буферу (Dulbecco's PBS, 1,0 % BSA (Sigma A7030), 0,05 % Tween 20). На цій стадії 40 мкл (у двох примірниках) експериментального кондиціонованого середовища (описаного вище) переносили в комірки блокованих планшетів ELISA, які містять іммобілізоване антитіло, а потім – інкубування при 4 °C протягом ночі. Токсичність клітини також визначали у відповідних залишених клітинах після видалення кондиціонованого середовища для аналізу A β (1-42) колориметричним аналізом розповсюдження клітини (CellTiter 96[®] AQ_{ueous} One Solution Cell Proliferation Assay, Promega) згідно із інструкціями виробника.

Після інкубування протягом ночі при 4 °C планшетів для аналізу ELISA незв'язані пептиди A β видаляли після промивань буфером для промивання (2 × 100 мкл – 4 × 100 мкл). Додавали мічене європієм (Eu) (зроблене мічення, Perkin Elmer) A β (1-16) 6e10 моноклональне антитіло (Covance #SIG-39320), (50 мкл /лунку Eu-6e10 @ 1:10,000, 20 мкМ ЕДТА) у аналітичному буфері. Інкубували при температур навколишнього середовища протягом мінімум 2 годин, а потім – (2 × 100 мкл – 4 × 100 мкл) промивання буфером для промивання перед додаванням 30 мкл/лунку Delfia Enhancement Solution (Perkin Elmer). Після інкубування протягом одної години при температурі навколишнього середовища планшет зчитували на зчитувачі із планшету EnVision (Perkin Elmer), застосовуючи стандартні настановні параметри DELFIA TRF. Дані аналізу, охоплюючи I_{K50} інгібітору, визначали, застосовуючи придатний нелінійний регресивний аналіз (програма для внутрішнього застосування) та придатні середні величини планшету для контролів максимуму та мінімуму інгібування.

Таблиця 3

Біологічні дані для прикладів 1-73

Пр. #	A β 42B Kl ₅₀ (нМ) ^a	Назва згідно з Міжнародним союзом теоретичної й прикладної хімії
1	211 ^b	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-{транс-2-[2-(трифлуорометил)феноксид]циклобутил}-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль
2	300 ^b	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-{транс-2-[2-(трифлуорометил)феноксид]циклопентил}-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
3	60,6 ^b	2-{транс-2-[(6,7-дифлуоронафталін-1-іл)окси]циклобутил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
4	483	2-[(3-[4-хлоро-3-(трифлуорометил)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
5	140	2-{цис-2-[4-флуоро-2-(трифлуорометил)феноксид]циклопентил}-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
6	25	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-[(2S,3S,5R)-3-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил]-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
7	73,5	2-[(2S,4R,5S)-4-Флуоро-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
8	14,3 ^c	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон

9	9,1 ^c	2-[(1S)-1-((2S, 5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
10	3,34	2-[(1S)-1-((2S, 5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
11	40,5	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
12	725	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2R,5S)-5-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
13	236	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({цис-2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль
14	1040 ^b	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-2-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль
15	29,9	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль
16	96,6	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({цис-6-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідро-2H-піран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон, форміат, сіль
17	38,4	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,4S,5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль
18	16	2-((2S,5R)-5-[3,5-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
19	1460	2-[(4R)-3-(3,4-дифлуорофеніл)-4,5-дигідроізоксазол-4-іл]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
20	1360 ^b	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-3-[3-(трифлуорометил)фенокси]циклопентил}-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
21	188	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({2-[3-(трифлуорометил)фенокси]циклопентил}метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
22	789 ^b	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({транс-3-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
23	98	2-({3-(4-хлорофеніл)циклогексил}метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
24	563	2-[цис-2-(3,5-дифлуорофеніл)циклопентил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
25	561	2-[цис-2-(3,5-дифлуоробензил)циклопентил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
26	303	2-(транс-3-([4-флуоро-2-(трифлуорометил)фенокси]метил)циклобутил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
27	469	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-({цис-2-[2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
28	591	2-[2-(4-хлорофенокси)циклогексил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
29	80	2-((1R,3S)-3-(4-хлорофеніл)циклогексил)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон

30	711 ^c	2-((3-[2-хлоро-5-(трифлуорометил)феніл]-4,5-дигідроізоксазол-5-іл)метил)-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
31	353	2-((3-[3-хлоро-2-флуоро-5-(трифлуорометил)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
32	429	2-((3-[2-хлоро-3-(трифлуорометил)феніл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл)метил)-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
33	217 ^b	7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-{транс-2-[3-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
34	120	2-{транс-2-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
35	162	2-{транс-2-[(7-флуоро-2,3-дигідро-1Н-інден-4-іл)окси]циклобутил}-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
36	146 ^b	2-[транс-2-(3-хлоро-4-флуоро-2-метилфенокси)циклобутил]-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
37	158	2-{транс-2-[4-хлоро-3-(пропан-2-іл)фенокси]циклобутил}-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
38	164	7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-[транс-2-(нафталін-1-ілокси)циклобутил]-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
39	112	2-{транс-2-[(7-флуоронафталін-1-іл)окси]циклобутил}-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
40	153	2-{транс-2-[3-флуоро-2-(пропан-2-іл)фенокси]циклобутил}-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
41	157	2-{транс-2-[2-хлоро-3-(трифлуорометил)фенокси]циклобутил}-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
42	117	2-[[5-(3,4-дихлорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл]метил]-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль
43	27,6 ^c	7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
44	52,1	2-[[2S,5R)-5-(4-хлорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл]метил]-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
45	26,6 ^c	7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[4-(пентафлуоро-лямбда-6-сульфаніл)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
46	60,3	7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[4-(трифлуорометокси)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
47	15,7 ^c	2-((2S,5R)-5-[3-флуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
48	63,8	2-[[2S,5R)-5-(4-циклопропілфеніл)тетрагідрофуран-2-іл]метил]-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон
49	21,6	2-[[2S,5R)-5-(4-хлоро-2-метоксифеніл)тетрагідрофуран-2-іл]метил]-7-(4-метил-1Н-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2Н-піrido[1,2-а]піразин-1,6-діон

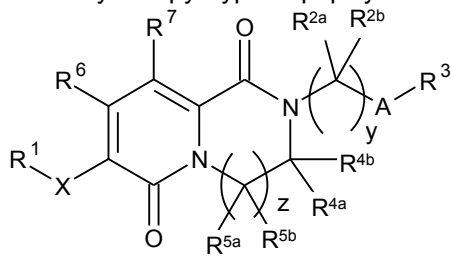
50	11	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[2,3-дифлуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
51	8,35 ^c	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[3-флуоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
52	15	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[2-метокси-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
53	29,1	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[2-хлоро-4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
54	11,4	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-(4-хлоро-2,5-дифлуорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
55	5,48 ^c	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-(4-хлоро-3,5-дифлуорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
56	81,2	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[3-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
57	11,1	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-(4-хлоро-5-флуоро-2-метоксифеніл)тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
58	14,5	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуорометокси)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
59	157	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((цис-5-[4-(пентафлуороетил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, гідрохлорид, сіль
60	73,3	2-((2S,5R)-5-[4-(1,1-дифлуороетил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
61	24,6	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-2-(дифлуорометокси)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
62	13,3	2-((2S,5R)-5-(4-хлоро-3,5-дифлуорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
63	73,3	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль
64	73,5	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,4R,5R)-4-метил-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль
65	26,8	2-((2S,5R)-5-[4-хлоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон, трифлуороацетат, сіль
66	33,5	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4,5-дифлуоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
67	5,78	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-(3,4-дихлоро-5-флуорофеніл)тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон
68	24,2	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон

69	7,84	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-5-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
70	10	2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-хлоро-3-флуоро-2-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
71	52,4	7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-[(1S)-1-((2S,5R)-5-[4-(трифлуорометил)тіофен-2-іл]тетрагідрофуран-2-іл)етил]-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
72	46,4	(3S)-3-метил-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон
73	19,8	(3R)-3-метил-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-((2S,5R)-5-[4-(трифлуорометил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл)метил)-3,4-дигідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-1,6-діон

- a. Надані величини KI_{50} – геометричне середнє 2 – 4 визначень.
b. Величина KI_{50} – з єдиного визначення.
c. Надана величина KI_{50} – геометричне середнє ≥ 5 визначень.
d. Визначення відсутнє

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука структурної формули I або її фармацевтично прийнятна сіль:



5

в якій:

X - 5-14-членний гетероарил, який містить 1-3 гетероатоми;

R^1 - гідроген, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_3 - C_6 циклоалкіл або C_2 - C_6 алкеніл; де алкіл, циклоалкіл або алкеніл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: флуору, гідроксилу та C_1 - C_6 алкоксилу;

10

A - C_3 - C_6 циклоалкіл або 4-10-членний гетероциклоалкіл; вказаний циклоалкіл або гетероциклоалкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: галогену та C_1 - C_6 алкілу;

15

R^{2a} та R^{2b} у кожному випадку незалежно - гідроген, флуор, ціано, $-CF_3$, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, C_3 - C_6 циклоалкіл, C_4 - C_8 біциклоалкіл, C_2 - C_6 алкініл або феніл; де вказаний алкіл, алкеніл, циклоалкіл, біциклоалкіл, алкініл або феніл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: ціано, C_1 - C_3 алкілу та флуору, або R^{2a} та R^{2b} разом з карбоном, до якого вони приєднані, утворюють 3-5-членний циклоалкіл, необов'язково заміщений одним-трьма з R^8 ;

20

R^3 - гідроген, галоген, C_1 - C_6 алкіл, C_2 - C_6 алкеніл, $-(C(R^{10})_2)_t$ -(C_3 - C_6 циклоалкіл), $-(C(R^{10})_2)_t$ -(4-10-членний гетероциклоалкіл), $-(C(R^{10})_2)_t$ -(C_6 - C_{10} арил), $-(C(R^{10})_2)_t$ -(5-10-членний гетероарил) або $-(C(R^{10})_2)_t$ -OR¹²; де алкіл, алкеніл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщено одним-п'ятьма з R^{11} ;

25

R^{4a} та R^{4b} кожний незалежно - гідроген, $-CF_3$ або C_1 - C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: $-CF_3$, ціано та флуору; або R^{4a} та R^{4b} разом із карбоном, до якого вони приєднані, утворюють 3-5-членний циклоалкіл, який необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: $-CF_3$, ціано, флуору та C_1 - C_6 алкілу;

30

R^{5a} та R^{5b} у кожному випадку кожний незалежно - гідроген, $-CF_3$ або C_1 - C_6 алкіл, де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи,

що складається з: $-\text{CF}_3$, ціано та флуору, або R^{5a} та R^{5b} разом з карбоном, до якого вони приєднані, утворюють 3-5-членний циклоалкіл, який необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: $-\text{CF}_3$, ціано, флуору та $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкілу;

5 R^6 , R^7 та R^8 кожний незалежно - гідроген, $-\text{CF}_3$, ціано, галоген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або $-\text{OR}^9$; за умови, що R^6 та R^7 обидва не можуть бути $-\text{OH}$;

R^9 - гідроген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або $-\text{CF}_3$; де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: ціано та флуору;

10 кожний R^{10} незалежно - гідроген, галоген, ціано, $-\text{CF}_3$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл або $-\text{SF}_5$; де алкіл необов'язково заміщено одним-трьома флуорами;

кожний R^{11} незалежно - гідроген, галоген, $-\text{CF}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, $-\text{OR}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл, $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл)}$, $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{арил)}$ або $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(5-10-членний гетероарил)}$, де $-\text{Si}(\text{CH}_3)_3$, алкіл, алкеніл, алкініл, циклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщено одним-п'ятьма замісниками, кожний незалежно вибрано з групи, що

15 складається з: галогену та $-\text{CF}_3$;
кожний R^{12} - гідроген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(C}_3\text{-C}_6\text{циклоалкіл)}$, $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(4-10-членний гетероциклоалкіл)}$, $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{арил)}$ або $-(\text{C}(\text{R}^{13})_2)_n\text{-(5-10-членний гетероарил)}$; де алкіл, циклоалкіл, гетероциклоалкіл, арил або гетероарил необов'язково заміщено одним-п'ятьма з R^{14} ;

20 кожний R^{13} незалежно - гідроген, $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкеніл, $\text{C}_2\text{-C}_6$ алкініл, галоген, ціано, $-\text{CF}_3$ або $-\text{OCF}_3$;

R^{14} незалежно - гідроген, $-\text{CF}_3$, ціано, галоген або C_{1-6} алкіл; де алкіл необов'язково заміщено замісниками від одного до трьох, кожний незалежно вибрано з групи, що складається з: гідроксилу, $-\text{CF}_3$, ціано та флуору; та

25 кожне t або n - ціле число, незалежно вибране з 0, 1, 2 або 3;

кожне z - ціле число, незалежно вибране з 1 або 2;

кожне y - ціле число, незалежно вибране з 0, 1, 2, 3 або 4.

2. Сполука за п. 1 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій X - імідазоліл, піразоліл, ізотіазоліл, тіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл або піридил; та R^1 - $\text{C}_1\text{-C}_6$ алкіл.

30 3. Сполука за будь-яким з п. 1 або п. 2 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій X - імідазоліл; та R^1 - метил.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-3 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій z - 1; та R^{4a} та R^{4b} кожний незалежно - гідроген або метил.

35 5. Сполука за будь-яким з пп. 1-4 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^{5a} , R^{5b} , R^6 та R^7 незалежно - гідроген.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій y - 0 або 1; та R^{2a} та R^{2b} незалежно - гідроген або метил.

7. Сполука за будь-яким з попередніх пунктів або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій A - циклобутил, циклопентил або циклогексил.

40 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-6 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій A - дигідроізоксазоліл, тетрагідрофураніл або тетрагідропіраніл.

9. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій A - тетрагідрофураніл.

10. Сполука за п. 8 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій A - тетрагідропіраніл.

45 11. Сполука за будь-яким з пп. 6-10 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^3 - $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{арил)}$ або $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-OR}^{12}$; та t дорівнює 0 або 1.

12. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^3 - $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(C}_6\text{-C}_{10}\text{арил)}$; t - 0; та арил - феніл, необов'язково заміщений одним-трьома R^{11} , вибраними з групи, що складається з: флуору, хлору, $-\text{CF}_3$, $-\text{SF}_5$, $-\text{OR}^{12}$, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу та $\text{C}_3\text{-C}_6$ циклоалкілу, де алкіл або циклоалкіл необов'язково та незалежно заміщено одним-трьома замісниками, вибраними з

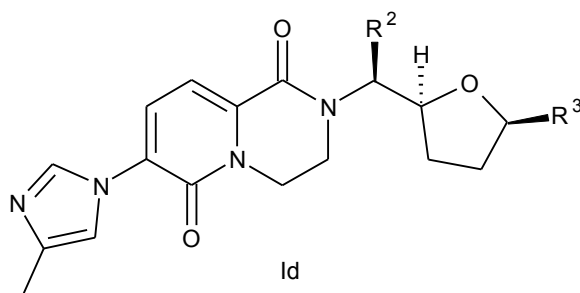
50 групи, що складається з: галогену та $-\text{CF}_3$.

13. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^3 - $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-(5-10-членний гетероарил)}$, та гетероарил - тіофеніл, необов'язково заміщений одним-трьома R^{11} , де R^{11}

вибрано з групи, що складається з: флуору, хлору та $-\text{CF}_3$.

55 14. Сполука за п. 11 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^3 - $-(\text{C}(\text{R}^{10})_2)_t\text{-OR}^{12}$; t - 0; та R^{12} вибрано з: фенілу, нафтилу або дигідроінденілу; де феніл, нафтил або дигідроінденіл необов'язково та незалежно заміщено одним-трьома R^{14} , вибраними з групи, що складається з: флуору, хлору, $-\text{CF}_3$ та $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкілу, де алкіл може бути незалежно заміщений одним-трьома замісниками, вибраними з групи, що складається: галогену та $-\text{CF}_3$.

15. Сполука формули Id або її фармацевтично прийнятна сіль:



в якій:

R^2 - гідроген або метил; R^3 - $-(C(R^{10})_2)_t-(C_6-C_{10}\text{арил})$ або $-(C(R^{10})_2)_t-(5-10\text{-членний гетероарил})$, де арил або гетероарил необов'язково заміщено одним-трьома R^{11} , незалежно вибраними з групи, що складається з: флуору, хлору, $-CF_3$, $-SF_5$, $-OCH_3$, $-OCF_3$ та $-OCHF_2$, R^{10} незалежно - гідроген, галоген, ціано, $-CF_3$, C_1-C_6 алкіл або $-SF_5$; де алкіл необов'язково заміщено одним-трьома флуорами; та t - 0 або 1.

16. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій t - 0; та R^3 - феніл, необов'язково заміщений одним-трьома R^{11} .

17. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, в якій R^3 - тіофеніл, необов'язково заміщений одним-трьома R^{11} .

18. Сполука за п. 15 або її фармацевтично прийнятна сіль, вибрана з групи:

7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[3,5-дифлуор-4-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-(4-хлор-3,5-дифлуорфеніл)тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4,5-дифлуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-хлор-5-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон;

2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-хлор-3-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон.

19. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятної солі в отриманні медикаменту для лікування нейродегенеративного та психіатричного розладів, включно з хворобою Альцгеймера або хворобою Німана-Піка типу C.

20. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку за будь-яким з пп. 1-18 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний наповнювач.

21. Сполука 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-хлор-5-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

22. Сполука 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-хлор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

23. Сполука 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-(4-хлор-3,5-дифлуорфеніл)тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

24. Сполука 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[3,5-дифлуор-4-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

25. Сполука 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4-флуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

26. Сполука 2-[(1S)-1-[(2S,5R)-5-[4,5-дифлуор-2-(трифлуорметил)феніл]тетрагідрофуран-2-іл]етил]-7-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-3,4-дигідро-2H-піrido[1,2-a]піразин-1,6-діон або її фармацевтично прийнятна сіль.

Комп'ютерна верстка О. Гергіль

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