



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **103272** (13) **C2**  
(51) МПК**C07D 265/08** (2006.01)  
**C07D 413/12** (2006.01)  
**A61K 31/535** (2006.01)  
**A61K 31/5355** (2006.01)ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

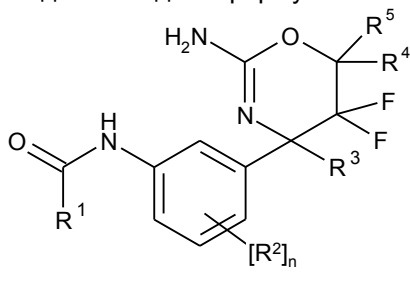
## (12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	<b>а 2012 08098</b>	(72) Винахідник(и):	<b>Баннер Девід (GB/CH), Губа Вольфганг (DE), Хільперт Ханс (CH), Маузер Харальд (DE/CH), Майвег Александер Ф. (DE/CH), Наркіз'ян Робер (FR), Пінар Емманюель (FR), Пауер Оуен (IE/IT), Роджерс-Еванс Марк (GB/CH), Вольтерінг Томас (DE), Востль Вольфганг (DE)</b>
(22) Дата подання заявки:	<b>06.12.2010</b>	(73) Власник(и):	<b>Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH), СІЕНА БІОТЕК С.П.А., Strada del Petriccio e Belriguardo, 35, I-53100 Siena, Italy (IT)</b>
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>25.09.2013</b>	(74) Представник:	<b>Петров Андрій Володимирович, реєстр. №139</b>
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>09178983.4</b>	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>EP 201470914 A1, 27.01.2010 EP 1 942 105 A1, 09.07.2008 WO 2009/103626 A1, 27.08.2009</b>
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>11.12.2009</b>		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>EP</b>		
(41) Публікація відомостей про заявку:	<b>10.08.2012, Бюл.№ 15</b>		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>25.09.2013, Бюл.№ 18</b>		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>РСТ/EP2010/068912, 06.12.2010</b>		

## (54) 2-АМІНО-5,5-ДИФТОР-5,6-ДИГІДРО-4Н-ОКСАЗИНИ ЯК ІНГІБІТОРИ ВАСЕ1 І/АБО ВАСЕ2

## (57) Реферат:

Даний винахід стосується 2-аміно-5,5-дифтор-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл-феніл-амідних похідних формули I

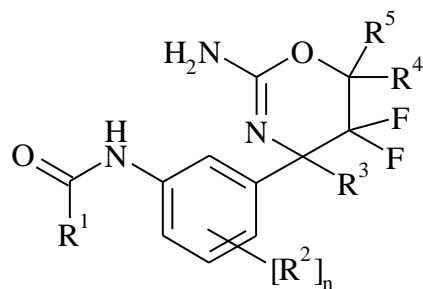


(I)

які мають інгібуючу активність на ВАСЕ1 і/або ВАСЕ2, їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування як терапевтично активних речовин.

UA 103272 C2

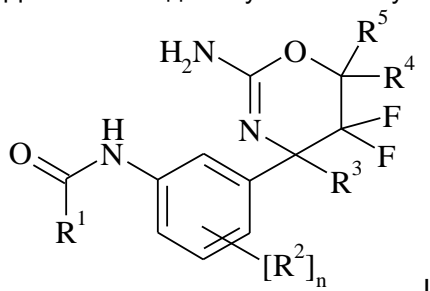
Активні сполуки даного винаходу корисні для терапевтичного і/або профілактичного лікування, наприклад, хвороби Альцгеймера і діабету 2-го типу.



Даний винахід стосується 2-аміно-5,5-дифтор-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-феніл]-амідних похідних, які мають BACE1 і/або BACE2 інгібувальні властивості, їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування як терапевтично-активні речовини.

5 Галузь техніки

Даний винахід стосується сполук формули I,



де замісники і змінні приймають описані нижче та у формулі винаходу значення, або їх фармацевтично-прийнятних солей.

10 Дані сполуки мають Asp2 (β-секретаза, BACE1 або мемапсин-2) інгібувальну активність і тому можуть застосовуватися для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, які характеризуються підвищеними рівнями β-амілоїду і/або відкладеннями β-амілоїдних олігомерів і/або β-амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, зокрема хвороби Альцгеймера, і/або дані сполуки мають BACE2 інгібувальну активність і тому можуть

15 застосовуватися для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, таких як діабет 2-го типу і інші порушення обміну речовин.

Передумови створення винаходу

Хвороба Альцгеймера (AD) є нейродегенеративним порушенням центральної нервової системи і головною причиною прогресуючої деменції в населенні похилого віку. Його клінічними симптомами є погіршення пам'яті, пізнавальної здатності, темпоральної і локальної орієнтації, надання оцінки та здатності до міркування, але також й серйозних емоційних розладів. У даний час відсутнє будь-яке доступне лікування, яке може попередити захворювання або його прогресію, або стабільно інвертувати його клінічні симптоми. AD стала серйозною проблемою здоров'я у всіх суспільствах з високою тривалістю життя, а також значним економічним тягарем

25 для їх систем охорони здоров'я.

AD характеризується 2 головними патологіями в центральній нервовій системі (ЦНС), виникненні амілоїдних бляшок та нейрофібрилярних клубків (Hardy й ін., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 2002 Лип. 19;297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403). Обидві патології також звичайно спостерігаються у пацієнтів з хворобою Дауна (трисомія 21), у яких також розвиваються AD-подібні симптоми на ранньому етапі життя. Нейрофібрилярні клубки є внутрішньоклітинними агрегатами асоційованого з мікротрубочками білку тау (MAPT). Амілоїдні бляшки зустрічаються в позаклітинному просторі, їх головними компонентами є Aβ-пептиди. Останні є групою протеолітичних фрагментів, утворюваних від β-амілоїдного попередника - білка (APP) за допомоги серії стадій протеолітичного розщеплення. Були ідентифіковані деякі форми APP, із яких найбільш поширеними є білки з довжиною 695, 751 і 770 амінокислот. Вони всі походять від одного гена через диференційний сплайсинг. Aβ-пептиди походять від одного й того ж домену APP, але відрізняються в своїх N- і C-кінцях, головні види мають довжину 40 і 42 амінокислот. Існує ряд доказів, які переконливо свідчать, що агреговані Aβ-пептиди є необхідними молекулами в патогенезі AD: 1) амілоїдні бляшки, утворені Aβ-пептидами, є незмінно частиною AD патології; 2) Aβ-пептиди токсичні для нейронів; 3) в спадковій хворобі Альцгеймера (FAD) мутації в генах захворювання APP, PSN1, PSN2 приводять до підвищених рівнів Aβ-пептидів і амілоїдозу головного мозку на ранній стадії; 4) у трансгенних мишей, які експресують такі FAD гени, розвивається патологія, яка має багато подібного з хворобою людини. Aβ-пептиди продукуються із APP через послідовну дію 2 протеолітичних ферментів, названих β- і γ-секретазами. β-Секретаза розщеплює спочатку в позаклітинному домені APP приблизно 28 амінокислот поза трансмембранного домену (TM) з виробленням C-кінцевого фрагменту APP, що містить TM- і цитоплазматичний домен (CTFβ). CTFβ є субстратом для γ-секретази, яка розщеплює в TM деякі розташовані рядом зв'язки з виробленням Aβ пептидів і цитоплазматичного фрагменту. γ-Секретаза є комплексом принаймні 4 різних білків, її каталітична субодиниця є, що досить ймовірно, пресеніліновим білком (PSEN1, PSEN2). β-

30

35

40

45

50

секретаза (BACE1, Asp2; BACE означає  $\beta$ -сайт APP-розщеплюючого ферменту) є аспартилпротеазою, яка закріплена в мембрані трансмембранним доменом (Vassar і ін., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 1999 Oct 22;286(5440):735). Вона експресується в багатьох тканинах організму людини, але її рівень особливо високий в ЦНС. Генетична абляція BACE1 гену у мишей ясно показує, що її активність необхідна для процесингу APP, що приводить до генерування А $\beta$ -пептидів, відповідно, за відсутності BACE1 А $\beta$ -пептиди не продукуються (Luo і ін., Mice deficient in BACE1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001 Бер.;4(3):231-2, Roberds і ін., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 2001 Черв. 1;10(12):1317-24). Миші, які зазнали генетичної інженерії для експресування APP гену людини і які формують великі амілоїдні бляшки, і у яких виникають патології, подібні хворобі Альцгеймера під час старіння, не демонструють такі ефекти, коли  $\beta$ -секретазну активність знижують шляхом генетичної абляції одного із BACE1 алелей (McConlogue і ін., Partial reduction of BACE1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 2007 Бер. 7;282(36):26326). Таким чином передбачається, що інгібітори BACE1 активності можуть бути корисними агентами для терапевтичного впливу на хворобу Альцгеймера (AD).

Діабет 2-го типу (T2D) викликається резистентністю до інсуліну і недостатньою секрецією інсуліну з панкреатичних  $\beta$ -клітин, що приводить до поганого регулювання глюкози в крові та гіперглікемії (M Prentki & CJ Nolan, "Islet beta-cell failure in type 2 diabetes." J. Clin. Investig. 2006, 116(7), 1802-1812). Пацієнти з T2D мають підвищений ризик мікросудинних і макросудинних захворювань і ряду пов'язаних з ними ускладнень, включаючи діабетичну нефропатію, ретинопатію і серцево-судинне захворювання. Оцінювалося, що у 2000 році 171 мільйон чоловік мали згадані стани з очікуванням, що ця цифра подвоїться до 2030 (S Wild, G Roglic, A Green, R. Sicree & H King, "Global prevalence of diabetes", Diabetes Care 2004, 27(5), 1047-1053), роблячи дане захворювання головною проблемою охорони здоров'я. Збільшення поширення T2D пов'язують з все більш сидячим способом життя і висококалорійним харчуванням населення у світі (P Zimmet, KGMM Alberti & J Shaw, "Global and societal implications of the diabetes epidemic" Nature 2001, 414, 782-787).

Пошкодження  $\beta$ -клітин і як результат значне зниження секреції інсуліну і гіперглікемія відмічає початок T2D. Найбільш сучасні методи лікування не запобігають втраті  $\beta$ -клітинної маси, що характеризує явний T2D. Однак, розробка останнім часом аналогів GLP-1, гастрину і інших агентів показує, що можливо досягти збереження і проліферації  $\beta$ -клітин, що приводить до покращення толерантності до глюкози і більш повільного розвитку явного T2D (LL Baggio & DJ Drucker, "Therapeutic approaches to preserve islet mass in type 2 diabetes", Annu. Rev. Med. 2006, 57, 265-281).

Tmem27 був ідентифікований як білок, який стимулює проліферацію бета-клітин (P Akpinar, S Kuwajima, J Krützfeldt, M Stoffel, "Tmem27: A cleaved and shed plasma membrane protein that stimulates pancreatic  $\beta$  cell proliferation", Cell Metab. 2005, 2, 385-397) і секрецію інсуліну (K Fukui, Q Yang, Y Cao, N Takahashi й ін., "The HNF-1 target Collectrin controls insulin exocytosis by SNARE complex formation", Cell Metab. 2005, 2, 373-384). Tmem27 є 42 kDa мембранним глікопротеїном, який конститутивно виділяється з поверхні  $\beta$ -клітин, внаслідок чого відбувається розпад повнорозмірного клітинного Tmem27. Надекспресія Tmem27 в трансгенній миші збільшує масу  $\beta$ -клітин і покращує толерантність до глюкози в моделі діабету DIO (викликане дієтою ожиріння). Крім того, міРНК нокаут Tmem27 в гризуна в аналізі проліферації  $\beta$ -клітин (наприклад, з використанням INS1е клітин) зменшує швидкість проліферації, указуючи на роль Tmem27 в регулюванні маси  $\beta$ -клітин.

В тому ж самому аналізі проліферації, інгібітори BACE2 також збільшували проліферацію. Однак, інгібування BACE2 у комбінації з нокаутом Tmem27 міРНК приводить до низьких швидкостей проліферації. Тому, можна прийти до висновку, що BACE2 є протеазою, що відповідає за деградацію Tmem27. Крім того, *in vitro*, BACE2 розщеплює пептид на основі послідовності Tmem27. Тісно зв'язана протеаза BACE1 не розщеплює цей пептид і селективне інгібування виключно BACE1 не збільшує проліферацію  $\beta$ -клітин.

Близький гомолог BACE2 є мембранозв'язаною аспартилпротеазою і є колокалізованим з Tmem27 в панкреатичних  $\beta$ -клітинах людини (G Finzi, F Franz, C Placidi, F Acquati й ін., "BACE2 is stored in secretory granules of mouse and rat pancreatic beta cells", Ultrastruct Pathol. 2008, 32(6), 246-251). Також відома здатність до деградації APP (I Hussain, D Powell, D Howlett, G Chapman і ін., "ASP1 (BACE2) cleaves the amyloid precursor protein at the  $\beta$ -secretase site" Mol Cell Neurosci. 2000, 16, 609-619), IL-1R2 (P Kuhn, E Marjaux, A Imhof, B De Strooper і ін., "Regulated

intramembrane proteolysis of the interleukin-1 receptor II by alpha-, beta-, and gamma-secretase" J. Biol. Chem. 2007, 282(16), 11982-11995) і ACE2. Здатність деградації ACE2 вказує на можливу роль BACE2 в контролі гіпертензії.

Тому інгібування BACE2 пропонується як лікування T2D з можливістю збереження та відновлення маси β-клітин і стимулювання секреції інсуліну у предіабетичних і діабетичних пацієнтів. Тому, метою даного винаходу є забезпечення селективних інгібіторів BACE2. Такі сполуки корисні як терапевтично-активні речовини, зокрема для лікування і/або профілактики хвороб, які пов'язані з інгібуванням BACE2.

Крім того, утворення, або утворення і відкладання β-амілоїдних пептидів в, на або біля тканини нервової системи (наприклад, мозку) інгібується даними сполуками, тобто інгібуванням вироблення Aβ з APP або фрагменту APP.

WO 2007/049 532 і WO 2008/133 274 описують похідні амінодигідротіазини як інгібітори BACE1, і WO 2008/133 273 описує фармацевтичні композиції інгібіторів BACE1.

Інгібітори BACE1 і/або BACE2 можуть, крім того, застосовуватися для лікування наступних захворювань: IBM (міозит з включеними тільцями) (Vattemi G. й ін., Lancet. 2001 Груд. 8;358(9297):1962-4), хвороба Дауна (Barbiero L. й ін., Exp Neurol. 2003 Серп.;182(2):335-45), хвороба Вільсона (Sugimoto I. й ін., J Biol Chem. 2007 Листоп. 30;282(48):34896-903), хвороба Уїпла (Desnues B. й ін., Clin Vaccine Immunol. 2006 Лют.;13(2):170-8), спінально-церебелярна атаксія 1 і спінально-церебелярна атаксія 7 (Gatchel J.R. й ін., Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Січ. 29;105(4):1291-6), дерматомікоз (Greenberg S.A. й ін., Ann Neurol. 2005 Трав.;57(5):664-78 і Greenberg S.A. й ін., Neurol 2005 Трав.;57(5):664-78), саркома Капоші (Lagos D. й ін., Blood, 2007 Лют. 15; 109(4):1550-8), мультиформна гліобластома (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), ревматоїдний артрит (Ungethuen U. й ін., GSE2053), бічний аміотрофічний склероз (Koistinen H. й ін., Muscle Nerve. 2006 Жовт.;34(4):444-50 і Li Q.X. й ін., Aging Cell. 2006 Квіт.;5(2):153-65), хвороба Хантингтона (Kim Y.J. й ін., Neurobiol Dis. 2006 Трав.;22(2):346-56. Epub 2006 Січ. 19 і Hodges A. й ін., Hum Mol Genet. 2006 Берез. 15;15(6):965-77. Epub 2006 Лют. 8), множинна мієлома (Kihara Y. й ін., Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Груд. 22;106(51):21807-12), злоякісна меланома (Talantov D. й ін., Clin Cancer Res. 2005 Жовт. 15;11(20):7234-42), синдром Шегрена (Basset C. й ін., Scand J Immunol. 2000 Берез.;51(3):307-11), червоний вовчак (Grewal P.K. й ін., Mol Cell Biol. 2006, Липень;26(13):4970-81), макрофагічний міофасцит, ювенільний ідіопатичний артрит, гранулематозний артрит, рак молочної залози (Hedlund M. й ін., Cancer Res. 2008 Січ. 15;68(2):388-94 і Kondoh K. й ін., рак молочної залози Res Treat. 2003 Берез.;78(1):37-44), шлунково-кишкові захворювання (Hoffmeister A. й ін., JOP. 2009 Бер. 4;10(5):501-6), аутоімунні/запальні захворювання (Woodard-Grice A.V. й ін., J Biol Chem. 2008 Бер. 26;283(39):26364-73. Epub 2008 Липень 23), ревматоїдний артрит (Toegel S. й ін., Osteoarthritis Cartilage. 2010 Лют.;18(2):240-8. Epub 2009 Бер. 22), запальні реакції (Lichtenthaler S.F. й ін., J Biol Chem. 2003 Груд. 5;278(49):48713-9. Epub 2003 Бер. 24), артеріальний тромбоз (Merten M. й ін., Z Kardiol. 2004 Лист.;93(11):855-63), серцево-судинні захворювання, такі як інфаркт міокарду і удар (Maugeri N. й ін., Srp Arh Celok Lek. 2010 Січ.;138 Suppl 1:50-2) і хвороба Грейвса (Kiljański J. й ін., Thyroid. 2005 Липень;15(7):645-52).

Об'єктами даного винаходу є нові сполуки формули I, їх одержання, лікарські засоби на основі сполуки відповідно до винаходу і їх одержання, а також застосування сполук формули I для боротьби або профілактики хвороб, таких як хвороба Альцгеймера і діабет 2-го типу. Крім того, застосування сполук формули I для лікування бічного аміотрофічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, такого як рак молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарду і удар, дерматомікоз, хвороби Дауна, шлунково-кишкових захворювань, мультиформної гліобластоми, хвороби Грейвса, хвороби Хантингтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоші, хвороби Костмана, червоного вовчака, макрофагічного міофасциту, ювенільного ідіопатичного артрити, гранулематозного артрити, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, спінально-церебелярної атаксії 1, спінально-церебелярної атаксії 7, хвороби Уїпла і хвороби Вільсона. Нові сполуки формули I мають покращені фармакологічні властивості.

Докладний опис винаходу

Метою даного винаходу є сполуки формули I та їх фармацевтично-прийнятні солі, одержання вищезгаданих сполук, лікарські засоби, що їх містять, та їх одержання, а також застосування вищезгаданих сполук для терапевтичного і/або профілактичного лікування, яке пов'язане з інгібуванням активності BACE1 і/або BACE2, хвороб і розладів, таких як хвороба Альцгеймера і діабет 2-го типу. Крім того, утворення, або утворення і відкладання, β-амілоїдних

бляшок в, на або біля тканини нервової системи (наприклад, мозку) інгібуються даними сполуками шляхом інгібування вироблення Аβ з APP або фрагменту APP.

Наступні визначення загальних термінів, використовуваних в даному описі, застосовуються незалежно від того, чи використовувані терміни присутні одні або в комбінації з іншими групами.

5 Якщо не зазначене інше, наступні терміни, використані в даній заявці, включаючи опис й формулу винаходу, мають визначення, наведені нижче. Потрібно відзначити, що, в тому смислі, в якому вони вживаються в даному описі й доданий формулі винаходу, форми однини включають й об'єкти множини, якщо контекст ясно не вказує на інше.

10 "Необов'язковий" або "необов'язково" означає, що ділі описаний випадок або обставина можуть, але не повинні відбутися, і що опис включає приклади, де випадок або обставина відбувається, і приклади де випадок або обставина не відбувається.

Термін "нижчий алкіл", один або в комбінації з іншими групами, означає вуглеводневий радикал, який може бути лінійним або розгалуженим, з одним або декількома розгалуженнями, причому алкільна група загалом включає 1-6 атомів вуглецю, наприклад, метил (Me), етил (Et), пропіл, ізопропіл (і-пропіл), н-бутил, і-бутил (ізо-бутил), 2-бутил (втор-бутил), т-бутил (трет-бутил) і т.п. Кращими алкільними групами є групи з 1-4 атомами вуглецю. Найкращим є метил.

Термін "ціано-нижчий алкіл", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкілу, як визначено у даному документі, який заміщений одним або декількома ціано, краще 1-5 ціано, більш краще 1 ціано. Прикладами є ціано-метил і т.п.

20 Термін "галоген-нижчий алкіл", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкілу, як визначено у даному документі, який заміщений одним або декількома галогенами, краще 1-5 галогенами, більш краще 1-3 галогенами, найкраще 1 галогеном або 3 галогенами. Прикладами є трифторметил, хлорметил, фторметил і т.п.

Термін "циклоалкіл-нижчий алкіл", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкілу, як визначено у даному документі, який заміщений одним циклоалкілом, як визначено у даному документі. Прикладами є циклопропілметил, циклопропілетил і т.п.

Термін "нижчий алкокси-нижчий алкіл", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкілу, який заміщений одним або декількома нижчими алкокси, як визначено у даному документі. Прикладами є MeO-Me, 1MeO-Et, 2MeO-Et, 1MeO-2EtO-пропіл і т.п.

30 Термін "нижчий алкіл, заміщений за допомогою", один або в комбінації з іншими групами, означає нижчий алкіл, як визначено у даному документі, який заміщений одним або декількома замісниками, краще 1-5 замісниками, з кожним замісником, окремо вибраним із групи, зазначеної для кожного окремого "нижчого алкілу, заміщеного за допомогою", наприклад, ціано, галогеном, гідрокси і нижчим алкокси.

35 Термін "нижчий алкеніл" означає моновалентну лінійну або розгалужену вуглеводневу групу з 2-7 атомами вуглецю, зокрема 2-4 атомами вуглецю, з принаймні одним подвійним зв'язком. Приклади алкенілу включають етеніл, пропеніл, проп-2-еніл, ізопропеніл, н-бутеніл, і-бутеніл, і т-бутеніл. Особливим є етеніл.

40 Термін "нижчий алкеніл, заміщений за допомогою", один або в комбінації з іншими групами, означає нижчий алкеніл, як визначено у даному документі, який заміщений одним або декількома замісниками, краще 1-4 замісниками, з кожним замісником, окремо вибраним із групи, зазначеної для кожного окремого "нижчого алкенілу, заміщеного за допомогою", наприклад, ціано, ціано-нижчим алкілом, галогеном, галоген-нижчим алкокси, галоген-нижчим алкілом, гетероариллом, нижчим алкокси, нижчий алкокси-нижчим алкілом і нижчим алкілом.

45 Термін "циклоалкіл-нижчий алкеніл", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкенілу, як визначено у даному документі, який заміщений одним циклоалкілом, як визначено у даному документі. Прикладами є циклопропіл-етеніл, циклопропіл-пропеніл і т.п.

Термін "нижчий алкініл" означає моновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу з 2-7 атомами вуглецю, зокрема з 2-4 атомами вуглецю, яка має один, два або три потрібні зв'язки. Приклади алкінілу включають етиніл, пропініл, проп-2-ініл, ізопропініл, н-бутиніл і ізо-бутиніл.

Термін "циклоалкіл-нижчий алкініл", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкінілу, як визначено у даному документі, який заміщений одним циклоалкілом, як визначено у даному документі. Прикладами є циклопропіл-етиніл, циклопропіл-пропініл і т.п.

55 Термін "ціано", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до  $\text{N}\equiv\text{C}-$  (NC-).

Термін "амідо", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до  $-\text{C}(=\text{O})-\text{NH}_2$ .

Термін "нітро", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до  $-\text{NO}_2$ .

Термін "гідрокси", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до  $-\text{OH}$ .

60 Термін "галоген", один або в комбінації з іншими групами, означає хлор (Cl), йод (I), фтор (F) і бром (Br). Кращий "галоген" означає Cl і F.

Термін "арил", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до ароматичної карбоциклічної групи, що містить 6-14, краще 6-10, атомів вуглецю і має принаймні одне ароматичне кільце або декілька конденсованих кілець, у яких принаймні одне кільце є ароматичним. Приклади "арилу" включають бензил, біфеніл, інданіл, нафтил, феніл (Ph) і т.п.

Кращим "арилом" є феніл.

Вираз "арил, заміщений за допомогою", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до арилу, який заміщений одним або декількома замісниками, краще 1-4 замісниками, причому заміщення за кожним атомом кільця можливе індивідуальне, з кожним замісником, окремо вибраним із групи, зазначеної для кожного окремого "арилу, заміщеного за допомогою", наприклад, ціано, ціано-нижчим алкілом, галогеном, галоген-нижчим алкокси, галоген-нижчим алкілом, нижчим алкокси, нижчий алкокси-нижчим алкілом і нижчим алкілом. Прикладами є галоген-арил, хлор-феніл, фтор-феніл, нижчий алкіл-арил, метил-феніл, нижчий алкокси-арил, метокси-феніл і т.п.

Термін "гетероарил", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до ароматичної карбоциклічної групи, що має одне 4-8 членне кільце або декілька конденсованих кілець, що містять 6-14, більш краще 6-10, атомів кільця, і містять 1, 2 або 3 гетероатоми, окремо вибраних із N, O і S, зокрема N і O, причому у згаданій групі принаймні одне гетероциклічне кільце є ароматичним. Приклади "гетероарилу" включають бензофурил, бензоімідазоліл, бензооксазиніл, бензотіазиніл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензотріазоліл, фурил, імідазоліл, індазоліл, індоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл (піразил), піразоло[1,5-а]піридиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, пірроліл, хінолініл, тетразоліл, тіазоліл, тієніл, тріазоліл і т.п. Кращими є 1H-піразоліл, фурил, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл, піридазиніл, піридиніл, піридиніл-N-оксид і піримідиніл. Більш кращими гетероарилами є піридиніл, піразоліл, піразиніл і піримідиніл. Найкращими є піридин-2-іл, піразин-2-іл, 1H-піразол-3-іл і піримідин-2-іл.

Вираз "гетероарил, заміщений за допомогою", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до гетероарилу, який заміщений одним або декількома замісниками, краще 1-4 замісниками, причому заміщення за кожним атомом кільця можливе індивідуальне, кожний замісник окремо вибирають із групи, зазначеної для кожного окремого "гетероарилу, заміщеного за допомогою", тобто, наприклад, з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу. Кращим "гетероарилом, заміщеним за допомогою" є гетероарил, заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу і нижчого алкілу. Більш кращими є (2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-іл, 3,5-дихлор-піридин-2-іл, 3,5-дифтор-піридин-2-іл, 3-хлор-5-фтор-піридин-2-іл, 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-іл, 3-хлор-піридин-2-іл, 3-фтор-піридин-2-іл, 3-трифторметил-піридин-2-іл, 4-хлор-1-метил-1H-піразол-3-іл, 5-хлор-3-фтор-піридин-2-іл, 5-хлор-3-метил-піридин-2-іл, 5-хлор-піридин-2-іл, 5-хлор-піримідин-2-іл, 5-ціано-піридин-2-іл, 5-фтор-піридин-2-іл, 5-трифторметил-піразин-2-іл і 5-трифторметил-піримідин-2-іл.

Термін "нижчий алкокси", один або в комбінації з іншими групами, означає -O-нижчий алкільний радикал, який може бути лінійним або розгалуженим, з одним або декількома розгалуженнями, причому алкільна група загалом включає 1-6 атомів вуглецю, наприклад, метокси (OMe, MeO), етокси (OEt), пропокси, ізопропокси (і-пропокси), н-бутокси, і-бутокси (ізо-бутокси), 2-бутокси (втор-бутокси), т-бутокси (трет-бутокси), ізопентилокси (і-пентилокси) і т.п. Кращим "нижчим алкокси" є групи з 1-4 атомами вуглецю. Найкращим є метокси.

Термін "галоген-нижчий алкокси", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкокси, як визначено у даному документі, який заміщений одним або декількома галогенами. Кращим "галоген-нижчим алкокси" є фтор-нижчий алкокси, фтор-етокси і галоген-етокси, найкращим є 2,2,2-трифтор-етокси.

Термін "циклоалкіл-нижчий алкокси", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до нижчого алкокси, як визначено у даному документі, який заміщений одним циклоалкілом, як визначено у даному документі. Прикладами є циклопропіл-етокси, циклопропіл-метокси і т.п.

Термін "циклоалкіл", один або в комбінації з іншими групами, означає моновалентну насичену моноциклічну або біциклічну вуглеводневу групу з 3-10 атомами вуглецю кільця, зокрема моновалентну насичену моноциклічну вуглеводневу групу з 3-8 атомами вуглецю кільця. Термін "біциклічна" означає, що група складається із двох насичених карбоциклів, які мають два загальних атома вуглецю, тобто місток, що розділяє два кільця є або одинарним зв'язком або ланцюгом з одного або двох атомів вуглецю. Окремими циклоалкільними групами є моноциклічні групи. Прикладами моноциклічного циклоалкілу є циклопропіл, циклобутаніл, циклопентил, циклогексил або циклогептил. Прикладами біциклічного циклоалкілу є

біцикло[2.2.1]гептаніл, біцикло[2.2.2]октаніл або адамантаніл. Особливим є циклопропіл.

Вираз "циклоалкіл, заміщений за допомогою", один або в комбінації з іншими групами, відноситься до циклоалкілу, як визначено у даному документі, який заміщений одним або декількома замісниками, краще 1-4 замісниками, причому заміщення за кожним атомом кільця можливе індивідуальне, замісник окремо вибирають із групи зазначеної для кожного окремого "циклоалкілу, заміщеного за допомогою", тобто, наприклад, ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу.

Термін "фармацевтично-прийнятні солі" стосується солей, які придатні для застосування в контакті з тканиною людей і тварин. Прикладами придатних солей з неорганічними і органічними кислотами є, без обмеження перерахованим, солі оцтової кислоти, лимонної кислоти, мурашиної кислоти, фумарової кислоти, соляної кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, метан-сульфонової кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, янтарної кислоти, сірчаної кислоти, винної кислоти, трифтороцтової кислоти і т.п. Кращими є мурашина кислота, трифтороцтова кислота і соляна кислота. Найкращою є соляна кислота.

Терміни "фармацевтично-прийнятна носій" і "фармацевтично-прийнятна допоміжна речовина" відносяться до носіїв та допоміжних речовин, таких як розріджувачі або наповнювачі, які є сумісними з іншими інгредієнтами препарату.

Термін "фармацевтична композиція" включає продукт, що містить зазначені інгредієнти в попередньо заданих кількостях або пропорціях, а також будь-який продукт, що утворюється, прямо або опосередковано, в результаті об'єднання зазначених інгредієнтів в зазначених кількостях. Переважно він включає продукт, що містить один або декілька активних інгредієнтів, і необов'язковий носій, що містить інертні інгредієнти, а також будь-який продукт, що утворюється, прямо або опосередковано, в результаті об'єднання, комплексоутворення або агрегації будь-яких двох або більшого числа інгредієнтів, або в результаті дисоціації одного або декількох інгредієнтів, або в результаті інших типів реакцій або взаємодій одного або декількох інгредієнтів.

Термін "напівмаксимальна інгібувальна концентрація" ( $IC_{50}$ ) означає концентрацію окремої сполуки, яка необхідна для отримання 50 % інгібування біологічного процесу *in vitro*.  $IC_{50}$  значення можуть бути перетворені логарифмічно в  $pIC_{50}$  значення ( $-\log IC_{50}$ ), при цьому більш високі значення вказують на експоненціально кращу дієвість.  $IC_{50}$  значення не є абсолютним значенням, але залежить від експериментальних умов, наприклад, використовуваних концентрацій.  $IC_{50}$  значення може бути перетворене на абсолютну константу інгібування ( $K_i$ ) з використанням рівняння Ченга-Пруссоффа (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Термін "константа інгібування" ( $K_i$ ) означає абсолютну здатність зв'язування окремого інгібітору рецептором. Її вимірюють, використовуючи аналізи змагання зв'язування, і вона є рівною концентрації, при якій окремий інгібітор займає би 50 % рецепторів, якщо ніякий конкуруючий ліганд (наприклад, радіоліганд) не є присутнім.  $K_i$  значення можуть бути перетворені логарифмічно на  $pK_i$  значення ( $-\log K_i$ ), при цьому більш високі значення вказують на експоненціально кращу дієвість.

"Терапевтично-ефективна кількість" означає кількість сполуки, якої, при введенні особі для лікування хворобливого стану, достатньо для виконання такого лікування хворобливого стану. "Терапевтично-ефективна кількість" буде варіюватися залежно від сполуки, хворобливого стану, що підлягає лікуванню, тяжкості захворювання, що підлягає лікуванню, віку і відносного здоров'я суб'єкта, шляху і форми введення, рішень лікаря або ветеринара-практика, та інших факторів.

Терміни "як визначено у даному документі" і "як описано у даному документі", коли стосуються змінної, інкорпують шляхом посилання широке визначення змінної, а також кращі, більш кращі і найбільш кращі визначення, якщо це має місце.

Терміни "обробка", "введення у контакт" і "реакція", коли стосуються хімічної реакції, означають додавання або змішування двох або більшого числа реагентів при відповідних умовах з виробленням зазначеного і/або бажаного продукту. Слід врахувати, що реакція, яка продукує зазначений і/або бажаний продукт, може не обов'язково відбуватися безпосередньо від об'єднання двох реагентів, які додавалися спочатку, тобто можуть існувати одна або декілька проміжних речовин, які утворюються у суміші, й які, у кінцевому рахунку, приводять до утворення зазначеного і/або бажаного продукту.

У випадку, коли в хімічній структурі присутній хіральний вуглець, передбачається, що всі стереоізомери, асоційовані з цим хіральним вуглецем, включені даною структурою.

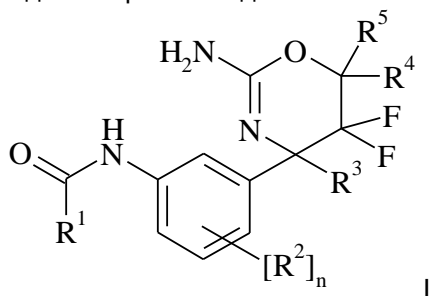
Винахід також забезпечує фармацевтичні композиції, способи застосування, і способи



одержання вищезгаданих сполук.

Усі окремі варіанти здійснення можуть бути об'єднані.

Одним варіантом здійснення винаходу є сполука формули I,



- де  
 $R^1$  вибирають із групи, що складається із  
 i) арилу,  
 ii) арилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-  
 нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси,  
 10 нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,  
 iii) гетероарилу, і  
 iv) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із амідю, ціано,  
 ціано-нижчого алкілу, циклоалкілу, циклоалкіл-нижчого алкенілу, циклоалкіл-нижчого алкінілу,  
 циклоалкіл-нижчого алкілу, циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкокси,  
 15 галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкенілу,  
 нижчого алкінілу, нижчого алкілу і нітро;  
 v) нижчого алкілу,  
 vi) нижчого алкілу, заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано,  
 галогену, гідрокси і нижчого алкокси;  
 20 vii) нижчого алкенілу,  
 viii) нижчого алкенілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано,  
 ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, гетероарилу,  
 нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,  
 ix) циклоалкілу,  
 25 x) циклоалкілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-  
 нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси,  
 нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,  
 $R^2$  вибирають із групи, що складається із  
 i) водню,  
 30 ii) галогену, і  
 iii) нижчого алкілу;  
 $R^3$  означає нижчий алкіл;  
 $R^4$  вибирають із групи, що складається із  
 i) водню, і  
 35 ii) нижчого алкілу;  
 $R^5$  вибирають із групи, що складається із  
 i) водню, і  
 ii) нижчого алкілу;  
 $n$  дорівнює 0, 1 або 2;  
 40 або її фармацевтично-прийнятні солі.  
 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній  
 заявці, де  
 $R^1$  вибирають із групи, що складається із  
 i) гетероарилу, і  
 45 ii) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із амідю, ціано,  
 ціано-нижчого алкілу, циклоалкілу, циклоалкіл-нижчого алкенілу, циклоалкіл-нижчого алкінілу,  
 циклоалкіл-нижчого алкілу, циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкокси,  
 галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкенілу,  
 нижчого алкінілу, нижчого алкілу і нітро;  
 50 iii) нижчого алкілу,  
 iv) нижчого алкілу, заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано,  
 галогену, гідрокси і нижчого алкокси;

v) нижчого алкенілу,  
 vi) нижчого алкенілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, гетероарилу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

5 vii) циклоалкілу,  
 viii) циклоалкілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

$R^2$  вибирають із групи, що складається із

10 i) водню,  
 ii) галогену, і  
 iii) нижчого алкілу;  
 $R^3$  означає нижчий алкіл;  
 $R^4$  вибирають із групи, що складається із

15 i) водню, і  
 ii) нижчого алкілу;  
 $R^5$  вибирають із групи, що складається із

i) водню, і  
 ii) нижчого алкілу;

20 n дорівнює 0, 1 або 2;  
 або її фармацевтично-прийнятні солі.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де

$R^1$  вибирають із групи, що складається із

25 i) гетероарилу, і  
 ii) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із амідю, ціано, ціано-нижчого алкілу, циклоалкілу, циклоалкіл-нижчого алкенілу, циклоалкіл-нижчого алкінілу, циклоалкіл-нижчого алкілу, циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого алкілу і нітро;

iii) нижчого алкілу,

iv) нижчого алкілу, заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, галогену, гідрокси і нижчого алкокси;

v) нижчого алкенілу,

35 vi) нижчого алкенілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, гетероарилу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

vii) циклоалкілу,

40 viii) циклоалкілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

$R^2$  вибирають із групи, що складається із

45 i) водню,  
 ii) галогену, і  
 iii) нижчого алкілу;  
 $R^3$  означає нижчий алкіл;  
 $R^4$  вибирають із групи, що складається із

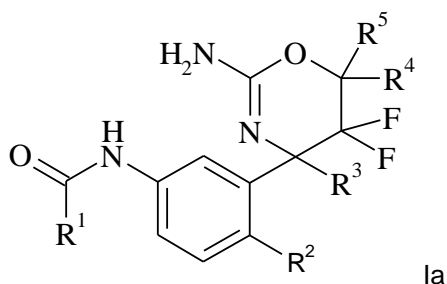
i) водню, і  
 ii) нижчого алкілу;

50  $R^5$  вибирають із групи, що складається із

i) водню, і  
 ii) нижчого алкілу;

n дорівнює 0, 1 або 2;  
 або її фармацевтично-прийнятні солі.

55 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули Ia, як описано у даній заявці,



Ia

де

R¹ вибирають із групи, що складається із

i) арилу,

5 ii) арилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

iii) гетероарилу, і

10 iv) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу;

R² вибирають із групи, що складається із

i) водню,

ii) галогену, і

15 iii) нижчого алкілу;

R³ означає нижчий алкіл;

R⁴ вибирають із групи, що складається із

i) водню, і

ii) нижчого алкілу;

20 R⁵ вибирають із групи, що складається із

i) водню, і

ii) нижчого алкілу;

або її фармацевтично-прийнятні солі.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули Ia, як описано у

25 даній заявці, де

R¹ вибирають із групи, що складається із

i) гетероарилу, і

30 ii) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу;

R² вибирають із групи, що складається із

i) водню,

ii) галогену, і

35 iii) нижчого алкілу;

R³ означає нижчий алкіл;

R⁴ вибирають із групи, що складається із

i) водню, і

ii) нижчого алкілу;

R⁵ вибирають із групи, що складається із

40 i) водню, і

ii) нижчого алкілу;

або її фармацевтично-прийнятні солі.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R¹ вибирають із групи, що складається із

45 i) 1H-піразолілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із циклоалкілу, галогену, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкілу,

ii) циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із галогену і галоген-нижчого алкілу,

iii) нижчого алкенілу, необов'язково заміщеного гетероарилом,

50 iv) нижчого алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із галогену і гідрокси,

v) фурилу, необов'язково заміщеного нітро-радикалом,

vi) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного 1-2 нижчими алкілами,  
 vii) оксазолілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із циклоалкілу, галогену-нижчого алкілу і нижчого алкілу,  
 viii) піразинілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкілу і нижчого алкілу,  
 ix) піразолілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із галогену і нижчого алкілу,

x) піридазинілу, необов'язково заміщеного 1-2 галогенами,  
 xi) піридинілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із амідю, ціано, циклоалкіл-нижчого алкокси, циклоалкіл-нижчого алкінілу, галогену, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкілу і галоген-нижчого алкокси; і  
 xii) піримідинілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із галогену і галоген-нижчого алкілу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> вибирають із групи, що складається із

- i) піридинілу,
- ii) піразолілу,
- iii) піразинілу,
- iv) піримідинілу, і

v) піридинілу, заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із ціано, галогену, і галоген-нижчого алкілу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> вибирають із групи, що складається із

(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-ілу, (циклопропілметокси)піразин-2-ілу, (трифторметил)піразин-2-ілу, 1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-ілу, 1-(трифторметил)циклопроп-1-ілу, 1-фурил-етенілу, 1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 2-(хлорметил)оксазол-4-ілу, 2-(фторметил)оксазол-4-ілу, 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-метил-2-етилу, 2,2-дифторциклопроп-1-ілу, 2,5-диметилוקсазол-4-ілу, 2-етилуксазол-4-ілу, 2-метил-5-(трифторметил)оксазол-4-ілу, 2-метилуксазол-4-ілу, 3-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-ілу, 3,5-дихлорпіразин-2-ілу, 3,5-дихлор-піридин-2-ілу, 3,5-дифтор-піридин-2-ілу, 3-хлор-5-ціано-піридин-2-ілу, 3-хлор-5-фтор-піридин-2-ілу, 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-ілу, 3-хлор-піридин-2-ілу, 3-фтор-піридин-2-ілу, 3-трифторметил-піридин-2-ілу, 4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1-етил-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1Н-піразол-5-ілу, 4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-3-циклопропіл-1Н-піразол-5-ілу, 4-метил-1Н-піразол-5-ілу, 4-метил-ізоксазол-3-ілу, 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-ілу, 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)-піридин-2-ілу, 5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)-піридин-2-ілу, 5-(2,2-дифторетокси)-піридин-2-ілу, 5-(циклопропілетиніл)-піридин-2-ілу, 5-(циклопропілметокси)піразин-2-ілу, 5-(дифторметокси)-піридин-2-ілу, 5-(фторметокси)-піридин-2-ілу, 5-(трифторметил)-піридин-2-ілу, 5-амідю-піридин-2-ілу, 5-хлор-3-фтор-піридин-2-ілу, 5-хлор-3-метил-піридин-2-ілу, 5-хлорпіразин-2-ілу, 5-хлор-піридин-2-ілу, 5-хлор-піримідин-2-ілу, 5-ціано-піридин-1-оксид-2-ілу, 5-ціано-піридин-2-ілу, 5-циклопропіл-оксазол-4-ілу, 5-етил-оксазол-4-ілу, 5-фторметокси-піридин-2-ілу, 5-фтор-піридин-2-ілу, 5-ізопропіл-оксазол-4-ілу, 5-метил-піразин-2-ілу, 5-нітро-фур-2-ил, 5-трифторметил-піразин-2-ілу, 5-трифторметил-піримідин-2-ілу, 6-(циклопропілметокси)-піридин-3-ілу, 6-хлорпіридазин-3-ілу, фур-2-илу, метилу, оксазолілу і піридин-2-ілу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> вибирають із групи, що складається із 5-хлор-піридин-2-ілу, 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-ілу, 3-хлор-5-фтор-піридин-2-ілу, 3,5-дихлор-піридин-2-ілу, 5-ціано-піридин-2-ілу, 5-хлор-3-фтор-піридин-2-ілу, 5-хлор-піридин-2-ілу і 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-ілу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1Н-піразоліл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із циклоалкілу, галогену, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкілу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1Н-піразоліл, зокрема 1Н-піразол-3-іл і 1Н-піразол-5-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1Н-піразоліл, заміщений дифторметилом, зокрема 1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1Н-піразоліл, заміщений метилом, зокрема 1-метил-1Н-піразол-3-іл і 4-

метил-1Н-піразол-5-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1H-піразоліл, заміщений хлором, зокрема 4-хлор-1H-піразол-5-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній  
5 заявці, де R<sup>1</sup> означає 1Н-піразоліл, заміщений хлором і циклоалкілом, зокрема 4-хлор-3-  
циклопропіл-1Н-піразол-5-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1H-піразоліл, заміщений хлором і дифторетиллом, зокрема 4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1H-піразол-3-іл.

10 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1H-піразоліл, заміщений хлором і диформетилом, зокрема 4-хлор-1-(диформетил)-1H-піразол-3-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає 1H-піразоліл, заміщений хлором і трифторетиллом, зокрема 4-хлор-1-  
15 (2,2,2-трифторетил)-1H-піразол-3-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає циклоалкіл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із галогену і галоген-нижчого алкілу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній  
20 заявці, де R<sup>1</sup> означає циклоалкіл, зокрема циклопропіл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає циклоалкіл, заміщений фтором, зокрема 2,2-дифторциклопроп-1-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає циклоалкіл, заміщений трифторметилом, зокрема 1-  
25 (трифторметил)циклопроп-1-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає нижчий алкеніл, необов'язково заміщений гетероариллом.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає нижчий алкеніл, зокрема етеніл.

30 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає нижчий алкеніл, заміщений гетероарилом, зокрема 1-фурил-етеніл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає нижчий алкіл, необов'язково заміщений 1-5 замісниками, кожен з яких окремо вибраний із галогену і гідрокси.

35       Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає нижчий алкіл, зокрема метил і ізопропіл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає нижчий алкіл, заміщений фтором і гідрокси, зокрема 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-метил-2-етил.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає фурил, необов'язково заміщений нітро-радикалом.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає фурил, зокрема фул-2-ил.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає фурил, заміщений нітро-радикалом, зокрема 5-нітро-фур-2-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає ізоксазоліл, необов'язково заміщений 1-2 нижчими алкілами.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає ізоксазоліл, зокрема ізоксазол-3-іл.

50      Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає ізоксазоліл, заміщений нижчим алкілом, зокрема 4-метилізоксазол-3-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає оксазоліл, необов'язково заміщений 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний із циклоалкілу, галогену-нижчого алкілу і нижчого алкілу.

55      Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає оксазоліл, зокрема оксазол-4-іл.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, де R<sup>1</sup> означає оксазоліл, заміщений нижчим алкілом, зокрема 2-етил-оксазол-4-іл, 5-етил-оксазол-4-іл, 5-ізопропіл-оксазол-4-іл, 2,5-диметил-оксазол-4-іл і 2-метил-оксазол-4-іл.

60 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній









[illegible]

- (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,5-дихлорпіразин-2-карбоксаміду,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4,5-дифторфеніл)-5-ціанопіколінамід,  
 5 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-хлорфеніл)-5-хлорпіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-хлорфеніл)-5-ціанопіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)феніл)-5-хлорпіколінамід,  
 10 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)феніл)-5-ціанопіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-(2,2,2-трифторетокси)піколінамід,  
 15 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)оксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-етилוקсазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-(хлорметил)оксазол-4-карбоксамід,  
 20 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-метилуксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2,5-диметилуксазол-4-карбоксамід,  
 25 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-метил-5-(трифторметил)оксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-метилізоксазол-3-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ізопропілоксазол-4-карбоксамід,  
 30 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-метил-1Н-піразол-3-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-(диформетил)-1Н-піразол-3-карбоксамід,  
 35 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-3-циклопропіл-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 40 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1Н-піразол-3-карбоксамід,  
 форміату (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-етилуксазол-4-карбоксамід,  
 45 форміату (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-циклопропілоксазол-4-карбоксамід,  
 3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-1-диформетил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти,  
 (R)-N2-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)піридин-2,5-дикарбоксамід,  
 50 N-[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-ацетамід,  
 N-(3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2,2-дифторциклопропанкарбоксамід,  
 55 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксамід,  
 (R)-N-(3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропанамід 2,2,2-трифторацетат,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-60 1-етил-1Н-піразол-3-карбоксамід,

(R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-карбоксаміду,

(R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-(фторметил)оксазол-4-карбоксамід форміат,

5 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду фуран-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-нітро-фуран-2-карбонової кислоти,

10 (E)-N-[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-3-фуран-2-іл-акриламід, і

(R)-2-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфенілкарбамоіл)-5-ціанопіридин 1-оксиду, або її фармацевтично-прийнятна сіль.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, яка вибрана із групи, що складається із

15 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти,

20 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3,5-дифтор-піридин-2-карбонової кислоти,

25 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти,

30 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду піридин-2-карбонової кислоти,

35 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду, [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-

хлор-піримідин-2-карбонової кислоти,

40 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-хлор-3-метил-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-хлор-3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти,

45 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду, 5-трифторметил-піримідин-2-карбонової кислоти

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти,

50 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти, і

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти.

55 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, яка вибрана із групи, що складається із

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти,

60 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти,

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти,

5 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти,

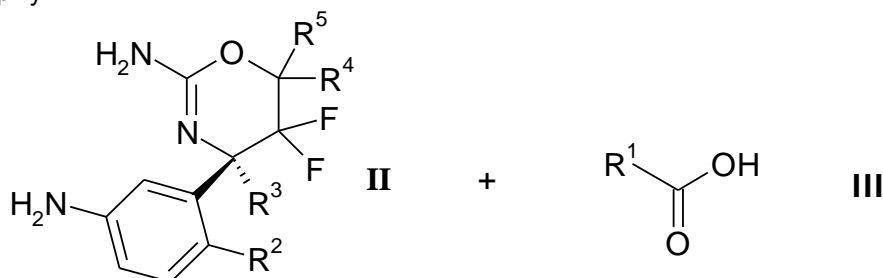
5-хлор-3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду,

10 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти, і

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, яка вибрана із групи, що складається із [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти і [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти.

20 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до способу синтезу сполуки формули I, як описано у даній заявці, який включає введення у реакцію сполуки формули II зі сполукою формули III.



де  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  приймають значення, зазначені у даному документі.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, одержаної способом, визначеним вище.

25 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як терапевтично-активна речовина.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як інгібітор активності BACE1 і/або BACE2.

30 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як інгібітор BACE1 активності.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як інгібітор BACE2 активності.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як інгібітор BACE1 і BACE2 активності.

35 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як терапевтично-активна речовина для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, які характеризуються підвищеними рівнями  $\beta$ -амілоїду і/або відкладеннями  $\beta$ -амілоїдних олігомерів і/або  $\beta$ -амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, зокрема хвороби Альцгеймера.

40 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як терапевтично-активна речовина для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

45 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як терапевтично-активна речовина для терапевтичного і/або профілактичного лікування діабету, зокрема діабету 2-го типу.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування як терапевтично-активна речовина для терапевтичного і/або профілактичного лікування бічного аміотрофічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, такого як рак молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарду і удар, дерматомікозу, хвороби Дауна, шлунково-кишкових захворювань, мультиформної гліобластоми, хвороби Грейвса, хвороби Хантингтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоші, хвороби Костмана,

червоного вовчача, макрофагічного міофасциту, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спінально-церебелярної атаксії 1, спінально-церебелярної атаксії 7, хвороби Уіпла або хвороби Вільсона.

5 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає сполуку формули I, як описано у даній заявці, і фармацевтично-прийнятний носій і/або фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для застосування для інгібування активності BACE1 і/або BACE2.

10 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для застосування для інгібування активності BACE1.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для застосування для інгібування BACE2 активності.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для застосування для інгібування BACE1 і BACE2 активності.

20 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, які характеризуються підвищеними рівнями  $\beta$ -амілоїду і/або відкладеннями  $\beta$ -амілоїдних олігомерів і/або  $\beta$ -амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, зокрема хвороби Альцгеймера.

25 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до застосування сполуки формули I, як описано у даній заявці, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного і/або профілактичного лікування діабету, зокрема діабету 2-го типу.

30 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для інгібування активності BACE1 і/або BACE2.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для інгібування BACE1 активності.

35 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для інгібування BACE2 активності.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для інгібування BACE1 і BACE2 активності.

40 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, які характеризуються підвищеними рівнями  $\beta$ -амілоїду і/або відкладеннями  $\beta$ -амілоїдних олігомерів і/або  $\beta$ -амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, зокрема хвороби Альцгеймера.

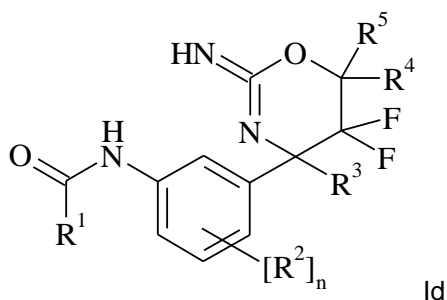
45 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороба Альцгеймера.

Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до сполуки формули I, як описано у даній заявці, для застосування для терапевтичного і/або профілактичного лікування діабету, зокрема діабету 2-го типу.

50 Окремий варіант здійснення винаходу відноситься до способу застосування для інгібування активності BACE1 і/або BACE2, зокрема для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, які характеризуються підвищеними рівнями  $\beta$ -амілоїду і/або відкладеннями  $\beta$ -амілоїдних олігомерів і/або  $\beta$ -амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, хвороба Альцгеймера, діабету або діабет 2-го типу, який включає введення сполуки формули I, як описано у даній заявці, людині або тварині.

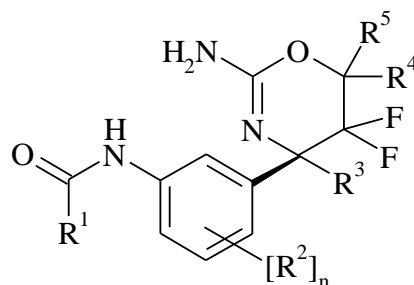
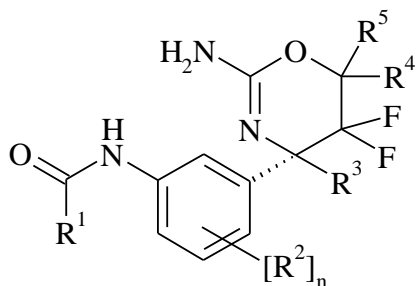
55 Крім того, винахід включає всі оптичні ізомери, тобто діастереоізомери, діастереомерні суміші, рацемічні суміші, всі їх відповідні енантіомери і/або таутомери, а також їх сольвати.

Спеціаліст у даній галузі встановить, що сполуки формули I можуть існувати в таутомерних формах, наприклад, в наступній таутомерній формі:



Всі таутомерні форми включені в даний винахід.

Сполуки формули I можуть містити один або декілька асиметричних центрів і тому можуть зустрічатися у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, окремих енантіомерів, діастереомерних сумішей і окремих діастереомерів. Залежно від природи різних замісників у молекулі можуть бути присутніми додаткові асиметричні центри. Кожний такий асиметричний центр буде незалежно генерувати два оптичні ізомери і мається на увазі, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери в сумішах і у вигляді чистих або частково очищених сполук, включені в обсяг даного винаходу. Слід розуміти, що даний винахід включає всі такі ізомерні форми цих сполук. Незалежні синтези цих діастереомерів або їх хроматографічне розділення можуть бути досягнуті виходячи зі знань рівня техніки, шляхом відповідної модифікації методів, розкритих у даній заявці. Їх абсолютну стереохімію можна визначити за допомогою рентгенівської кристалографії кристалічних продуктів або кристалічних проміжних продуктів, які дериватизують, за необхідності, реагентом, що містить асиметричний центр відомої абсолютної конфігурації. За необхідності, рацемічні суміші сполук можна розділити, й таким чином виділяють окремі енантіомери. Розділення можна проводити за допомогою методів, добре відомих в рівні техніки, таких як поєднання рацемічної суміш сполуки до енантіомерно чистої сполуки з утворенням діастереомерної суміші з наступним розділенням окремих діастереомерів за допомогою стандартних методів, таких як фракційна кристалізація або хроматографія. Кращим прикладом з ізомерів сполуки формули I є сполука формули Ib або сполука формули Ic, де залишки мають значення, як описано в будь-якому з варіантів. Кращою є сполука формули Ic.



У варіантах здійснення, де забезпечують оптично чисті енантіомери, оптично чистий енантіомер означає, що сполука містить > 90 % цільового ізомеру за масою, краще > 95 % цільового ізомеру за масою, або, більш краще, > 99 % цільового ізомеру за масою, зазначений масовий процент розраховують виходячи із загальної маси ізомеру(-ів) сполуки. Хіральні чисті або хіральні збагачені сполуки можна одержати шляхом хірального селективного синтезу або шляхом розділення енантіомерів. Розділення енантіомерів можна провести на кінцевому продукті або, альтернативно, на придатній проміжній сполуці.

Сполуки формули I можна одержати відповідно до наступних схем. Вхідна речовина є наявною у продажу або може бути одержана відповідно до відомих методів. Будь-які раніше визначені залишки і змінні будуть продовжувати й далі мати раніше визначені значення, якщо не зазначено інше.

Сульфініліміни загальної формули VI можуть бути одержані за аналогією з T.P. Tang & J.A. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12, шляхом конденсації арилкетону IV і сульфонаміду V, наприклад, алкілсульфінаміду, найкраще (R)-(+)-трет-бутилсульфінаміду, за присутності кислоти Льюїса, такої як, наприклад, алколюят титану(IV), більш краще етилат титану(IV), в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад, діетиловий ефір або, більш краще, ТГФ.

Перетворення сульфініліміну VI на сульфінамід-складний ефір VII продовжують

стереоселективно за допомогою хіральної спрямовуючої заміщуючої групи, як описано Tang & Ellman. Сульфінілмін VI можна вводити у реакцію за умов реакції Реформатського з енолятом цинку, генерованим, наприклад, з алкілбромдифторацетату, краще етилбромдифторацетату, активованого цинковим пилом при температурі в діапазоні від температури оточуючого середовища до підвищеної, краще при 23-60 °С в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад, діетиловий ефір або, більш краще, ТГФ.

Спирт VIII може бути одержаний шляхом відновлення етилового складного ефіру VII гібридом лужного металу, краще борогідридом літію або алюмогідридом літію в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад, діетиловий ефір або, більш краще, ТГФ.

Гідроліз хіральної спрямовуючої заміщуючої групи в сульфінамід-спирті VIII з одержанням аміноспирту IX може бути виконаний неорганічною кислотою, наприклад, сірчаною кислотою або, краще, соляною кислотою в розчиннику, такому як простий ефір, наприклад, діетиловий ефір, ТГФ або, більш краще, 1,4-діоксан.

Дифтор-амінооксазини X можуть бути одержані за реакцією аміноспирту IX з бромціаном в розчиннику, такому як спирт, краще етанол.

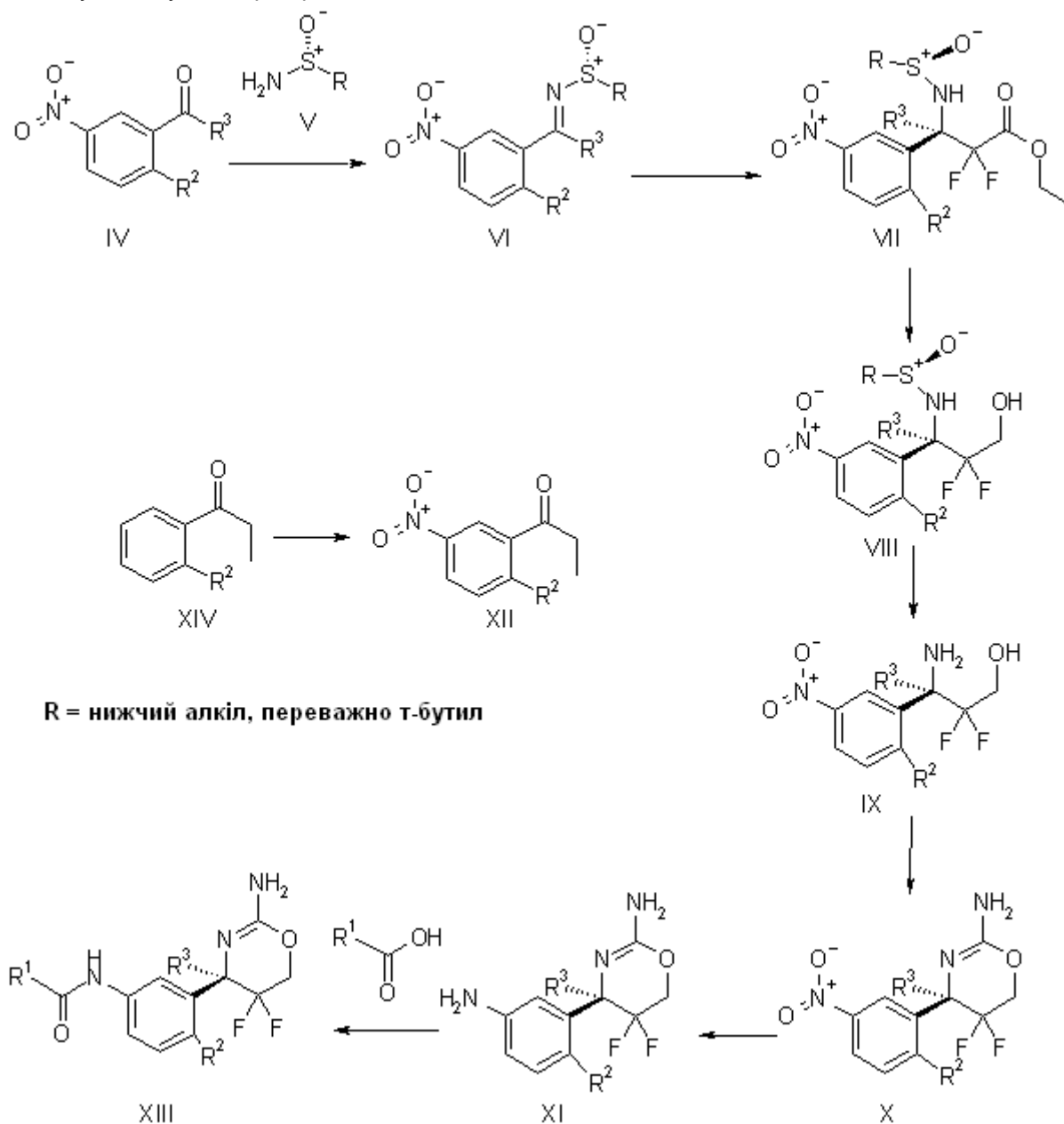
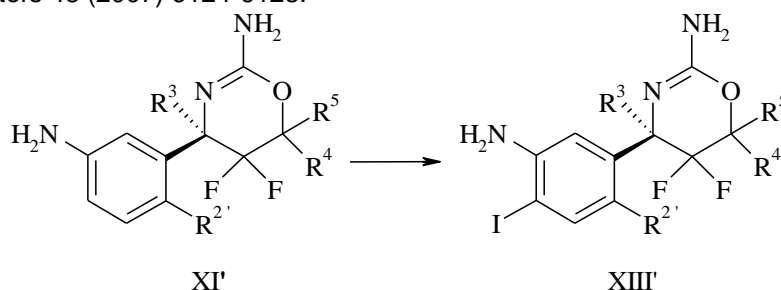


Схема 1: Синтез XIII

Відновлення нітрогрупи в амінооксазині X до аніліну XI можна вкнати шляхом гідрування з використанням каталізаторів, таких як Pd/C у протонних розчинниках, таких як спирти, краще етанол або метанол.

Селективніє амідне сполучення аніліну XI і карбонової кислоти з одержанням амиду XIII можна вкнати з гідратом хлориду 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (DMTMM) в розчиннику, такому як метанол.

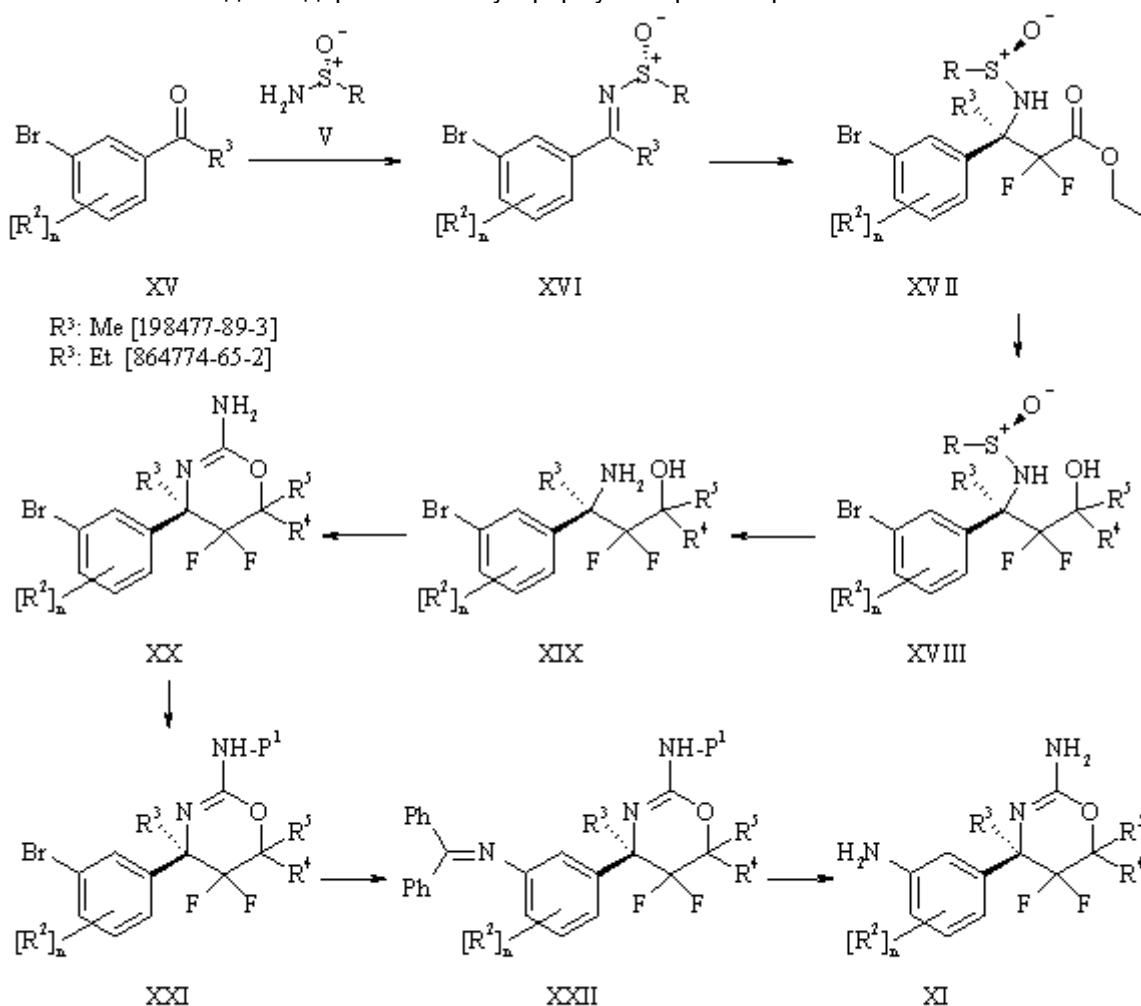
- 5 Аніліні формули XI", де R<sup>2</sup>" приймає значення галоген або нижчий алкіл, можна, крім того, перетворити на йодні похідні формули XIII" за допомогою йодонієвих донорних систем з використанням йодидів, як джерело йодиду, подібних, наприклад, йодиду амонію, разом з сильним окисником, подібним, наприклад, пероксиду водню, в полярному розчиннику, подібному, наприклад, оцтової кислоті, і як описано дослідником N. Narender й ін. в Tetrahedron Letters 48 (2007) 6124-6128.



10

Схема 2: Синтези сполук формули XIII'

Інша типова методика одержання сполук формули I проілюстрована на Схемі 3.



P<sup>1</sup>: напр. Tr, MMT<sub>r</sub>, DMT<sub>r</sub>, TMT<sub>r</sub>

Схема 3: Синтез проміжних сполук XI

15

Сульфініліміні загальної формули XVI можуть бути одержані за аналогією з описом, згаданим вище, одержання сульфінілімінів загальної формули VI.

Перетворення сульфініліміну XVI на сульфінамідний складний ефір XVII продовжують



шляхом, аналогічним раніше описаному шляху одержання сульфінамідного складного ефіру VII.

Спирт загальної формули XIX, де  $R^4$  і  $R^5$  означають водень, може бути одержаний знову ж шляхом, аналогічним описаним вище для спирту VIII. Спирти загальної формули XVIII, де  $R^4$  і  $R^5$  означають  $C_{1-7}$ -алкіл, можуть бути одержані по реакції сульфінамідного складного ефіру XVII з надлишком металорганічного реагенту, що несе відповідні  $C_{1-7}$ -алкільні групи, такого як  $C_{1-7}$ -алкіллітієва або  $C_{1-7}$ -алкілмагнієва галогенідна сполука, у ефірних розчинниках, таких як діетиловий ефір або ТГФ, при температурах між  $-78^\circ\text{C}$  і температурою оточуючого середовища.

Гідроліз хіральної спрямовуючої заміщуючої групи в сульфінамід-спирті загальної формули XVIII продовжують шляхом, аналогічним описаним вище для сульфінамідного складного ефіру VIII з одержанням у даному випадку аміноспирту XIX.

Амінооксазини загальної формули XX можна знову ж одержати, як описано вище по реакції аміноспирту XIX з бромціаном у розчиннику, такому як спирт, краще етанол.

Захист аміногрупи у сполуках загальної формули XX з одержанням арилбромідів загальної формули XXI можна виконати за допомогою триарилметилхлоридів, таких як трифенілметилхлорид (Tr-Cl), п-метоксифенілдіфенілметилхлорид (MMTr-Cl), ди(п-метоксифеніл)фенілметилхлорид (DMTr-Cl) або три(п-метоксифеніл)метилхлорид (TMTTr-Cl), краще DMTr-Cl, в основних умовах, наприклад, за присутності аміну, такого як триетиламін або діізопропілетиламін, в хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан або хлороформ, при температурах між  $0^\circ\text{C}$  і температурою оточуючого середовища.

Арилброміди загальної формули XXI можна вводити у реакцію з еквівалентами аміаку, такими як імін бензофенону, за присутності придатного каталізатора на основі перехідного металу, такого як біс(добензиліденацетон)паладій (0)  $((dba)_2Pd)$  або трис(добензиліденацетон)дипаладій (0)  $((dba)_3Pd_2)$ , і придатного ліганду, такого як рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (рац-BINAP), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (X-PHOS) або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (t-Bu X-phos), за присутності основи, такої як трет-бутилат натрію, фосфат калію або карбонат цезію, в придатному розчиннику, такому як толуол або 1,4-діоксан, в інертній атмосфері, такий як азот або аргон, при температурах між  $80$  і  $110^\circ\text{C}$ , з одержанням сполук загальної формули XXII.

Альтернативно, реакція арилбромідів загальної формули XXI з гексаметилдисилазид літію за присутності придатного каталізатора на основі перехідного металу і придатного ліганду, таких як згадані вище, з дотриманням протоколу, як, наприклад, описано дослідником J.F. Hartwing й ін. в Organic Letters 3(17), 2729-32 (2001) може привести до аміну загальної формули XI.

Зняття захисту обох аміногруп в сполуках загальної формули XXII можна досягти за допомогою однореакторної методики шляхом, по-перше, їх реакції з сильною органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в хлорованих розчинниках, таких як дихлорметан або хлороформ, в безводних умовах при температурах між  $0^\circ\text{C}$  і температурою оточуючого середовища, для відщеплення  $R^1$ -групи, й потім шляхом додавання води для розщеплення іміну бензофенону й реакції при температурі оточуючого середовища з одержанням діамінів загальної формули XI, які можна перетворити на сполуки загальної формули I, як описано вище.

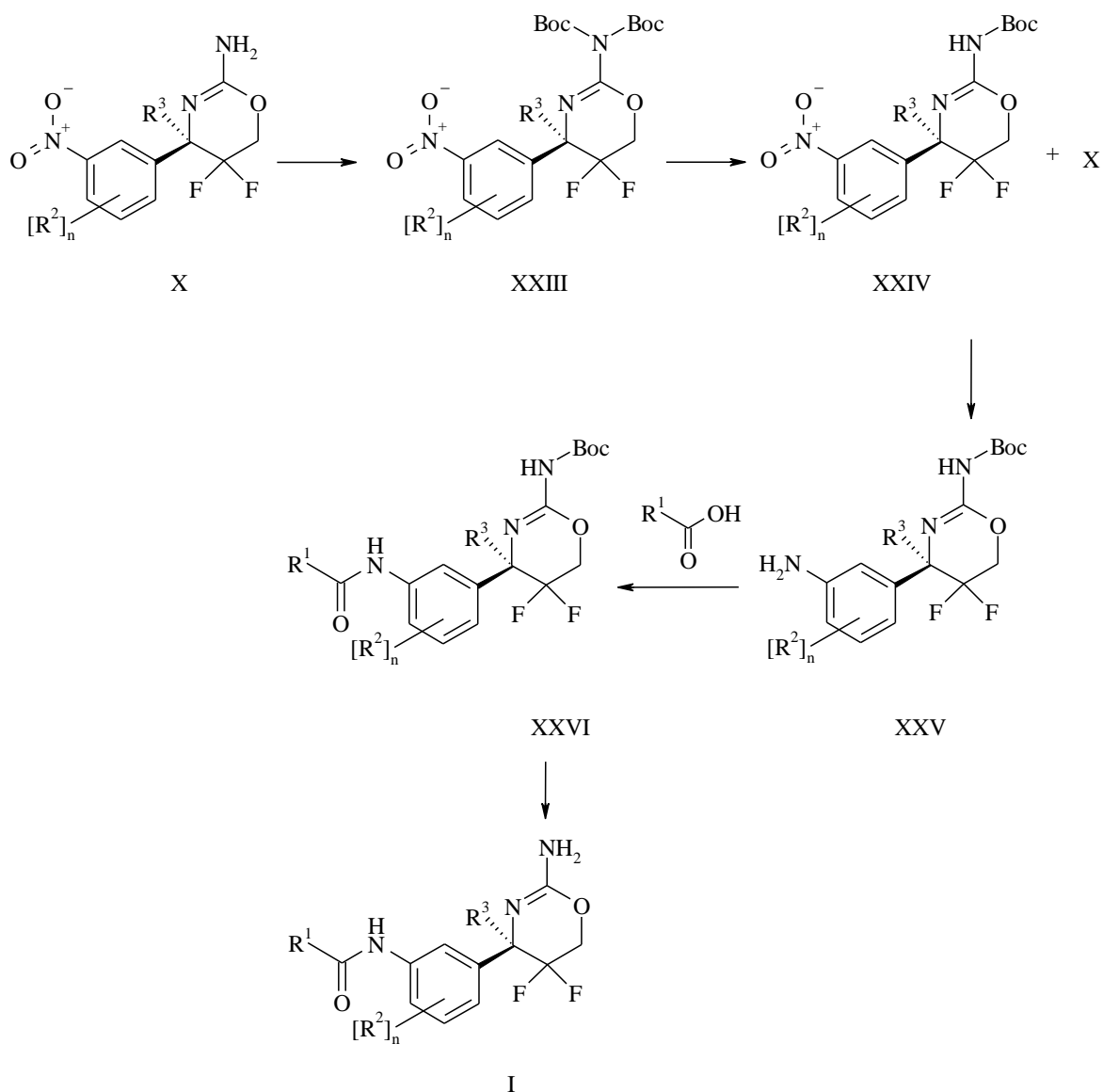


Схема 4: Синтез сполук формули I з  $R^4, R^5=H$

Захист аміногрупи в сполуках загальної формули X з одержанням нітроарильних похідних загальної формули XXIII, де  $R^2$  приймає значення водень, фтор, хлор або нижчий алкіл, можна виконати ди-трет-бутил-дикарбонатом в основних умовах, наприклад, за присутності аміну, такого як триетиламін або діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран, при температурах між  $0^\circ\text{C}$  і температурі оточуючого середовища і за присутності 4-диметиламіно-піридину як каталізатора.

Селективне відщеплення однієї з трет-бутоксикарбонільних груп в сполуках загальної формули XXIII можна виконати за допомогою кислоти, такої як трифтороцтова кислота, з одержанням сполук загальної формули XXIV разом із невеликими кількостями сполук загальної формули X.

Відновлення нітрогрупи в амінооксазині XXIV до аніліну XXV можна виконати шляхом гідрування з використанням каталізаторів, таких як Pd/C у протонних розчинниках, таких як спирти, краще етанол або метанол.

Амідне сполучення аніліну XXV і карбонової кислоти з одержанням амідів загальної формули XXVI можна виконати в розчиннику, такому як метанол, з гідратом хлориду 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (DMTMM) або іншими агентами конденсації, такими як гексафторфосфат O-(бензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію (HBTU) або гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуронію (HATU), за присутності аміну, такого як триетиламін або діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як ацетонітрил або N, N-диметилформамід, при температурах між  $0^\circ\text{C}$  і температурою оточуючого середовища.

Відщеплення захисної трет-бутоксикарбонільної групи в сполуці загальної формули XXVI

з одержанням сполуки загальної формули I можна вклати за допомогою кислоти, такої як трифтороцтова кислота, в інертних розчинниках, таких як дихлорметан, при температурах між 0 °C і температурою оточуючого середовища.

Відповідні фармацевтично-прийнятні солі з кислотами можна одержати за стандартними методиками, відомими спеціалісту в даній галузі техніки, наприклад, шляхом розчинення сполуки формули I в придатному розчиннику, такому як, наприклад, діоксан або ТГФ, і додавання необхідної кількості відповідної кислоти. Продукти звичайно можна виділяти шляхом фільтрування або хроматографії. Перетворення сполуки формули I на фармацевтично-прийнятну сіль з основою можна провести шляхом обробки такої сполуки такою основою. Одним можливим методом утворення такої солі є, наприклад, додавання 1/n еквівалентів основи, такої як, наприклад  $M(OH)_n$ , де M = катіон металу або амонію, та n = число гідроксидних аніонів, до розчину сполуки в придатному розчиннику (наприклад, етанолі, суміші етанол-вода, суміші тетрагідрофуран-вода), і видалення розчиннику шляхом упарювання або ліофілізації.

У тій частині, у якій їх одержання не описане в прикладах, сполуки формули I, а також всі продукти - проміжні сполуки, можуть бути одержані за аналогічними способами, або відповідно до способів, викладених в даному описі. Вихідні речовини доступні для придбання, відомі в рівні техніки, або можуть бути одержані способами, відомими в рівні техніки або по аналогії з ними.

Слід розуміти, що сполуки загальної формули I в даному винаході можуть бути дериватизовані за функціональними групами з забезпеченням похідних, які здатні перетворюватися назад на вихідну сполуку *in vivo*.

#### Фармакологічні тести

Сполуки формули I та їх фармацевтично-прийнятні солі мають цінні фармакологічні властивості. Було встановлено, що сполуки даного винаходу асоційовані із інгібуванням активності BACE1 і/або BACE2. Сполуки досліджували відповідно до тесту, наведеного нижче.

#### Клітинний Аβ-знижувальний аналіз:

Клітини HEK293 людини, які стабільно трансфектовані вектором, що експресує кДНК APP wt-гену людини (APP695) застосовували для оцінювання потенціалу сполук в клітинному аналізі. Клітини висівали в 96-лункові мікротитраційні планшети в середовище для культивування клітин (Iscove, плюс 10 % (об./об.) фетальної бичачої сироватки, глутамін, пеніцилін/стрептоміцин) до приблизно 80 % ступеня змикання моношару, та додавали сполуки при 10x концентрації в 1/10 об'ємі середовища без FCS, що містить 8 % ДМСО (кінцеву концентрацію ДМСО утримували на значенні 0.8 % об./об.). Через 18-20 год. інкубації при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> в вологій камері супернатант культури збирали для визначення концентрацій Аβ40. 96-лункові ELISA планшети (наприклад, Nunc MaxiSorb) покривали моноклональним антитілом, яке специфічно розпізнає C-кінцеву ділянку Аβ40 (Brockhaus й ін., NeuroReport 9, 1481-1486; 1998). Після блокування сайтів неспецифічного зв'язування за допомогою, наприклад, 1 % BSA, та промивання, супернатанти культури додавали до придатних розведень разом зі зв'язаним з пероксидазою хрому Аβ детектуючим антитілом (наприклад, антитілом 4G8, Senetek, Меріленд Хайтс, Міссурі) і інкубували впродовж 5-7 год. Потім лунки мікротитраційного планшету ретельно промивали Tris-забуференим соляним розчином що містить 0.05 % Tween 20, і аналізований зразок проявляли тетраметилбензидином/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> в лимоннокислому буфері. Після зупинки реакції одним об'ємом 1 н. H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, реакційне середовище вимірювали в ELISA зчитувальному пристрої на довжині хвилі 450 нм. Концентрації Аβ в супернатантах культури розраховували із калібрувальних кривих, отриманих з відомими кількостями чистого Аβ пептиду.

#### Аналіз інгібування BACE шляхом вимірювання клітинного розщеплення TMEM27:

Аналіз використовує принцип інгібування розщеплення TMEM27 людини за допомогою ендогенного клітинного BACE2 в клітинній лінії Ins1e щурів, і викиду з поверхні клітин в культуральне середовище, з наступним детектуванням в ELISA аналізі. Інгібування BACE2 попереджує розщеплення і викид залежно від дозування.

Стабільна клітинна лінія "INS-TMEM27" являє INS1e-похідну клітинну лінію з індукованою експресією (із застосуванням TetOn системи) повнорозмірної hTMEM27 залежно від доксицикліну. Клітини культивують впродовж усього експерименту в RPMI1640+Glutamax (Invitrogen) пеніциліну/стрептоміцину, 10 % фетальної бичачої сироватки, 100 мМ пірувату, 5 мМ бета-меркаптоетанолу, 100 мкг/мл G418 і 100 мкг/мл гігроміцину і вирощують неприлиплу культуру при 37 °C в стандартному CO<sub>2</sub>-інкубаторі для культур клітин.

Клітини INS-TMEM27 засівають в 96-лункові планшети. Через 2 дні до культури додають BACE2 інгібітор в діапазоні концентрацій, який необхідний для аналізу, і через додаткові дві години додають доксициклін до кінцевої концентрації 500 нг/мл. Клітини інкубують впродовж додаткових 46 годин і супернатант збирають для детектування викиду TMEM27.

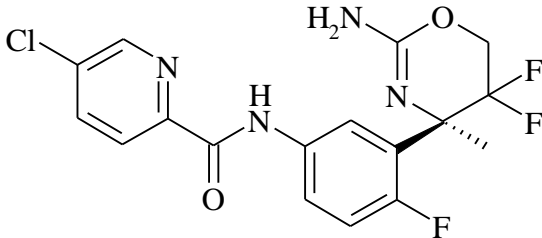
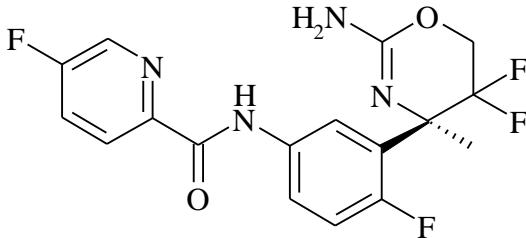
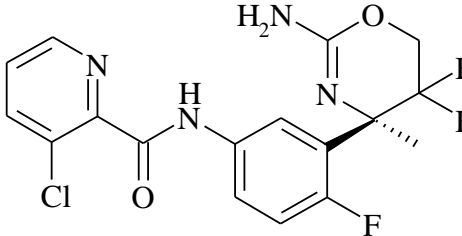
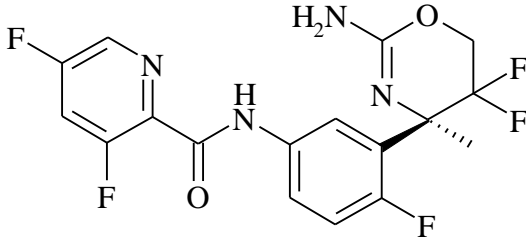
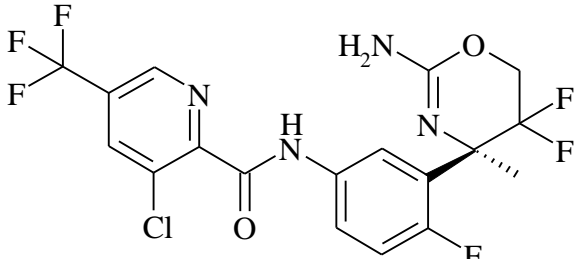
ELISA аналіз (з використанням пари мишачих анти-людських-TMEM27 антитіл, індукованих

проти позаклітинного домену TMEM27) використовують для детектування TMEM27 в культуральному середовищі.  $EC_{50}$  для BACE2 інгібування розраховують з використанням зчитування даних ELISA для кожної концентрації інгібітору зі стандартним програмним забезпеченням для обробки кривих, таким як XLFit - програма обробки великоформатних таблиць Excel.

5

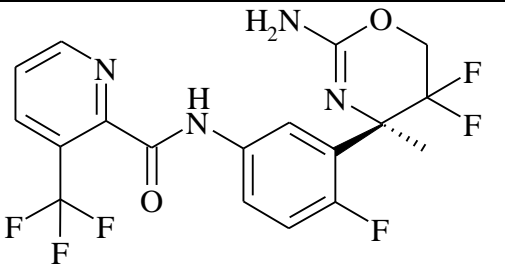
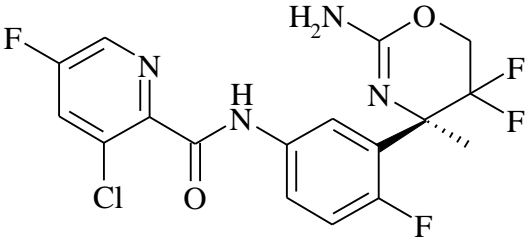
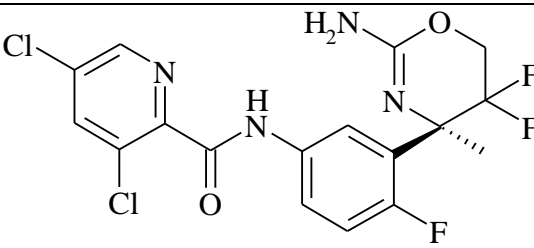
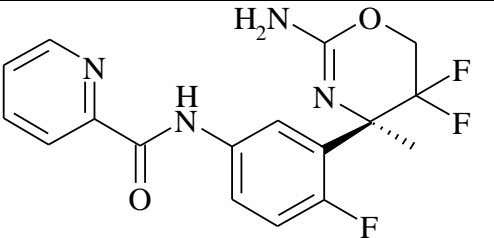
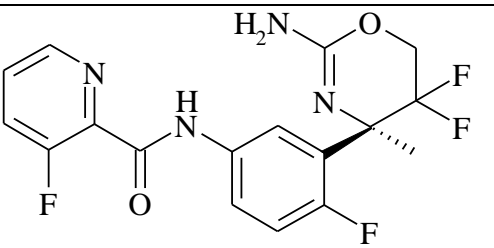
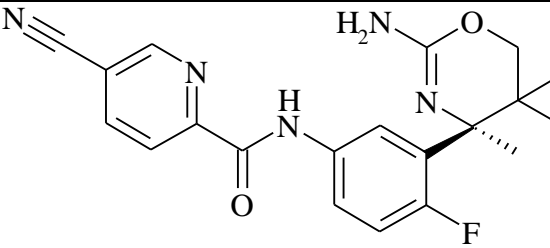
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
1		0.010	0.035
2		0.013	0.056
3		0.087	0.052
4		0.031	0.026
5		0.043	0.015

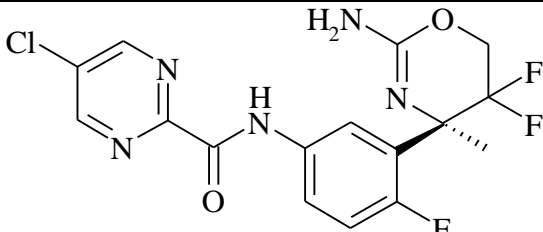
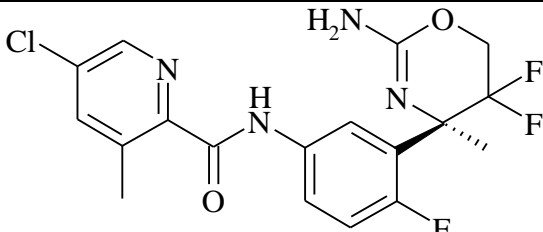
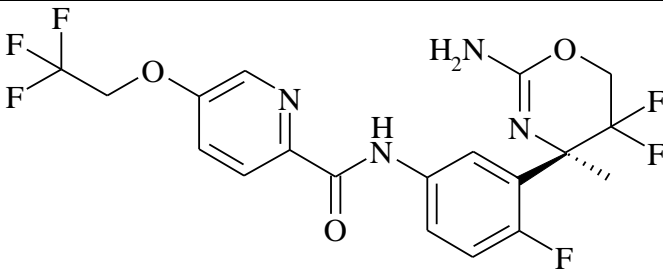
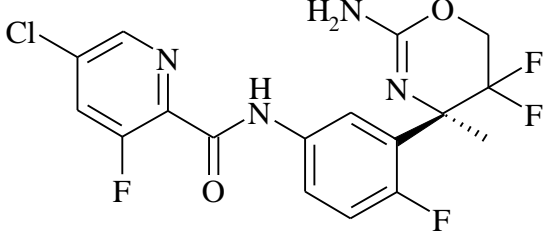
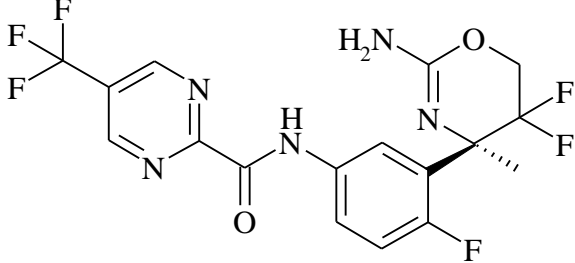
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
6		0.180	0.330
7		0.041	0.049
8		0.015	0.071
9		0.180	0.082
10		0.087	0.052
11		0.018	0.074

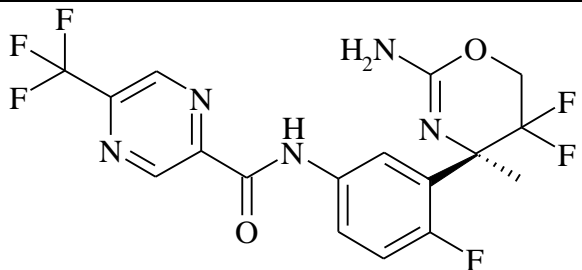
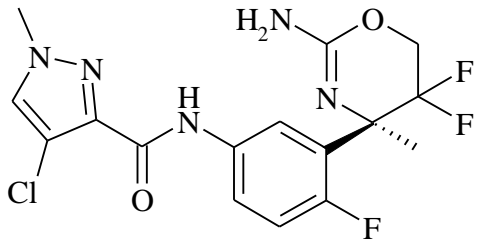
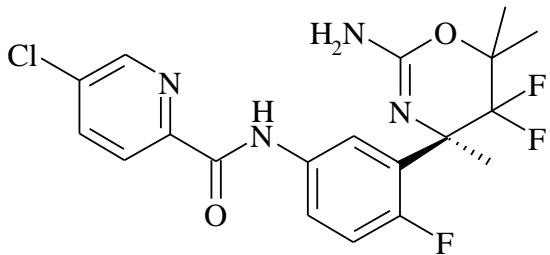
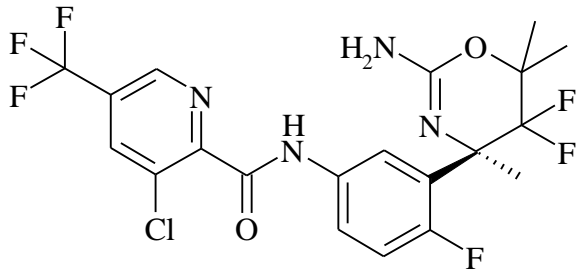
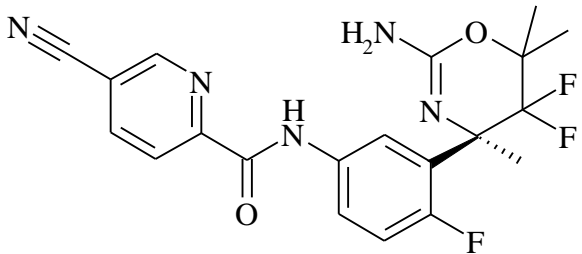
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
12		0.023	0.069
13		0.008	0.024
14		0.290	19.220
15		0.009	0.052
16		0.091	1.540

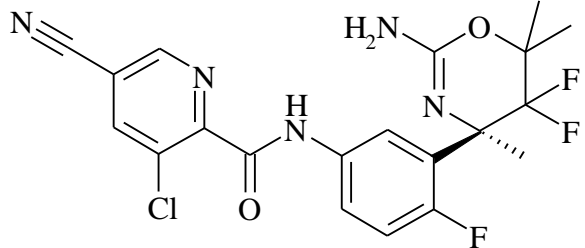
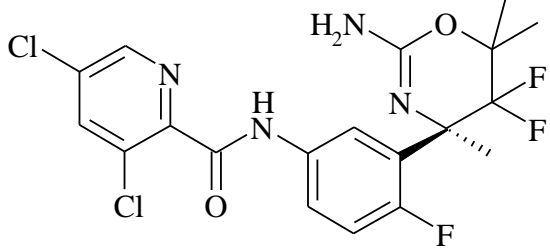
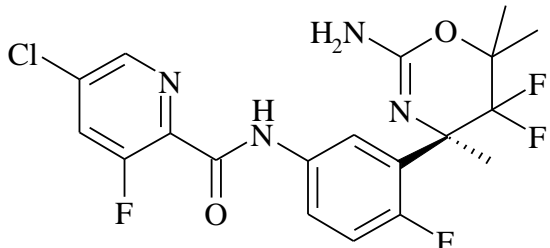
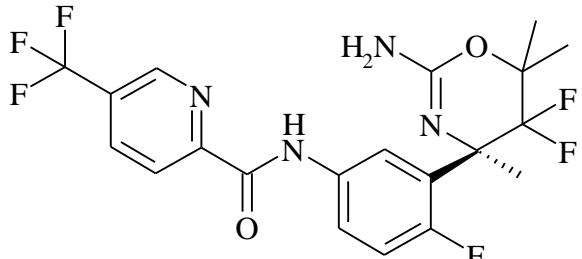
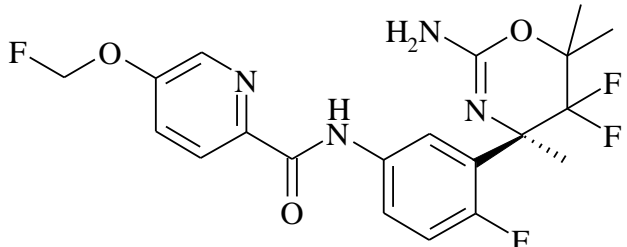
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
17		0.086	1.220
18		0.061	0.015
19		0.070	0.120
20		0.050	1.270
21		0.007	0.210

Таблиця 1

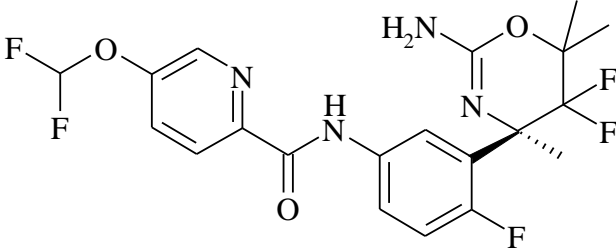
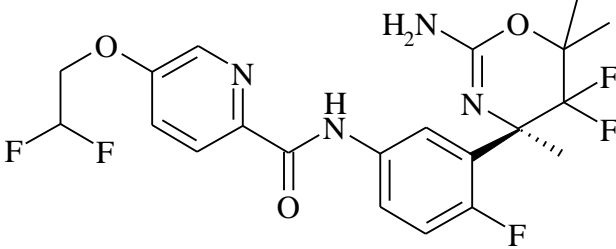
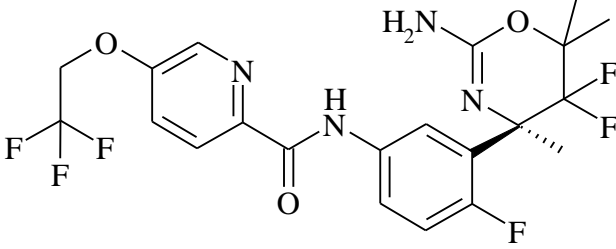
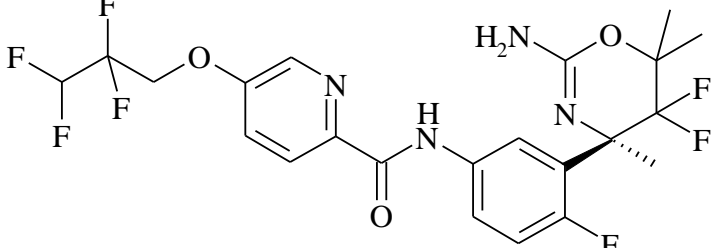
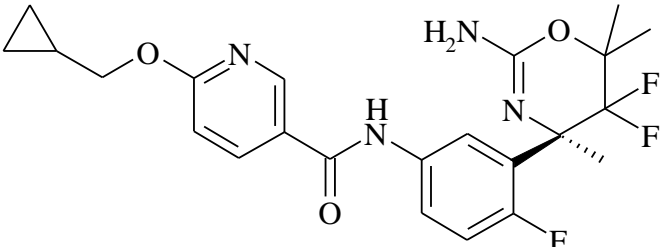
IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
22		0.007	0.175
23		0.011	0.066
24		0.012	0.070
25		0.025	2.253
26		0.030	0.761



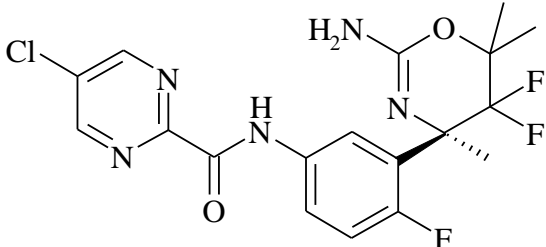
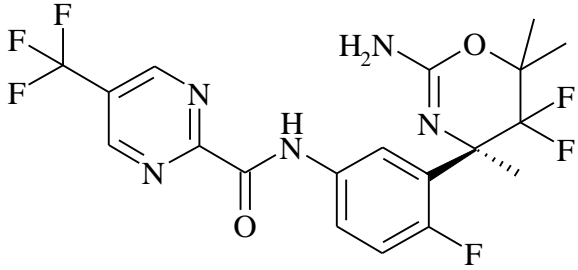
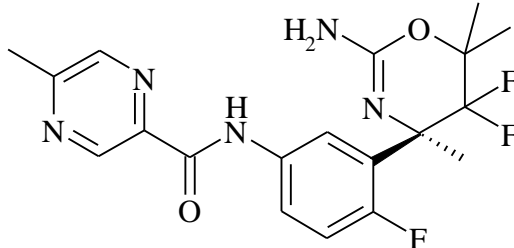
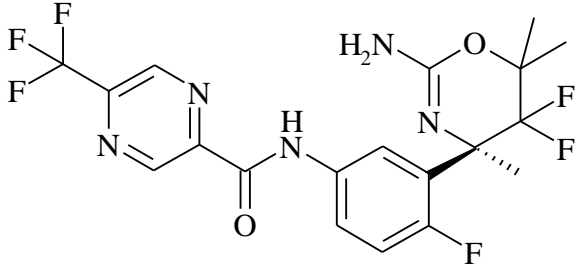
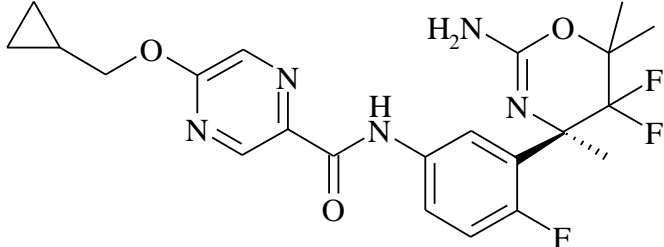
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
27		0.047	5.354
28		0.200	
29		0.140	44.290
30		0.230	
31		2.810	

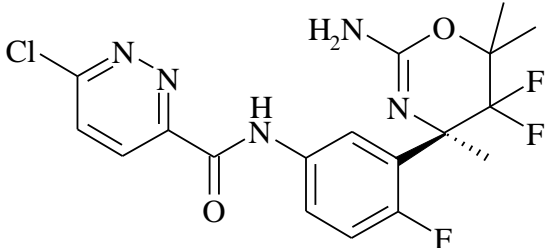
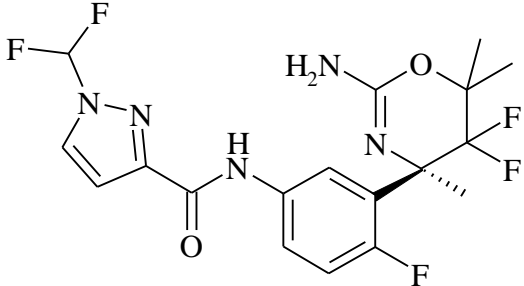
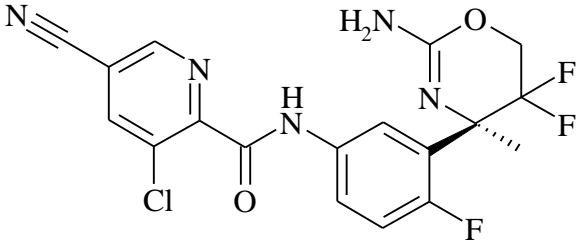
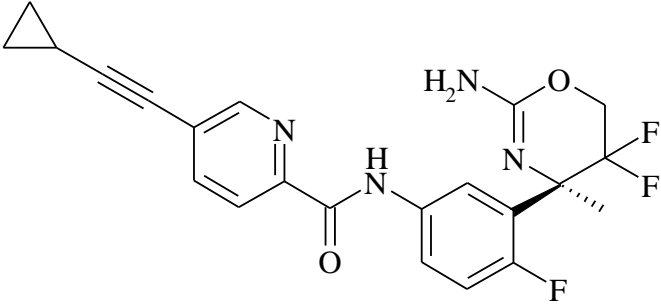
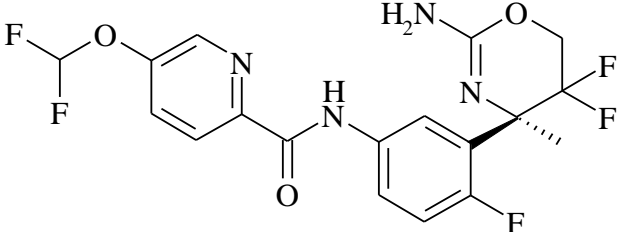
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
32		0.016	0.020
33		0.029	2.610
34		0.043	3.576
35		0.040	4.750
36		2.460	

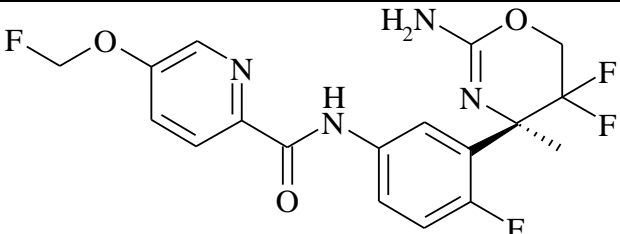
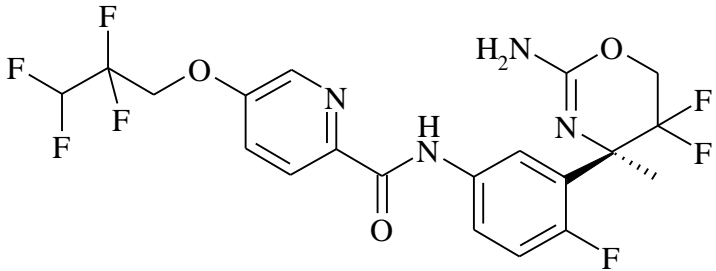
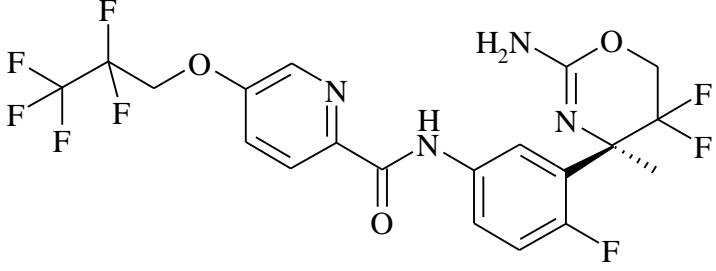
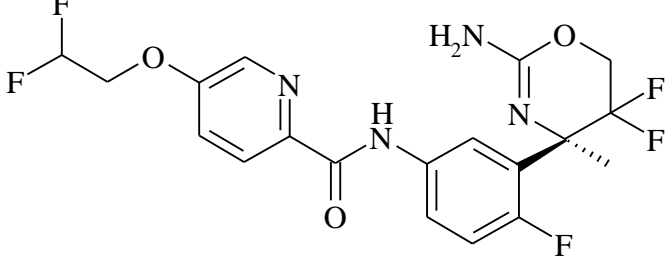
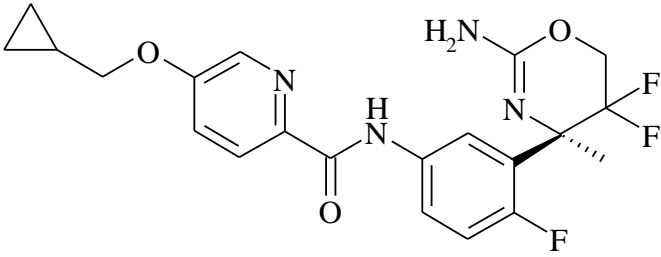
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
37		0.710	50.73
38		0.006	
39		0.028	0.224
40		0.460	
41		0.011	0.855

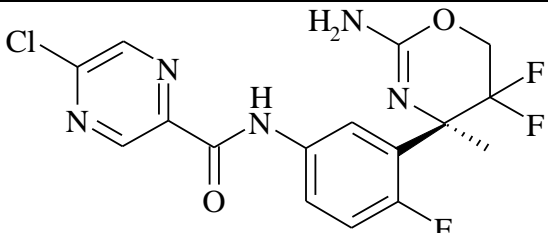
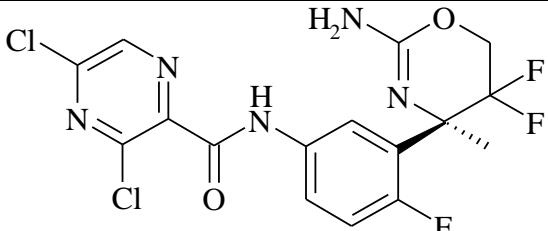
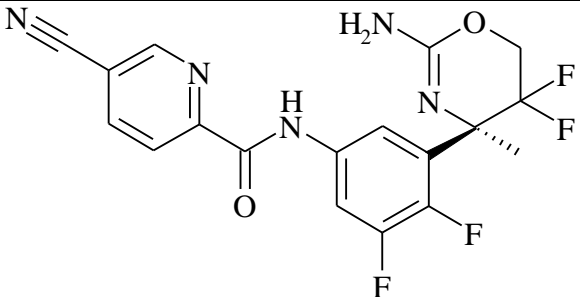
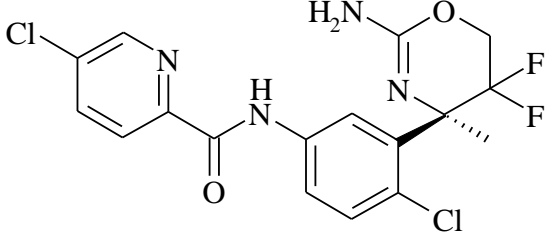
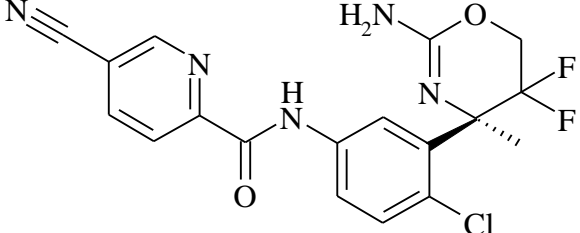
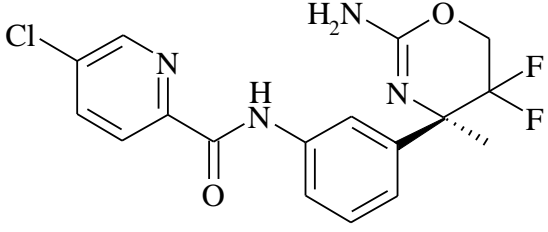
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
42		0.029	0.300
43		0.100	
44		0.290	14.505
45		0.400	25.719
46		0.070	

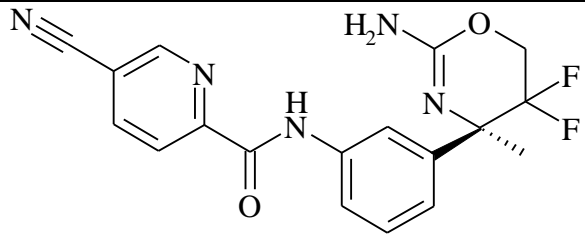
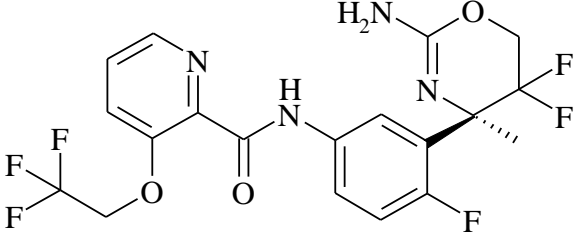
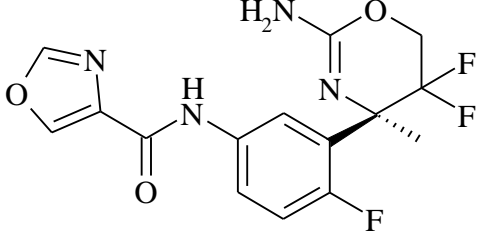
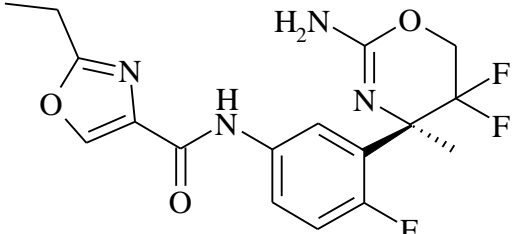
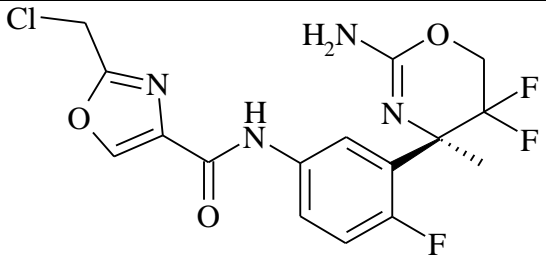
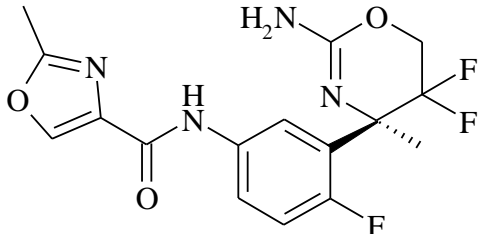
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
47		0.520	34.878
48		1.130	6.744
49		0.026	0.151
50		0.017	0.024
51		0.020	0.327
52		0.009	0.035

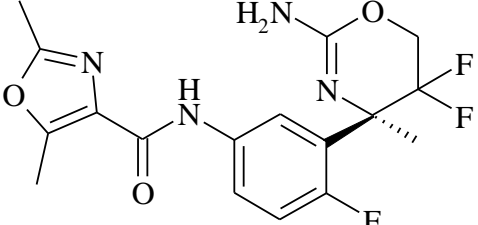
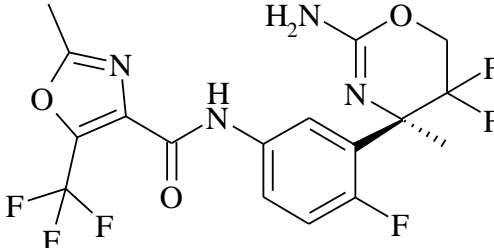
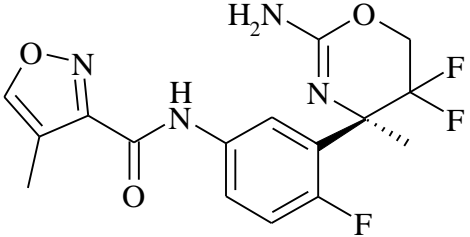
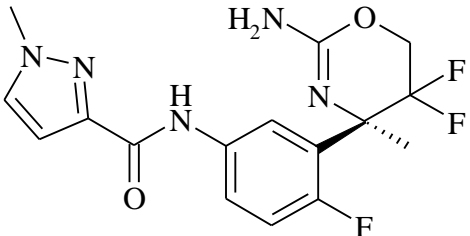
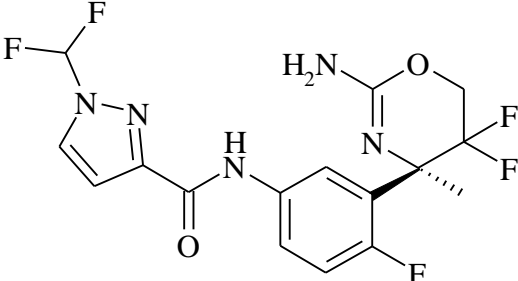
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
53		0.013	0.349
54		0.635	0.245
55		0.495	
56		0.140	
57		0.073	
58		0.015	0.025

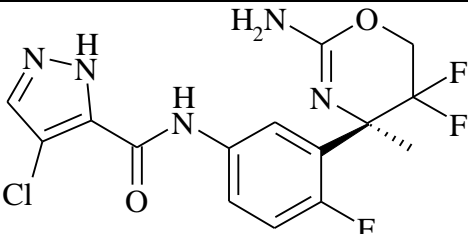
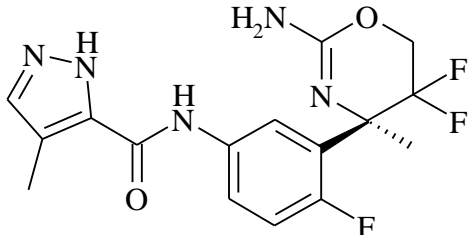
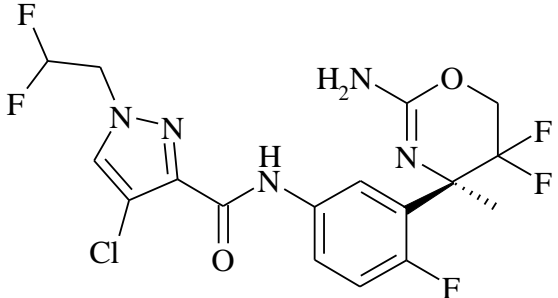
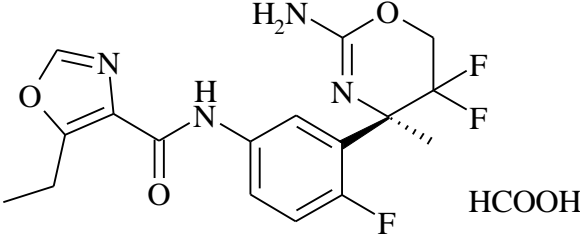
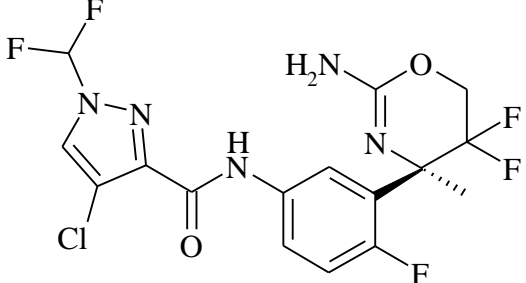
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
59		0.043	0.097
60		0.088	0.367
61		0.305	
63		0.110	0.113
64		0.007	0.013

Таблиця 1

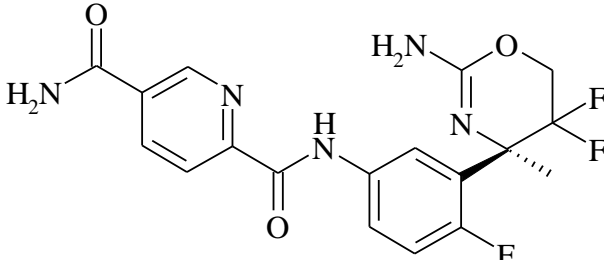
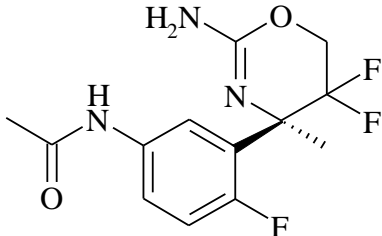
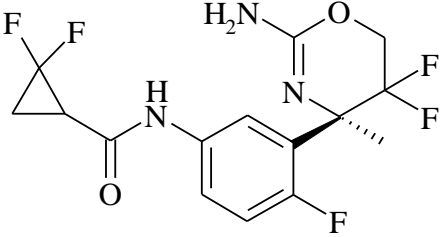
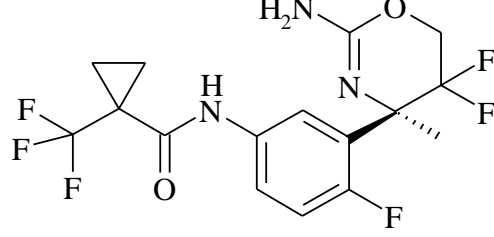
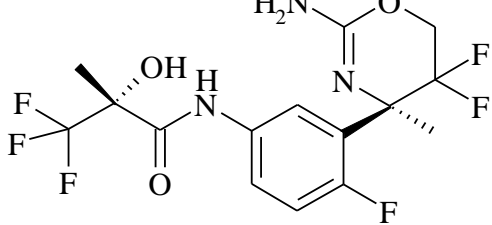
 $IC_{50}$  значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. A $\beta$ 40 $IC_{50}$ [мкМ]	BACE2 клітини актив. $IC_{50}$ [мкМ]
65		0.404	0.543
66		0.622	0.465
68		0.927	0.230
69		1.480	
71		0.007	0.030



Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
72		0.230	
73		0.180	
74		0.510	0.590
75		1.490	1.010
76	 F <sub>3</sub> C-COOH	1.050	1.420

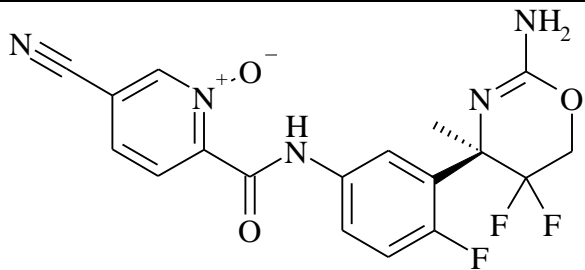
Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
77		0.100	
78		1.77	
79		0.003	
81		1.900	
82		0.910	

Таблиця 1

IC<sub>50</sub> значення вибраних прикладів

Прикл.	Структура	BACE1 клітини актив. Aβ40 IC <sub>50</sub> [мкМ]	BACE2 клітини актив. IC <sub>50</sub> [мкМ]
83		0.310	

## Аналіз інгібування CYP

Інгібування цитохромів P450 (CYPs) 2C9, 2D6 і 3A4 оцінювали з використанням мікросомів печінки людини і реакцій метаболізму за участі CYP-селективного субстрату. Приготовляли 50 мкл інкубаційні зразки, що містять (на закінчення) 0.2 мг/мл змішаних мікросомів печінки людини, 5 мкМ субстрат (диклофенак для CYP2C9 [4'гідроксилази], декстрометорфан для CYP2D6 [О-деметилази] або мідазолам для CYP3A4 [1'гідроксилази]), 0.25 мкл ДМСО, що містить досліджуваній інгібітор і NADPH регенераційну систему. Досліджуваній інгібітор у концентраціях 50, 16.7, 5.6, 1.9, 0.6 і 0.2 мкМ оцінювали без повторень. Інкубаційні зразки попередньо нагрівали до 37 °C впродовж 10 хвилин перед ініціюванням шляхом додавання NADPH регенераційної системи. Інкубаційні зразки гасили через 5 хвилин (20 хвилин для декстрометорфану) шляхом додавання 50 мкл холодного ацетонітрилу, що містить 20 нг/мл 4-ОН-диклофенаку-13C6, 20 нг/мл дексторфану-D3 і 20 нг/мл 1-ОН-мідазоламу-D4. Гашені інкубаційні зразки зберігали при -20 °C впродовж принаймні 1 години перед центрифугуванням (20,000x г, 20 хвилин). Супернатанти видаляли і розбавляли 1:1 водою перед аналізом з використанням RapidFire системи для введення зразку і API4000 мас-спектрометру. Площі піків для субстрату, метаболіту і стабільно міченого метаболітного стандарту визначали із застосуванням МС/МС. Відношення площ піків між метаболітом, генерованим ферментативною реакцією і внутрішнім стандартом, застосовували в наступних розрахунках. Відсоток (ДМСО) активності контролю розраховували для кожного інкубаційного зразку і значення IC<sub>50</sub> оцінювали за допомогою нелінійного регресивного аналізу. Сульфafenазол, хінідин або кетоконазол досліджували в кожному експерименті інгібування CYP2C9, CYP2D6 або CYP3A4, відповідно, для забезпечення чутливості й відтворюваності аналізів. (Validated assays for human cytochrome P450 activities, R.L.Walsky and R.S.Obach, Drug Metabolism and Disposition 32: 647-660, 2004. and S. Fowler and H. Zhang, The AAPS Journal, Vol.10, No. 2, 410-424, 2008.)

## PatchXpress аналіз інгібування hERG

Розгорнутий метод кількісного вимірювання інгібування hERG каналу за допомогою автоматичної петч-клемп системи PatchXpress® 7000A (Molecular Devices, Саннівейл, Каліфорнія) був описаний Guo й ін. (Guo L, Guthrie H, Automated electrophysiology in the preclinical evaluation of drugs for potential QT prolongation. Journal of Pharmacological & Toxicological Methods, (2005) 52(1):123-35). Стисло, клітини яєчника китайського хом'ячка (CHO), трансфектовані геном специфічних калієвих каналів серця людини (hERG) культивували в середовищі Ex-cell 302, доповненому 10 % фетальної бичачої сироватки, 2 мМ глутаміном і 0.25 мг/мл генетицином і витримували в CO<sub>2</sub> інкубаторі при 37 °C. Для петч-клемп електрофізіологічної методики, зовнішній буфер, що містить (в мМ): 150 NaCl, 10 Hepes, 4 KCl, 1.2 CaCl<sub>2</sub>, 1 MgCl<sub>2</sub>, має pH 7.4, встановлене за допомогою HCl, і внутрішній розчин для реєстрації, що містить (в мМ): 140 KCl, 6 EGTA, 5 Hepes, MgCl<sub>2</sub>, 5 ATP-Na<sub>2</sub>, має pH 7.2, встановлене за допомогою KOH. Як тільки клітину завантажували в камеру запису і створювали опір величиною ГОм між плоскими скляними електродами (Sealchip™), конфігурацію цілої клітини отримували шляхом пробою клітинної мембрани. Мембранний потенціал був потім зачинений при -80 mV і hERG канал активований 1-секундним деполяризуючим імпульсом з частотою 0.1 Гц, hERG струм вимірювали впродовж 500 мс-реполяризаційного імпульсу до -40

мВ. Після того, як прийнятний запис hERG струму був отриманий, клітину спочатку піддавали дії 0.3 % ДМСО як носій - контроль, й, далі, досліджуваного зразку у трьох зростаючих, з повними-  
log інтервалами концентраціях, і на закінчення E-4031 при 1 мкМ (як позитивний контроль) для  
повного блокування hERG струму. Кожний досліджуваний зразок досліджували на трьох або  
5 більшому числі клітин і при концентраціях до 30 мкМ або межі розчинності, визначеної на  
пристрої визначення розчинності BD Gentest™. Значення інгібування hERG струму при кожній  
концентрації нормували до зареєстрованих в носії – контролі значень, і підганяли до рівняння  
Хіла для розрахунку IC<sub>20</sub> і/або IC<sub>50</sub>.

Кінетичні аналізи з використанням катепсину D і катепсину E та флуоресцентного субстрату

Загальний принцип аналізу

MR121 флуоресцентні аналізи, описані нижче, основані на явищі, що MR121 формує  
нефлуоресцентний, основного стану комплекс з триптофаном. У розчині таке утворення  
відбувається при мілімолярних концентраціях триптофану. Цей механізм можна  
використовувати для розробки родового біохімічного аналізу для протеаз. Субстрат - пептид є  
міченим за N-кінцем триптофаном і за C-кінцем флуорофором MR121 (для катепсину D  
15 використовували 10-амінокислотний пептид WTSVLMAAPC-MR121; для катепсину E  
використовували MR121-CKLVFFAEDW). За відсутності протеазної активності, субстрати  
залишаються інтактними і MR121 флуоресценція знижується завдяки високій місцевій Trp-  
концентрації. Якщо субстрати розщеплюються ферментами, MR121 флуоресценція  
20 спостерігається знову.

Методика аналізу

Кінетичні аналізи з використанням катепсину D і катепсину E та флуоресцентного субстрату  
виконували при кімнатній температурі в 384-лункових мікротитраційних планшетах (чорні з  
прозорим плоским дном планшети з незв'язуючою поверхнею від Corning) у кінцевому об'ємі 51  
25 мкл. Досліджувані сполуки серійно розбавляли в ДМСО (15 концентрацій, ступеня розведення -  
1/3) і 1 мкл розведених сполук перемішували впродовж 10 хвилин з 40 мкл катепсину D (з  
печінки людини, Calbiochem), розведеного в буфері для аналізу (100 мМ ацетат натрію, 0.05 %  
BSA, pH 5.5; кінцева концентрація: 200 нМ) або з 40 мкл рекомбінантного катепсину людини E  
(R&D Systems), розведеного в буфері для аналізу (100 мМ ацетат натрію, 0.05 % BSA, pH 4.5;  
30 кінцева концентрація: 0.01 нМ). Після додавання 10 мкл субстрату катепсину D WTSVLMAAPC-  
MR121, розведеного в катепсин D буфері для аналізу (кінцева концентрація: 300 нМ) або 10 мкл  
субстрату катепсину E MR121-CKLVFFAEDW, розведеного в катепсин E буфері для аналізу  
(кінцева концентрація: 300 нМ), планшети енергійно збовтували впродовж 2 хвилин.  
Ферментативну реакцію супроводжували в планшеті: відео-зчитувальному пристрої (Perkin  
35 Elmer) (довжина хвилі збудження: 630 нм; випромінювання: 695 нм) впродовж принаймні 30  
хвилин з кінетичним вимірюванням, що виявляє зростання MR121 флуоресценції впродовж часу  
реакції. Розраховували нахил лінійної ділянки кінетичних даних, і визначали IC<sub>50</sub> досліджуваних  
сполук, використовуючи чотирипараметричне рівняння для підгонки кривої.

Аналіз на p-gp (P-глікопротеїн)

Клітинні лінії та везикули, використовувані для експериментів перенесення.

LLC-PK1 клітинна лінія (ATCC #CL-101) є лінією епітеліальних клітин нирки свині. MDR1  
(білок множинної лікарської резистентності людини 1) трансфектовані клітинні лінії отримували  
від доктора A. Schinkel, інститут раку Голландії (Амстердам, Голландія). Всі клітинні лінії  
культивували на проникних вставках (Costar, площа 0.33 см<sup>2</sup>, розмір пор 3.0 мкм, низька  
45 густина) при густині 4.5·10<sup>5</sup> клітин/см<sup>2</sup>. Вимірювання перенесення виконували на 4 день після  
висівання. Щільність розташування клітин у моношарі контролювали за проникністю  
позаклітинного маркера люциферу жовтого (10 мкМ). Докладний опис методу повідомлений  
дослідником Schwab й ін. (Schwab D, Schrag P, Portmann R, Rühmann S. Operation procedure:  
LLC-PK1 cell lines, parental and transfected with human (MDR1) or mouse (mdr1a) Pglycoprotein to  
50 study transcellular transport by P-glycoprotein. Report No. 1008708. Липень 01, 2002. and Schwab  
D, Schrag P, Portmann R. Validation report on in vitro P-glycoprotein transport of 16 reference  
compounds in LLC-PK1 cells (parental) and MDR1 or mdr1a (Mouse multidrug resistance protein 1a)  
transfected LLC-PK1 cells and correlation to in vivo brain penetration in mice. Report No. 1008771.  
Серпень 21, 2002). Експерименти, що демонстрували проникність люциферу жовтого більше  
55 1 %/год. відкидали.

In vitro експерименти перенесення

Двоспрямоване трансклітинне перенесення з використанням LLC-PK1 і L-MDR1 LLC-PK1  
клітин, що екзогенно експресують MDR1 людини.

Про метод, використовуваний для експериментів перенесення було повідомлено  
60 дослідником Schwab й ін. (див. вище). Експерименти виконували на TECAN автоматичний

завантажувальній системі для рідин. Стисло, середовище видаляли з всіх відділень і середовище з боку приймача заміняли культуральним середовищем. Вимірювання трансклітинного перенесення починали шляхом додавання субстрату разом з позаклітинним маркером, люцифером жовтим, до донорського боку. Інгібітори додавали до обох боків (1 мкМ елакридидар). Експерименти перенесення виконували і в базолатерально-апикальному і апікально-базолатеральному напрямках в 3 лунках кожний. Планшети інкубували при 37 °C і 5 % CO<sub>2</sub> в інкубаторі Liconic. Зразки виймали з донорського і протилежного (акцепторного) боку через 2 години інкубування. Концентрації субстрату у двох відділеннях визначали шляхом сцинтиляційних вимірювань (дигоксин) або РХ-МС/МС. Позаклітинний маркер (люцифер жовтий) визначали кількісно з використанням приладу Spectrafluor плюс зчитувального пристрою на довжині 430/535 нм (Ex/Em). В кожному експерименті 3 різні вставки застосовували для кожної умови і розраховували середнє.

Аналіз даних

Двоспрямоване трансклітинне перенесення з використанням LLC-PK1 і L-MDR1 клітин.

Для трансклітинного перенесення, використовували наступне рівняння для оцінювання даних:

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

Де P<sub>app</sub>, A, C<sub>0</sub>, і dQ/dt означають: ефективну магнітну проникність, площу фільтруючої поверхні, початкову концентрація, і кількість перенесення за проміжок часу, відповідно. P<sub>app</sub> значення розраховували на основі однієї точки часу (2 год.).

Ступінь перенесення - ефлюксу (ER) розраховували наступним чином:

$$ER = \frac{P_{app}^{BA}}{P_{app}^{AB}}$$

Де P<sub>app</sub><sup>BA</sup> означає значення проникності в базолатерально-апикальному напрямку, і P<sub>app</sub><sup>AB</sup> значення проникності в апікально-базолатеральному напрямку. P<sub>app</sub> не корегували на потік позаклітинного маркера, люциферу жовтого, який використовували для оцінювання якості клітинних моношарів.

Результати

Таблиця 2

Біологічні дані вибраних прикладів

Прикл.	P-гр людина <sup>1)</sup>	GSH людина <sup>2)</sup>	hERG	in vivo дія <sup>4)</sup>	Катепсин E IC <sub>50</sub> [мкМ]	Катепсин D IC <sub>50</sub> [мкМ]	CYP IC <sub>50</sub> [мкМ] <sup>5)</sup>		
							3A4	2D6	2C9
1	A	-	A	A	109	>200	A	B	A
5	A	NF	A	A	>200	>200	A	B	-
8	A	-	A	A	>160	>170	A	A	A
11	A	NF	A	A	73	69	A	A	A
20	A	-	A	A	>200	>200	A	B	B
21	A	-	-	A	>200	>200	A	A	A
22	-	-	-	A	>200	>200	B	B	A
39	-	-	-	A	>200	>200	B	A	A

1) Ступінь ефлюксу: категорія субстрату: A = відсутній або слабкий субстрат.

2) NF = утворення адукту in vitro, відносно контролю, незначне.

3) A = менше ніж 26 % інгібування @ 1 мкМ.

4) A = менше ніж 50 % контролю @ 30 мг/кг п.о.

5) A = IC<sub>50</sub> > 10 мкМ; B = 1 мкМ < IC<sub>50</sub> < 10 мкМ; C = IC<sub>50</sub> < 1 мкМ

Фармацевтичні композиції

Сполуки формули I і їх фармацевтично-прийнятні солі можна застосовувати як терапевтично-активні речовини, наприклад, у вигляді фармацевтичних препаратів. Фармацевтичні препарати можуть вводитися перорально, наприклад, у вигляді таблеток, покритих таблеток, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Введення, однак, також може бути виконано ректально, наприклад, у вигляді супозиторіїв, або парентерально, наприклад, у вигляді розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули I і їх фармацевтично-прийнятні солі з метою виготовлення фармацевтичних препаратів можна піддавати обробці з фармацевтично інертними,

неорганічними або органічними носіями. Лактоза, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринові кислоти або її солі і т.п. можна застосовувати, наприклад, як такі носії для таблеток, покритих таблеток, драже і твердих желатинових капсул. Придатними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні масла (олії), воски, жири, напівтверді та рідкі поліоли і т.п. Однак, залежно від природи активної речовини, у випадку м'яких желатинових капсул носії звичайно непотрібні. Придатними носіями для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліоли, гліцерин, рослинні масла (олії) і т.п. Придатними носіями для супозиторіїв є, наприклад, природні або отверділі олії, воски, жири, напівтверді або рідкі поліоли і т.п.

Фармацевтичні препарати можуть, крім того, містити фармацевтично-прийнятні допоміжні речовини, такі як консерванти, солюбілізатори, стабілізатори, змочувальні агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для зміни осмотичного тиску, буфери, маскувальні агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити ще й інші терапевтично цінні речовини.

Лікарські засоби, які містять сполуку формули I або її фармацевтично-прийнятну сіль, і терапевтично інертний носій також є об'єктом даного винаходу, як і спосіб їх виготовлення, який включає введення однієї або декількох сполук формули I і/або їх фармацевтично-прийнятних солей і, при необхідності, однієї або декількох інших терапевтично цінних речовин в формі галенового препарату разом з одним або декількома терапевтично інертними носіями.

Доза може варіюватися в широких межах і буде, без сумніву, визначатися з огляду на індивідуальні вимоги у кожному окремому випадку. У випадку перорального введення, доза для дорослих може варіюватися від приблизно 0.01 мг до приблизно 1000 мг на день сполуки загальної формули I або відповідної кількості її фармацевтично-прийнятої солі. Денна доза може вводиться у вигляді разової дози або у вигляді розділених доз і, крім того, верхня межа також може бути перевищеною, якщо для цього є показання

Наступні приклади ілюструють даний винахід без його обмеження, й наведені тільки як типові його варіанти. Фармацевтичні препарати звичайно містять приблизно 1-500 мг, краще 1-100 мг, сполуки формули I. Прикладами композицій відповідно до винаходу є:

Приклад А

Виготовляють таблетки наступного складу звичайним способом:

Таблица 3

Можливий склад таблетки

інгредієнт	мг/таблетка			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Безводна лактоза DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	450
Стеарат магнію	1	1	1	1
Усього	167	167	167	831

Технологія виготовлення

1. Змішування інгредієнтів 1, 2, 3 і 4 і гранулювання з очищеною водою.

2. Сушіння гранул при 50 °C.

3. Пропускання гранул через придатне помольне устаткування.

4. Додавання інгредієнту 5 і змішування впродовж трьох хвилин; пресування на придатному пресі.

Приклад В-1

Виготовляють капсули наступного складу:

Таблиця 4

Можливий склад інгредієнтів капсули

інгредієнт	мг/капсула			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Гідратована лактоза	159	123	148	-
Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Стеарат магнію	1	2	2	5
Усього	200	200	300	600

Технологія виготовлення

1. Змішування інгредієнтів 1, 2 і 3 в придатному змішувачі впродовж 30 хвилин.
2. Додавання інгредієнтів 4 і 5 і змішування впродовж 3 хвилин.
3. Засипання в придатну капсулу.

Сполуку формули I, лактозу і кукурудзяний крохмаль по-перше змішують в змішувачі та потім в подрібнювачі. Суміш повертають в змішувач; додають до неї тальк і ретельно змішують. Суміш за допомогою машини засипають в придатні капсули, наприклад, тверді желатинові капсули.

Приклад В-2

Виготовляють м'які желатинові капсули наступного складу:

Таблиця 5

Можливий склад інгредієнтів м'якої желатинової капсули

інгредієнт	мг/капсула
Сполука формули I	5
Жовтий віск	8
Гідрована соєва олія	8
Частково гідровані рослинні олії	34
Соєва олія	110
Усього	165

Таблиця 6

Можливий склад м'якої желатинової капсули

інгредієнт	мг/капсула
Желатин	75
Гліцерин 85 %	32
Карион 83	8 (суха речовина)
Діоксид титану	0.4
Жовтий оксид заліза	1.1
Усього	116.5

Технологія виготовлення

Сполуку формули I розчиняють гарячому розплаві інших інгредієнтів і суміш засипають в м'які желатинові капсули відповідного розміру. Заповнені м'які желатинові капсули обробляють відповідно до загальноприйнятого методу.

Приклад С

Виготовляють супозиторії наступного складу:

Таблиця 7

## Можливий склад супозиторію

інгредієнт	мг/супоз.
Сполука формули I	15
Маса супозиторію	1285
Усього	1300

## Технологія виготовлення

- 5 Масу супозиторію розплавляють в скляній або сталій посудині, ретельно змішують з і охолоджують до 45 °С. Потім додають тонкоподрібнену сполуку формули I і перемішують доти, поки вона повністю не диспергується. Суміш заливають в форми супозиторію придатного розміру й залишають охолонути; супозиторії потім видаляють з форм і запаковують по одному в вощений папір або металеву фольгу.

## Приклад D

- 10 Виготовляють розчини для ін'єкцій наступного складу:

Таблиця 8

## Можливий склад розчину для ін'єкцій

інгредієнт	мг/розчин для ін'єкцій
Сполука формули I	3
Поліетиленгліколь 400	150
оцтова кислота	достатня для встановлення рН 5.0
вода для розчинів для ін'єкцій	до 1.0 мл

## Технологія виготовлення

- 15 Сполуку формули I розчиняють в суміші поліетиленгліколю 400 і води для ін'єкцій (частині). Значення рН встановлюють на 5.0 за допомогою оцтової кислоти. Об'єм доводять до 1.0 мл шляхом додавання залишкової кількості води. Розчин фільтрують, заливають в ампули із застосуванням відповідного надлишку і стерилізують.

## Приклад E

Виготовляють саше наступного складу:

Таблиця 9

## Можливий склад саше

інгредієнт	мг/саше
Сполука формули I	50
Лактоза, тонкоподрібнений порошок	1015
Мікрокристалічна целюлоза (AVICEL PH 102)	1400
Натрійкарбоксиметилцелюлоза	14
Полівінілпіролідон K 30	10
Стеарат магнію	10
Смакові добавки	1
Усього	2500

20

## Технологія виготовлення

Сполуку формули I змішують з лактозою, мікрокристалічною целюлозою і натрійкарбоксиметилцелюлозою і гранулюють з сумішшю полівінілпіролідону у воді. Гранулят



змішують з стеарат магнію і смаковими добавками і заливають в саше.

#### Експериментальна частина

Наступні приклади забезпечують ілюстрування винаходу. Вони не призначені для обмеження обсягу винаходу, а наведені тільки як типові варіанти його здійснення.

5 Синтез проміжної сполуки - 1-(2-фтор-5-нітро-феніл)-пропан-1-ону XII-1

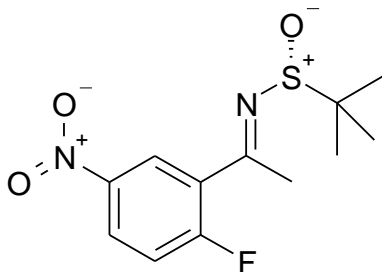
До розчину 1-(2-фтор-феніл)-пропан-1-ону (99 ммоль) в концентрованій сірчаній кислоті (80 мл), охолодженого до  $-30^{\circ}\text{C}$ , додавали повільно, впродовж 20 хвилин, димлячу азотну кислоту (8 мл), та розчин перемішували при  $-30^{\circ}\text{C}$  впродовж 15 хвилин. Суміш повільно виливали в перемішувану суміш 200 мл води і 400 г льоду. Водну фазу екстрагували етилацетатом, органічний шар знову екстрагували водою і водним 1 M  $\text{NaHCO}_3$ -розчином. Органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , упарювали і залишок хроматографували на силікагелі з використанням суміші гептану і етилацетату як елюент з забезпеченням 16.5 г чистої проміжної нітро-сполуки XII-1. МС (ESI):  $m/z=198.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Синтез проміжної сполуки - 1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-етанону XII-2

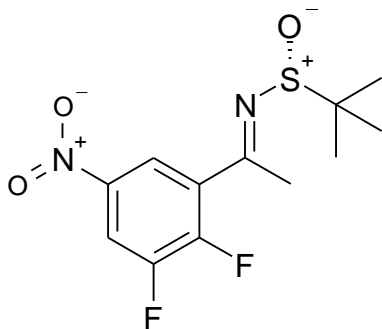
15 В інертній атмосфері азоту 1-(2,3-дифтор-феніл)-етанон (5.0 г (32 ммоль) додавали по краплям до сірчаної кислоти (95-97 %, 20 мл), охолодженої до  $0^{\circ}\text{C}$ , при такій швидкості, що температура підтримувалася нижче  $5^{\circ}\text{C}$ . Після цього, реакційну суміш охолоджували до  $-15^{\circ}\text{C}$  і додавали по краплям розчин азотної кислоти (3.22 мл, 46.4 ммоль) в сірчаній кислоті (95-97 %, 4.6 мл) при  $-15^{\circ}\text{C}$ . Після перемішування при  $-10^{\circ}\text{C}$  впродовж 45 хвилин, суміш виливали на лід. 20 Додавали етилацетат, потім органічний шар відділяли, промивали водою, сушили над сульфатом натрію, і упарювали при зниженому тиску. Очищення сирови світло-жовтого масла (5.64 г) за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням градієнту гептан/етилацетат = від 100:0 до 0:100 давало 1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-етанон (1.83 г, 28 % теорії) у вигляді світло-жовтого масла разом з сумішшю 1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-етанону і 1-(2,3-дифтор-6-нітро-феніл)-етанону. 25

Загальна методика А: Синтез проміжних сполук - сульфінілімінів VI і XVI

До розчину (R)-(+)-трет-бутилсульфінамід (89.8 ммоль) в ТГФ (400 мл) додавали потім кетон (98.7 ммоль) і етилат титану(IV) (178.4 ммоль), і розчин перемішували при температурі флегми впродовж 3-18 годин. Суміш охолоджували до  $22^{\circ}\text{C}$ , обробляли розчином солі (400 мл); 30 суспензію перемішували впродовж 10 хвилин і фільтрували через дикаліт. Шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали водою, сушили і упарювали. Залишок хроматографували на силікагелі з використанням суміші гептану і етилацетату як елюент з одержанням чистих сульфінілімінів VI або XVI.

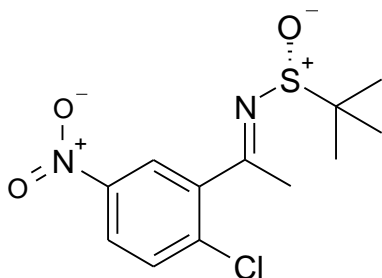


35 Проміжна сполука VI-2 ( $\text{R}^2=\text{F}$ ;  $\text{R}^3=\text{Me}$ ): Виходячи з 1-(2-фтор-5-нітро-феніл)-етанону (89.7 ммоль), продукт - [1-(2-фтор-5-нітро-феніл)-(Е)-етиліден]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (21.56 г) одержували у вигляді біло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=287.0$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

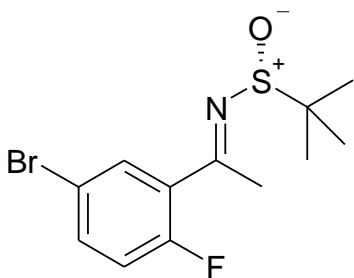


40 Проміжна сполука VI-3 ( $\text{R}^{2a}$  і  $\text{R}^{2b}=\text{F}$ ;  $\text{R}^3=\text{Me}$ ): Виходячи з 1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-етанону (19.9 ммоль), продукт - [1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-(Е)-етиліден]-амід (R)-2-метил-

пропан-2-сульфінової кислоти (5.27 г) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=305.1$   $[M+H]^+$ .



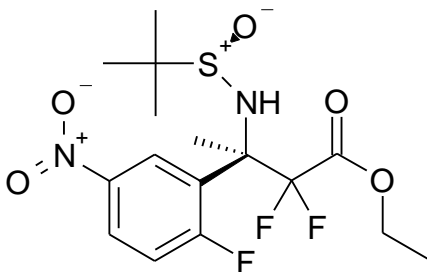
Проміжна сполука VI-4 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з 1-(2-хлор-5-нітро-феніл)-етанону (75.2 ммоль), продукт - [1-(2-хлор-5-нітро-феніл)-ет-(E)-іліден]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (16.26 г) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=303.1$   $[M+H]^+$ .



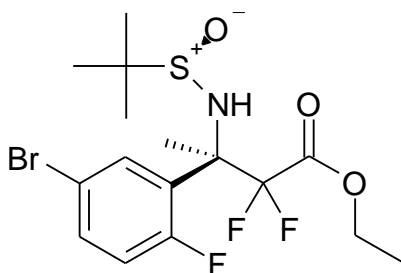
Проміжна сполука VI-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з 1-(5-бром-2-фтор-феніл)-етанону (241 ммоль), продукт - [1-(5-бром-2-фтор-феніл)-(E)-етиліден]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (63.6 г) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=320.0$   $[M+H]^+$  і  $322.0$   $[M+2+H]^+$ .

Загальна методика В: Синтез проміжної сполуки - сульфінамід-дифторскладних ефірів VII і XVII

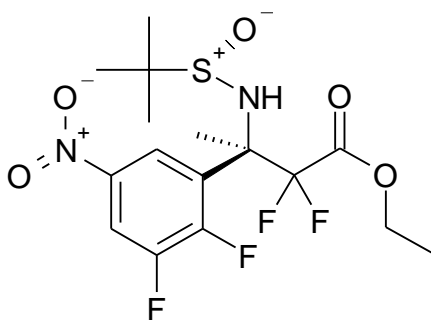
В сухому приладі суспензію свіжо активованого цинкового пилу (1.28 г, 19.6 ммоль) в сухому діетиловому ефірі (45 мл) нагрівали в інертній атмосфері в колбі зі зворотним холодильником. Розчин сульфініліміну VI або XVI (3.14 г, 9.81 ммоль) і етил 2-бром-2,2-дифторацетату (3.98 г, 2.52 мл, 19.6 ммоль) в сухому діетиловому ефірі (25 мл) додавали по краплям впродовж 15 хвилин доки внутрішня температура піднімалася від  $34^\circ\text{C}$  до  $35^\circ\text{C}$  і дефлегмація посилювалася. Суспензію витримували при нагріванні в колбі зі зворотним холодильником впродовж додаткових 5 годин, охолоджували до  $23^\circ\text{C}$ , фільтрували через целіт і промивали етилацетатом. Фільтрат виливали в 300 мл насич. розчину  $\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували етилацетатом ( $2 \times 300$  мл). Об'єднані органічні шари сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і упарювали з одержанням 4.59 г сирого продукту у вигляді коричневого масла, яке очищали за допомогою флеш-хроматографії (сілікагель, 70 г) сумішшю гептан/етилацетат 8:1 з одержанням сульфінамід-дифторскладних ефірів VII або XVII.



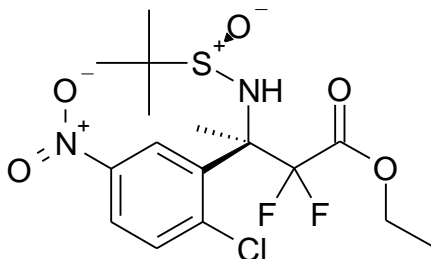
Проміжна сполука VII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з [1-(2-фтор-5-нітро-феніл)-(E)-етиліден]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (проміжна сполука VI-1) (5.73 г, 20 ммоль), продукт - складний етиловий ефір (R)-2,2-дифтор-3-(2-фтор-5-нітро-феніл)-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (3.1 г) одержували у вигляді жовтого гарячого масла. МС (ISP):  $m/z=411.2$   $[M+H]^+$ .



Проміжна сполука XVII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з [1-(5-бром-2-фтор-феніл)-(Е)-етиліден]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (проміжна сполука XVI-1) (9.8 ммоль), продукт - складний етиловий ефір (R)-3-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (3.08 г) одержували у вигляді жовтогогарячого масла. МС (ISP):  $m/z=444.1 [M+H]^+$  і  $446.1 [M+2+H]^+$ .



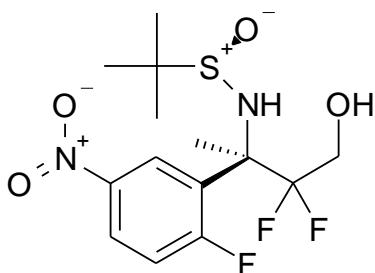
Проміжна сполука VII-2 ( $R^{2a}$  і  $R^{2b}=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з [1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-(Е)-етиліден]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (проміжна сполука VI-3) (1.64 ммоль), продукт - складний етиловий ефір (R)-2,2-дифтор-3-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (340 мг) одержували у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=429.1 [M+H]^+$ .



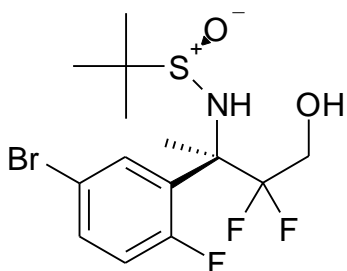
Проміжна сполука VII-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з [1-(2-хлор-5-нітро-феніл)-ет-(Е)-іліден]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (6.6 моль), продукт - складний етиловий ефір (R)-2,2-дифтор-3-(2-хлор-5-нітро-феніл)-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (1.69 г) одержували у вигляді жовтогогарячого масла. МС (ISP):  $m/z=427.0 [M+H]^+$ .

Загальна методика С1: Синтез проміжної сполуки - сульфінамідспіртів VIII і XVIII ( $R^4$  і  $R^5=H$ )

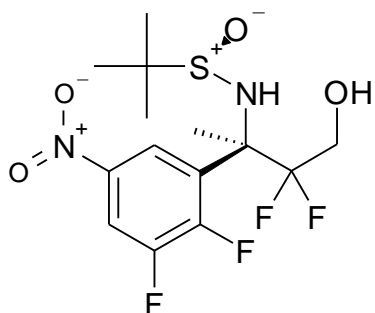
Розчин сульфінамід-дифторскладних ефірів VII або XVII (4.4 ммоль) в сухому ТГФ (24 мл) охолоджували до  $0^\circ C$ , обробляли борогідридом літію (9.0 ммоль) і перемішування продовжували при  $0^\circ C$  впродовж 15 хвилин. Реакційній суміші потім дозволяли нагрітися до кімнатної температури і перемішували впродовж додаткових 2-18 годин. Реакцію гасили шляхом додавання води, реакційний об'єм зменшували у вакуумі і розбавляли етилацетатом. Органічну фазу промивали розчином солі, сушили над  $Na_2SO_4$  і упарювали з одержанням залишку, який хроматографували на силікагелі з використанням суміші н-гептану і етилацетату як елюент з одержанням проміжної сполуки - аміноскладних ефірів VIII або XVIII.



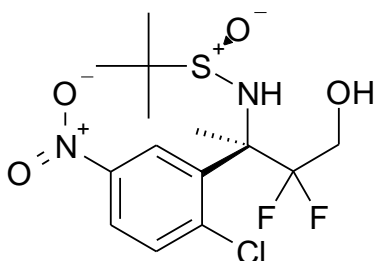
Проміжна сполука VIII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з складного етилового ефіру (R)-2,2-дифтор-3-(2-фтор-5-нітро-феніл)-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (проміжна сполука VI-1) (3.78 г, 9.2 ммоль), продукт - [(R)-2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-нітро-феніл)-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (2.9 г) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=369.0$   $[M+H]^+$ .



Проміжна сполука XVIII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи з складного етилового ефіру (R)-3-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (проміжна сполука XVII-1) (5.95 г, 13 ммоль), продукт - [(R)-1-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (5.3 г) одержували у вигляді жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=402.2$   $[M+H]^+$  і  $404.2$   $[M+2+H]^+$ .



Проміжна сполука VIII-2 ( $R^{2a}$  і  $R^{2b}=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи зі складного етилового ефіру (R)-2,2-дифтор-3-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (проміжна сполука VII-2) (0.8 ммоль), продукт - [(R)-2,2-дифтор-1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (179 мг) одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=387.1$   $[M+H]^+$ .

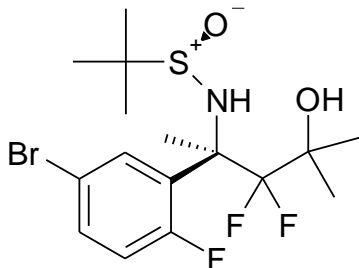


Проміжна сполука VIII-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи зі складного етилового ефіру (R)-2,2-дифтор-3-(2-хлор-5-нітро-феніл)-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (2.34 ммоль), продукт - [(R)-2,2-дифтор-1-(2-хлор-5-нітро-феніл)-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (721 мг) одержували у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=385.0$   $[M+H]^+$ .

Загальна методика C2: Синтез проміжної сполуки - сульфінамідспиртів XVIII ( $R^4$  і  $R^5 =$

нижчий алкіл)

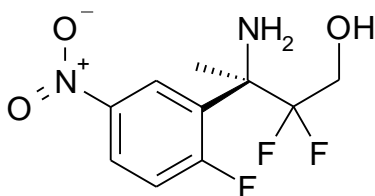
Розчин складного етилового ефіру (R)-3-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (проміжна сполука XVII-1) (1.55 г, 3.5 ммоль) в сухому ТГФ (60 мл) охолоджували до  $-78^{\circ}\text{C}$ , потім додавали по краплях розчин галогеніду алкілмагнію (у даному випадку, наприклад, бромід метилмагнію (3 М в діетиловому ефірі, 11.6 мл, 34.9 ммоль)), і перемішування продовжували  $-78^{\circ}\text{C}$  впродовж 4 годин, з подальшим нагріванням до  $23^{\circ}\text{C}$  і перемішування впродовж інших 18 год. Реакційну суміш виливали в насич.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -розчин, екстрагували етилацетатом, органічний шар промивали соляним розчином і сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і розчинник упарювали повністю з одержанням продукту (1.29 г, 86 %) у вигляді світло-жовтого масла.



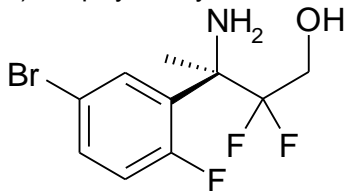
Проміжна сполука XVIII-2 ( $\text{R}^2=\text{F}$ ;  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$  і  $\text{R}^5=\text{Me}$ ): Виходячи зі складного етилового ефіру (R)-3-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-((R)-2-метил-пропан-2-сульфініламіно)-масляної кислоти (проміжна сполука XVII-1) (1.55 г, 3.5 ммоль), продукт - [(R)-1-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-гідрокси-1,3-диметил-бутил]-амід (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (1.29 г) одержували у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISN):  $m/z=427.9$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  і  $429.9$   $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ .

Загальна методика D: Синтез проміжної сполуки - аміноспиртів IX і XIX

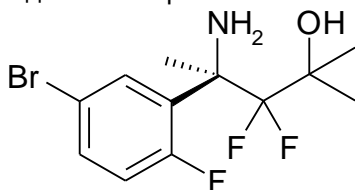
Розчин сульфінамідспиртів VIII або XVIII (10.3 ммоль) в метанолі або ТГФ (30-60 мл) обробляли розчином  $\text{HCl}$  в 1,4-діоксані (4 М, 10-13 мл) і перемішування продовжували при  $23^{\circ}\text{C}$  впродовж 2-18 год. Суміш розподіляли між етилацетатом і 2 М водним розчином  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , органічний шар сушили над  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , фільтрували і упарювали з одержанням залишку, який хроматографували на силікагелі з використанням суміші н-гептану і етилацетату як елюент з одержанням чистих аміноспиртів IX або XIX.



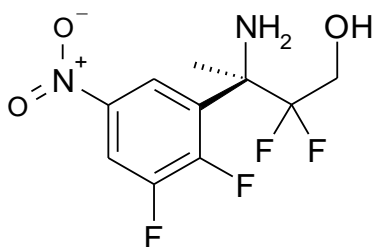
Проміжна сполука IX-1 ( $\text{R}^2=\text{F}$ ;  $\text{R}^3=\text{Me}$ ): Виходячи з [(R)-2,2-дифтор-1-(2-фтор-5-нітро-феніл)-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (проміжна сполука C1) (3.79 г, 10.3 ммоль), продукт - (R)-3-аміно-2,2-дифтор-3-(2-фтор-5-нітро-феніл)-бутан-1-ол (2.5 г) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=265.1$   $[\text{M}+\text{H}]^+$ .



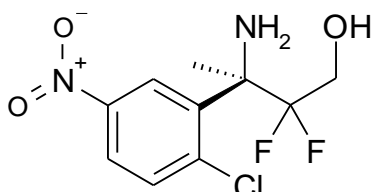
Проміжна сполука XIX-1 ( $\text{R}^2=\text{F}$ ;  $\text{R}^3=\text{Me}$ ;  $\text{R}^4$  і  $\text{R}^5=\text{H}$ ): Виходячи з [(R)-1-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-аміду (проміжна сполука XVIII-1) (7.1 г, 17.7 ммоль), продукт - (R)-3-аміно-3-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-бутан-1-ол (4.75 г) одержували у вигляді світло-коричневого масла. МС (ISP):  $m/z=298.2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  і  $300.2$   $[\text{M}+2+\text{H}]^+$ .



Проміжна сполука XIX-2 ( $R^2=F$ ;  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5=Me$ ): Виходячи з [(R)-1-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-3-гідрокси-1,3-диметил-бутил]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (проміжна сполука XVIII-2) (2.9 г, 6.7 ммоль), продукт (R)-4-аміно-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-3,3-дифтор-2-метил-пентан-2-ол (1.44 г) одержували у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=326.2$   $[M+H]^+$  і  $328.2$   $[M+2+H]^+$ .



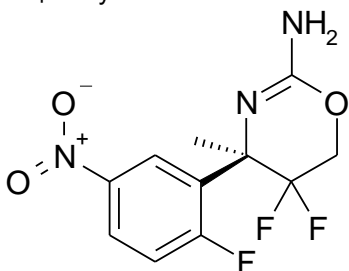
Проміжна сполука IX-2 ( $R^{2a}$  і  $R^{2b}=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з [(R)-2,2-дифтор-1-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти, продукт - (R)-3-аміно-3-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-2,2-дифтор-бутан-1-ол (116 мг) одержували у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=283.1$   $[M+H]^+$ .



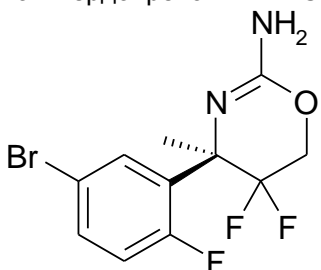
Проміжна сполука IX-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з [(R)-2,2-дифтор-1-(2-хлор-5-нітро-феніл)-3-гідрокси-1-метил-пропіл]-аміду (R)-2-метил-пропан-2-сульфінової кислоти (1.87 ммоль), продукт - (R)-3-аміно-3-(2-хлор-5-нітро-феніл)-2,2-дифтор-бутан-1-ол (455 мг) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=281.1$   $[M+H]^+$ .

Загальна методика Е: Синтез проміжної сполуки - амінооксазинів X і XX

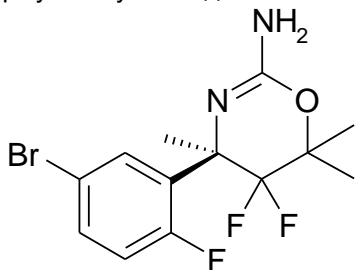
До розчину аміноспиртів IX або XIX (8.4 ммоль) в етанолі (40 мл) при 23 °С додавали під аргоном бромціан (1.33 г, 12.6 ммоль) і світло-жовтий реакційний розчин перемішували в запаяній трубці впродовж 24 годин при 85 °С. Охолоджували до 23 °С, до реакційної суміші додавали деяку кількість льоду з подальшим екстрануванням сумішшю ДХМ/вода/насич. розчин  $NaHCO_3$  (pH=8). Органічний шар сушили над  $Na_2SO_4$ , фільтрували і упарювали з одержанням сирого продукту, який або використовували на наступній стадії без додаткового очищення або очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші н-гептану і етилацетату як елюент з забезпеченням чистого амінооксазину X або XX.



Проміжна сполука X-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з (R)-3-аміно-2,2-дифтор-3-(2-фтор-5-нітро-феніл)-бутан-1-олу (проміжна сполука D1) (1.5 г, 5.7 ммоль), продукт - (R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (1.3 г) одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=290.2$   $[M+H]^+$ .



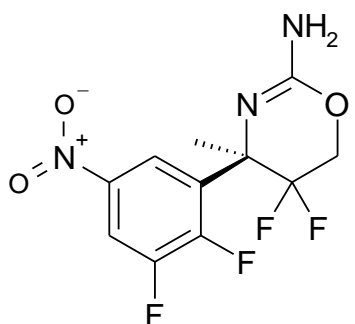
Проміжна сполука XX-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи з (R)-3-аміно-3-(5-бром-2-фтор-феніл)-2,2-дифтор-бутан-1-олу (проміжна сполука XIX-1) (2.5 г, 8.4 ммоль), продукт - (R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (2.36 г) одержували у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=323.1$   $[M+H]^+$  і  $325.1$   $[M+2+H]^+$ .



5

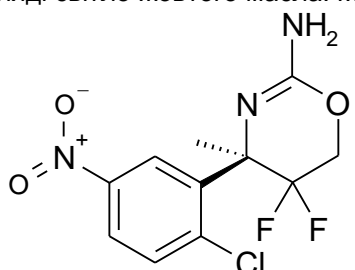
Проміжна сполука XX-2 ( $R^2=F$ ;  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5=Me$ ): Виходячи з (R)-4-аміно-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-3,3-дифтор-2-метил-пентан-2-олу (проміжна сполука XIX-2) (0.76 г, 2.3 ммоль), продукт - (R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (0.77 г) одержували у вигляді безбарвного масла. МС (ISP):  $m/z=351.1$   $[M+H]^+$  і  $353.1$   $[M+2+H]^+$ .

10



Проміжна сполука X-2 ( $R^{2a}$  і  $R^{2b}=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з (R)-3-аміно-3-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-2,2-дифтор-бутан-1-олу (0.41 ммоль) (проміжна сполука IX-2), продукт - (R)-5,5-дифтор-4-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (100 мг) одержували у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=308.1$   $[M+H]^+$ .

15



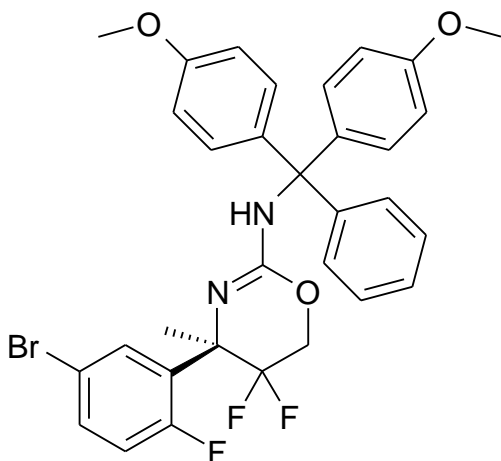
Проміжна сполука X-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з (R)-3-аміно-3-(2-хлор-5-нітро-феніл)-2,2-дифтор-бутан-1-олу (1.60 ммоль), продукт - (R)-4-(2-хлор-5-нітро-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (400 мг) одержували у вигляді безбарвної смоли. МС (ISP):  $m/z=306.1$   $[M+H]^+$ .

20

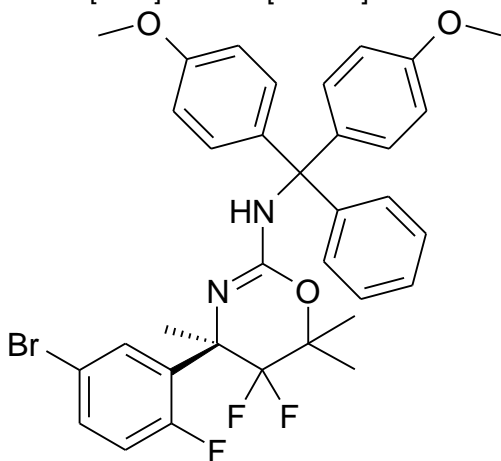
Загальна методика F: Синтез проміжної сполуки - DMTr-захищених амінооксазинів XXI

До розчину амінооксазину XX (2.4 ммоль) і триетиламіну (0.66 мл; 4.8 ммоль) в дихлорметані (25 мл) при 0 °C додавали 4,4'-диметокситритилхлорид (DMTr-Cl) (0.89 г; 2.6 ммоль) і зелену реакційну суміш перемішували при 23 °C впродовж 2 годин. Екстрагування водою, потім сушіння органічного шару над  $Na_2SO_4$ , фільтрування і упарювання давало сирій продукт, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням н-гептану і етилацетату з одержанням чистого DMTr-захищеного амінооксазину XXI.

25



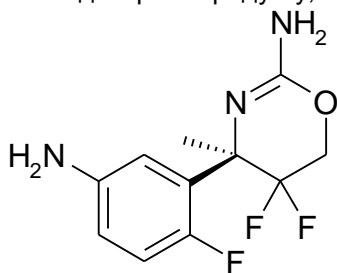
Проміжна сполука XXI-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи з (R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XX-1) (0.77 г, 2.4 ммоль), продукт - [біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-[(R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-амін (1.11 г) одержували у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=625.3$   $[M+H]^+$  і  $627.4$   $[M+2+H]^+$ .



Проміжна сполука XXI-2 ( $R^2=F$ ;  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5=Me$ ): Виходячи з (R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XX-2) (0.77 г, 2.2 ммоль), продукт - [біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-[(R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-амін (1.10 г) одержували у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=653.3$   $[M+H]^+$  і  $655.3$   $[M+2+H]^+$ .

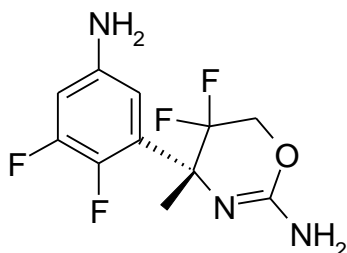
Загальна методика G1: Синтез проміжної сполуки – діамінів XI (з нітросполук X)

До розчину нітросполуки X (4.47 ммоль) в етанолі (35 мл) додавали при 23 °С в інертній атмосфері паладій на вугіллі (10 % Pd/C, 238 мг, 5 мол. %) і суміш перемішували в атмосфері водню (балон) при 23 °С впродовж 1 години. Каталізатор відфільтрували і двічі промивали етанолом. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням проміжної сполуки - діаміну XI у вигляді сирого продукту, який використовували без додаткового очищення.



Проміжна сполука XI-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з (R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука X-1) (1.29 г, 4.47 ммоль), продукт - (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (1.14 г) одержували у вигляді безбарвної піни. МС (ISP):  $m/z=260.1$   $[M+H]^+$ .

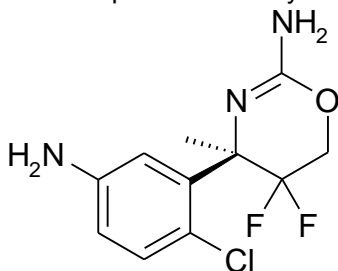




Проміжна сполука XI-2 ( $R^{2a}$  і  $R^{2b}=F$ ;  $R^3=Me$ ): Виходячи з (R)-5,5-дифтор-4-(2,3-дифтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука X-2) (0.33 ммоль), продукт - (R)-4-(5-аміно-2,3-дифтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (57 мг) одержували у вигляді жовтої смоли. МС (ISP):  $m/z=278.1$   $[M+H]^+$ .

5

Синтез проміжної сполуки XI-3 ( $R^2=Cl$ ;  $R^3=Me$ )

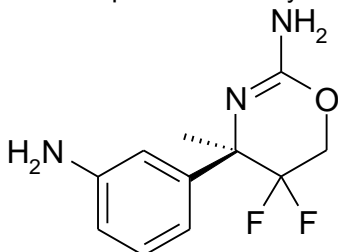


В інертній атмосфері аргону розчин (R)-4-(2-хлор-5-нітро-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука X-3) (50 мг, 0.16 ммоль) в тетрагідрофурані (1 мл) обробляли при 0 °С нікелем Ренея (50 % у воді, 0.07 мл). Суміш перемішували в атмосфері водню при 0 °С впродовж 15 хвилин. Каталізатор відфільтрували і фільтрат упарювали при зниженому тиску з одержанням (R)-4-(5-аміно-2-хлор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (42 мг, 93 % теорії) у вигляді жовтого масла, який використовували без додаткового очищення. МС (ISP):  $m/z=276.1$   $[M+H]^+$ .

10

15

Синтез проміжної сполуки XI-4 ( $R^2=H$ ;  $R^3=Me$ )



Виходячи з (R)-4-(2-хлор-5-нітро-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука X-3) (0.33 ммоль) і дотримуючись загальної методики G1 продукт (R)-4-(3-аміно-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (65 мг) одержували у вигляді піни. МС (ISP):  $m/z=242.3$   $[M+H]^+$ .

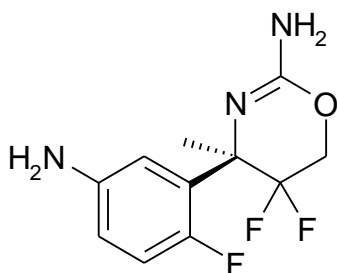
20

Загальна методика G2: Синтез проміжної сполуки - діамінів XI (з бензофенонімінів XXII)

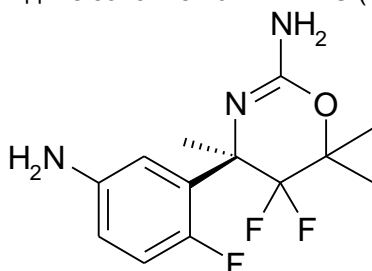
До розчину проміжної сполуки - іміну бензофенону XXII (1.6 ммоль) в метиленхлориді (24 мл) при 23 °С додавали трифтороцтову кислоту (ТФО) (6 мл), що приводило до негайного перетворення суміші на жовтогарячий розчин. Через 1 годину мас-спектроскопія вказувала вже на відсутність тритильних груп, але все ще наявність іміну бензофенону. Потім додавали 1 М HCl (10 мл) і 1,4-діоксан (40 мл) і суміш перемішували енергійно при 23 °С впродовж 1-18 год. Виливали в 1 М розчин  $Na_2CO_3$ , екстрагували метиленхлоридом, органічний шар промивали розчином солі і сушили над  $Na_2SO_4$ . Видалення розчиннику в вакуумі давало зелене масло, яке очищали за допомогою хроматографії на  $SiO_2-NH_2$  за допомогою градієнту метиленхлорид - суміш метиленхлорид/метанол 19:1 з одержанням чистої проміжної сполуки - діаміну XI.

25

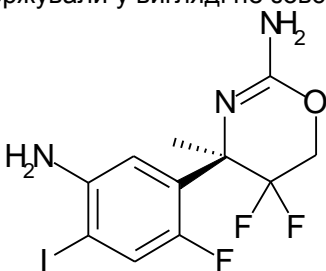
30



Проміжна сполука XI-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи з {(R)-4-[5-(бензгідриліден-аміно)-2-фтор-феніл]-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл}-[біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-аміну (проміжна сполука XXII-1) (1.15 г, 1.6 ммоль), продукт - (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (0.34 г) одержували у вигляді не зовсім білої піни. МС (ISP):  $m/z=260.1$   $[M+H]^+$ .



Проміжна сполука XI-2 ( $R^2=F$ ;  $R^3, R^4$  і  $R^5=Me$ ): Виходячи з {(R)-4-[5-(бензгідриліден-аміно)-2-фтор-феніл]-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл}-[біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-аміну (проміжна сполука XXII-2) (1.29 г, 1.7 ммоль), продукт - (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін (0.365 г) одержували у вигляді не зовсім білої піни. МС (ISP):  $m/z=288.0$   $[M+H]^+$ .

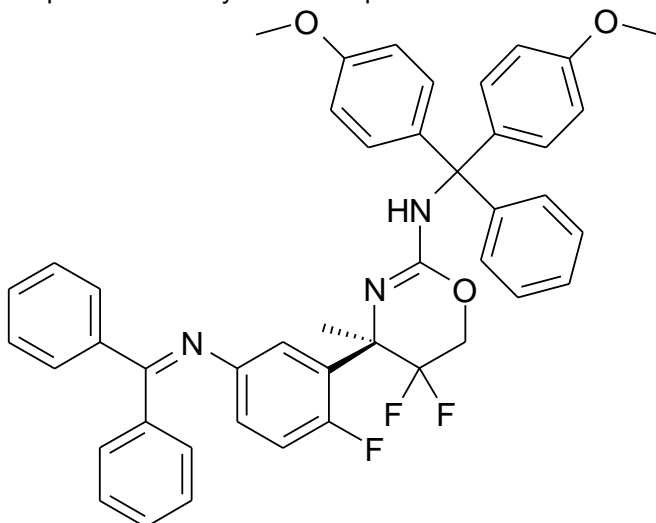


Проміжна сполука XI-3 ( $R^{2a}=F$ ;  $R^{2b}=I$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Розчин (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) (500 мг, 1.9 ммоль) і йодиду амонію (308 мг, 2.1 ммоль) в оцтовій кислоті (9.6 мл) обробляли при кімнатній температурі водним розчином пероксиду водню (35 %, 0.19 мл, 2.1 ммоль). Після перемішування впродовж ночі 50 % вихідної речовини витрачалося. Додавали інший еквівалент йодиду амонію і пероксиду водню і перемішування продовжували при кімнатній температурі впродовж ночі. З метою виділення продукту реакції, реакційну суміш фільтрували, фільтрат обробляли тіосульфатом натрію, потім екстрагували етилацетатом (3 х). Об'єднані органічні шари промивали насиченим розчином гідрокарбонату натрію, потім сушили над сульфатом натрію і упарювали при зниженому тиску. Для того, щоб видалити залишкову оцтову кислоту, сирий продукт розчиняли в дихлорметані і знову екстрагували насиченим розчином гідрокарбонату натрію. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці Isolute flash  $NH_2$  з використанням градієнту гептан/етилацетат = 100/0-0/100 як елюент. (R)-4-(5-Аміно-2-фтор-4-йод-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламін одержували у вигляді жовтої твердої речовини (415 мг, 56 % теорії). МС (ISP):  $m/z=386.0$   $[M+H]^+$ .

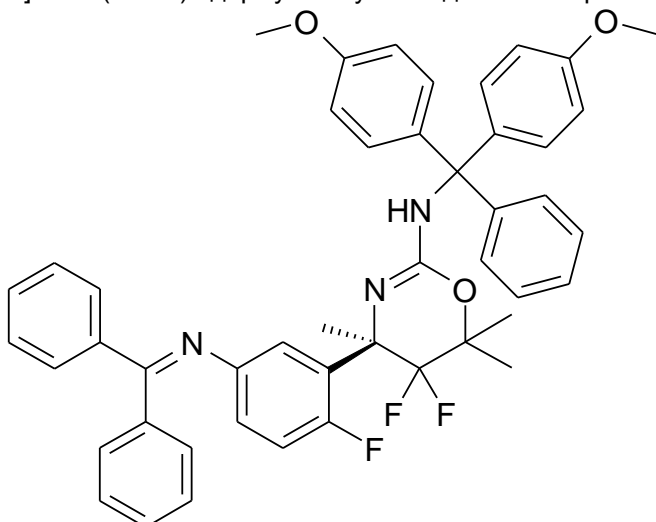
Загальна методика Н: Синтез проміжної сполуки - бензофенонімінів XXII

Під аргоном в запаяній трубці до розчину DMTr-захищеного амінооксазину XXI (1.8 ммоль) в толуолі (20 мл) додавали трет-бутилат натрію (507 мг, 5.3 ммоль), 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (t-Bu X-phos) (75 мг, 10 мол. %) і трис(добензиліденацетон)дипаладій (0) ((dba)<sub>3</sub>Pd<sub>2</sub>.CHCl<sub>3</sub>) (55 мг, 3 мол. %). Імін бензофенону (0.59 мл, 3.5 ммоль) додавали на закінчення через шприц. Трубку запаювали під аргоном і суміш перемішували при 105 °C впродовж 2-18 год. Коричневий розчин екстрагували етилацетатом і водою. Органічний шар промивали розчином солі, сушили над Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>,

фільтрували і упарювали з одержанням коричневого залишку, який очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням н-гептану і етилацетату з одержанням чистої проміжної сполуки - бензофенонімінів XXII.



- 5 Проміжна сполука XXII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи з [біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-[(R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-аміну (проміжна сполука XXI-1) (1.1 г, 1.8 ммоль), продукт - {(R)-4-[5-(бензгідріліден-аміно)-2-фтор-феніл]-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-[біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-амін (1.15 г) одержували у вигляді світло-коричневої піни. МС (ISP):  $m/z=726.4$   $[M+H]^+$ .



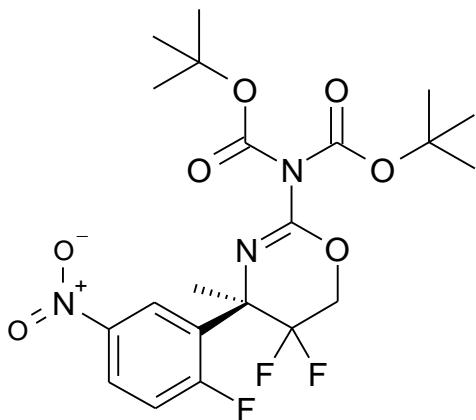
- 10 Проміжна сполука XXII-2 ( $R^2=F$ ;  $R^3$ ,  $R^4$  і  $R^5=Me$ ): Виходячи з [біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-[(R)-4-(5-бром-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-аміну (проміжна сполука XXI-2) (1.1 г, 1.7 ммоль), продукт - {(R)-4-[5-(бензгідріліден-аміно)-2-фтор-феніл]-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-[біс-(4-метокси-феніл)-феніл-метил]-амін (1.29 г) одержували у вигляді світло-коричневої піни. МС (ISP):  $m/z=754.5$   $[M+H]^+$ .

Загальна методика I: Синтез амідів I

- До розчину карбонової кислоти (0.23 ммоль) в метанолі (5 мл) при 0 °C додавали гідрат хлориду 4-(4,6-диметокси[1.3.5]триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (DMTMM) (80 мг, 0.27 ммоль). Безбарвний розчин перемішували при 0 °C впродовж 30 хв., потім додавали по краплям розчин проміжної сполуки діамін XI (0.21 ммоль) в метанолі (5 мл) при 0 °C через шприц. Реакційну суміш перемішували при 23 °C впродовж 18-60 год. Виливали в 1 М розчин  $Na_2CO_3$ , екстрагували метиленхлоридом, органічний шар промивали розчином солі і сушили над  $Na_2SO_4$ . Видалення розчинника в вакуумі давало світло-коричнєве масло, яке очищали за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі з використанням 0-10 % метанолу в метиленхлориді з одержанням чистих амідів I.

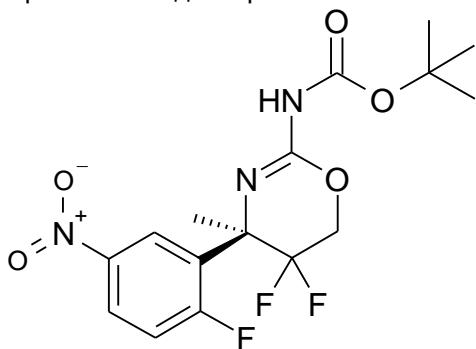
Загальна методика J: Синтез проміжної сполуки - ди-Вос-захищених амінооксазинів XXIII

- Розчин амінооксазину X (8.7 ммоль) в тетрагідрофурані (87 мл) обробляли триетиламіном (3.16 мл, 22.7 ммоль). Розчин перемішували впродовж 5 хвилин, потім додавали ди-трет-бутил дикарбонат 3.99 г, 18.3 ммоль) з наступним додаванням 4-диметиламіно-піридину (0.32 г, 2.61 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі і протікання реакції контролювали за допомогою тонкошарової хроматографії (гептан:етилацетат = 1:1). Через 2 години реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Очищення сирого продукту за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнту гептану і етилацетату як елюент давало дизахищений амінооксазин XXIII.



- Проміжна сполука XXIII-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи з (R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука X-1) (2.52 г, 8.7 ммоль), продукт - біс-трет-бутиловий складний ефір [(R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-дикарбамінової кислоти (3.48 г) одержували у вигляді білої кристалічної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=490.2$   $[M+H]^+$ , 334.2  $[M-\text{Вос-трет-бутил}+H]^+$ .

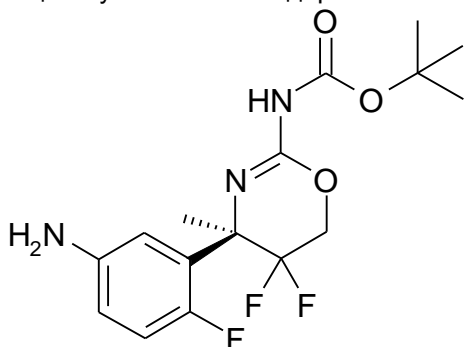
- Загальна методика К: Синтез проміжної сполуки - Вос-захищених амінооксазинів XXIV  
Розчин амінооксазину XXXIII (4.5 ммоль) в дихлорметані (9 мл) охолоджували до 0 °C і обробляли додаванням по краплях трифтороцтової кислоти (0.69 мл, 9 ммоль). Розчин перемішували при 0 °C впродовж ночі. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури. Для того, щоби завершити перетворення, реакційну суміш знову охолоджували до 0 °C, додавали інший еквівалент трифтороцтової кислоти і суміш залишали нагріватися до кімнатної температури. Після 4 годин розчин виливали в насичений розчин гідрокарбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і упарювали. Очищення сирого продукту за гідрокарбонату допомогою флеш-хроматографії на силікагелі з використанням градієнту гептану і етилацетату як елюент давало амінооксазин XXIV разом з вихідною речовиною і амінооксазином X.



- Проміжна сполука XXIV-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи зі складного біс-трет-бутилового ефіру [(R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-дикарбамінової кислоти (проміжна сполука XXIII-1) (2.2 г, 4.5 ммоль), продукт - складний трет-бутиловий ефір [(R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-карбамінової кислоти (0.96 г) одержували у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=388.1$   $[M-H]^-$ .

- Загальна методика L: Синтез проміжної сполуки - діамінів XXV (з нітросполук XXIV)  
До розчину нітросполуки XXIV (3.42 ммоль) (проміжна сполука XXIII-1) в суміші етанолу (33 мл) і тетрагідрофурану (33 мл) додавали при 23 °C в інертній атмосфері паладій на вугіллі (133 мг, 1.25 ммоль). Суміш вакуумували і тричі продували воднем, потім перемішували впродовж

ночі. Після завершення, суміш фільтрували і концентрували при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою флеш-хроматографії з використанням градієнту гептану і етилацетату як елюент з одержанням Вос-захищеного діаміну XXV.



Проміжна сполука XXV-1 ( $R^2=F$ ;  $R^3=Me$ ;  $R^4$  і  $R^5=H$ ): Виходячи зі складного трет-бутилового ефіру [(R)-5,5-дифтор-4-(2-фтор-5-нітро-феніл)-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-карбамінової кислоти (1.33 г, 3.42 ммоль), продукт - складний трет-бутиловий ефір [(R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іл]-карбамінової кислоти (0.83 г) одержували у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=358.0$   $[M-H]^-$ .

Наступні сполуки - приклади мають основну групу. Залежно від реакційних умов і умов очищення їх виділяють або у формі вільної основи, або у формі солі, або як суміш форми вільної основи і форми солі.

#### Приклад 1

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. МС (ISP):  $m/z=399.2$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 2

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. МС (ISP):  $m/z=383.2$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 3

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-хлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=399.1$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 4

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3,5-дифтор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3,5-дифтор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=401.2$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 5

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=467.2$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 6

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=433.2$   $[M+H]^+$ .

5 Приклад 7

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти

10 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-хлор-5-фтор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=417.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 8

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти

15 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=433.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 9

20 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід піридин-2-карбонової кислоти

25 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=365.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 10

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти

30 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=383.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 11

35 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти і приклад 11а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

40 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=390.2$   $[M+H]^+$ . Після розчинення у етанолі з наступної обробки соляною кислотою (1 н.) і упарювання залишок знову розчиняли у воді і упарювали. Гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти одержували у вигляді білої твердої речовини.

45 Приклад 12

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-піримідин-2-карбонової кислоти

50 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-хлор-піримідин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=400.0$   $[M+H]^+$ .

Приклад 13

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-3-метил-піридин-2-карбонової кислоти

55 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-хлор-3-метил-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=413.3$   $[M+H]^+$ .

Приклад 14

60 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-

(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=463.2 [M+H]^+$ .

Приклад 15

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-хлор-3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=463.2 [M+H]^+$ .

Приклад 16

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-трифторметил-піримідин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-трифторметил-піримідин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. МС (ISP):  $m/z=434.2 [M+H]^+$ .

Приклад 17

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. МС (ISP):  $m/z=434.2 [M+H]^+$ .

Приклад 18

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної аморфної речовини. МС (ISP):  $m/z=402.3 [M+H]^+$ .

Приклад 19

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=427.2 [M+H]^+$ .

Приклад 20

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти і приклад 20а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=495.1 [M+H]^+$ . Після обробки зазначеної у заголовку сполуки соляною кислотою у діоксані (4 н.), упарювання і розтирання з діетиловим ефіром, гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти одержували у вигляді білої твердої речовини.

Приклад 21

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої піни. МС (ISP):  $m/z=418.2 [M+H]^+$ .

Приклад 22

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти і приклад 22 а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3-хлор-5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

5 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 3-хлор-5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти який, після  
10 обробки соляною кислотою в діоксані (4 н.), упарювання і розтирання з діетиловим ефіром, давав зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=452.1$   $[M+H]^+$ .

Приклад 23)

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти і приклад 23 а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти

15 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3,5-дихлор-піридин-2-карбонової кислоти який, після  
20 обробки соляною кислотою в діоксані (4 н.), упарювання і розтирання з діетиловим ефіром, давав зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=461.2$   $[M+H]^+$ , 463.1  $[M+2+H]^+$ .

Приклад 24

25 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-хлор-3-фтор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  
30  $m/z=445.2$   $[M+H]^+$ , 447.2  $[M+2+H]^+$ .

Приклад 25

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти

35 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-трифторметил-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=461.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 26

40 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-фторметокси-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-фторметокси-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1174321-03-9, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=441.3$   $[M+H]^+$ .

45 Приклад 27

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-дифторметокси-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-дифторметокси-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1174323-34-2, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=459.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 28

55 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-(2,2-дифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-(2,2-дифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1097730-45-4, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=473.1$   $[M+H]^+$ .

Приклад 29

60 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-



амід 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни.

5 MC (ISP):  $m/z=491.2$   $[M+H]^+$ .

5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

а) Складний метиловий ефір 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Під атмосферою азоту розчин складного метилового ефіру 5-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 1.31 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2 мл) обробляли при кімнатній температурі гідридом натрію (55 % дисперсія в маслі, 64 мл). Після того, як утворення газу припинилося, суспензію охолоджували до 0 °C і додавали складний 2,2,2-трифторетилловий ефір трифторметансульфонової кислоти (364 мг, 1.57 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі впродовж 2 годин приблизно 50 % вихідної речовини витрачалося. Додавали інші 364 мг складного 2,2,2-трифторетилового ефіру трифторметансульфонової кислоти і через 30 хвилин реакція завершувалася. З метою виділення продукту реакції, реакційну суміш обробляли насиченим розчином карбонату натрію, потім екстрагували етилацетатом (3х). Об'єднані органічні шари промивали розчином солі, сушили над сульфатом натрію, і упарювали при зниженому тиску. Сирий продукт очищали за допомогою хроматографії на силікагелі із використанням 3:1 суміші гептану і етилацетату як елюент. Складний метиловий ефір 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти одержували у вигляді білої твердої речовини (216 мг, 70 % теорії). MC (ISP):  $m/z=236.3$   $[M+H]^+$ .

б) 5-(2,2,2-Трифтор-етокси)-піридин-2-карбонова кислота

Під атмосферою азоту розчин складного метилового ефіру 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти (216 мг, 0.92 ммоль) в метанолі (1 мл) обробляли розчином моногідрату гідроксиду літію (78 мг, 1.84 ммоль) в метанолі (0.1 мл). Після перемішування впродовж 2 годин реакційну суміш упарювали при зниженому тиску. Залишок обробляли соляною кислотою (1 н.), тверду речовину відфільтрували, потім промивали водою, й на закінчення сушили у високому вакуумі. 5-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонову кислоту одержували у вигляді білої твердої речовини (125 мг, 61 % теорії).

30 Приклад 30

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти і приклад 30а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти

35 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти який, після обробки соляною кислотою в діоксані (4 н.), упарювання і розтирання з діетиловим ефіром, давав зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. MC (ISP):  $m/z=523.3$   $[M+H]^+$ .

5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

а) Складний метиловий ефір 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти

45 Розчин складного метилового ефіру 5-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти (2.0 г, 13.1 ммоль) в ацетоні (40 мл) обробляли карбонатом калію (5.415 г, 39.2 ммоль) і 2,2,3,3-тетрафторпропіловим складним ефіром трифторметансульфонової кислоти. Після 4 годин перемішування при кімнатній температурі суспензію розбавляли діетиловим ефіром. Після фільтрування розчин упарювали і жовту тверду речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням градієнту гептан/етилацетат = 100:0-30:70 як елюент. Складний метиловий ефір 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини (3.49 г, 76 % теорії). MC (ISP):  $m/z=468.1$   $[M+H]^+$ .

б) 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонова кислота

55 Способом, що аналогічний описаному в прикладі 29 б), гідроліз складного метилового ефіру 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти гідроксидом літію давав зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини (вихід 94 % теорії). MC (ISP):  $m/z=253$   $[M]^+$ .

Приклад 31

60 N-[3-((R)-2-Аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-6-циклопропілметокси-нікотинамід

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 6-циклопропілметокси-нікотинової кислоти (CAS1019546-29-2, WO2008130320) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=463.2$   $[M+H]^+$ .

5 Приклад 32

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-піримідин-2-карбонової кислоти

10 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-хлор-піримідин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=428.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 33

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-трифторметил-піримідин-2-карбонової кислоти

15 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-трифторметил-піримідин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=462.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 34

20 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-метил-піразин-2-карбонової кислоти

25 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-метил-піразин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=408.3$   $[M+H]^+$ .

Приклад 35

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти і приклад 35 а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-

30 трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти

35 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку як світло-жовту піну. Після обробки соляною кислотою в діоксані (4 н.), упарювання і розтирання з діетиловим ефіром 5-трифторметил-піразин-2-карбонової кислоти [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду гідрохлорид одержували у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=462.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 36

40 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-циклопропілметокси-піразин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-циклопропілметокси-піразин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=464.3$   $[M+H]^+$ .

45 5-Циклопропілметокси-піразин-2-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

Розчин 5-хлор-піразин-2-карбонової кислоти (1.5 г, 9.46 ммоль) в сухому диметилсульфоксиді (5 мл) обробляли циклопропіл-метанолом (1.15 мл, 14.1 ммоль) і порошкоподібним гідроксидом калію (2.12 г, 37.8 ммоль). Суміш опромінювали в мікрохвильовій посудині при 80 °С впродовж 45 хвилин. Для того, щоби завершити перетворення, опромінювання продовжували впродовж інших 45 хвилин при 80 °С. З метою виділення продукту реакції, реакційну суміш гасили розчином лимонної кислоти (10 %), потім екстрагували етилацетатом (5 × 30 мл) й, далі, сумішшю 20:80 метанолу й дихлорметану (200 мл). Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію, упарювали при зниженому тиску, на закінчення, ліофілізували для видалення залишкового диметилсульфоксиду. Крім того, очищення за допомогою флеш-хроматографії на силікагелі давала 5-циклопропілметокси-піразин-2-карбонову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (1.83 г, 27 % теорії). МС (ISP):  $m/z=195$   $[M+H]^+$ .

Приклад 37

60 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 6-хлор-піридазин-3-карбонової кислоти і приклад 37а) гідрохлорид [3-((R)-2-аміно-5,5-

дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 6-хлор-піридазин-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 6-хлор-піридазин-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 6-хлор-піридазин-3-карбонової кислоти який, після обробки соляною кислотою в діоксані (4 н.), упарювання і розтирання з діетиловим ефіром, давав зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=428.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 38

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=432.2$ .

Приклад 39

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-хлор-5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-хлор-5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=424.1$   $[M+H]^+$ .

Приклад 40

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-циклопропілетиноіл-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-циклопропілетиноіл-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1174322-62-3, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=429.3$   $[M+H]^+$ .

Приклад 41

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-дифторметокси-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-дифторметокси-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1174323-34-2, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=431.3$   $[M+H]^+$ .

Приклад 42

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-фторметокси-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-фторметокси-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1174321-03-9, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного масла. МС (ISP):  $m/z=413.3$   $[M+H]^+$ .

Приклад 43

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-(2,2,3,3-тетрафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти [приклад 30 а), b)] з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=495.2$   $[M+H]^+$ .

Приклад 44

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-(2,2,3,3,3-пентафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-(2,2,3,3,3-пентафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=513.1$   $[M+H]^+$ .

5-(2,2,3,3,3-пентафтор-пропокси)-піридин-2-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

а) Способом, що аналогічний описаному в прикладі 30 а), алкілування складного метилового ефіру 5-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти карбонатом калія й складним 2,2,3,3,3-пентафторпропіловим ефіром трифторметансульфонової кислоти давала складний метиловий ефір 5-(2,2,3,3,3-пентафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти у вигляді світло-жовтого масла. МС (ISP):  $m/z=285 [M]^+$ .

б) Способом, що аналогічний описаному в прикладі 30 б), гідроліз складного метилового ефіру 5-(2,2,3,3,3-пентафтор-пропокси)-піридин-2-карбонової кислоти гідроксидом літію давала 5-(2,2,3,3,3-пентафтор-пропокси)-піридин-2-карбонову кислоту у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=271 [M+H]^+$ .

Приклад 45

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-(2,2-дифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-(2,2-дифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти (CAS1097730-45-4, WO2009091016) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=445.2 [M+H]^+$ .

Приклад 46

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-циклопропілметокси-піразин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-циклопропілметокси-піразин-2-карбонової кислоти (приклад 36) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=436.2 [M+H]^+$ .

Приклад 47

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-хлор-піразин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-хлор-піразин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=400.1 [M+H]^+$ .

Приклад 48

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3,5-дихлор-піразин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3,5-дихлор-піразин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=434.1 [M+H]^+$ ,  $436.1 [M+2+H]^+$ .

Приклад 49

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4,5-дифтор-феніл]-амід 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2,3-дифтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-2) і 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=408.3 [M+H]^+$ .

Приклад 50

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-хлор-феніл]-амід 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-хлор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-3) і 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=415.2 [M+H]^+$ ,  $417.1 [M+2+H]^+$ .

Приклад 51

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-хлор-феніл]-амід 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-хлор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-3) і 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=406.3 [M+H]^+$ .

Приклад 52

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-феніл]-амід 5-хлор-

піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(3-аміно-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-4) і 5-хлор-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=381.2 [M+H]^+$ .

Приклад 53

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-феніл]-амід 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(3-аміно-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-4) і 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді не зовсім білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=372.1 [M+H]^+$ .

Приклад 54

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 3-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 3-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку. МС (ISP):  $m/z=463.1 [M+H]^+$ .

3-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбоніву кислоту одержували, як викладено нижче:

а) До розчину складного метилового ефіру 3-гідрокси-піридин-2-карбонової кислоти (200 мг, 1.3 ммоль) в N, N-диметилформаміді (2.0 мл) додавали при 22 °С гідрід натрію (55 % в маслі, 64 мг) і перемішування продовжували поки не припинялося виділення газу. Суспензію охолоджували до 0 °С і обробляли трифторетилтрифторметансульфонатом (728 мг) і перемішування продовжували при 22 °С впродовж 2 годин. Суміш розподіляли між насиченим розчином гідрокарбонату натрію і етилацетатом, і органічний шар сушили і упарювали. Залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі з використанням суміші n-гептану і етилацетату (3:1) як елюент з одержанням складного метилового ефіру 3-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти у вигляді блідо-зеленого масла. Мас. (розрахована)  $C_9H_8F_3NO_3$  [235.16]; (знайдена)  $[M+H]^+ = 236$ .

б) Розчин складного метилового ефіру 3-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти (216 мг, 0.9 ммоль) в метанолі (1 мл) обробляли розчином гідроксиду літію (78 мг, 3.3 ммоль) у воді (0.1 мл) і перемішування продовжували при 22 °С впродовж 2 годин. Розчин упарювали і залишок розтирали з 1 н. водною соляною кислотою. Суспензію фільтрували, залишок промивали водою і сушили з одержанням 3-(2,2,2-трифтор-етокси)-піридин-2-карбонової кислоти у вигляді безбарвної твердої речовини. Мас. (розрахована)  $C_8H_6F_3NO_3$  [221.14]; (знайдена)  $[M-H]^- = 220$ .

Приклад 55

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=353.3 [M-H]^-$ .

Приклад 56

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 2-етил-оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 2-етил-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді коричневого масла. МС (ISP):  $m/z=383.3 [M+H]^+$ .

Приклад 57

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 2-хлорметил-оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 2-хлорметил-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвного в'язкого масла. МС (ISP):  $m/z=403.3 [M+H]^+$ .

Приклад 58

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 2-метил-оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 2-метил-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=369.1 [M+H]^+$ .

5 Приклад 59

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 2,5-диметил-оксазол-4-карбонової кислоти

10 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 2,5-диметил-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=383.2 [M+H]^+$ .

Приклад 60

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 2-метил-5-трифторметил-оксазол-4-карбонової кислоти

15 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 2-метил-5-трифторметил-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної піни. МС (ISP):  $m/z=437.1 [M+H]^+$ .

Приклад 61

20 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-метил-ізоксазол-3-карбонової кислоти

25 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-метил-ізоксазол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=369.2 [M+H]^+$ .

Приклад 62

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-ізопропіл-оксазол-4-карбонової кислоти

30 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-ізопропіл-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=397.2 [M+H]^+$ .

Приклад 63

35 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

40 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=368.1 [M+H]^+$ .

Приклад 64

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

45 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=404.3 [M+H]^+$ .

Приклад 65

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

50 Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-2Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку. МС (ISP):  $m/z=388.1 [M+H]^+$ .

Приклад 66

55 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-метил-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (CAS82231-51-4; В. Peisman й ін., WO2006032851) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=368.1 [M+H]^+$ .

60 Приклад 67

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-5-циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-5-циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої піни. МС (ISP):  $m/z=428.3 [M+H]^+$ .

4-хлор-5-циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

а) До розчину складного етилового ефіру 5-циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (202 мг) в N, N-диметилформаміді (4 мл) додавали при 0 °С N-хлорсукцинімід (199 мг) і перемішування продовжували при 22 °С впродовж 15 годин. З метою виділення продукту реакції, суміш розподіляли між водою і етилацетатом, органічний шар сушили, упарювали і залишок очищали за допомогою хроматографії на силікагелі із використанням суміш 8:1 н-гептану і етилацетату як елюент з одержанням складного етилового ефіру 4-хлор-5-циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (215 мг) у вигляді блідо-жовтої рідини. МС (ISP):  $m/z=215.2 [M+H]^+$ .

б) До розчину складного етилового ефіру 4-хлор-5-циклопропіл-2Н-піразол-3-карбонової кислоти (210 мг) в діоксані (4 мл) додавали при 22 °С розчин гідроксиду натрію (3.0 М, 0.65 мл), і перемішування продовжували при 22 °С впродовж 15 годин і при 60 °С впродовж 3 годин. З метою виділення продукту реакції, суміш розподіляли між водною соляною кислотою (1.0 М) і етилацетатом, органічний шар сушили і упарювали з одержанням зазначеного у заголовку сполуки (161 мг) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=184.8 [M-H]^-$ .

Приклад 68

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-1-(2,2-дифтор-етил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-1-(2,2-дифтор-етил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку. МС (ISP):  $m/z=452.1 [M+H]^+$ .

Приклад 69

форміат [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-етил-оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-етил-оксазол-4-карбонової кислоти (CAS898227-93-5) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку після очищення на препаративній ВЕРХ у вигляді безбарвної піни. МС (ISP):  $m/z=383.1 [M+H]^+$ .

Приклад 70

форміат [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 5-циклопропіл-оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-циклопропіл-оксазол-4-карбонової кислоти (CAS917828-31-0) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку після очищення на препаративній ВЕРХ у вигляді безбарвної піни. МС (ISP):  $m/z=395.1 [M+H]^+$ .

Приклад 71

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (CAS917828-31-0) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=438.1 [M+H]^+$ .

4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

а) складний метиловий ефір 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Розчин 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (CAS925179-02-8) (500 мг, 3.1 ммоль) в метанолі (18 мл) охолоджували до 0 °С і обробляли сірчаною кислотою (98 %, 0.2 мл, 3.1 ммоль). Суміш нагрівали в колбі зі зворотним холодильником впродовж 2 годин. З метою виділення продукту реакції, розчин охолоджували і концентрували при зниженому тиску. Залишок розподіляли між етилацетатом (25 мл) і водою (30 мл). Органічний шар відділяли, промивали водою доти, поки водна фаза показувала нейтральне значення рН. Після сушіння над сульфатом натрію, органічний шар упарювали при зниженому тиску. Складний метиловий ефір 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти одержували у вигляді безбарвної рідини (535 мг, 99 % теорії), й він був достатньо чистим для введення у наступну стадію без додаткового очищення. МС (ISP):  $m/z=177.1 [M+H]^+$ .

б) Складний метиловий ефір 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Суміш складного метилового ефіру 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (535 мг, 3 ммоль) і N-хлор-сукциніміду (1.22 г, 9.1 ммоль) в N, N-диметилформаміді (5 мл) нагрівали при 50 °С впродовж ночі. Реакційну суміш охолоджували, виливали в воду (20 мл), потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар відділяли, промивали водою, сушили над сульфатом натрію, на закінчення упарювали при зниженому тиску. Жовтувату сиру речовину очищали за допомогою хроматографії на силікагелі із використанням 3:1 суміші циклогексану і етилацетату як елюент. Складний метиловий ефір 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти одержували у вигляді білої твердої речовини (540 мг, 84 % теорії). МС (ISP):  $m/z=209.9 [M]^+$ .

с) 4-Хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонова кислота

Розчин складного метилового ефіру 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (540 мг, 2.6 ммоль) в тетрагідрофурані (18 мл) обробляли при кімнатній температурі розчином гідроксиду літію (135 мг, 5.6 ммоль) в суміші 1:1 води і метанолу (12 мл). Через 1 годину реакція завершувалася, і розчинники упарювали при зниженому тиску. Залишок розчиняли у воді (10 мл) і підкисляли соляною кислотою (2М). Екстрагування етилацетатом, сушіння органічного шару над сульфат натрію, і упарювання при зниженому тиску давало білу тверду речовину (555 мг), яку розтирали з пентаном (10 мл). Тверду речовину фільтрували, промивали пентаном і сушили. Після сушіння при зниженому тиску 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонову кислоту одержували у вигляді білої твердої речовини (477 мг, 95 % теорії). МС (ISP):  $m/z=195.0 [M-H]^-$ .

Приклад 72

5-амід 2-([3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід) піридин-2,5-дикарбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-карбамоїл-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=408.3 [M+H]^+$ .

Приклад 73

N-[3-((R)-2-Аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-ацетамід

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і оцтової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=302.3 [M+H]^+$ .

Приклад 74

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід (RS)-2,2-дифтор-циклопропанкарбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і (RS)-2,2-дифтор-циклопропанкарбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=364.2 [M+H]^+$ .

Приклад 75

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 1-трифторметил-циклопропанкарбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 1-трифторметил-циклопропанкарбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді безбарвної твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=396.1 [M+H]^+$ .

Приклад 76

2,2,2-трифторацетат (R)-N-[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід

а) трет-бутиловий складний ефір {(R)-5,5-дифтор-4-[2-фтор-5-((R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метил-пропіонаміно)-феніл]-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іл]-карбамінової кислоти

Розчин (R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метил-пропіонової кислоти (CAS44864-47-3) (20 мг, 0.125 ммоль) в N, N-диметилформаміді (1 мл), О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N, N,N',N'-тетраметилуроній-гексафторфосфат (HATU) (66 мг, 0.167 ммоль) і діізопропілетиламін (35 мг, 0.267 ммоль) перемішували при кімнатній температурі впродовж 45 хвилин. Після цього додавали складний трет-бутиловий ефір [(R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іл]-карбамінової кислоти (30 мг, 0.063 ммоль) (проміжна сполука XXV-1) і перемішування продовжували при кімнатній температурі впродовж ночі. З метою виділення



продукту реакції, на етапі ще незавершеного перетворення додавали мурашину кислоту, суміш розділяли на дві порції й безпосередньо інжектували в препаративну колонку ВЕРХ й елюювали з використанням градієнту води (+0.1 % мурашиної кислоти)/ацетонітрил = 90:10-5:95 як елюент. Складний трет-бутиловий ефір {(R)-5,5-дифтор-4-[2-фтор-5-((R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метил-пропіоніламіно)-феніл]-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іл}-карбамінової

кислоти одержували у вигляді безбарвної, аморфної твердої речовини (8 мг, 25 % теорії). МС (ISP):  $m/z=500.2$   $[M+H]^+$ .

б) (R)-N-[3-((R)-2-Аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метил-пропіонамід 2,2,2-трифторацетат

Розчин складного трет-бутилового ефіру {(R)-5,5-дифтор-4-[2-фтор-5-((R)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метил-пропіоніл-аміно)-феніл]-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іл}-карбамінової кислоти (8 мг, 0.016 ммоль) в 2,2,2-трифтороцтовій кислоті перемішували при кімнатній температурі впродовж 1 години. Після цього, реакційну суміш упарювали при зниженому тиску і витримували у високому вакуумі впродовж ночі з одержанням зазначеної у заголовку сполуки у вигляді жовтого масла з кількісним виходом. МС (ISP):  $m/z=400.1$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 77

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-1-етил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-1-етил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (CAS512810-20-7) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=416.3$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 78

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 4-хлор-1-(2,2,2-трифтор-етил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 4-хлор-1-(2,2,2-трифтор-етил)-1Н-піразол-3-карбонової кислоти (CAS1006448-63-0) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=470.2$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 79

форміат [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-аміду 2-фторметил-оксазол-4-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 2-фторметил-оксазол-4-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ у вигляді білої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=387.1$   $[M+H]^+$ .

2-Фторметил-оксазол-4-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

а) складний метиловий ефір 2-фторметил-оксазол-4-карбонової кислоти

Розчин метил 2-(хлорметил)оксазол-4-карбоксилату (CAS208465-72-9) (150 мг, 0.85 ммоль) в ацетонітрилі (4.27 мл) обробляли фторидом тетра-н-бутиламонію (2.56 мл, 2.56 ммоль). Синій розчин перетворювався на жовтогарячий, і його залишали перемішуватися при кімнатній температурі впродовж ночі. З метою виділення продукту реакції, реакційну суміш виливали у воду і двічі екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні шари промивали розчином солі, сушили над сульфатом натрію і концентрували при зниженому тиску. Сиру речовину очищали за допомогою хроматографія на флеш  $NH_2$ -колонкці з використанням градієнту гептан/етилацетат = 100/0-50/50 як елюент. Складний метиловий ефір 2-фторметил-оксазол-4-карбонової кислоти одержували у вигляді білої твердої речовини (64 мг, 47 % теорії). МС (ISP):  $m/z=160.1$   $[M+H]^+$ .

б) 2-Фторметил-оксазол-4-карбонова кислота

Способом, що аналогічний описаному в прикладі 71 с), гідроліз складного метилового ефіру 2-фторметил-оксазол-4-карбонової кислоти гідроксидом літію давав зазначену у заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини (70 % теорії). МС (ISP):  $m/z=144.1$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 80

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід фуран-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і фуран-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ. МС (ISP):  $m/z=354.4$   $[M+H]^+$ .

#### Приклад 81

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-нітро-фуран-2-карбонової кислоти

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-нітро-фуран-2-карбонової кислоти (CAS645-12-5) з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ. МС (ISP):  $m/z=399.3$   $[M+H]^+$ .

Приклад 82

(E)-N-[3-((R)-2-Аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-3-фуран-2-іл-акриламід

Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і (E)-3-фуран-2-іл-акрилової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку після очищення за допомогою препаративної ВЕРХ. МС (ISP):  $m/z=380.1$   $[M+H]^+$ .

Приклад 83

[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фтор-феніл]-амід 5-ціано-1-окси-піридин-2-карбонової кислоти

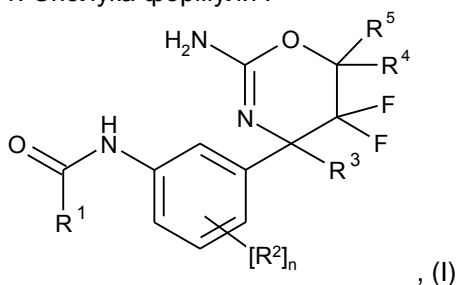
Конденсація (R)-4-(5-аміно-2-фтор-феніл)-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4H-[1,3]оксазин-2-іламіну (проміжна сполука XI-1) і 5-ціано-1-окси-піридин-2-карбонової кислоти з дотриманням методики I давала зазначену у заголовку сполуку у вигляді світло-жовтої твердої речовини. МС (ISP):  $m/z=406.2$   $[M+H]^+$ .

5-ціано-1-окси-піридин-2-карбонову кислоту одержували, як викладено нижче:

Суспензію 5-ціано-піридин-2-карбонової кислоти (100 мг, 0.68 ммоль) в ацетонітрилі (1.5 мл) охолоджували до 0 °С, потім обробляли комплексом сечовина - пероксид водню (133 мг, 1.42 ммоль) і ангідридом трифтороцтової кислоти (289 мг, 1.38 ммоль) впродовж 64 годин при 0-4 °С. З метою виділення продукту реакції, реакційну суміш виливали в розчин тіосульфату натрію (10 % у воді, 10 мл) і перемішували впродовж 10 хвилин. Після розведення водою суміш фільтрували і залишок промивали водою. Об'єднані водні шари знову фільтрували, потім тричі екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили над сульфатом натрію і упарювали і одержували 5-ціано-піридин-2-карбонову кислоту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (42 мг, 38 % теорії). Подальше екстрагування водного шару сумішшю 9:1 дихлорметану і етанолу давало після сушіння над сульфатом натрію і упарювання ще одну чисту фракцію зазначеної у заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (11 мг, 10 % теорії). МС (ISP):  $m/z=165.2$   $[M+H]^+$ .

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

### 1. Сполука формули I



де

$R^1$  вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

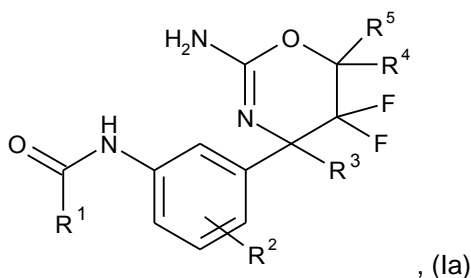
ii) арилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

iii) гетероарилу, і

iv) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з амідю, ціано, ціано-нижчого алкілу, циклоалкілу, циклоалкіл-нижчого алкенілу, циклоалкіл-нижчого алкінілу, циклоалкіл-нижчого алкілу, циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого алкілу і нітро;

v) нижчого алкілу,

- vi) нижчого алкілу, заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, галогену, гідрокси і нижчого алкокси;
- vii) нижчого алкенілу,
- viii) нижчого алкенілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, гетероарилу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,
- ix) циклоалкілу,
- x) циклоалкілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,
- $R^2$  вибирають з групи, що складається з
- i) водню,
- ii) галогену, і
- iii) нижчого алкілу;
- $R^3$  означає нижчий алкіл;
- $R^4$  вибирають з групи, що складається з
- i) водню, і
- ii) нижчого алкілу;
- $R^5$  вибирають з групи, що складається з
- i) водню, і
- ii) нижчого алкілу;
- n дорівнює 0, 1 або 2;
- або її фармацевтично прийнятні солі.
2. Сполука формули I відповідно до пункту 1, де
- $R^1$  вибирають з групи, що складається з
- i) гетероарилу, і
- ii) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з амідю, ціано, ціано-нижчого алкілу, циклоалкілу, циклоалкіл-нижчого алкенілу, циклоалкіл-нижчого алкінілу, циклоалкіл-нижчого алкілу, циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу, нижчого алкенілу, нижчого алкінілу, нижчого алкілу і нітро;
- iii) нижчого алкілу,
- iv) нижчого алкілу, заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, галогену, гідрокси і нижчого алкокси;
- v) нижчого алкенілу,
- vi) нижчого алкенілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, гетероарилу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,
- vii) циклоалкілу,
- viii) циклоалкілу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,
- $R^2$  вибирають з групи, що складається з
- i) водню,
- ii) галогену, і
- iii) нижчого алкілу;
- $R^3$  означає нижчий алкіл;
- $R^4$  вибирають з групи, що складається з
- i) водню, і
- ii) нижчого алкілу;
- $R^5$  вибирають з групи, що складається з
- i) водню, і
- ii) нижчого алкілу;
- n дорівнює 0, 1 або 2;
- або її фармацевтично прийнятні солі.
3. Сполука формули Ia відповідно до пункту 1



де

$R^1$  вибирають з групи, що складається з

i) арилу,

5 ii) арилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

iii) гетероарилу, і

10 iv) гетероарилу, заміщеного 1-4 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, ціано-нижчого алкілу, галогену, галоген-нижчого алкокси, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкокси, нижчий алкокси-нижчого алкілу і нижчого алкілу;

$R^2$  вибирають з групи, що складається з

i) водню,

ii) галогену, і

15 iii) нижчого алкілу;

$R^3$  означає нижчий алкіл;

$R^4$  вибирають з групи, що складається з

i) водню, і

ii) нижчого алкілу;

20  $R^5$  вибирають з групи, що складається з

i) водню, і

ii) нижчого алкілу;

або її фармацевтично прийнятні солі.

4. Сполука за будь-яким із пп. 1-3, де  $R^1$  вибирають з групи, що складається з

25 i) 1H-піразолілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з циклоалкілу, галогену, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкілу,

ii) циклоалкілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з галогену і галоген-нижчого алкілу,

iii) нижчого алкенілу, необов'язково заміщеного гетероариллом,

30 iv) нижчого алкілу, необов'язково заміщеного 1-5 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з галогену і гідрокси,

v) фурилу, необов'язково заміщеного нітро-радикалом,

vi) ізоксазолілу, необов'язково заміщеного 1-2 нижчими алкілами,

35 vii) оксазолілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з циклоалкілу, галогену-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

viii) піразинілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з циклоалкіл-нижчого алкокси, галогену, галоген-нижчого алкілу і нижчого алкілу,

ix) піразолілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з галогену і нижчого алкілу,

40 x) піридазинілу, необов'язково заміщеного 1-2 галогенами,

xi) піридинілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з амідом, ціано, циклоалкіл-нижчого алкокси, циклоалкіл-нижчого алкінілу, галогену, галоген-нижчого алкілу, нижчого алкілу і галоген-нижчого алкокси; і

45 xii) піримідинілу, необов'язково заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з галогену і галоген-нижчого алкілу.

5. Сполука за будь-яким із пп. 1-4, де  $R^1$  вибирають з групи, що складається з

i) піридинілу,

ii) піразолілу,

iii) піразинілу,

50 iv) піримідинілу, і

v) піридинілу, заміщеного 1-2 замісниками, кожний з яких окремо вибраний з ціано, галогену і галоген-нижчого алкілу.

6. Сполука за будь-яким із пп. 1-5, де  $R^1$  вибирають з групи, що складається з (2,2,2-трифторетокси)піридин-2-ілу, (циклопропілметокси)піразин-2-ілу, (трифторметил)піразин-2-ілу, 1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-ілу, 1-(трифторметил)циклопроп-1-ілу, 1-фурилетенілу, 1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 2-(хлорметил)оксазол-4-ілу, 2-(фторметил)оксазол-4-ілу, 2,2,2-трифтор-1-гідрокси-1-метил-2-етилу, 2,2-дифторциклопроп-1-ілу, 2,5-диметилоксазол-4-ілу, 2-етилоксазол-4-ілу, 2-метил-5-(трифторметил)оксазол-4-ілу, 2-метилоксазол-4-ілу, 3-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-ілу, 3,5-дихлорпіразин-2-ілу, 3,5-дихлорпіридин-2-ілу, 3,5-дифторпіридин-2-ілу, 3-хлор-5-ціанопіридин-2-ілу, 3-хлор-5-фторпіридин-2-ілу, 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілу, 3-хлорпіридин-2-ілу, 3-фторпіридин-2-ілу, 3-трифторметилпіридин-2-ілу, 4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1-етил-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-1Н-піразол-5-ілу, 4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-ілу, 4-хлор-3-циклопропіл-1Н-піразол-5-ілу, 4-метил-1Н-піразол-5-ілу, 4-метилізоксазол-3-ілу, 5-(2,2,2-трифторетокси)піридин-2-ілу, 5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)піридин-2-ілу, 5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)піридин-2-ілу, 5-(2,2-дифторетокси)піридин-2-ілу, 5-(циклопропілетиніл)піридин-2-ілу, 5-(циклопропілметокси)піразин-2-ілу, 5-(дифторметокси)піридин-2-ілу, 5-(фторметокси)піридин-2-ілу, 5-(трифторметил)піридин-2-ілу, 5-амідопіридин-2-ілу, 5-хлор-3-фторпіридин-2-ілу, 5-хлор-3-метилпіридин-2-ілу, 5-хлорпіразин-2-ілу, 5-хлорпіридин-2-ілу, 5-хлорпіримідин-2-ілу, 5-ціанопіридин-1-оксид-2-ілу, 5-ціанопіридин-2-ілу, 5-циклопропілоксазол-4-ілу, 5-етилоксазол-4-ілу, 5-фторметоксипіридин-2-ілу, 5-фторпіридин-2-ілу, 5-ізопропілоксазол-4-ілу, 5-метилпіразин-2-ілу, 5-нітрофур-2-ілу, 5-трифторметилпіразин-2-ілу, 5-трифторметилпіримідин-2-ілу, 6-(циклопропілметокси)піридин-3-ілу, 6-хлорпіридазин-3-ілу, фур-2-илу, метилу, оксазолілу і піридин-2-ілу.
7. Сполука за будь-яким із пп. 1-6, де  $R^1$  вибирають з групи, що складається з 5-хлорпіридин-2-ілу, 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілу, 3-хлор-5-фторпіридин-2-ілу, 3,5-дихлорпіридин-2-ілу, 5-ціанопіридин-2-ілу, 5-хлор-3-фторпіридин-2-ілу, 5-хлорпіридин-2-ілу і 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-ілу.
8. Сполука за будь-яким із пп. 1-7, де  $n$  дорівнює 1.
9. Сполука за будь-яким із пп. 1-8, де  $R^2$  означає галоген.
10. Сполука за будь-яким із пп. 1-9, де  $R^2$  означає фтор.
11. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, де  $R^3$  означає метил.
12. Сполука за будь-яким із пп. 1-11, де  $R^4$  означає водень.
13. Сполука за будь-яким із пп. 1-12, де  $R^4$  означає метил.
14. Сполука за будь-яким із пп. 1-13, де  $R^5$  означає водень.
15. Сполука за будь-яким із пп. 1-14, де  $R^5$  означає метил.
16. Сполука за будь-яким із пп. 1-15, вибрана з групи, що складається з
- |  |                                      |
|--|--------------------------------------|
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 5-                                   |
| хлорпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 5-                                   |
| фторпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3-                                   |
| хлорпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3,5-                                 |
| дифторпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3-хлор-                              |
| 5-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3-                                   |
| трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3-хлор-                              |
| 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3,5-                                 |
| дихлорпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | піридин-                             |
| 2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 3-                                   |
| фторпіридин-2-карбонової кислоти,  |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 5-                                   |
| ціанопіридин-2-карбонової кислоти,   |                                      |
| гідрохлориду   |                                      |
| [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду | 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти, |

[illegible]

- (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-6-хлорпіридазин-3-карбоксаміду,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-(дифторметил)-1Н-піразол-3-карбоксаміду,  
 5 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти,  
 (S)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(циклопропілетиніл)піколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-  
 10 (дифторметокси)піколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(фторметокси)піколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,3,3-тетрафторпропокси)піколінамід,  
 15 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2,3,3,3-пентафторпропокси)піколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-(2,2-дифторетокси)піколінамід,  
 (S)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-  
 20 (циклопропілметокси)піразин-2-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-хлорпіразин-2-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,5-дихлорпіразин-2-карбоксамід,  
 25 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4,5-дифторфеніл)-5-ціанопіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-хлорфеніл)-5-хлорпіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-хлорфеніл)-5-  
 30 ціанопіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)феніл)-5-хлорпіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)феніл)-5-ціанопіколінамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3-(2,2,2-трифторетокси)піколінамід,  
 35 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)оксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-етилוקсазол-4-карбоксамід,  
 40 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-(хлорметил)оксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-метилуксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2,5-  
 45 диметилуксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-метил-5-(трифторметил)оксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-метилізоксазол-3-карбоксамід,  
 50 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-ізопропілоксазол-4-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-метил-1Н-піразол-3-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-  
 55 (дифторметил)-1Н-піразол-3-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1Н-піразол-5-карбоксамід,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-метил-1Н-піразол-5-карбоксамід,

- (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-3-циклопропіл-1Н-піразол-5-карбоксаміду,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(2,2-дифторетил)-1Н-піразол-3-карбоксаміду,  
 5 форміату (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-етиллоксазол-4-карбоксаміду,  
 форміату (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-5-циклопропілоксазол-4-карбоксаміду,  
 10 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 4-хлор-1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти,  
 (R)-N2-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)піридин-2,5-дикарбоксаміду,  
 N-[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]ацетаміду,  
 N-(3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2,2-дифторциклопропанкарбоксаміду,  
 15 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-1-(трифторметил)циклопропанкарбоксаміду,  
 (R)-N-(3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропанаміду 2,2,2-трифторацетату,  
 20 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-етил-1Н-піразол-3-карбоксаміду,  
 (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-4-хлор-1-(2,2,2-трифторетил)-1Н-піразол-3-карбоксаміду,  
 форміату (R)-N-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфеніл)-2-фторметил)оксазол-4-карбоксаміду,  
 25 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду фуран-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-нітрофуран-2-карбонової кислоти,  
 30 (E)-N-[3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]-3-фуран-2-ілакриламід і  
 (R)-2-(3-(2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-4-фторфенілкарбамоїл)-5-ціанопіридину 1-оксиду,  
 або її фармацевтично прийнятна сіль.  
 35 17. Сполука за будь-яким із пп. 1-16, вибрана з групи, що складається з  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 40 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлорпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3,5-дифторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти,  
 45 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 50 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3,5-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду піридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 55 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлорпіримідин-2-карбонової кислоти,



- [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлор-3-метилпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-(2,2,2-трифторетокси)-піридин-2-карбонової кислоти,  
 5 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлор-3-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-трифторметилпіримідин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-трифторметилпіразин-2-карбонової кислоти,  
 10 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 4-хлор-1-метил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти і  
 15 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти.  
 18. Сполука за будь-яким із пп. 1-10, вибрана з групи, що складається з  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти,  
 20 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3,5-дихлорпіридин-2-карбонової кислоти,  
 25 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти,  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4-метил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлор-3-фторпіридин-2-карбонової кислоти,  
 30 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти і  
 [3-((R)-2-аміно-5,5-дифтор-4,6,6-триметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-4-іл)-4-фторфеніл]аміду 3-хлор-5-трифторметилпіридин-2-карбонової кислоти.  
 19. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини.  
 35 20. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування як інгібітору активності BACE1 і/або BACE2.  
 21. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного і/або профілактичного лікування хвороб і розладів, які  
 40 характеризуються підвищеними рівнями β-амілоїду і/або відкладеннями β-амілоїдних олігомерів і/або β-амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, зокрема хвороби Альцгеймера.  
 22. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного і/або профілактичного лікування діабету, зокрема діабету 2-го типу.  
 45 23. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного і/або профілактичного лікування бічного аміотрофічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, такого як рак молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда і удар, дерматомікозу, хвороби Дауна, шлунково-кишкових захворювань, мультиформної гліобластоми,  
 50 хвороби Грейвса, хвороби Хантінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоші, хвороби Костмана, червоного вовчака, макрофагічного міофасциту, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спінально-церебелярної атаксії 1, спінально-церебелярної атаксії 7, хвороби Уіпла або хвороби Вільсона.  
 55 24. Фармацевтична композиція, яка містить сполуку формули I за будь-яким із пп. 1-18 і фармацевтично-прийнятний носій і/або фармацевтично-прийнятну допоміжну речовину.  
 25. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування для інгібування активності BACE1 і/або BACE2.  
 26. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування для терапевтичного і/або  
 60 профілактичного лікування хвороб і розладів, які характеризуються підвищеними рівнями β-

амілоїду і/або відкладеннями  $\beta$ -амілоїдних олігомерів і/або  $\beta$ -амілоїдних бляшок і подальшими відкладеннями, зокрема хвороби Альцгеймера.

27. Сполука формули I за будь-яким із пп. 1-18 для застосування для терапевтичного і/або профілактичного лікування діабету, зокрема діабету 2-го типу.

5

---

Комп'ютерна верстка Л. Ціхановська

---

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

---

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