



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **109459** (13) **C2**  
(51) МПК (2015.01)  
**C07D 487/04** (2006.01)  
**A61K 31/5025** (2006.01)  
**A61P 25/00**

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

<b>(21)</b> Номер заявки: <b>а 2013 06422</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и): <b>Трабанко-Суарес Андрес Авеліно (ES),</b> <b>Дельгадо-Хіменес Франциска (ES),</b> <b>Вега Раміро Хуан Антоніо (ES),</b> <b>Тресарден Гарі Джон (GB/ES),</b> <b>Гійсен Хенрікус Якобус Марія (NL),</b> <b>Ульріх Даніель (GB/BE)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки: <b>21.12.2011</b>	<b>(73)</b> Власник(и): <b>ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ,</b> Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід: <b>25.08.2015</b>	<b>(74)</b> Представник: <b>Пригоф Сергій Олександрович, реєстр.</b> <b>№213</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>10196568.9</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 03089434 a2, 30.10.2003 WO 2009102468 a1, 20.08.2009 WO 2004026877 A1, 01.04.2004 KOIKE H. ET AL.: "THIMET OLIGOPEPTIDASE CLEAVES THE FULL-LENGTH ALZHEIMER AMYLOID PRECURSOR PROTEIN AT A BETA-SECRETASE CLEAVAGE SITE IN COS CELLS", JOURNAL OF BIOCHEMISTRY, JAPANESE BIOCHEMICAL SOCIETY /OUP, TOKYO; JP, vol.126, no. 1, 1 January 1999(1999-01-01), pages 235-242, XP000914809, ISSN: 0021-924X
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: <b>22.12.2010</b>	
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: <b>EP</b>	
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку: <b>10.09.2013, Бюл.№ 17</b>	
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту: <b>25.08.2015, Бюл.№ 16</b>	
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: <b>PCT/EP2011/073522, 21.12.2011</b>	

**(54) ПОХІДНІ 5,6-ДИГІДРОІМІДАЗО[1,2-а]ПІРАЗИН-8-ІЛАМІНУ, ПРИДАТНІ ЯК ІНГІБІТОРИ БЕТА-СЕКРЕТАЗИ (BACE)**

**(57) Реферат:**

Даний винахід стосується нових похідних 5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіну як інгібіторів бета-секретази, також відомої як фермент розщеплювання амілоїду по бета-сайту, BACE, BACE1, Asp2 або мемапсин 2.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, способів отримання таких сполук і композицій і застосування таких сполук і композицій для профілактики і лікування захворювань, в які залучена бета-секретаза, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірні когнітивні порушення, старіння, деменція, деменція з тільцями Леві, церебральна амілоїдна ангіопатія, мультиінфарктна деменція, синдром Дауна, деменція, що асоціюється з інсультom, деменція, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменція, що асоціюється з бета-амілоїдом.

UA 109459 C2



## ОБЛАСТЬ ТЕХНІКИ

Даний винахід відноситься до нових похідних 5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна як інгібіторів бета-секретази, також відомої як фермент розщеплювання амілоїда по бета-сайту, BACE, BACE1, Asp2 або мемапсин 2. Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, способом отримання таких сполук і композицій і до застосування таких сполук і композицій для профілактики і лікування захворювань, в які залучена бета-секретаза, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірні когнітивні порушення, старіння, деменція, деменція з тільцями Леві, церебральна амілоїдна ангіопатія, мультиінфарктна деменція, синдром Дауна, деменція, що асоціюється з інсультом, деменція, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменція, що асоціюється з бета-амілоїдом.

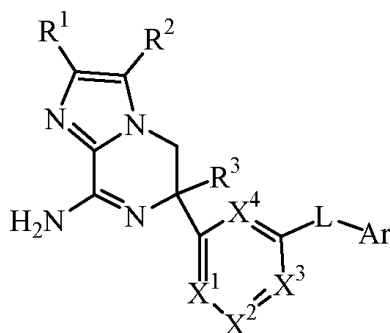
## ПЕРЕДУМОВИ СТВОРЕННЯ ВІНАХОДУ

Хвороба Альцгеймера (AD) є нейродегенеративним захворюванням, пов'язаним із старінням. Пацієнти з хворобою Альцгеймера страждають від когнітивних порушень і втрати пам'яті, а також від поведінкових проблем, таких як занепокоєння. Більше 90 % людей, яких торкнулась AD, мають спорадичну форму захворювання, тоді як менше 10 % випадків є родинними або спадковими. У Сполучених Штатах приблизно 1 з 10 людей у віці 65 років має AD, тоді як у віці 85 років кожна друга людина страждає на AD. Середня тривалість життя від первинної постановки діагнозу складає 7-10 років, і пацієнтам з AD необхідний повноцінний догляд або в спеціалізованій установі (що є вельми витратним), або за участю членів родини. Із зростанням числа літніх людей у населенні, AD стає зростаючою медичною проблемою. Доступні на сьогоднішній день методи лікування AD направлені лише на симптоми захворювання і включають інгібітори ацетилхолінестерази для поліпшення когнітивних властивостей, а також анксиолітики і антипсихотики для контролю поведінкових проблем, що асоціюються з цим захворюванням.

Відмінною рисою патологічних ознак у мозку пацієнтів з хворобою Альцгеймера є нейрофібрилярні тяжі, які генеруються в результаті гіперфосфорилування тау-білка, і амілоїдні бляшки, що виникають унаслідок агрегації бета-амілоїдного пептиду 1-42 (Abeta 1-42). Abeta 1-42 утворює олігомери і потім фібрилли, і зрештою - амілоїдні бляшки. Вважають, що олігомери і фібрилли особливо нейротоксичні і можуть викликати більшу частину неврологічних порушень, що асоціюються з AD. Агенти, що запобігають утворенню Abeta 1-42, можуть стати базисними препаратами для лікування хвороби Альцгеймера. Abeta 1-42 утворюється з білка-попередника амілоїда (APP), що складається з 770 амінокислот. N-кінець Abeta 1-42 відщеплюється за допомогою бета-секретази (BACE), а потім гамма-секретаза відщеплює C-кінець. На додаток до Abeta 1-42, гамма-секретаза також вивільняє Abeta 1-40, який є переважаючим продуктом розщеплювання, а також Abeta 1-38 і Abeta 1-43. Ці форми Abeta також можуть агрегувати з утворенням олігомерів і фібрилл. Таким чином, можна було б чекати, що інгібітори BACE запобігали б утворенню Abeta 1-42, а також Abeta 1-40, Abeta 1-38 і Abeta 1-43 і могли б бути потенційними терапевтичними агентами для лікування AD.

## КОРОТКИЙ ВИКЛАД СУТІ ВІНАХОДУ

Даний винахід відноситься до сполуки формули (I)



або її таутомеру або стереоізомерній формі, де

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогена, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла і  $C_{3-6}$ циклоалкіла;

$R^3$  вибраний з групи, що складається з водню,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкілу, гомоарилу і гетероарилу;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  незалежно є  $C(R^4)$  або N, за умови, що не більше двох з них є N; кожен  $R^4$  вибраний з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-3}$ алкіла, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкоксигрупи;

L є зв'язком або  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

причому гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,

5  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піразида, піридазила, фураніла, тієніла, пірроліла, піразоліла, імідазоліла, триазоліла, тiazоліла, ізотіазоліла, тіадіазоліла, оксазоліла і оксадіазоліла, кожен з яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогена, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,

10  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла; або

до її аддитивної солі або сольвату.

Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і будь-яку із сполук, описаних у даному документі. Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, отримана змішуванням будь-якої з описаних в даному документі сполук і

15 фармацевтично прийнятного носія. Ілюстрацією винаходу є спосіб отримання фармацевтичної композиції, що включає змішування будь-якої із сполук, описаних у даному документі, і фармацевтично прийнятного носія.

Прикладами винаходу є способи лікування розладу, опосередкованого ферментом бета-секретазою, що включають введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективної

20 кількості будь-якої із сполук або фармацевтичних композицій, описаних у даному документі.

Додатковими прикладами винаходу є способи інгібування ферменту бета-секретази, які включають введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-якої із сполук або фармацевтичних композицій, описаних у даному документі.

Прикладом винаходу є спосіб лікування розладу, вибраного з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, помірних когнітивних порушень, старіння, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, бажано хвороби Альцгеймера, що включає введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-якої із сполук або

30 фармацевтичних композицій, описаних у даному документі.

Ще одним прикладом даного винаходу є будь-яка з описаних у даному документі сполук для застосування в лікуванні: (a) хвороби Альцгеймера, (b) помірних когнітивних порушень, (c) старіння, (d) деменції, (e) деменції з тільцями Леві, (f) синдрому Дауна, (g) деменції, що асоціюється з інсультом, (h) деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і (i) деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, у суб'єкта, який потребує цього.

35 асоціюється з бета-амілоїдом, у суб'єкта, який потребує цього.

#### ДЕТАЛЬНИЙ ОПИС ВИНАХОДУ

Даний винахід відноситься до сполук формули (I), вказаних вище, і їх фармацевтично прийнятним солям і сольватам. Сполуки формули (I) є інгібіторами ферменту бета-секретази (також відомого як фермент розщеплювання амілоїда по бета-сайту, BACE, BACE1, Asp2 або

40 мемапсин 2) і корисні при лікуванні хвороби Альцгеймера, помірних когнітивних порушень, старіння, деменції, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції з тільцями Леві, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, бажано хвороби Альцгеймера, помірних когнітивних порушень або деменції, бажаніше хвороби Альцгеймера.

У варіанті здійснення даного винаходу  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла і  $C_{3-6}$ циклоалкіла;

$R^3$  вибраний з групи, що складається з водню,  $C_{1-3}$ алкіла,  $C_{3-6}$ циклоалкіла, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла, гомоарила і гетероарила;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  незалежно є  $C(R^4)$  або N, за умови, що не більше двох з них є N; кожен  $R^4$

50 вибраний з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-3}$ алкіла, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкоксигрупи;

L є зв'язком або  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

причому гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,

55  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піразида, піридазила, фураніла, тієніла, пірроліла, піразола, імідазоліла, триазоліла, тiazоліла, тіадіазоліла, оксазоліла і оксадіазоліла, кожен з яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,

60 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,

- $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкіла; або  
 їх аддитивної солі або сольвата.  
 У варіанті здійснення даного винаходу  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з водню і  $C_{1-3}$ алкіла;  
 $R^3$  є  $C_{1-3}$ алкілом;  
 5  $X^1, X^2, X^3, X^4$  незалежно є  $C(R^4)$ , причому кожен  $R^4$  вибраний з водню і галогену;  
 $L$  є зв'язком або  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем;  
 $Ag$  є гомоарилом або гетероарилом;  
 причому гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним або двома замісниками,  
 10 вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла і  $C_{1-3}$ алкоксигрупи;  
 гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піридазила і піразиля,  
 кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що  
 складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи; або  
 їх аддитивної солі або сольвата.  
 В іншому варіанті здійснення даного винаходу  $R^1$  і  $R^2$  є воднем;  $R^3$  є метилом;  $X^1, X^2, X^3, X^4$  є  
 15  $CH$  або  $CF$ ;  
 $L$  є зв'язком або  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем;  
 $Ag$  є гомоарилом або гетероарилом;  
 причому гомоарил є фенілом, заміщеним хлором;  
 гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піразиля, піридазиля і піримідила,  
 20 кожен з яких необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що  
 складається з хлору, фтору, ціаногрупи, метила і метоксигрупи; або  
 їх аддитивної солі або сольвата.  
 В іншому варіанті здійснення даного винаходу  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що  
 складається з водню, моно-, ди- і трифторметила, хлору, броду і ціаногрупи;  
 25  $R^3$  є  $C_{1-3}$ алкілом або моно-, ди- і трифторметилом;  
 $X^1$  і  $X^3$  незалежно є  $CH$  або  $CF$ ;  $X^2$  і  $X^4$  є  $CH$ ;  
 $L$  є  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем;  
 $Ag$  є гомоарилом або гетероарилом;  
 причому гомоарил є фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи,  
 30 що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла і  $C_{1-3}$ алкоксигрупи;  
 гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піридазиля, піразоля,  
 оксазоліля і ізотіазоліля, причому кожен необов'язково заміщений одним або двома  
 замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкіла,  
 $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно-, ди- і трифторметила; або  
 35 їх аддитивної солі або сольвата.  
 В іншому варіанті здійснення винаходу  $R^1$  є воднем, моно-, ди- і трифторметилом, хлором,  
 бромом або ціаногрупою;  
 $R^2$  є воднем, хлором, ціаногрупою, моно-, ди- і трифторметилом;  
 $R^3$  є метилом, моно-, ди- і трифторметилом;  
 40  $X^1$  є  $CF$ ;  $X^2, X^3, X^4$  є  $CH$ ;  
 $L$  є  $-N(R^5)CO-$ , причому  $R^5$  є воднем;  
 $Ag$  є гетероарилом;  
 причому гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піразиля і піразоліля,  
 причому кожен заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з  
 45 хлору, фтору, ціаногрупи, метила, метоксигрупи, етоксигрупи, моно-, ди- і трифторметила; або  
 їх аддитивної солі або сольвата.  
 В іншому варіанті здійснення винаходу  $R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з  
 водню, моно-, ди- або трифторметила, хлору, броду і ціаногрупи;  
 $R^3$  є  $C_{1-3}$ алкілом або моно-, ди- або трифторметилом;  
 50  $X^1$  і  $X^3$  є незалежно  $CH$  або  $CF$ ;  $X^2$  і  $X^4$  є  $CH$ ;  
 $L$  є  $-N(R^5)CO-$ , причому  $R^5$  є воднем;  
 $Ag$  є гетероарилом;  
 причому гетероарил вибраний з групи, що складається з 5-хлор-2-піридила, 5-фтор-2-  
 піридила, 5-ціано-2-піридила, 3,5-дихлор-2-піридила, 3-фтор-5-хлор-2-піридила, 3-фтор-5-ціано-  
 55 2-піридила, 3-хлор-5-ціано-2-піридила, 5-метокси-2-піразиля, 5-етокси-2-піразиля, 1-  
 дифторметил-3-піразоліля, 2-метил-4-оксазоліля, 2,5-диметил-4-оксазоліля, 2-метил-5-  
 трифторметил-4-оксазоліля, 3-ізотіазоліля, або  
 їх аддитивної солі або сольвата.  
 В іншому варіанті атом вуглецю, заміщений  $R^3$ , має R-конфігурацію.  
 60 ВИЗНАЧЕННЯ

"Галоген" повинен означати фтор, хлор і бром; "C<sub>1-3</sub>алкіл" повинен означати лінійну або розгалужену насичену алкільну групу, що містить 1, 2 або 3 атоми вуглецю, наприклад, метил, етил, 1-пропіл і 2-пропіл; "C<sub>1-3</sub>алкоксигрупа" повинна означати радикал простого ефіру, в якому C<sub>1-3</sub>алкіл визначений вище; "моно- і полігалогенC<sub>1-3</sub>алкіл" повинен означати C<sub>1-3</sub>алкіл, визначений вище, заміщений 1, 2, 3 або, де це можливо, більшим числом атомів галогену, описаних вище; "моно- і полігалогенC<sub>1-3</sub>алкоксигрупа" повинна означати радикал простого ефіру, в якому моно- і полігалогенC<sub>1-3</sub>алкіл визначений вище; "C<sub>3-6</sub>циклоалкіл" повинен означати циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил; "C<sub>3-6</sub>циклоалкандііл" повинен означати двовалентний радикал, такий як циклопропандііл, циклобутандііл, циклопентадіїлдіацетат і циклогександііл.

Термін "суб'єкт" у контексті даного винаходу відноситься до тварини, бажано ссавцю, найбажаніше людині, яка є або була об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Термін "терапевтично ефективна кількість", що використовується в даному документі, означає таку кількість діючої сполуки або фармацевтичного агента, яка викликає біологічну або медичну відповідь у тканинній системі, у тварини або людини, якої домагається дослідник, ветеринар, лікар або інший клініцист, що включає послаблення симптомів захворювання або розладу, проти якого проводиться лікування.

У контексті даного винаходу передбачається, що термін "композиція" охоплює продукт, що містить визначені інгредієнти в визначених кількостях, а також будь-який продукт, який виходить, прямо або побічно, в результаті об'єднання визначених інгредієнтів у визначених кількостях.

Слід мати на увазі, що деякі із сполук формули (I) і їх солі, гідрати і сольвати можуть містити один або декілька центрів хіральності і можуть існувати в стереоізомерних формах.

У даному документі передбачається, що термін "сполука формули (I)" включає її аддитивні солі, сольвати і стереоізомери.

Терміни "стереоізомери" або "стереохімічно ізомерні форми" в даному документі використовуються взаємозамінно.

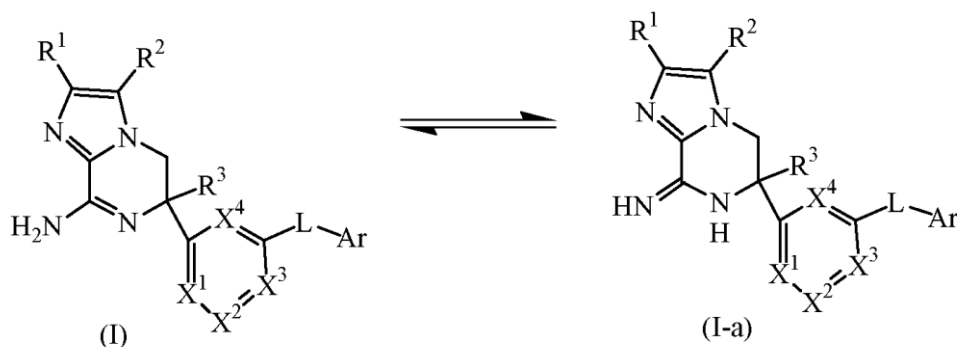
Даний винахід включає всі стереоізомери сполук формули (I), або у вигляді чистого стереоізомера, або у вигляді суміші двох або більше стереоізомерів.

Енантіомерами є стереоізомери, які є не поєднуваними в просторі дзеркальними відображеннями один одного. Суміш 1:1 пари енантіомерів є рацематом або рацемічною сумішшю. Діастереомерами (або діастереоізомерами) є стереоізомери, які не є енантіомерами, тобто вони не пов'язані як дзеркальні відображення. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, то замісники можуть бути в E- або Z-конфігурації. Якщо сполука містить дизаміщену циклоалкільну групу, то замісники можуть бути в цис- або транс-конфігурації. Таким чином, винахід включає енантіомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери і їх суміші.

Абсолютна конфігурація вказана за системою Кана-Інгольда-Прелога. Конфігурація асиметричного атома визначається як R або S. Розділені сполуки, абсолютна конфігурація яких невідома, можуть бути позначені (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають плоско поляризоване світло.

Коли вказаний конкретний стереоізомер, це означає, що вказаний стереоізомер по суті вільний, тобто пов'язаний менше ніж з 50 %, бажано менше ніж з 20 %, бажаніше менше ніж з 10 %, ще бажаніше менше ніж з 5 %, зокрема, менше ніж з 2 %, і найбажаніше менше ніж з 1 % інших ізомерів. Таким чином, коли сполука формули (I) вказана, наприклад, як (R), то це означає, що сполука по суті вільна від (S)-ізомера; коли сполука формули (I) вказана, наприклад, як E, то це означає, що сполука по суті вільна від Z-ізомера; коли сполука формули (I) вказана, наприклад, як цис-, то це означає, що сполука по суті вільна від транс-ізомера;

Сполуки формули (I) співіснують у динамічній рівновазі з таутомерами формули (I-a).



Крім того, деякі з кристалічних форм сполук за даним винаходом можуть існувати у вигляді поліморфів і як такі мають бути включені в даний винахід. Додатково, деякі із сполук за даним винаходом можуть утворювати сольвати з водою (тобто гідрати) або звичайними органічними розчинниками, і такі сольвати також мають бути включені в обсяг даного винаходу.

При використанні в медицині солі сполук за даним винаходом відносяться до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей". Інші солі, проте, можуть бути придатними для отримання сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі сполук включають кислотно-аддитивні солі, які можуть, наприклад, бути утворені шляхом змішування розчину сполуки з розчином фармацевтично прийнятної кислоти, такої як хлористоводнева кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота. Крім того, коли сполуки за винаходом несуть кислотну групу, прийнятні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію, солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію, і солі, утворені з прийнятними органічними лігандами, наприклад, солі четвертинного аммонію.

Типові кислоти, які можна використовувати для отримання фармацевтично прийнятних солей, включають наступні кислоти, але не обмежуються ними: оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацильовані амінокислоти, адіпінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензоєву кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфорсульфову кислоту, капрінову кислоту, капронову кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламінову кислоту, етан-1,2-дисульфову кислоту, етансульфову кислоту, 2-гідроксіетансульфову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентицинову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту, бета-оксоглутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіппурову кислоту, бромистоводневу кислоту, хлористоводневу кислоту, (+)-L-молочну кислоту, (±)-DL-молочну кислоту, лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, (±) -DL-мигдалеву кислоту, метансульфову кислоту, нафталін-2-сульфову кислоту, нафталін-1,5-дисульфофоскислоти, 1-гідрокси-2-нафтойну кислоту, нікотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оровову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фосфорну кислоту, L-піроглутамінову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, себацинову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+)-L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, п-толуолсульфову кислоту, трифторметилсульфову кислоту і ундециленову кислоту. Типові основи, які можна використовувати для отримання фармацевтично прийнятних солей, включають наступні, але не обмежуються ними: аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, диметиламініетаноламін, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метил-глюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, гідроксид магнію, 4-(2-гідроксіетил)морфолін, піперазин, гідроксид калію, 1-(2-гідроксіетил)пірролідін, вторинний амін, гідроксид натрію, триетаноламін, трометамін і гідроксид цинку.

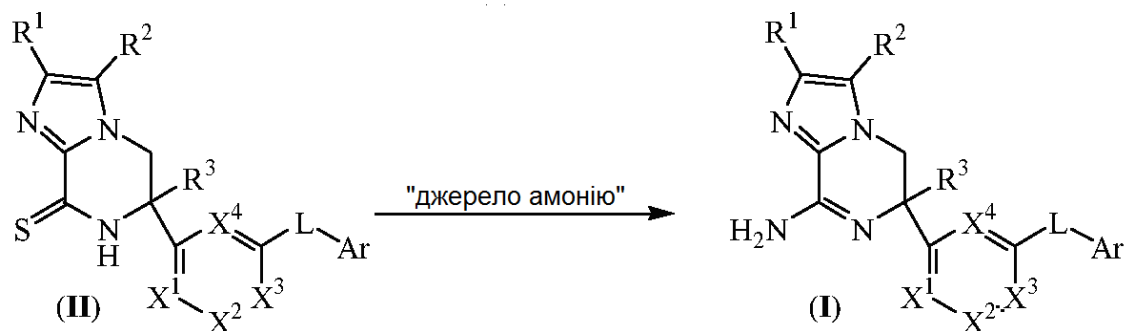
Сполуки за даним винаходом названі відповідно до правил номенклатури згідно Chemical Abstracts Service (CAS) з використанням програмного забезпечення від Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name product version 10.01; Build 15494, 1 грудня 2006) або відповідно до правил номенклатури згідно з Міжнародним союзом теоретичної і прикладної хімії (IUPAC) з використанням програмного забезпечення від Advanced Chemical Development, Inc. (ACD/Name product version 10.01.0.14105, жовтень 2006). У разі таутомерних форм приводили назву

зображеної таутомерної форми структури. Інші незображені таутомерні форми також включені в обсяг даного винаходу.

А. Отримання кінцевих сполук

Експериментальна методика 1

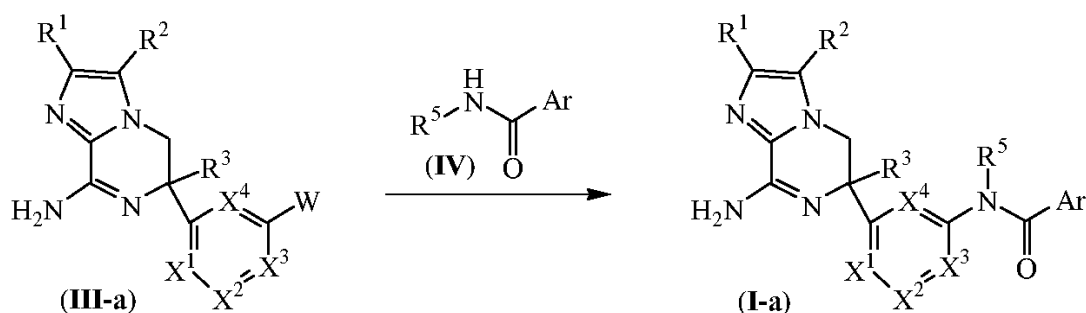
- 5 Кінцеві сполуки формули (I) можна отримати шляхом реакції проміжної сполуки формули (II) з прийнятим джерелом аміаку, таким як, наприклад, хлорид аммонію або водний аміак, відповідно до схеми реакції (1), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, вода або метанол, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші від 60 до 90 °С, на протязі, наприклад, від 6 до 100
- 10 годин. У реакційній схемі (1) усі змінні визначені у формулі (I).



Реакційна схема 1

- 15 Експериментальна методика 2

- Кінцеві сполуки формули (I-a), де L є -N(R<sup>5</sup>)CO-, можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (III-a) з проміжною сполукою формули (IV) за схемою реакції (2), причому реакцію проводять у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, N,N-диметилформамід, у присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, мідного каталізатора, такого як, наприклад, CuI, і діаміна, такого як, наприклад, (1R,2R)-(-)-1,2-діаміноциклогексан, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрів реакційної суміші при 180 °С, протягом приблизно 135 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. У схемі реакції (2) всі змінні визначені у формулі (I), а W є галогеном.
- 20



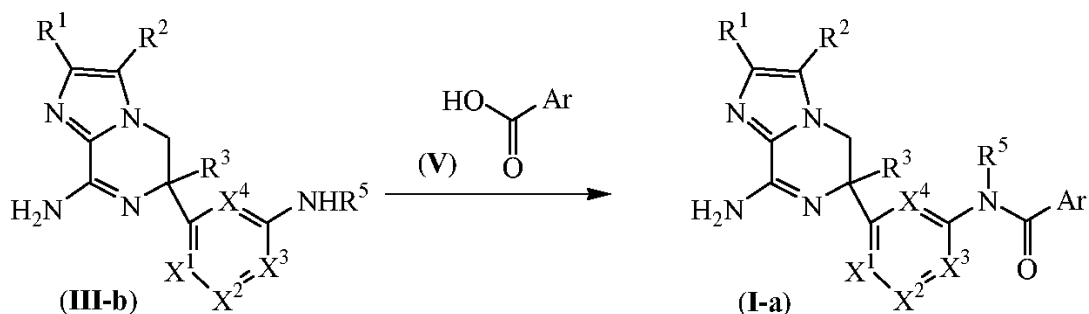
25

Реакційна схема 2

Експериментальна методика 3

- Додатково, кінцеві сполуки формули (I-a) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (III-b) з проміжною сполукою формули (V) згідно схемі реакції (3), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан або метанол, необов'язково у присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін, і у присутності конденсуючого агента, такого як, наприклад, гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію [HATU, CAS 148893-10-1] і хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію [DMTMM, CAS 3945-69-5], за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, протягом, наприклад 2-18 годин. У схемі реакції (3) всі змінні визначені у формулі (I).
- 30
- 35

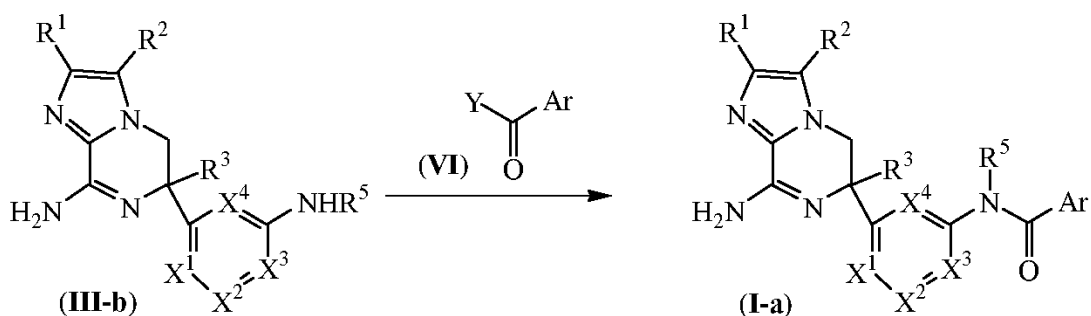




Реакційна схема 3

## 5 Експериментальна методика 4

Додатково, кінцеві сполуки формули (I-a) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (III-b) з проміжною сполукою формули (VI) згідно схемі реакції (4), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, піридин, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 2 годин. У реакційній схемі (4) всі змінні визначені у формулі (I), а Y є галогеном.

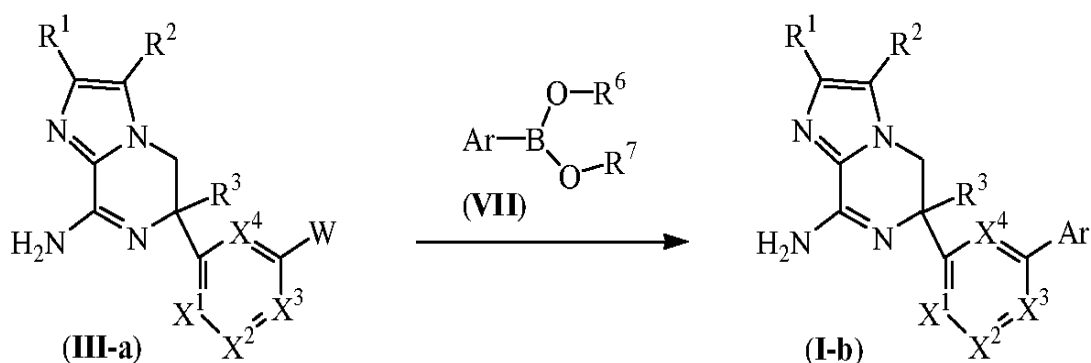


Реакційна схема 4

15

## Експериментальна методика 5

Кінцеві сполуки формули (I-b), де L є зв'язком, можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (III-a) з проміжною сполукою формули (VII) за реакційною схемою (5), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, суміші інертних розчинників, таких як, наприклад, 1,4-діоксан/етанол, у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, каталізатора на основі комплексу Pd, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін) палладій(0) [CAS 14221-01-3], за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80 °С протягом, наприклад, 20 годин або, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 150 °С протягом 10-30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. У реакційній схемі (5) усі змінні визначені у формулі (I), а W є галогеном. R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> можуть бути воднем або алкілом, або спільно можуть утворювати, наприклад, двовалентний радикал формули -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.

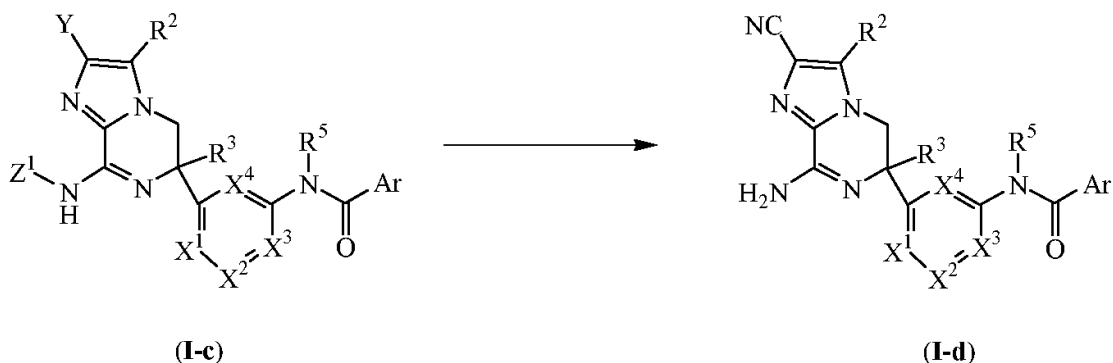


Реакційна схема 5

Ряд проміжних сполук і первинних речовин у наведених вище схемах отримання є відомими сполуками, які можуть бути отримані за відомими в даній області методиками отримання вказаних або аналогічних сполук, а деякі проміжні є новими. Ряд таких способів отримання буде описаний нижче детальніше.

#### Експериментальна методика 6

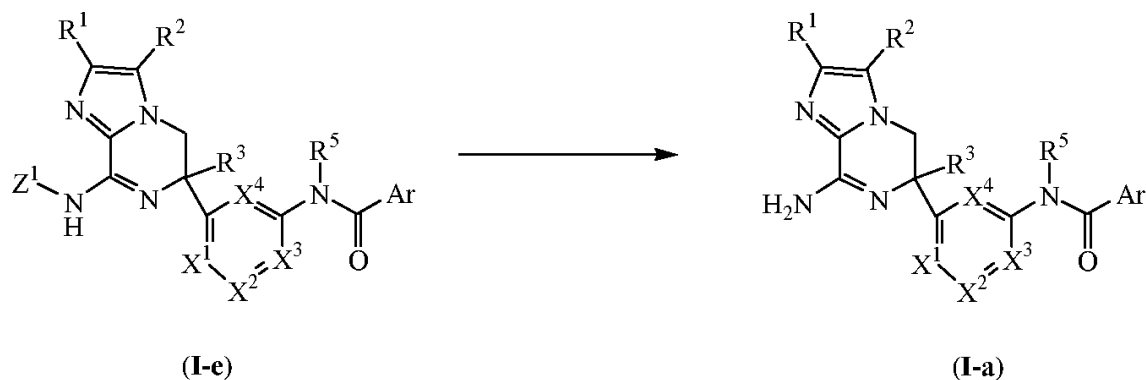
Додатково, кінцеві сполуки формули (I-a), де  $R^1$  є CN, названі в даному документі сполуками формули (I-d), можна отримати реакцією сполуки формули (I-c), де  $Y$  є Br або I, з ціанідом цинку і ціанідом натрію за реакційною схемою (6), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, суміш диметилформаміду і толуолу, у присутності прийнятного конденсуючого реагенту, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0), за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при  $110^\circ C$ , наприклад, від 16 до 21 години. У реакційній схемі (6) усі змінні визначені у формулі (I), а  $Z^1$  є захисною групою для амінів, таку як, наприклад, трет-бутоксикарбонільна група.



Реакційна схема 6

#### Експериментальна методика 7

Додатково, кінцеві сполуки формули (I-a) можна отримати зняттям захисної групи з проміжної сполуки формули (I-e) з використанням відповідної кислоти, такої як, наприклад, трифтороцтова кислота, за реакційною схемою (7), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при  $25^\circ C$ , наприклад, протягом 30 хвилин. У реакційній схемі (7) усі змінні визначені у формулі (I), а  $Z^1$  є захисною групою для амінів, такою як, наприклад, трет-бутоксикарбонільна група.

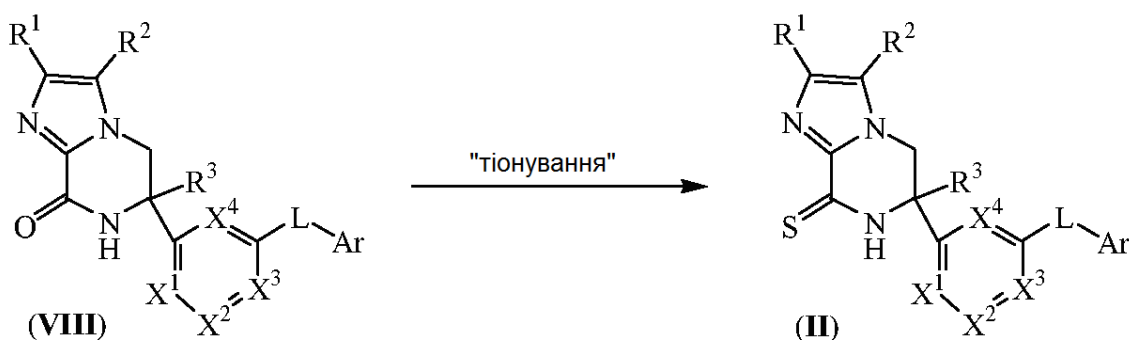


Реакційна схема 7

## В. Отримання проміжних сполук

## 5 Експериментальна методика 8

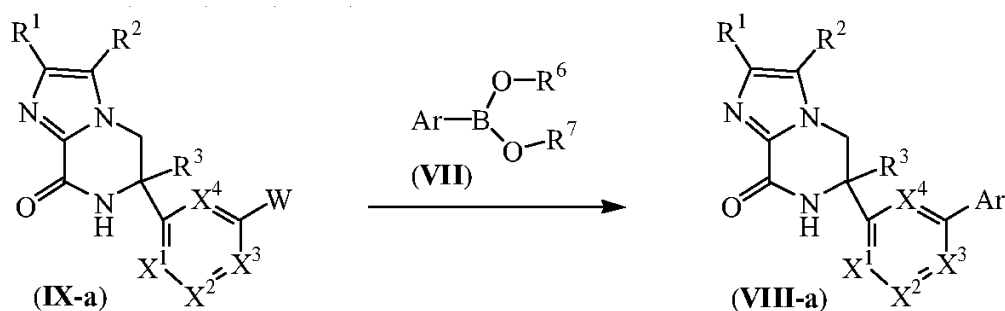
Проміжні сполуки формули (II) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (VIII) з прийнятним донором атому сірки для синтезу тіоамідів, таким як, наприклад, пентасульфід фосфору або 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5] за реакційною схемою (8), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран або толуол, необов'язково у присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, піридин, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 90 °C, наприклад, протягом 18 годин. У реакційній схемі (6) усі змінні визначені у формулі (I).



Реакційна схема 8

## Експериментальна методика 9

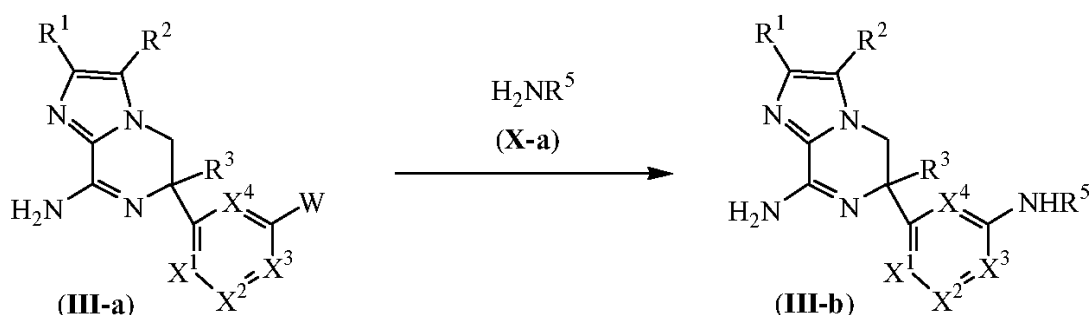
Проміжні сполуки формули (VIII), де L є зв'язком, названі в даному документі проміжними сполуками формули (VIII-a), можна отримати взаємодією проміжної сполуки формули (IX-a) з проміжною сполукою формули (VII) за реакційною схемою (9), причому реакцію проводять у прийнятній суміші інертних розчинників, наприклад, 1,4-діоксан/вода, у присутності прийнятої основи, такої як, наприклад, водний Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, каталізатора на основі комплексу Pd, такого як, наприклад, тетракіс(трифенілфосфін) палладій(0) [CAS 14221-01-3], за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80 °C, наприклад, протягом 20 годин або, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 150 °C, наприклад, від 15 до 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. У реакційній схемі (7) усі змінні визначені у формулі (I), а W є галогеном. R<sup>6</sup> і R<sup>7</sup> можуть бути воднем або алкілом, або спільно можуть утворювати, наприклад, двовалентний радикал формули -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-, -CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>- або -C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>-.



Реакційна схема 9

## Експериментальна методика 10

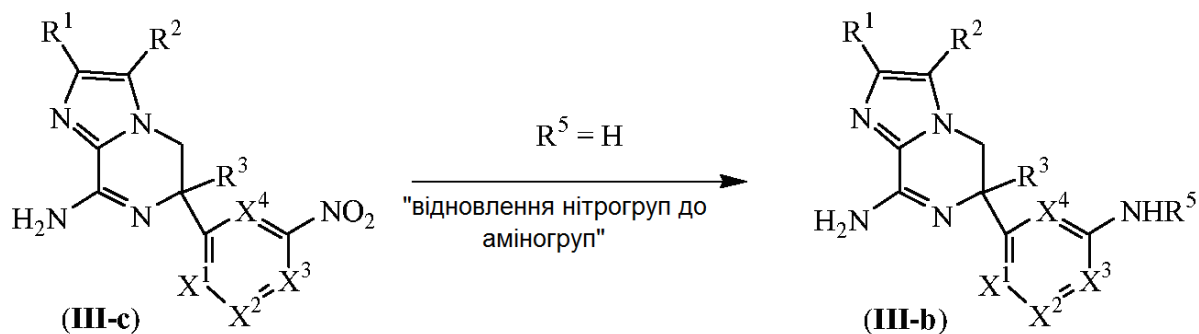
- Проміжні сполуки формули (III-b) можна отримати з відповідних проміжних сполук формули (III-a), слідуючи відомій у даній області методиці конденсації за Бухвальдом-Хартвігом відповідно до реакційної схеми (10). Вказану конденсацію можна провести шляхом обробки проміжної сполуки формули (III-a) проміжною сполукою формули (X-a) у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, етанол, або суміші інертних розчинників, такий як, наприклад, 1,2-диметоксиетан/вода/етанол, у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, водний  $K_3PO_4$  або  $Cs_2CO_3$ , каталізатора на основі комплексу Pd, такого як, наприклад, [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлорпалладій (II) [CAS 72287-26-4] або транс-біс(дициклогексиламін) діацетат палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8], за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80 °C, наприклад, протягом 20 годин або, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 130 °C, наприклад, протягом 10 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. У реакційній схемі (8) усі змінні визначені у формулі (I), а W є галогеном.  $R^5$  є воднем або  $C_{1-3}$ -алкілом.



Реакційна схема 10

## Експериментальна методика 11

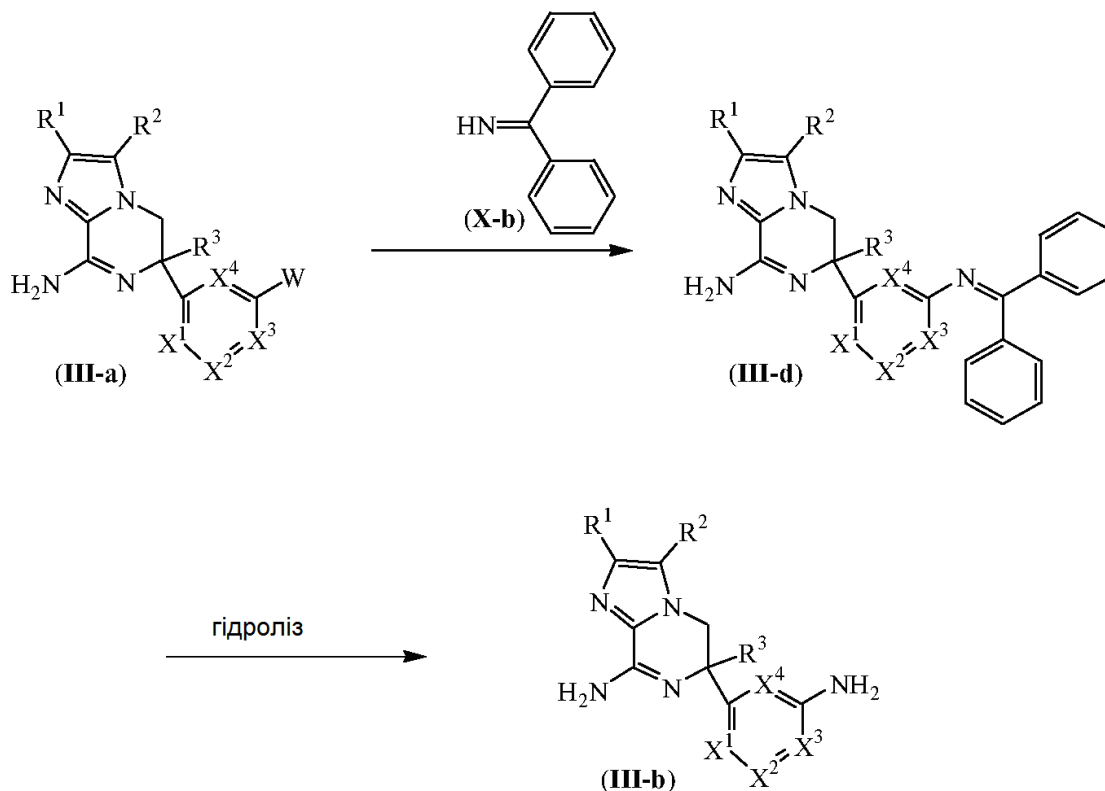
- Додатково, проміжні продукти формули (III-b), де  $R^5$  є воднем, можна отримати з відповідних проміжних сполук формули (III-c), слідуючи відомим у даній області методикам відновлення нітрогруп до аміногруп відповідно до схеми реакції (11). Вказане відновлення без проблем проводять, слідуючи відомим у даній області методикам каталітичного гідрування. Наприклад, вказане відновлення можна проводити шляхом перемішування реагентів в атмосфері водню і у присутності відповідного каталізатора, такого як, наприклад, палладій на вугіллі, платина на вугіллі, нікель Ренея і аналогічні каталізатори. Прийнятними розчинниками є, наприклад, вода, спирти, наприклад, метанол, етанол і тому подібне, складні ефіри, наприклад, етилацетат і тому подібне. З метою підвищення швидкості вказаної реакції відновлення може бути бажаним підвищення температури та/або тиску в реакційній суміші. Небажане додаткове гідрування деяких функціональних груп у реагентах і продуктах реакції можна попередити додаванням антикаталізаторів, таких як, наприклад, тіофен і тому подібне, до реакційної суміші. У реакційній схемі (11) усі змінні визначені у формулі (I).



Реакційна схема 11

## Експериментальна методика 12

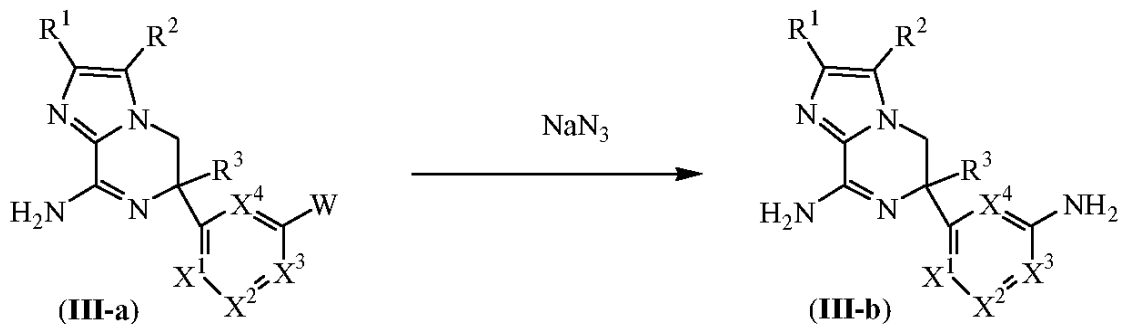
- 5 Проміжні сполуки формули (III-b) можна отримати з відповідної проміжної сполуки формули (III-a), слідуючи відомій у даній області методиці конденсації по Бухвальду-Хартвігу між проміжною сполукою формули (III-a) і (Xb), із отриманням проміжної сполуки формули (III-d), з подальшим гідролізом (III-d) до (III-a) відповідно до реакційної схеми (12). Вказану конденсацію Бухвальда-Хартвіга можна провести шляхом обробки проміжної сполуки формули (III-a)
- 10 проміжною сполукою формули (X-b) у прийнятному інертному розчиннику, такому як, наприклад, толуол, у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, трет-бутоксид натрію, каталізатора на основі комплексу Pd, такого як, наприклад, трис(дифензиліденацетон)дипалладій(0)  $[Pd_2(dba)_3]$ , CAS 51364-51-3], фосфін-ліганда, такого як, наприклад, рацемічний 2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил [рац-BINAP, CAS 98327-87-8], за
- 15 температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 90 °C, наприклад, протягом 18 годин. Гідроліз (III-d) до (III-a) можна проводити в кислих умовах, наприклад, шляхом обробки HCl у 2-пропанолі при кімнатній температурі протягом 1-4 годин. У реакційній схемі (12) усі змінні визначені у формулі (I), а W є галогеном.  $R^5$  є дифенілметиліденом.



Реакційна схема 12

## Експериментальна методика 13

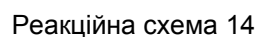
Проміжні сполуки формули (III-b) можна отримати з відповідних проміжних сполук формули (III-a) відповідно до реакційної схеми (13), причому реакцію проводять у відповідному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, диметилсульфоксид, у присутності азиду натрію [CAS 26628-22-8], прийнятної солі міді, такої як, наприклад, йодид міді(I) [CAS 7681-65-4], прийнятної основи, такої як, наприклад,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ , і прийнятного діамінового ліганда, такого як, наприклад, N,N'-диметилетилендіамін [CAS 110-70-3], за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 110 °С, наприклад, протягом від 3 до 6 годин. У реакційній схемі (13) усі змінні визначені у формулі (I), а W є галогеном.



Реакційна схема 13

## Експериментальна методика 14

Проміжні сполуки формул (III-a) і (III-c) можна загалом отримати, слідуючи реакційним стадіям, показаним нижче в реакційних схемах (14) і (15).



A: Перетворення тіоаміда на амідин  
B: Перетворення аміда на тіоамід (тіонування)  
C і H: Циклізація  
D: Зняття будь-якої з N-захисних груп Z<sup>1</sup>  
E: Алкілювання

Амідинові похідні в наведеній вище реакційній схемі (14) можна без проблем отримати з відповідних тіоамідних похідних, слідуючи відомим у даній області методикам перетворення тіоаміду в амідин (реакційна стадія А). Вказане перетворення можна без проблем провести шляхом обробки вказаних тіоамідів джерелом аміаку, таким як, наприклад, хлорид аммонію або водний аміак, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, вода або метанол і тому подібне, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші від 60 до 90 °С, наприклад, від 6 до 100 годин.

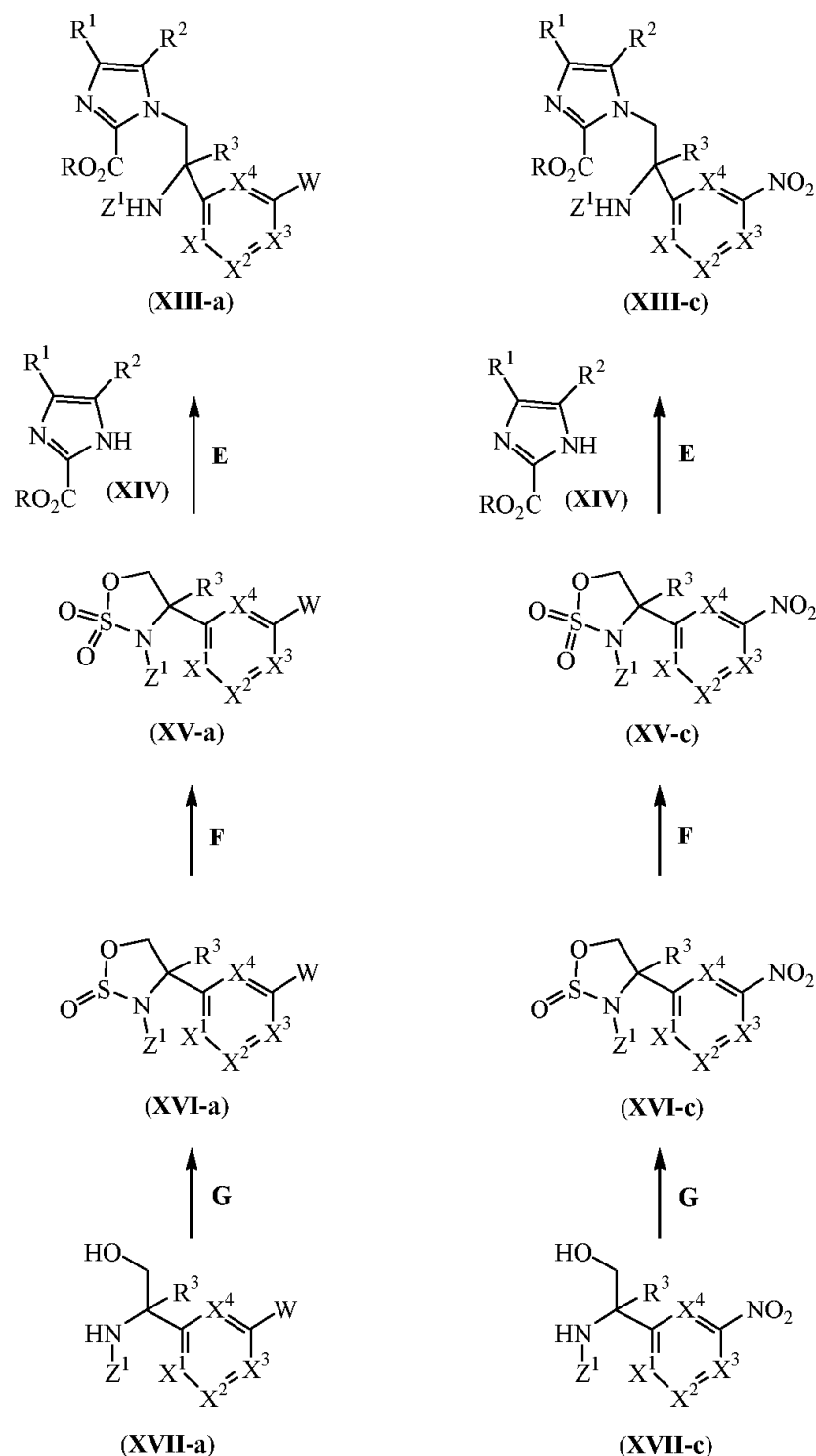
У альтернативному варіанті амідинові похідні в наведеній вище схемі реакції (14) можна отримати з відповідних проміжних сполук формули (XIII-d), слідуючи відомим в даній області методикам циклізації (реакційна стадія Н). Указану циклізацію можна без проблем провести шляхом обробки проміжних сполук формули (XIII-d) прийнятною кислотою, такою як 4М соляна кислота в діоксані або трифтороцтова кислота, в температурних умовах, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 25-70 °С, наприклад, від 2 до 5 годин.

Тіоамідні похідні в наведеній вище реакційній схемі (14) можна отримати з амідних похідних, слідуючи відомим в даній області методикам тіонування (реакційна стадія В). Вказане перетворення можна без проблем провести шляхом обробки вказаних амідів тіонуючим агентом, таким як, наприклад, пентасульфід фосфору або 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетан-2,4-дисульфід [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5], у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран або 1,4-діоксан і тому подібне, у присутності прийнятної основи, такої як піридин, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші від 50 до 100 °С, наприклад, протягом 24 годин.

Амідні похідні формул (IX-a) і (IX-c) у наведеній вище схемі реакції (14) можна отримати з відповідних проміжних сполук формул (XII-a) і (XII-c), слідуючи відомим у даній області методикам циклізації (реакційна стадія С). Указану циклізацію можна без проблем провести шляхом обробки проміжних сполук формул (XII-a) і (XII-c) відповідною основою, такою як метоксид натрію або карбонат калію, у прийнятному для реакції розчиннику, такому як, наприклад, метанол і тому подібне, при температурі від -80 °С до 100 °С, бажано від -15 °С до 60 °С, протягом інтервалу від 30 хвилин до 100 годин, бажано від 1 години до 24 годин. У альтернативному варіанті можна використовувати стандартні умови для утворення амідів із складних ефірів шляхом обробки проміжних сполук формул (XII-a) і (XII-c) кислотою Льюїса, такий як, наприклад, триметилалюміній, у відповідному інертному розчиннику, такою як, наприклад, тетрагідрофуран, у температурних умовах, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 120 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення.

Проміжні сполуки формул (XII-a) і (XII-c) у наведеній вище схемі реакції (14) можна отримати з відповідних проміжних сполук формул (XIII-a) і (XIII-c) зняттям захисної групи  $Z^1$ , що проводиться відповідно до способів, відомих у даній області.





Реакційна схема 15

E: Алкілювання

5 F: Окислення оксатіазолідіна

G: Утворення оксатіазолідіна

Проміжні сполуки формул (XIII-a), (XIII-c) і (XIII-d) у наведених вище схемах реакції (14) і (15) можна отримати з відповідних проміжних сполук формул (XV-a) і (XV-c), де  $Z^1$  є захисною групою для амінів, такою як, наприклад, трет-бутоксикарбонільна група, слідує відомим у даній області методикам алкілювання (реакційна стадія E). Вказане алкілювання можна без проблем провести шляхом обробки XIV або XVIII відповідними проміжними сполуками формул

10

(XV-a) і (XV-c) з прийнятною основою, такою як, наприклад, гідрид натрію, карбонат цезію, карбонат калію або 1,8-діазабіцикло[5.4.0]-ундец-7-ен, у прийнятному інертному розчиннику, такому як, наприклад, N,N-діметилформамід, ацетонітрил або тетрагідрофуран, при низькій температурі, такій як, наприклад, 0 °С, протягом 30 хвилин і потім при температурі, такій як, наприклад, від 60 °С до 100 °С, протягом інтервалу від 24 годин до 100 годин, або, наприклад, нагріванням реакційної суміші при 130 °С, наприклад, від 30 хвилин до 45 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення.

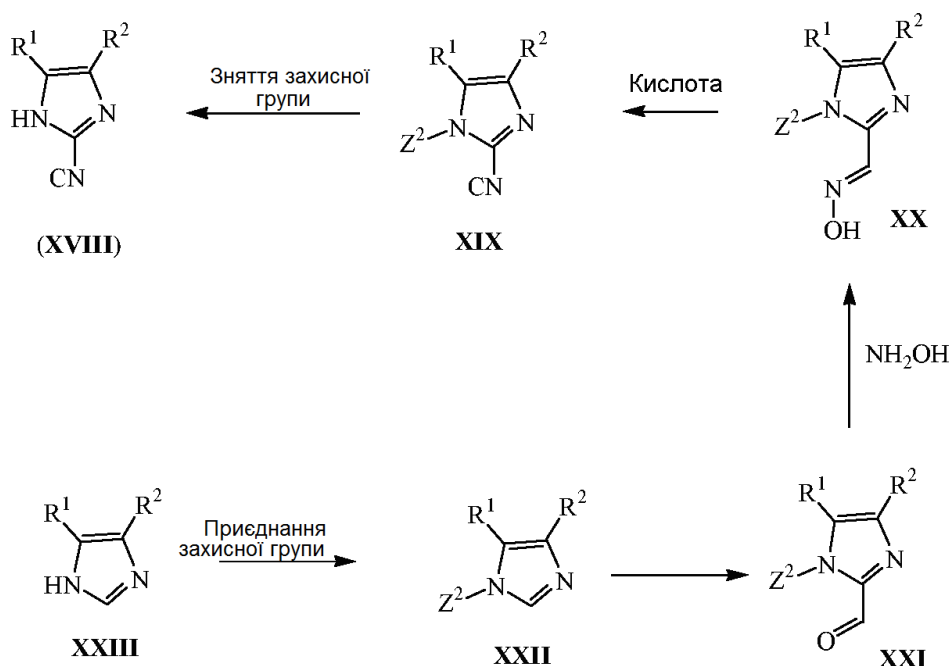
Проміжні сполуки формул (XV-a) і (XV-c) у наведеній вище схемі реакції (15) можна отримати реакцією проміжних сполук формул (XVI-a) і (XVI-c), слідуючи відомим у даній області методикам окислення (реакційна стадія F). Вказане окислення можна без проблем провести шляхом обробки відповідних проміжних сполук формул (XVI-a) і (XVI-c) окислювачем, таким як, наприклад, періодат натрію, у прийнятному інертному розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил/вода, у присутності хлориду рутенію(III) [CAS: 10049-08-8] при температурі, такій як, наприклад, 25 °С, наприклад, протягом 2 годин.

Проміжні сполуки формул (XVI-a) і (XVI-c) у наведеній вище схемі реакції (15) можна отримати реакцією проміжних сполук формул (XVII-a) і (XVII-c), слідуючи відомим у даній області методикам утворення сульфамідатів (реакційна стадія G). Вказане перетворення можна без проблем провести шляхом обробки відповідних проміжних сполук формул (XVII-a) і (XVII-у) тіонілхлоридом у присутності основи, такої як, наприклад, піридин, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, ацетонітрил, при низькій температурі, такій як, наприклад, -40 °С, наприклад, протягом 30 хвилин і потім при температурі, такій як, наприклад, 25 °С, наприклад, від 24 до 72 годин.

Проміжні сполуки формул (XVII-a) і (XVII-c), де  $Z^1$  є захисною групою для амінів, таку як, наприклад, трет-бутоксикарбонільна група, можна загалом отримати, слідуючи відомій у даній області реакції Штреккера, описаній у літературі.

Експериментальна методика 16

Проміжні сполуки формули (XVIII) можна загалом отримати, слідуючи реакційним стадіям, показаним на схемі реакції (16), наведеній нижче.



Реакційна схема 16

Ціанопохідні формули (XVIII) у наведеній вище схемі реакції (16) можна без проблем отримати зняттям захисної групи з проміжних сполук формули (XIX) (де  $Z^2$  є захисною групою для імідазолів, такою як, наприклад, 2-(триметилсиліл)етоксиметил), слідуючи відомим у даній області методикам. Вказане зняття захисної групи можна без проблем провести шляхом

обробки фторидом тетрабутиламмонію за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 65 °С, наприклад, протягом 4 годин.

Проміжні сполуки формули (XIX) у наведеній вище реакційній схемі (16) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (XX) з прийнятною кислотою, такою як, наприклад, оцтовий ангідрид, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 140 °С, наприклад, протягом 6 годин.

Проміжні сполуки формули (XX) у наведеній вище реакційній схемі (16) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (XXI) з гідрохлоридом гідроксиламіну у присутності відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як, наприклад, дистильована вода, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 70 °С, наприклад, протягом 1 години.

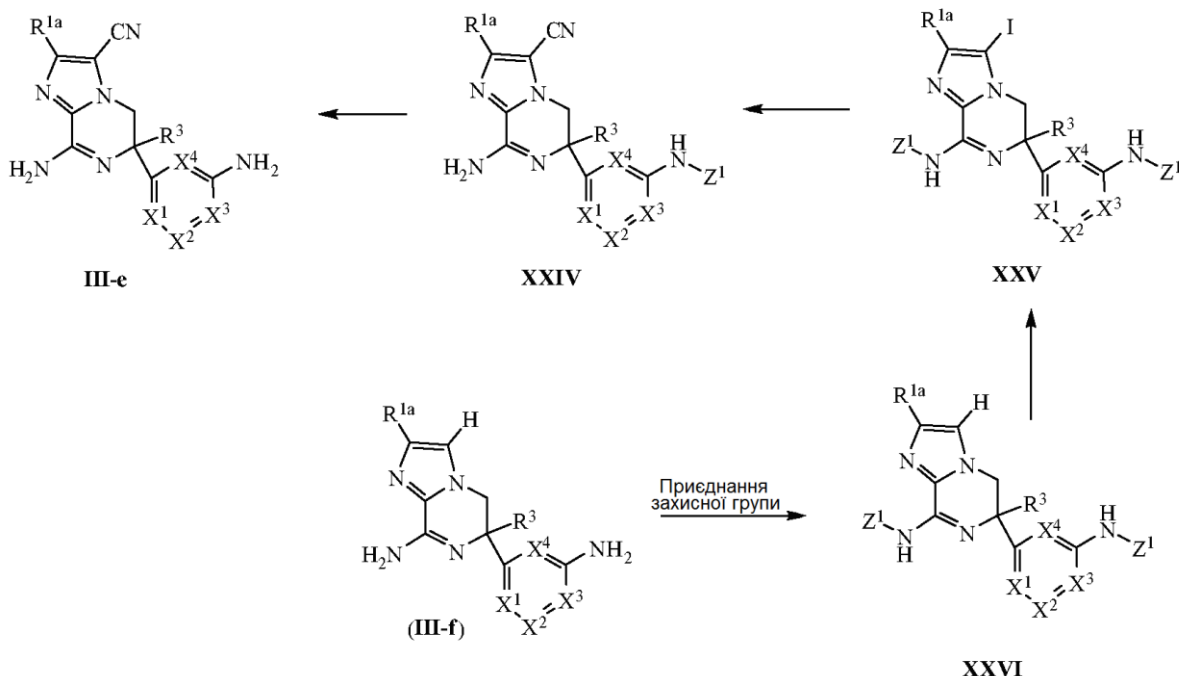
Проміжні сполуки формули (XXI) у наведеній вище схемі реакції (16) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (XXII), слідуючи відомим у даній області методикам карбонілювання. Вказане карбонілювання можна без проблем провести шляхом обробки відповідної проміжної сполуки формули (XXII) диметилформамідом у присутності основи, такої як, наприклад, бутиллітій або діізопропіламід літію, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, за температурних умов, таких як, наприклад, охолодження реакційної суміші при -78 °С, наприклад, від 1 до 2 годин.

Проміжні сполуки формули (XXII) у наведеній вище схемі реакції (16) можна отримати шляхом приєднання захисних груп до проміжних сполук формули (XXIII). Вказане приєднання захисних груп можна без проблем провести шляхом обробки відповідної проміжної сполуки формули (XXIII) 2-(триметилсиліл) етоксиметилхлоридом у прийнятному інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, у температурних умовах, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 30 хвилин.

Проміжні сполуки формули (XXIII) у приведеній вище реакційній схемі (16) можна придбати у продажу.

#### Експериментальна методика 17

Проміжні сполуки формули (III-b), де  $R^{1A}$  є H або Cl, а  $R^2$  є CN, і названі в даному документі проміжною сполукою формули (III-e), можна загалом отримати, слідуючи стадіям, показаним на наведеній нижче реакційній схемі (17).



Реакційна схема 17

Проміжні сполуки формули (III-e) у наведеній вище реакційній схемі (17) можна без проблем отримати зняттям захисної групи з проміжних сполук формули (XXIV) (де  $Z^1$  є захисною групою амінів, такою як, наприклад, трет-бутоксикарбонільна група), слідуючи відомим у даній області методикам. Вказане зняття захисної групи можна провести шляхом обробки трифтороцтовою кислотою у присутності відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як, наприклад,

дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад протягом 30 хвилин.

Проміжні сполуки формули (XXIV) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (XXV) з ціанідом цинку і цинком відповідно до реакційної схеми (17), причому реакцію проводять у присутності прийнятного конденсуючого реагенту, такого як, наприклад, трис(добензиліденацетон)палладій(0), у присутності прийнятного ліганда, такого як, наприклад, 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен, у прийнятному інертному розчиннику, такому як, наприклад, диметилацетамід, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 150 °С, наприклад, протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення.

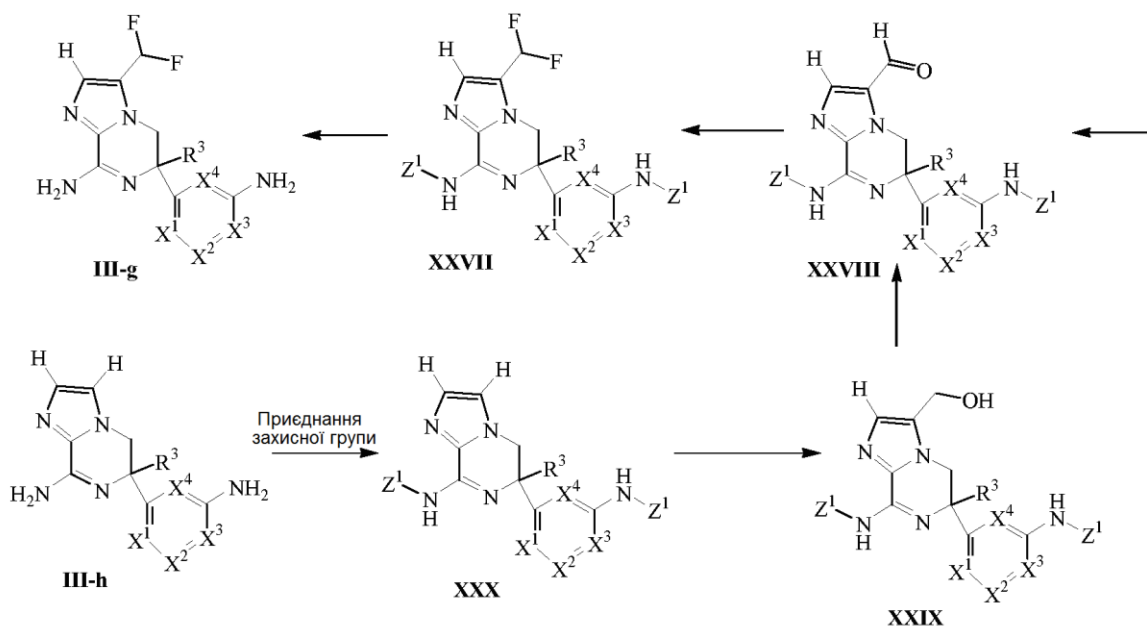
Проміжні сполуки формули (XXV) у наведеній вище схемі реакцій (17) можна без проблем отримати шляхом йодування проміжних сполук формули (III-f), слідуючи відомим у даній області методикам. Вказане галогенування можна без проблем провести шляхом обробки йодом, у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, N-бутиллітій, у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, за температурних умов, таких як, наприклад, охолодження реакційної суміші при -78 °С, наприклад, протягом 10 хвилин.

Проміжні сполуки формули (III-f) у наведеній вище схемі реакції (17) можна отримати шляхом захисту проміжних сполук формули (XXVI). Вказане приєднання захисної групи можна без проблем провести шляхом обробки відповідної проміжної сполуки формули (XXVI) ди-трет-бутилдикарбонатом у присутності основи, такої як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 24 годин.

У реакційній схемі (17)  $R^{1A}$  є H, Cl, а всі інші змінні визначені у формулі (I).

Експериментальна методика 18

Проміжні сполуки формули (III-b), де  $R^1$  є H,  $R^2$  є  $CF_2$ , названі в даному документі проміжними сполуками формули (III-g), загалом можна отримати, слідуючи стадіям, показаним на наведеній нижче схемі реакцій (18).



Реакційна схема 18

Проміжні сполуки формули (III-g) у наведеній вище схемі реакцій (18) можна без проблем отримати зняттям захисної групи з проміжних сполук формули (XXVII) (де  $Z^1$  є захисною групою амінів, такою як, наприклад, трет-бутоксикарбоніл) відповідно до відомих процедур. Указане зняття захисної групи можна провести шляхом обробки трифтороцтовою кислотою у присутності відповідного реакційно-інертного розчинника, такого як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 30 хвилин.

Проміжні сполуки формули (XXVII) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (XXVIII) з трифторидом діетиламіносірки за схемою реакції (18) у прийнятному інертному

розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 16 годин.

Проміжні сполуки формули (XXVIII) у наведеній вище схемі реакції (18) можна без проблем отримати окисленням проміжних сполук формули (XXIX), слідуючи відомим у даній області методикам. Вказане окислення можна без проблем провести шляхом обробки діоксидом марганцю в реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 2 годин.

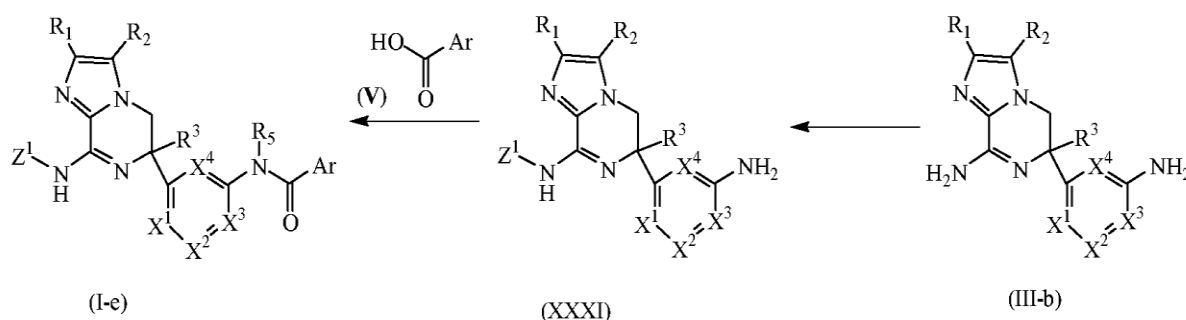
Проміжні сполуки формули (XXIX) у наведеній вище схемі реакції (18) можна без проблем отримати шляхом гідроксиметилування проміжних сполук формули (XXX), слідуючи відомим у даній області методикам. Вказане гідроксиметилування можна без проблем провести шляхом обробки параформальдегідом у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, N-бутиллітій, у реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, тетрагідрофуран, за температурних умов, таких як, наприклад, охолодження реакційної суміші при -78 °С, наприклад, протягом 10 хвилин.

Проміжні сполуки формули (XXX) у наведеній вище схемі реакції (18) можна отримати шляхом приєднання захисної групи до проміжних сполук формули (III-h). Указане приєднання захисної групи можна без проблем провести шляхом обробки відповідної проміжної сполуки формули (III-h) ди-трет-бутилдикарбонатом у присутності основи, такої як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін, у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 24 годин.

У реакційній схемі (18)  $Z^1$  є захисною групою для амінів, такою як, наприклад, трет-бутоксикарбоніл, а всі решта змінних визначені у формулі (I).

Експериментальна методика 19

Проміжні сполуки формули (I-e) загалом можна отримати, слідуючи стадіям реакції, показаним на наведеній нижче реакційній схемі (19).



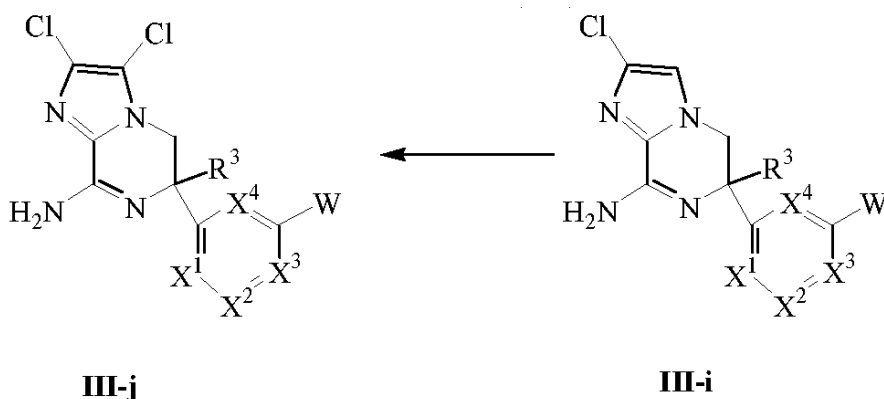
Реакційна схема 19

Проміжні сполуки формули (XXXI) у наведеній вище схемі реакції (19) можна отримати шляхом приєднання захисної групи до проміжних сполук формули (III-b). Вказане приєднання захисної групи можна без проблем провести шляхом обробки відповідної проміжної сполуки формули (III-b) ди-трет-бутилдикарбонатом у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан, за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, протягом 24 годин.

Проміжні сполуки формули (I-e) у наведеній вище реакційній схемі (19) можна отримати реакцією проміжної сполуки формули (XXXI) з проміжною сполукою формули (V) відповідно до реакційної схеми (19), причому реакцію проводять у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, дихлорметан або метанол, у присутності прийнятної основи, такої як, наприклад, N,N-діізопропілетиламін, у присутності конденсуючого агента, такого як, наприклад, гексафторфосфат 2-(1H-7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію [HATU, CAS 148893-10-1] і хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію [DMTMM, CAS 3945-69-5], за температурних умов, таких як, наприклад, перемішування реакційної суміші при 25 °С, наприклад, від 2 до 18 годин. У реакційній схемі (19)  $Z^1$  є прийнятною N-захисною групою, а всі решта змінних визначені у формулі (I).

Експериментальна методика 20

Проміжну сполуку формули (III-b), де  $R^1 \in Cl$ ,  $R^2 \in Cl$ , названу в даному документі проміжною сполукою формули (III-j), загалом можна отримати, слідуючи реакції, показаній на наведеній нижче реакційній схемі (20).



Реакційна схема 20

Проміжні сполуки формули (III-j) у наведеній вище схемі реакції (20) можна отримати шляхом хлорування проміжних сполук формули (III-i). Вказане хлорування можна без проблем провести шляхом обробки відповідної проміжної сполуки формули (III-i) N-хлорсукцинімідом у прийнятному реакційно-інертному розчиннику, такому як, наприклад, оцтова кислота, за температурних умов, таких як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80 °C, наприклад, протягом 16 годин. У реакційній схемі (20) усі змінні визначені у формулі (I).

#### ФАРМАКОЛОГІЯ

Сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні композиції інгібують BACE і тому можуть бути корисні для лікування або профілактики хвороби Альцгеймера (AD), помірних когнітивних порушень (MCI), старіння, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.

Винахід відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерної форми або її фармацевтично прийнятної кислотно-аддитивної або основно-аддитивної солі або сольвату для застосування як лікарського засобу.

Винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), її стереоізомерної форми або її фармацевтично прийнятної кислотно-аддитивної або основно-аддитивної солі або сольвату для застосування в лікуванні або профілактиці захворювань або станів, вибраних з групи, що складається з AD, MCI старіння, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.

Винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), її стереоізомерної форми або її фармацевтично прийнятної кислотно-аддитивної або основно-аддитивної солі або сольвата для виготовлення лікарського засобу для лікування або профілактики будь-якого одного із захворювань, вказаних вище.

Відносно застосування сполуки формули (I) запропонований спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людину, страждаючих від будь-якого одного з захворювань, вказаних вище, або спосіб профілактики цих захворювань для теплокровних тварин, включаючи людину.

Вказані способи включають введення, тобто системне або місцеве введення, бажано пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I), її стереоізомерної форми або її фармацевтично прийнятної кислотно-аддитивної або основно-аддитивної солі або сольвата теплокровній тварині, включаючи людину.

Спосіб лікування може включати також введення діючого інгредієнта за схемою від одного до чотирьох раз на день. У цих способах лікування сполуки за винаходу бажано ввести у фармацевтичний склад перед введенням. Як описано нижче, прийнятні фармацевтичні склади отримують відомими способами з використанням добре відомих і легко доступних інгредієнтів.

Сполуки за даним винаходом, які можуть бути корисні для лікування або профілактики хвороби Альцгеймера або її симптомів, можна вводити окремо або в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами. Комбінована терапія включає введення

загального фармацевтичного дозованого складу, що містить сполуку формули (I) і один або декілька додаткових терапевтичних агентів, а також введення сполуки формули (I) і кожного з додаткових терапевтичних агентів у їх власних окремих фармацевтичних дозованих складах. Наприклад, сполуку формули (I) і терапевтичний агент можна вводити пацієнтові спільно в одній пероральній дозованій композиції, такий як пігулка або капсула, або кожен агент можна вводити в окремих пероральних дозованих складах.

#### ФАРМАЦЕВТИЧНІ КОМПОЗИЦІЇ

Даний винахід також відноситься до композицій для профілактики або лікування захворювань, при яких інгібування бета-секретази є корисним, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірні когнітивні порушення, старіння, деменція, деменція з тільцями Леві, церебральна амілоїдна ангіопатія, мультиінфарктна деменція, синдром Дауна, деменція, що асоціюється з інсультом, деменція, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменція, що асоціюється з бета-амілоїдом. Вказані композиції містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Хоча можливе окреме введення діючого інгредієнта, бажано представити його у вигляді фармацевтичної композиції. Відповідно, даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку за даним винаходом спільно з фармацевтично прийнятним носієм або розчинником. Носій або розчинник має бути "прийнятним" у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не має бути шкідливим для реципієнта.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна отримати будь-якими способами, добре відомими в області фармацевтики. Терапевтично ефективна кількість конкретної сполуки у вигляді основи або її аддитивної солі як діючого інгредієнта об'єднують у тонко перемішану суміш з фармацевтично прийнятним носієм, який може мати різні форми залежно від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції бажані в одиничній дозованій формі, бажано, для системного введення, такого як пероральне, черезшкірне або парентеральне введення, або місцевого введення, такого як за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуня або т.п. Наприклад, при отриманні композицій у пероральній дозованій формі, можна використовувати будь-які із звичайних фармацевтичних середовищ, таких як, наприклад, вода, гліколі, масла, спирти і тому подібне в разі пероральних рідких препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини, або тверді носії, такі як крохмалі, цукри, каолін, змащуючі речовини, зв'язуючі речовини, речовини, що сприяють розпадаємості і т. п. у разі порошків, пілюль, капсул і пігулок. Завдяки легкості свого введення пігулки і капсули є найбільш бажаною пероральною одиничною дозованою формою, для чого, природньо, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій носій зазвичай містить стерильну воду, щонайменше в більшій частині, хоча можуть бути включені і інші інгредієнти, наприклад, сприяючі розчинності. Наприклад, можна отримати розчини для ін'єкцій, в яких носій містить сольовий розчин, розчин глюкози або суміш сольового розчину і розчину глюкози. Також, можна отримати суспензії для ін'єкцій, для чого можна використовувати прийнятні рідкі носії, суспендуючі агенти, і тому подібне. У композиціях, прийнятних для черезшкірного введення, носій необов'язково включає агент, що підсилює проникнення та/або прийнятний змочуючий агент, необов'язково, у поєднанні з прийнятними добавками будь-якої природи в незначних кількостях, причому ці добавки не спричиняють значної шкідливої дії на шкіру. Вказані добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть бути корисними для отримання цільових композицій. Ці композиції можна вводити різними способами, наприклад у вигляді трансдермального пластиру, точковим нанесенням або у вигляді мазі.

Особливо переважно отримувати вищезгадані фармацевтичні композиції в одиничній дозованій формі для простоти введення і однорідності дозування. одинична дозована форма в контексті даного опису і формули винаходу відноситься до фізично дискретних одиниць, прийнятних як одиничні дози, причому кожна одиниця містить задану кількість діючого інгредієнта, розраховану на отримання бажаного терапевтичного ефекту у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких одиничних дозованих форм є пігулки (включаючи пігулки з насічками або з оболонкою), капсули, пілюлі, пакетовані порошки, облатки, розчини або суспензії для ін'єкцій, повна чайна ложка, повна столова ложка і тому подібне, і їх роздільні кратні форми.

Точне дозування і частота введення залежать від конкретної використаної сполуки формули (I), конкретного стану, що підлягає лікуванню, важкості стану, що підлягає лікуванню, від віку, ваги, статі, міри захворювання і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від інших лікарських препаратів, які може приймати індивідум, що добре відоме фахівцям у даній області. Крім того, очевидно, що вказана ефективна добова кількість може бути зменшена або

збільшена залежно від реакції суб'єкта, який піддається лікуванню та/або залежно від оцінки лікаря, який призначає сполуки за даним винаходом.

Залежно від способу введення фармацевтична композиція міститиме від 0,05 до 99 % по вазі, бажано від 0,1 до 70 % по вазі, бажаніше від 0,1 до 50 % по вазі діючого інгредієнта і від 1 до 99,95 % по вазі, бажано від 30 до 99,9 % по вазі, бажаніше від 50 до 99,9 % по вазі фармацевтично прийнятного носія, причому всі відсотки вказані від загальної ваги композиції.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати для системного введення, такого як пероральне, черезшкірне або парентеральне введення, або для місцевого введення, такого як за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуня або т.п. Сполуки бажано вводити перорально. Точне дозування і частота введення залежать від конкретної сполуки формули (I), конкретного стану, що підлягає лікуванню, важкості стану, що підлягає лікуванню, від віку, ваги, статі, міри захворювання і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також від інших лікарських препаратів, які може приймати індивідум, що добре відоме фахівцям у даній області. Крім того, очевидно, що вказана ефективна добова кількість може бути зменшена або збільшена залежно від реакції суб'єкта, який піддається лікуванню та/або залежно від оцінки лікаря, що призначає сполуки за даним винаходом.

Кількість сполуки формули (I), яке можна об'єднати з речовиною-носієм для отримання одиничної дозованої форми, варіюватиме залежно від захворювання, що піддається лікуванню, виду ссавців і конкретного шляху введення. Проте, як загальне керівництво, прийнятні одиничні дози для сполук за даним винаходом можуть, наприклад, бажано містити від 0,1 мг до приблизно 1000 мг діючої сполуки. Бажана одинична доза складає від 1 мг до приблизно 500 мг. Бажаніша одинична доза складає від 1 мг до приблизно 300 мг. Ще бажаніша одинична доза складає від 1 мг до приблизно 100 мг. Такі одиничні дози можна вводити більше одного разу на день, наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6 раз на день, але, бажано, 1 або 2 рази на день, так що загальна доза для дорослих вагою 70 кг знаходиться в діапазоні від 0,001 до приблизно 15 мг на кг маси тіла суб'єкта на введення. Бажана доза складає від 0,01 до приблизно 1,5 мг на кг маси тіла суб'єкта на введення, і тривалість такого лікування може складати декілька тижнів або місяців, а у деяких випадках - декілька років. Проте слід розуміти, що конкретні дозування для будь-якого конкретного пацієнта залежатимуть від безлічі чинників, що включають дію конкретного використовуємої сполуки, вік, вагу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту індивідуума, який піддається лікуванню, час і шлях введення, швидкість екскреції, інших лікарських засобів, що раніше вводились, і важкість конкретного захворювання, що піддається лікуванню, що добре відомо фахівцям у даній області.

Для досвідчених фахівців у даній області очевидно, що в деяких випадках може бути необхідним використання дозувань поза межами даних діапазонів. Крім того, слід зазначити, що клініцист або лікар, що лікує, знатимуть, як і коли почати, перервати, регулювати або припинити терапію залежно від індивідуальної реакції пацієнта.

Наступні приклади призначені для ілюстрації, а не для обмеження обсягу даного винаходу.

#### ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ЧАСТИНА

Надалі термін "т.пл." означає температуру плавлення, "THF" означає тетрагідрофуран, DIPE означає діізопропіловий ефір, "DMF" означає N,N-диметилформамід, "DCM" означає дихлорметан, "EtOAc" означає етилацетат, "AcOH" означає оцтову кислоту, "MeOH" означає метанол, "EtOH" означає етанол, "рац" означає рацемічний. SFC означає надкритичну рідинну хроматографію, "PFA" означає перфторалкоксигрупу. "DIPEA" означає N,N-діізопропілетиламін, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "DMA" означає диметилацетамід, "DAST" означає трифторид діетиламіносірки.

Тонкошарову хроматографію (ТШХ) проводили на силікагелевих пластинах 60 F254 (Merck) з використанням розчинників ч.д.а. Автоматизовану колонкову флеш-хроматографію проводили з використанням готових до підключення картриджів від Merck, на несферичному силікагелі з розміром часток 15-40 мкм (одноразові флеш-колони для нормальної фази) на системі SPOT або FLASH від Armen Instrument.

Реакції в умовах мікрохвильового опромінення проводили в однорежимному реакторі: мікрохвильовому реакторі Emrys™ Optimizer (Personal Chemistry A.B., на даний час - Biotage).

Реакції гідрування проводили в апараті для гідрування в безперервному потоці H-CUBE® від ThalesNano Nanotechnology Inc.

Проточні реакції проводили в доступному у продажу модульному пристрої Vapourtec R2+R4 з охолоджуванним реакторним модулем. Веб-сайт: <http://www.vapourtec.co.uk>.

Для ключових проміжних сполук, а також деяких кінцевих сполук, абсолютні конфігурації хіральних центрів (вказані як R та/або S) встановлювали шляхом порівняння із зразками відомої

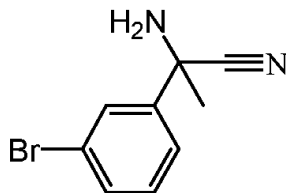


конфігурації, або використовуючи аналітичні методи, прийнятні для визначення абсолютної конфігурації, такі як VCD (коливальний круговий дихроїзм) або рентгенівська кристалографія. Якщо абсолютна конфігурація хірального центру невідома, то її довільно позначали \*R або \*S.

А. Отримання проміжних сполук

5 Приклад А1

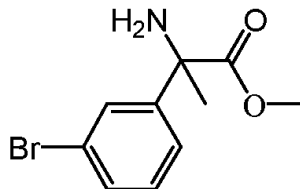
Отримання рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонітрила



10 Триметилсилілціанід (20 г, 200 ммоль) додавали до перемішаного розчину 3-бромацетофенона (20 г, 100 ммоль) і  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (11 г, 200 ммоль) у  $\text{NH}_3/\text{MeOH}$  (400 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 днів. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в EtOAc (100 мл). Тверду речовину фільтрували, і фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонітрил (20 г, вихід 86 %), який використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад А2

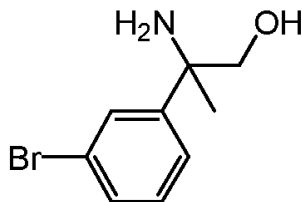
15 Отримання метилового ефіру рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонової кислоти



20 Рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонітрил (20 г, 88,9 ммоль) розчиняли в суміші  $\text{HCl}/\text{MeOH}$  (500 мл) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 днів. Після охолодження до кімнатної температури додавали EtOAc (100 мл) і воду (100 мл), і суміш екстрагували етилацетатом ( $2 \times 100$  мл). Об'єднані водні шари підлучували водним розчином аміаку до pH 8 і екстрагували етилацетатом ( $5 \times 100$  мл). Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи метиловий ефір рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонової кислоти (10,6 г, вихід 46 %) у вигляді масла.

Приклад А3

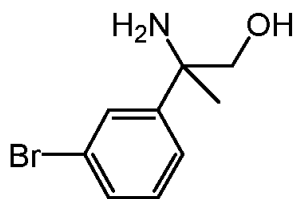
25 Отримання рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ола



30 Алюмогідрид літію (1M в THF, 22 мл, 22 ммоль) по краплях додавали до перемішаного розчину метилового ефіру рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонової кислоти (7,5 г, 29,1 ммоль) у THF (200 мл) при  $-15^\circ\text{C}$ . Суміш залишали нагріватись до  $0^\circ\text{C}$  протягом 1 години. Додавали ще THF (150 мл) і додавали по краплях насичений розчин  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  до припинення виділення водню. Додавали безводні  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через діатоміт, промивали THF, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 M розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ол (5,70 г, вихід 85 %) у вигляді масла.

Приклад А4

Отримання (R)-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ола

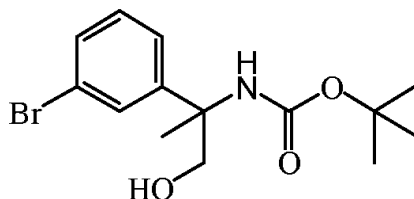


Зразок рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ола (15,4 г) розділяли на відповідні енантіомери за допомогою препаративної SFC на Chiralpak® Daicel AD x 250 мм, рухома фаза (CO<sub>2</sub>, MeOH з 0,2 % iPrNH<sub>2</sub>), отримуючи (R)-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ол (7,21 г, вихід 40 %).

$\alpha_D$ : -14,9° (589 нм, c=0,2946 % (маса/об'єм), MeOH, 20 °C).

Приклад A5

Отримання трет-бутилового ефіру рац-[1-(3-бромфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамінової кислоти

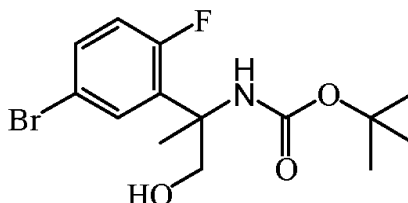


Ди-трет-бутилдикарбонат (4,84 г, 22,16 ммоль) додавали частинами до перемішаного розчину рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ола (1,7 г, 7,39 ммоль) у суміші насиченого NaHCO<sub>3</sub> (15 мл) і THF (15 мл) при 0 °C. Отриману суміш перемішували при 0 °C протягом 10 хвилин, і при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш охолоджували на бані крига/вода і підкислювали до pH 1-2 за допомогою KHSO<sub>4</sub>. Органічний шар відокремлювали, і водний шар додатково екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc в DCM від 0/100 до 20/80). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи трет-бутиловий ефір рац-[1-(3-бромфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамінової кислоти (2,36 г, вихід 93 %) у вигляді безбарвного масла.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методів синтезу, аналогічних описаним у прикладах A1-A5.

Приклад A6

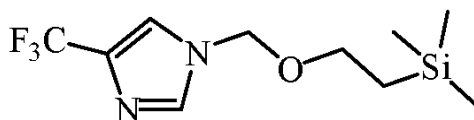
Отримання (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамата



З 1-(5-бром-2-фторфеніл)етанона.

Приклад A7

Отримання 4-(трифторетил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазола

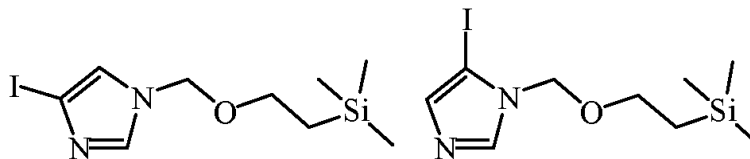


Гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі, 0,4 г, 10 ммоль) додавали частинами до перемішаного розчину 4-(трифторметил)-1H-імідазола (1,15 г, 8,45 ммоль) у THF (19 мл) при 0 °C. Після перемішування при 0 °C протягом 30 хвилин додавали 2-(триметилсиліл)етоксиметилхлорид (1,69 г, 10 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Додавали воду, і продукт екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол (2,2 г, вихід 98 %), який використовували в наступній стадії без подальшого очищення.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі А7.

Приклад А8

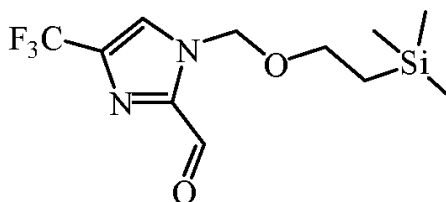
Отримання суміші 4-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазола і 5-йод-1-[[2-(триметилсиліл)]метил]-1H-імідазола



З 4-йодімідазола.

Приклад А9

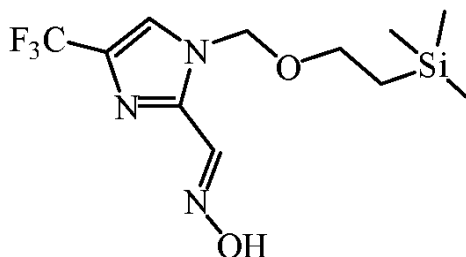
Отримання 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-карбальдегіда



н-бутиллітій (1,6 М розчин у гексані, 7,74 мл, 12,4 ммоль) по краплях додавали до перемішаного розчину 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазола (2,75 г, 10,33 ммоль) у THF (76,5 мл) при -78 °С у атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин і потім додавали DMF (5,74 мл, 74,1 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв., і при 0 °С протягом 1 години. Суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, DCM у гептані від 0/100 до 60/40). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-карбальдегід (1,6 г, вихід 53 %).

Приклад А10

Отримання 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-карбальдегідоксима

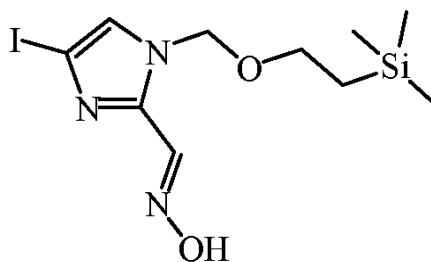


Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,54 г, 5,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-карбальдегіда (1,5 г, 5,1 ммоль) і гідрохлорида гідроксиламіну (0,71 г, 10,2 ммоль) у дистильованій воді (10,2 мл). Суміш перемішували при 70 °С протягом 1 години, і після охолодження осад, що утворився, фільтрували і промивали додатково кількістю води, отримуючи 4-(трифторметил)-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-карбальдегідоксим (1,5 г, вихід 95 %).

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі А10.

Приклад А11

Отримання 4-йод-1-[[2-(триметилсиліл)етокси]метил]-1H-імідазол-2-карбальдегідоксима

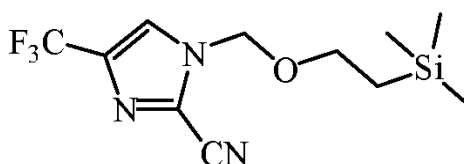


З 4-йод-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-імідазол-2-карбальдегіда.

Приклад A12

Отримання  
5 карбонітрила

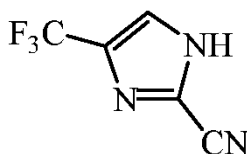
4-(трифторметил)-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-імідазол-2-



Розчин 4-(трифторметил)-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-імідазол-2-карбальдегіда (1,4 г, 4,53 ммоль) у оцтовому ангідриді (16,7 мл, 176,23 ммоль) перемішували при 140 °С протягом 6 годин. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок розчиняли в EtOAc і промивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насич.). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи 4-(трифторметил)-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-імідазол-2-карбонітрил (1,15 г, вихід 87 %). Цей продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Приклад A13

15 Отримання 4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-карбонітрила

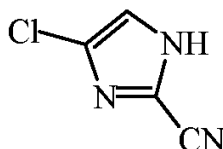


Розчин 4-(трифторметил)-1-([2-(триметилсиліл)етокси]метил)-1H-імідазол-2-карбонітрила (1,15 г, 3,95 ммоль) у фториді тетрабутиламонію (1 М у THF, 25,6 мл, 25,6 ммоль) перемішували в запаяній трубці при 65 °С протягом 4 годин. Суміш розбавляли EtOAc і обробляли буферним розчином K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Органічний шар відокремлювали, і водну фазу промивали додатковим EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 2/98, а потім MeOH у DCM від 0/100 до 1/99). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи 4-(трифторметил)-1H-імідазол-2-карбонітрил (0,26 г, вихід 41 %).

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методів синтезу, аналогічних описаним у прикладах A7-A13.

Приклад A14

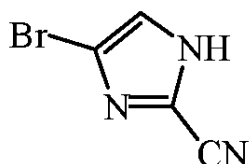
Отримання 4-хлор-1H-імідазол-2-карбонітрила



З 4-(хлор)-1H-імідазола.

Приклад A15

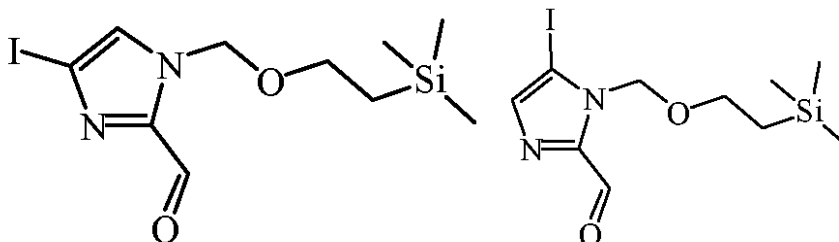
Отримання 4-бром-1H-імідазол-2-карбонітрила



3 4-(бром)-1H-імідазола.

Приклад A16

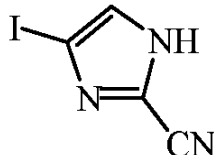
Отримання суміші 4-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазол-2-карбальдегіда і 5-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазол-2-карбальдегіда



Діізопропіламід літію (1,8 М, 57,6 мл, 103,6 ммоль) додавали по краплях до розчину суміші 4-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазола і 5-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазола (28 г, 86,4 ммоль) у THF (640 мл) при -78 °С у атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 20 хвилин і потім додавали DMF (48 мл, 620 ммоль). Реакційну суміш перемішували при -78 °С протягом 30 хв. і при 0 °С протягом 2 годин. Суміш розбавляли EtOAc і промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи суміш 4-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазол-2-карбальдегіда і 5-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазол-2-карбальдегіда (45 г, кількісний вихід).

Приклад A17

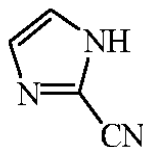
Отримання 4-йод-1H-імідазол-2-карбонітрила



Розчин 4-йод-1-{{2-(триметилсиліл)етокси}метил}-1H-імідазол-2-карбальдегідоксима (20 г, 54,5 ммоль) у фториді тетрабутиламонію (1 М у THF, 200,5 мл, 2,12 моль) перемішували із зворотним холодильником протягом 6 годин. Суміш випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в EtOAc і промивали насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в оцтовому ангідриді і перемішували при 65 °С протягом 4 годин. Суміш розбавляли EtOAc і обробляли буферним розчином K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>/KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>. Органічний шар відокремлювали, і водну фазу промивали додатковим EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, MeOH у DCM від 0/100 до 5/95). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи 4-йод-1H-імідазол-2-карбонітрил (3 г, вихід 25 %).

Приклад A18

Отримання 1H-імідазол-2-карбонітрила

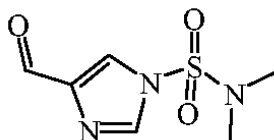


Гідрохлорид гідроксиламіну (7,96 г, 110 ммоль) додавали частинами до перемішуваної суспензії 2-імідазолкарбоксальдегіда (10 г, 100 ммоль) у піридині (27,85 мл) при -5 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім суміш нагрівали при 80 °С, і додавали по краплях оцтовий ангідрид (18,7 мл, 200 ммоль) протягом 40 хвилин, щоб температура не перевищувала 110 °С. Після додавання реакційну суміш перемішували при

- 80 °C протягом 45 хвилин, а потім охолоджували до 5 °C і підлучували до pH 8 за допомогою NaOH (25 %). Суміш розбавляли EtOAc, органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт розбавляли DCM і перемішували протягом 18 годин. Тверду речовину фільтрували і сушили під вакуумом, отримуючи 1H-імідазол-2-карбонітрил (7,5 г, вихід 77 %), який використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

## Приклад A19

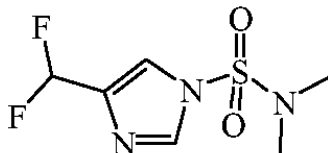
Отримання 4-форміл-N,N-диметил-1H-імідазол-1-сульфонаміда



- 1,4-діазабіцикло[2.2.2]октан (21 г, 187,33 ммоль) і диметилсульфамойлхлорид (18,4 мл, 171,72 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії 1H-імідазол-4-карбальдегіда (15 г, 156,11 ммоль) в ацетонітрилі (300 мл) при 0 °C. Суміші давали можливість нагрітись до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc в DCM від 0/100 до 60/40). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи 4-форміл-N,N-диметил-1H-імідазол-1-сульфонамід (27,2 г, вихід 86 %) у вигляді твердої речовини кремового кольору.

## Приклад A20

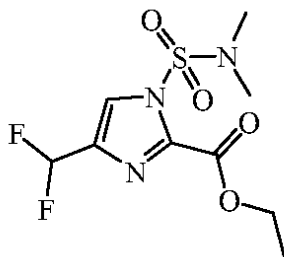
- Отримання 4-(диформетил)-N,N-диметил-1H-імідазол-1-сульфонаміда



- Колекторну систему (насоси, клапани, PFA-трубки і спіраль реактора) з системи Vapourtec R2+R4 сушили в ізопропіловому спирті (2 мл/хв., 15 хв.) і безводному THF (0,5 мл/хв., 20 хв.). Розчин 4-форміл-N,N-диметил-1H-імідазол-1-сульфонаміда (0,5 г, 2,46 ммоль) у DCM завантажували в петлю для внесення зразка (10 мл) на Vapourtec R2+R4. Розчин трифторида діетиламіносірки (0,65 мл, 4,92 ммоль) у DCM був завантажений у другу петлю для внесення зразка (10 мл). Дві петлі для внесення зразків об'єднували в потоці DCM, кожен із швидкістю 0,110 мл/хв., і змішували в реакторі при 80 °C. Потім суміш витримували в реакторі, використовуючи спіраль 10 мл. Продукт після спіралі потім збирали безпосередньо над CaCO<sub>3</sub>. Розчин фільтрували через діатоміт, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, в DCM). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи 4-(диформетил)-N,N-диметил-1H-імідазол-1-сульфонамід (0,41 г, вихід 73 %) у вигляді біло-коричневої твердої речовини.

## Приклад A21

- Отримання етил 4-(диформетил)-1-(диметилсульфамойл)-1H-імідазол-2-карбоксилата

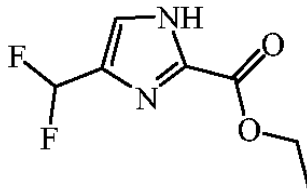


- Біс(триметилсиліл)амід калію (1M у THF, 7,66 мл, 7,66 ммоль) по краплях додавали до перемішаного розчину 4-(диформетил)-N,N-диметил-1H-імідазол-1-сульфонаміда (1,5 г, 6,66 ммоль) у THF (30 мл) при -78 °C в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години і додавали етилціаноформіат (0,76 г, 7,66 ммоль) в THF (7 мл). Суміш перемішували при -78 °C протягом 1 години і потім при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш розбавляли

$\text{NH}_4\text{Cl}$  і екстрагували  $\text{EtOAc}$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі,  $\text{EtOAc}$  в гептані від 0/100 до 60/40). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи етил 4-(дифторметил)-1-(диметилсульфамойл)-1H-імідазол-2-карбоксилат (1,3 г, вихід 66 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

#### Приклад A22

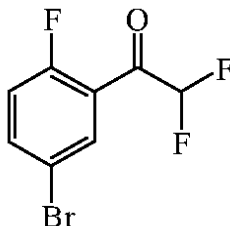
Отримання етил 4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилата



Соляну кислоту (4 М у діоксані, 35 мл, 140 ммоль) додавали до суміші етил 4-(дифторметил)-1-(диметилсульфамойл)-1H-імідазол-2-карбоксилата (5,55 г, 18,67 ммоль). Суміш перемішували при 50 °C протягом 2 годин. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розбавляли  $\text{NaHCO}_3$  (насич.) і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі,  $\text{EtOAc}$  у DCM від 0/100 до 10/90). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи етил 4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат (2,98 г, вихід 84 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад A23

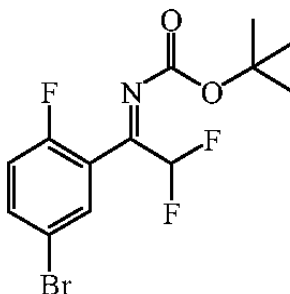
Отримання 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторетанона



н-бутиллітій (2,5 М у гексані, 20,03 мл, 50,07 ммоль) додавали до перемішаного розчину діізопропіламіна (7,02 мл, 50,07 ммоль) у THF (125,4 мл) при -70 °C у атмосфері азоту. Суміш перемішували при -70 °C протягом 30 хвилин, а потім по краплях додавали 4-бромфторбензол (5 мл, 45,51 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -70 °C перед додаванням етилдифторацетата (5,74 мл, 54,62 ммоль). Суміш перемішували при -70 °C протягом 1 години і потім розбавляли  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , і екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, DCM у гептані від 0/100 до 100/0). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторетанон (9,3 г, вихід 81 %) у вигляді блідо-жовтого масла, що твердіє при зберіганні.

#### Приклад A24

Отримання трет-бутил [(1Z)-1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторетиліден]карбамата

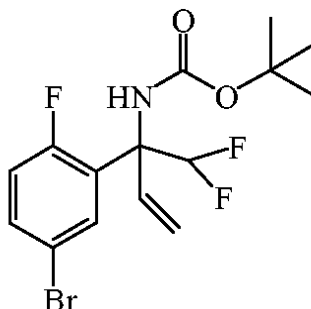


N-Вос-іміно-(трифеніл)фосфоран (15,26 г, 40,43 ммоль) додавали до перемішаного розчину 1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторетанона (9,3 г, 36,76 ммоль) у толуолі (93 мл). Суміш перемішували при 90 °C протягом 18 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в гептані. Тверду речовину фільтрували, і фільтрат випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі,  $\text{EtOAc}$  у гептані від 0/100 до 5/95). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи трет-

бутил [(1Z)-1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторетиліден]карбамат (8,7 г, вихід 67 %) у вигляді блідо-жовтого масла.

Приклад A25

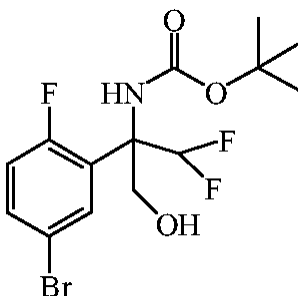
Отримання рац-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-1-(дифторметил)проп-2-ен-1-іл]карбамата



Бромід вінілмагнію (1 М у THF, 4 мл, 4 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил [(1Z)-1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифторетиліден]карбамата (0,94 г, 2,67 ммоль) у THF (8,9 мл) при -78 °C у атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °C протягом 30 хвилин і при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавляли насич. NH<sub>4</sub>Cl і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc у DCM від 0/100 до 100/0). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-1-(дифторметил)проп-2-ен-1-іл]карбамат (1 г, вихід 99 %) у вигляді безбарвного масла.

Приклад A26

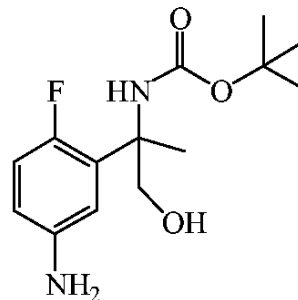
Отримання рац-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифтор-1-(гідроксиметил)етил]карбамата



У розчин рац-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-1-(дифторметил)проп-2-ен-1-іл]карбамата (3,0 г, 7,9 ммоль) у суміші DCM (50 мл) і MeOH (112 мл) при -78 °C вводили озон до того часу, поки був присутній синій колір (30 хвилин). Надлишок озону видаляли барботуванням газоподібного кисню протягом 10 хвилин. Потім додавали боргідрид натрію (0,89 г, 23,7 ммоль) і суміш залишали нагріватись до 0 °C. Після перемішування протягом 30 хвилин суміш виливали в HCl (1н) і екстрагували діетиловим ефіром. Органічний шар відокремлювали, промивали водою і сольовим розчином, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи рац-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифтор-1-(гідроксиметил)етил]карбамат (2,99 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад A27

Отримання (R)-трет-бутил [1-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамата

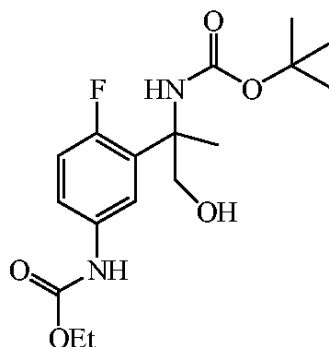




Диметилсульфоксид (279,5 мл) додавали до суміші (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамата (6,8 г, 19,5 ммоль), азиду натрію (3,17 г, 48,8 ммоль), йодиду міді(I) (4,65 г, 24,4 ммоль) і  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (4,14 г, 39,1 ммоль). Суміш дегазовували азотом протягом декількох хвилин, а потім додавали N,N'-диметилетилендіамін (3,68 мл, 34,2 ммоль), і суміш перемішували при 90 °C протягом 16 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш фільтрували через діатоміт і промивали водою. Фільтрат розбавляли етилацетатом і водою і обережно підкислювали за допомогою 1M HCl. Органічний шар відокремлювали, і водну фазу екстрагували додатковою кількістю EtOAc. Водну фазу підлужували  $\text{NH}_3$  у воді, а потім промивали EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 M розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 5/95). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [1-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамат (2,7 г, вихід 49 %).

Приклад A28

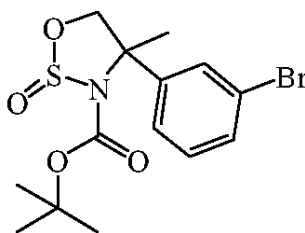
Отримання (R)-етил (3-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-1-метилетил}-4-фторфеніл)карбамата



Етилхлорформіат (1 мл, 10,5 ммоль) додавали до суміші (R)-трет-бутил [1-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамата (2,7 г, 9,5 ммоль) у насич.  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (60 мл) і THF (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Потім суміш розбавляли етилацетатом, органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-етил (3-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-1-метилетил}-4-фторфеніл)карбамат (3,1 г, вихід 92 %). Цей продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Приклад A29

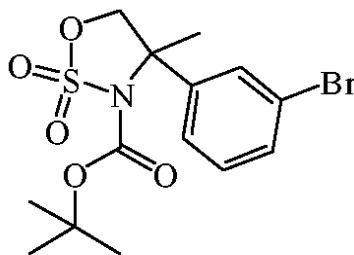
Отримання рац-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2-оксида



Розчин трет-бутилового ефіру рац-[1-(3-бромфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамінової кислоти (7,2 г, 21,8 ммоль) у сухому ацетонітрилі (40 мл) додавали по краплях до перемішаного розчину тіонілхлорида (3,98 мл, 54,51 ммоль) у сухому ацетонітрилі (114 мл), охоложеному до -40 °C, у атмосфері азоту. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -40 °C, перш ніж додати піридин (8,78 мл, 109,02 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 64 годин. Розчинник випарювали у вакуумі. До залишку додавали EtOAc. Тверду речовину фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок обробляли діетиловим ефіром. Тверду речовину фільтрували, і фільтрат концентрували у вакуумі, отримуючи рац-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2-оксид (7,09 г, вихід 86 %) у вигляді масла, яке використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

Приклад A30

Отримання рац-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2,2-діоксида

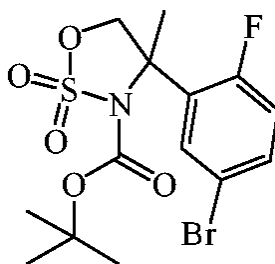


Хлорид рутенію(III) (39 мг, 0,19 ммоль) додавали до розчину рац-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил[1,1,3]оксатіазолідин-2-оксида (7 г, 18,6 ммоль) у суміші ацетонітрил/вода (1:1) (200 мл) при 0 °С з подальшим додаванням перйодату натрію (5,97 г, 27,91 ммоль). Реакційну суміш залишали нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували через діатоміт і промивали EtOAc (50 мл). До фільтрату додавали воду (50 мл) і EtOAc (100 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (на силікагелі, DCM). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил[1,1,3]оксатіазолідин-2,2-діоксид (6,66 г, вихід 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методів синтезу, аналогічних описаним у прикладах A29-A30.

Приклад A31

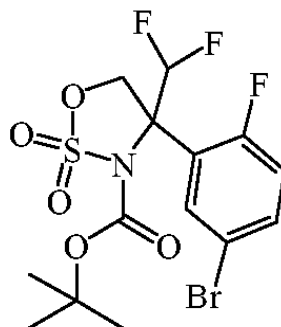
Отримання (R)-трет-бутил-4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду



3 (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамата.

Приклад A32

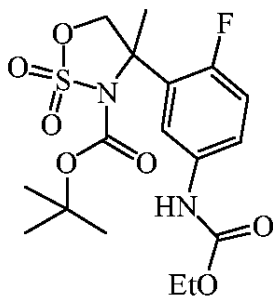
Отримання рац-трет-бутил 4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-(диформетил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду



3 рац-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2,2-дифтор-1-(гідроксиметил)етил]карбамата.

Приклад A33

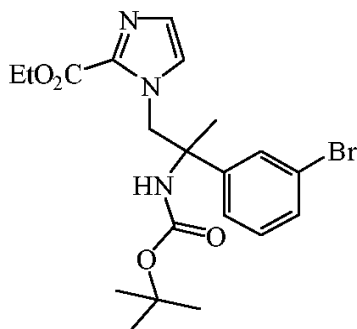
Отримання (R)-трет-бутил-4-{5-[(етоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду



3 (R)-етил-(3-{1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-гідрокси-1-метилетил}-4-фторфеніл)карбамата.

Приклад А34

5 Отримання етилового ефіру рац-1-[1-(3-бромфеніл)-1-трет-бутоксикарбоніламіно-етил]-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти

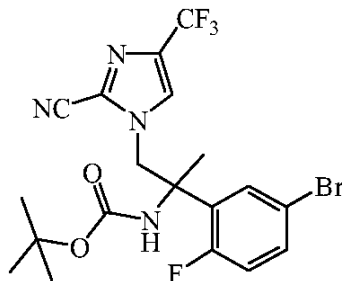


Гідрид натрію (60 % у мінеральному маслі) (199 мг, 4,97 ммоль) додавали до розчину етил імідазол-2-карбоксилата (697 мг, 4,97 ммоль) у DMF (33 мл) при кімнатній температурі, і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Додавали рац-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-1,1,3]оксатіазолідин-2,2-діоксид (1,95 г, 4,97 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 100 °C протягом 64 годин. Додавали воду і продукт екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили, фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (на силікагелі: MeOH у DCM від 0/100 до 5/95). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи етиловий ефір рац-1-[1-(3-бромфеніл)-1-трет-бутоксикарбоніламіно-етил]-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (1,19 г, вихід 53 %) у вигляді безбарвного масла.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі А34.

Приклад А35

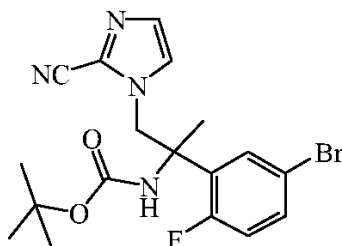
Отримання (R)-трет-бутил {1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-[2-ціано-4-(трифторметил)-1Н-імідазол-1-іл]-1-метилетил}карбамата



25 3 (R)-трет-бутил 4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду і 4-(трифторметил)-1Н-імідазол-2-карбонітрила.

Приклад А36

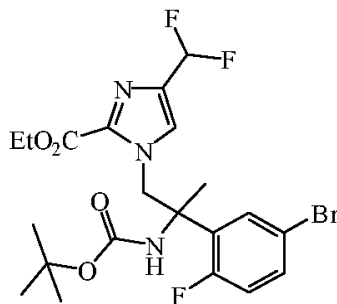
Отримання (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(2-ціано-1Н-імідазол-1-іл)-1-метилетил]карбамата



1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (7,28 мл, 48,75 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил-4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду (10 г, 24,4 ммоль) і 1H-імідазол-2-карбонітрила (2,61 г, 28,03 ммоль) в ацетонітрилі (80  
5 мл). Суміш перемішували при 90 °С протягом 18 годин і потім розбавляли HCl (1M), і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc у DCM від 0/100 до 10/90). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-метилетил]карбамат (10 г, вихід 97 %) у вигляді липкої твердої речовини.

#### Приклад A37

Отримання (R)-етил 1-{2-(5-бром-2-фторфеніл)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл}-4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилата

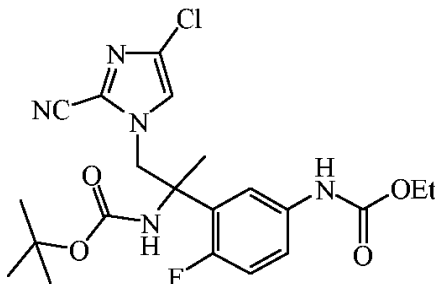


Етил 4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат (0,5 г, 2,63 ммоль) додавали до перемішаного розчину трет-бутил (R)-4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду (1,03 г, 2,5 ммоль) і K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,36 г, 2,63 ммоль) у DMF (10,5 мл) при кімнатній температурі. Суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин, а потім концентрували у вакуумі. Залишок розбавляли розчином лимонної кислоти (насич.) і EtOAc.  
20 Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, DCM). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-етил 1-{2-(5-бром-2-фторфеніл)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл}-4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат (0,66 г, вихід 51 %) у вигляді безбарвного масла.

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A37.

#### Приклад A38

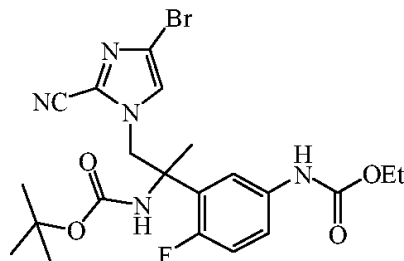
Отримання (R)-етил {3-[1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(4-хлор-2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-метилетил]-4-фторфеніл}карбамата



3 (R)-трет-бутил-4-{5-[(етоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду і 4-хлор-1H-імідазол-2-карбонітрила.

## Приклад А39

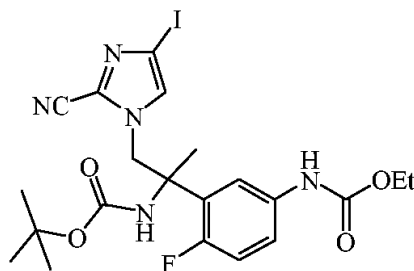
Отримання (R)-етил {3-[1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(4-бром-2-ціано-1Н-імідазол-1-іл)-1-метилетил]-4-фторфеніл}карбамата



5 3 (R)-трет-бутил-4-{5-[(етоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду і 4-бром-1Н-імідазол-2-карбонітрила.

## Приклад А40

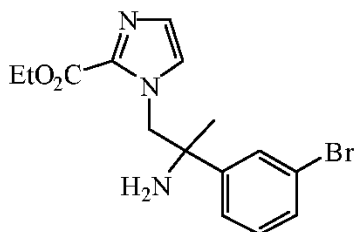
Отримання (R)-етил {3-[1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2-ціано-4-йод-1Н-імідазол-1-іл)-1-метилетил]-4-фторфеніл}карбамата



10 3 (R)-трет-бутил 4-{5-[(етоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду і 4-йод-1Н-імідазол-2-карбонітрила.

## Приклад А41

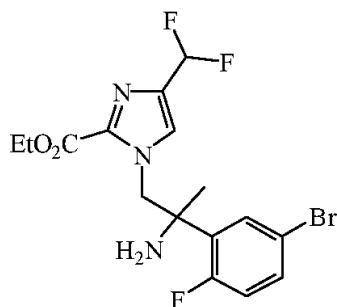
15 Отримання етилового ефіру рац-1-[2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіл]-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти



20 Трифтороцтову кислоту (5,9 мл) додавали до розчину етилового ефіру рац-1-[1-(3-бромфеніл)-1-трет-бутоксикарбоніламіноетил]-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (1,18 г, 2,61 ммоль) у DCM (59 мл), і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отримуючи етиловий ефір рац-1-[2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіл]-1Н-імідазол-2-карбонової кислоти (1,49 г, вихід 92 %) у вигляді масла. Цей продукт використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

## Приклад А42

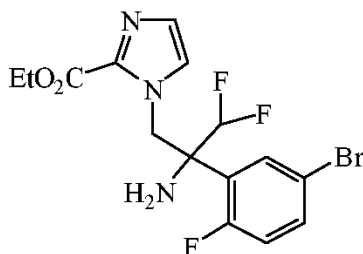
25 Отримання етил 1-[(R)-2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіл]-4-(дифторметил)-1Н-імідазол-2-карбоксилата



Соляну кислоту (4М у діоксані, 3,4 мл, 13,5 ммоль) додавали до етил 1-((R)-2-(5-бром-2-фторфеніл)-2-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]пропіл]-4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилату (0,62 г, 1,19 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 90 хвилин. Розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розбавляли насич.  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи етил 1-[(R)-2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіл]-4-(дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилат (0,5 г, вихід 100 %), який використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

#### Приклад А43

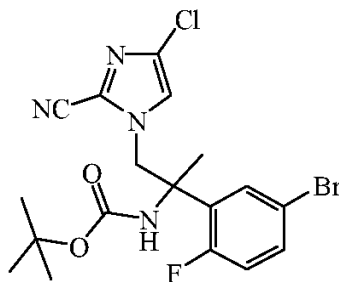
Отримання рац-етил 1-[2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)-3,3-дифторпропіл]-1H-імідазол-2-карбоксилата



1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (3,35 мл, 22,4 ммоль) додавали до перемішаного розчину рац-трет-бутил 4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-(дифторметил)-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду (5 г, 11,2 ммоль) і етил імідазол-2-карбоксилата (2,36 г, 16,8 ммоль) у толуолі (50 мл). Суміш перемішували при 60 °C протягом 18 годин, і потім розчинник упарювали у вакуумі. Залишок розчиняли в THF (50 мл), обробляли  $\text{HCl}$  (1н) і перемішували протягом 18 годин при кімнатній температурі. Суміш розбавляли  $\text{EtOAc}$ , органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи залишок, який розчиняли в 4М  $\text{HCl}$  у діоксані (28 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш випарювали у вакуумі, і залишок ресуспендували в DCM і промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи рац-етил 1-[2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)-3,3-дифторпропіл]-1H-імідазол-2-карбоксилат (3,95 г, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини. Цей продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

#### Приклад А44

Отримання (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(4-хлор-2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-метилетил]карбамата

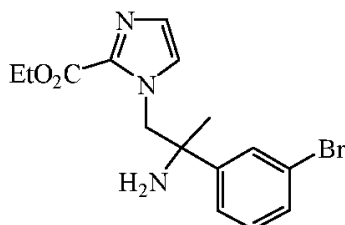


1,8-діазабіцикло[5.4.0]ундец-7-ен (10,3 мл, 68,8 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил 4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду (28,24 г, 34,41 ммоль) і 4-хлор-1H-імідазол-2-карбонітрила (7,9 г, 61,94 ммоль) в

ацетонітрилі (203 мл). Суміш перемішували при 100 °С протягом 2 годин, а потім розбавляли DCM і промивали HCl (1н). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc у DCM від 0/100 до 10/90). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(4-хлор-2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-метилетил]карбамат (15,5 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад A45

Отримання етилового ефіру (R)-1-[2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіл]-1H-імідазол-2-карбонової кислоти

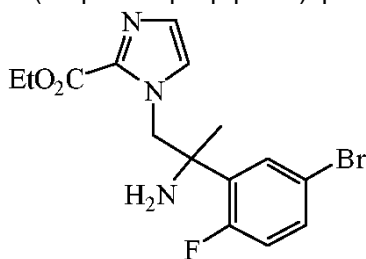


Карбонат цезію (4,98 г, 15,3 ммоль) додавали до суміші етил імідазол-2-карбоксилата (1,39 г, 9,94 ммоль) і (R)-[3-(трет-бутоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2,2-діоксида (3 г, 7,65 ммоль) у сухому ацетонітрилі (36 мл). Суміш перемішували при 130 °С протягом 45 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Потім додавали NH<sub>4</sub>Cl (насич.), і продукт екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Потім додавали HCl (4М у діоксані) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник концентрували у вакуумі, і залишок ресуспендували в DCM і промивали насиченим розчином NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинники випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонкової флеш-хроматографії (на силікагелі: EtOAc). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи етиловий ефір (R)-1-[2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіл]-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (1,46 г, вихід 54 %) у вигляді білої твердої речовини.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A45.

#### Приклад A46

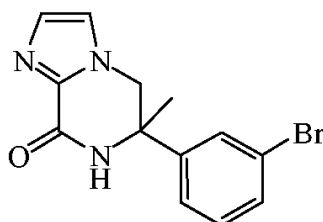
Отримання (R)-етил 1-[2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіл]-1H-імідазол-2-карбоксилата



3 (R)-трет-бутил-4-(5-бром-2-фторфеніл)-4-метил-1,2,3-оксатіазолідин-3-карбоксилат 2,2-діоксиду.

#### Приклад A47

Отримання рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-она



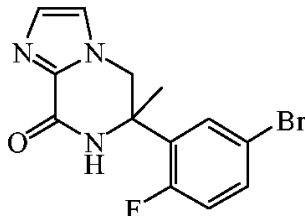
Розчин етилового ефіру рац-1-[2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіл]-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (1,4 г, 3 ммоль) в етанолі (10 мл) нагрівали при 90 °С протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, обробляли насич. NaHCO<sub>3</sub>, і продукт екстрагували DCM.

Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-он (0,6 г, вихід 65 %) у вигляді білої твердої речовини.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A47.

Приклад A48

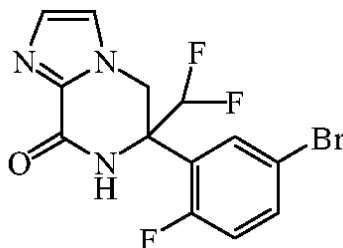
Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-она



3 (R)-етил 1-[2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіл]-1H-імідазол-2-карбоксилата.

10 Приклад A49

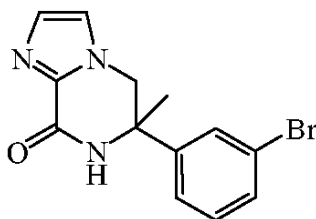
Отримання рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-она



Триметилалюміній (2M) у толуолі (10,6 мл, 21,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину рац-етил 1-[2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)-3,3-дифторпропіл]-1H-імідазол-2-карбоксилата (3,9 г, 9,6 ммоль) у THF (39 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при 120 °C протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли  $\text{NaHCO}_3$  (насич.) при 0 °C і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-он (3 г, вихід 87 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад A50

Отримання (R)-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-она



25

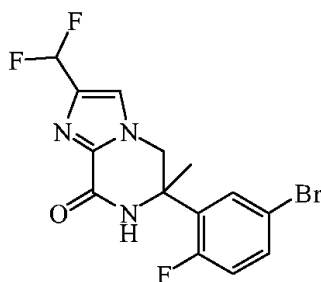
Метоксид натрію (25 % у метанолі) (1,9 мл, 8,29 ммоль) додавали до розчину етилового ефіру (R)-1-[2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіл]-1H-імідазол-2-карбонової кислоти (1,46 г, 4,15 ммоль) у MeOH (5 мл), і реакційну суміш нагрівали при 55 °C протягом 18 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, обробляли насич.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , і продукт екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-он (1,2 г, вихід 95 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад A51

Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-она

35

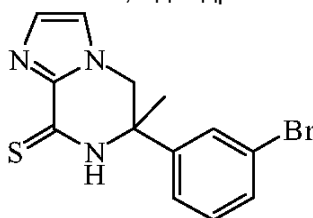




$K_2CO_3$  (1,32 г, 13,42 ммоль) додавали до перемішаного розчину етил 1-[(R)-2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіл]-4- (дифторметил)-1H-імідазол-2-карбоксилата (3,6 г, 7,45 ммоль) у ЕТОН (51,1 мл), і реакційну суміш нагрівали при 80 °С протягом 4 годин. Отриману суміш концентрували у вакуумі, обробляли  $NH_4Cl$  (насич.), і продукт екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $Na_2SO_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-он (2,89 г, вихід 100 %) у вигляді білої піни. Цей продукт використовували в наступній реакції без додаткового очищення.

#### Приклад A52

Отримання рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-тіона

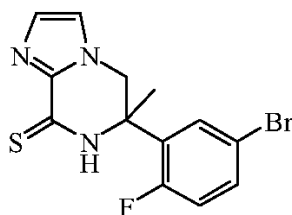


Пентасульфід фосфору (0,65 г, 2,94 ммоль) додавали до розчину рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-она (0,6 г, 1,96 ммоль) у піридині (7 мл) і суміш нагрівали при 95 °С протягом 18 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, а залишок очищали за допомогою колонковою флеш-хроматографії (на силікагелі, EtOAc у DCM від 0/100 до 100/0). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5H-імідазо[1,2-а]піразин-8-тіон (0,49 г, 78 % вихід) у вигляді жовтої твердої речовини.

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A52.

#### Приклад A53

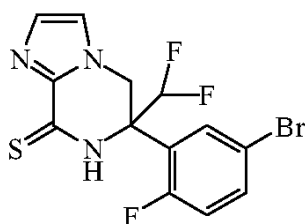
Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а] піразин-8(5H)-тіона



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-она.

#### Приклад A54

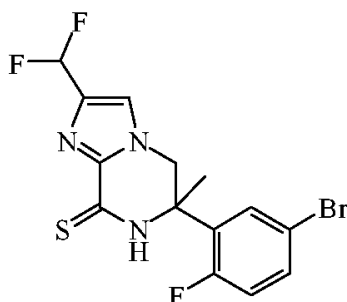
Отримання рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-тіона



3 рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5Н)-она.

Приклад A55

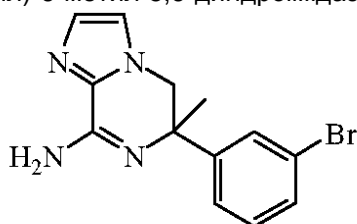
Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5Н)-тіона



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5Н)-она.

Приклад A56

Отримання рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна

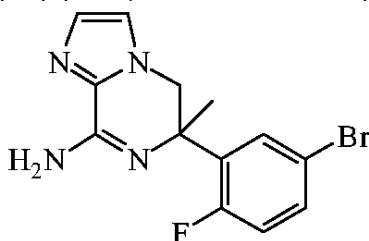


32 %-й водний розчин аміаку (3,2 мл, 54,7 ммоль) додавали до перемішуваної суміші рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-6,7-дигідро-5Н-імідазо[1,2-а]піразин-8-тіона (0,49 г, 1,52 ммоль) у 7н розчині аміаку в метанолі (3,3 мл, 22,8 ммоль) у запаяній трубці. Суміш перемішували при 60 °С протягом 96 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насич. розчин у воді) і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 2/98, до 3/97, до 10/90). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,44 г, вихід 95 %) у вигляді жовтого твердого продукту.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A56.

Приклад A57

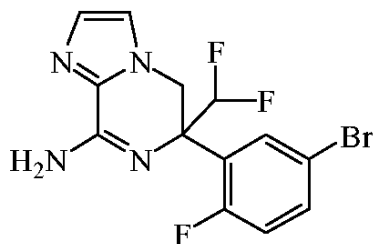
Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-тіона.

Приклад A58

Отримання рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



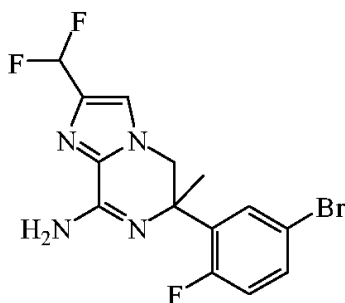
5

Хлорид аммонію (0,91 г, 17 ммоль) додавали до перемішаного розчину рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-6,7-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-тіона (1,6 г, 4,25 ммоль) у 7н розчині аміаку в метанолі (32 мл, 63,8 ммоль) у запаяній трубці. Суміш перемішували при 80 °С протягом 18 годин. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок ресуспендували в DCM і промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 2/98). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-амін (1,5 г, вихід 98 %) у вигляді білої твердої речовини.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A58.

Приклад A59

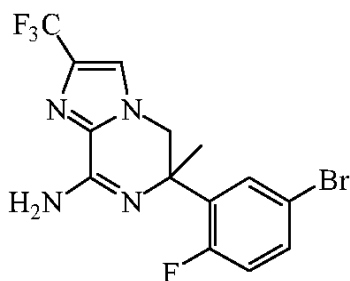
Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8(5H)-тіона.

Приклад A60

Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



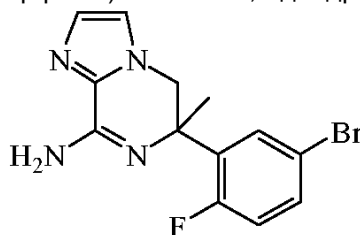
Розчин (R)-трет-бутил {1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-[2-ціано-4-(трифторметил)-1H-імідазол-1-іл]-1-метилетил}карбамата (2,95 г, 6 ммоль) у 4 М HCl у діоксані (50 мл) перемішували при 70 °С протягом 2 годин. Отриману суміш концентрували у вакуумі, і залишок ресуспендували в DCM і промивали Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (насич.). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 1/99). Цільові

фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-амін (1,5 г, вихід 64 %).

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі А60.

5 Приклад А61

Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна

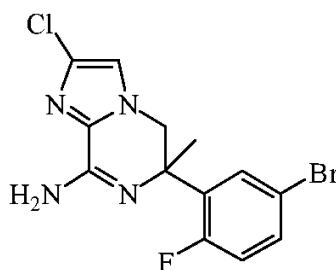


3 (R)-трет-бутил метилетилкарбамата.

[1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-

10 Приклад А62

Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



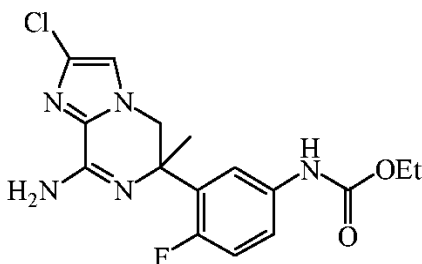
15 3 (R)-трет-бутил метилетилкарбамата.

[1-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(4-хлор-2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-

Приклад А63

Отримання (R)-етил 4-фторфенілкарбамата

{3-[8-аміно-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-

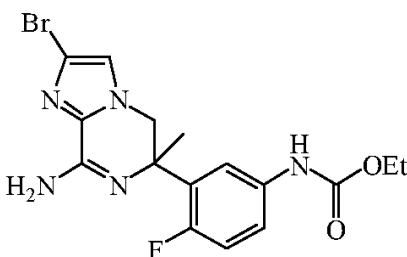


20 3 (R)-етил метилетилкарбамата.

Приклад А64

Отримання (R)-етил 4-фторфенілкарбамата

{3-[8-аміно-2-бром-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-



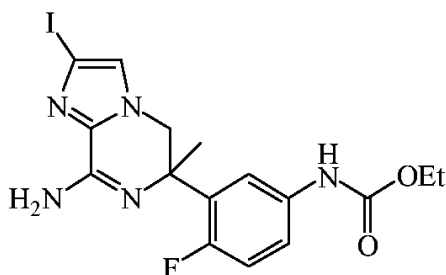
25

3 (R)-етил метилетилкарбамата.

Приклад А65

(3-{2-(4-бром-2-ціано-1H-імідазол-1-іл)-1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-1-

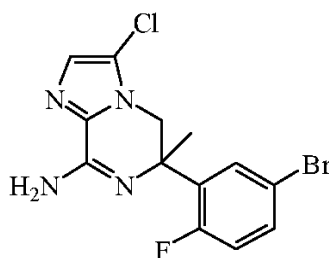
Отримання (R)-етил {3-[8-аміно-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата



3 (R)-етил {3-[1-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-(2-ціано-4-йод-1H-імідазол-1-іл)-1-метилетил]-4-фторфеніл}карбамата.

Приклад A66

Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-3-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна

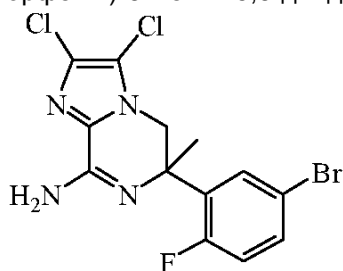


10 N-хлорсукцинімід (0,123 г, 0,92 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна (0,27 г, 0,84 ммоль) в оцтовій кислоті (6,23 мл). Суміш перемішували при 80 °C протягом 16 годин і потім розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 M розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-3-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-амін (0,18 г, вихід 61 %) у вигляді білої твердої речовини.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A66.

20 Приклад A67

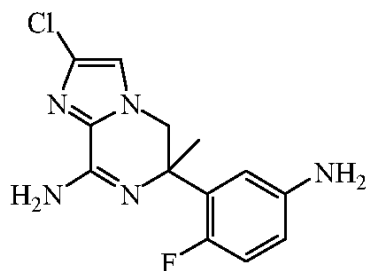
Отримання (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

Приклад A68

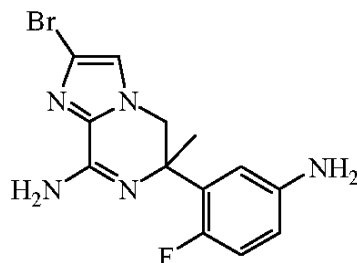
25 Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



Суміш (R)-етил {3-[8-аміно-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата (0,2 г, 0,55 ммоль), сірчаної кислоти (2 мл, 37,5 ммоль), води (2 мл) і оцтової кислоти (0,8 мл, 13,9 ммоль) перемішували при 110 °С протягом 2 годин. Суміш розчиняли в EtOAc і підлужували насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-амін (0,17 г, вихід 79 %), який використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад A69

Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-бром-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна

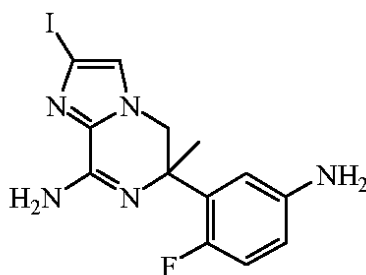


Гідроксид калію (0,98 г, 17,6 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-етил {3-[8-аміно-2-бром-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата (0,72 г, 1,76 ммоль) в EtOH (10,25 мл). Суміш перемішували при 85 °С протягом 24 годин. Суміш розбавляли DCM і EtOAc і промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-бром-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-амін (0,6 г, вихід 100 %), який використовували в наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення.

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A69.

Приклад A70

Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна

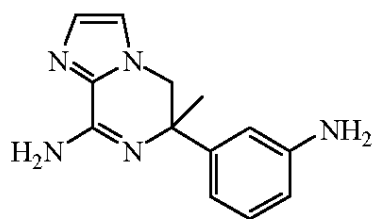


25

3 (R)-етил {3-[8-аміно-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата.

Приклад A71

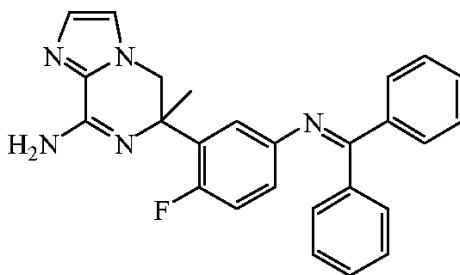
Отримання рац-6-(3-аміно-феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Розчин рац-6-(3-нітрофеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (310 мг, 1,14 ммоль) в етанолі (28 мл) гідрували в реакторі H-Cube (1 мл/хв., 30 мм, картридж Pd/C 5 %, режим повного гідрування, кімнатна температура, 2 цикли). Реакційну суміш концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-(3-амінофеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іамін (250 мг, вихід 91 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад A72

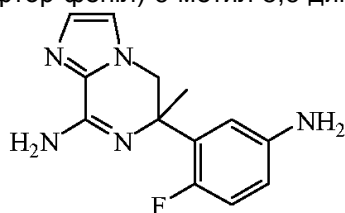
Отримання (R)-6-[5-(бензгідриліденаміно)-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Толуол (10 мл) додавали до суміші (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,60 г, 1,86 ммоль), трис(добензиліденацетон)палладію(0) (0,17 г, 0,19 ммоль), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтила (0,35 г, 0,56 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,32 г, 3,3 ммоль) у запаяній трубці при кімнатній температурі і в атмосфері азоту. Суміш продували азотом протягом декількох хвилин і додавали бензофенонімін (0,62 мл, 3,71 ммоль), і суміш перемішували при 100 °C протягом 2 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 M розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 2,5/96,5). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-6-[5-(бензгідриліденаміно)-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іамін (0,55 г, вихід 70 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад A73

Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фтор-феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна

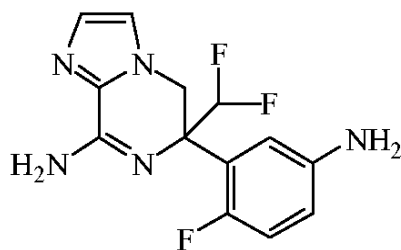


37 %-у соляну кислоту в H<sub>2</sub>O (0,11 мл) додавали до розчину (R)-6-[5-(бензгідриліденаміно)-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,31 г, 0,73 ммоль) в ізопропанолі (8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали у вакуумі. До залишку додавали діетиловий ефір і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Осад фільтрували, промивали діетиловим ефіром і сушили у вакуумі. Залишок ресуспендували в DCM і промивали NaHCO<sub>3</sub> (насич.). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іамін (0,11 г, вихід 58 %), який використовували в наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення.

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методів синтезу, аналогічних описаним у прикладах A72-A73.

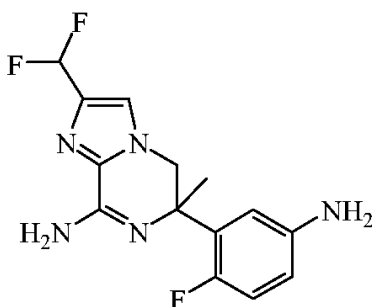
Приклад A74

Отримання рац-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



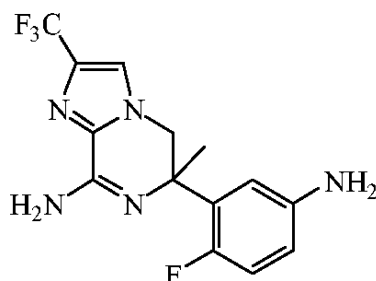
3 рац-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-(дифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.  
Приклад A75

Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.  
Приклад A76

Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



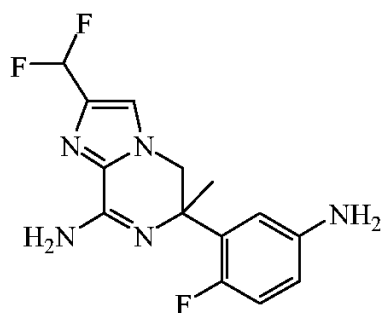
Диметилсульфоксид (69,5 мл) додавали до суміші (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна (1,9 г, 4,86 ммоль), азиду натрію (0,79 г, 12,1 ммоль), йодиду міді(І) (1,16 г, 6,1 ммоль) і Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,03 г, 9,7 ммоль). Суміш дегазовували азотом протягом декількох хвилин, а потім додавали N,N'-диметилетилендіамін (0,91 мл, 8,5 ммоль) і суміш перемішували при 110 °С протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли DCM і промивали NH<sub>4</sub>OH (32 %). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-2-(трифторметил)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-амін (0,72 г, вихід 45 %).

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A76.

Приклад A77

Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна

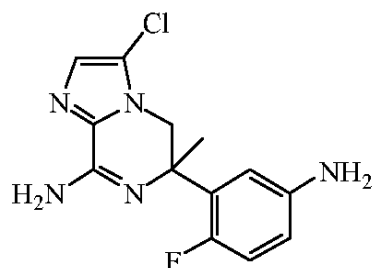




3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

Приклад A78

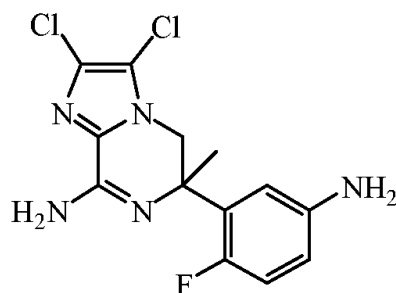
5 Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-3-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

Приклад A79

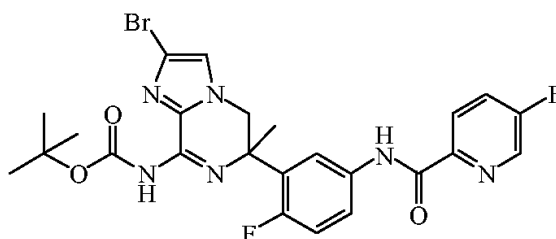
10 Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

Приклад A80

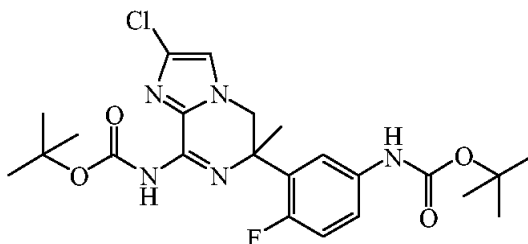
15 Отримання (R)-трет-бутил [2-бром-6-(2-фтор-5-[(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



Ді-трет-бутилдікарбонат (0,060 г, 0,27 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-N-{3-[8-аміно-2-бром-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксаміда (0,07 г, 0,15 ммоль) у насич. NaHCO<sub>3</sub> (1 мл) і THF (2 мл) при 0 °С. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Органічний шар відокремлювали і екстрагували EtOAc, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [2-бром-6-(2-фтор-5-[(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (0,085 г, вихід 100 %), який використовували в наступній стадії без якого-небудь додаткового очищення.

Приклад A81

Отримання (R)-трет-бутил (3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл)карбамата

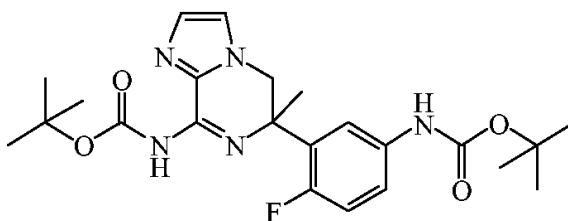


Ди-трет-бутилдикарбонат (2,89 г, 13,28 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна (1,3 г, 4,43 ммоль) і DIPEA (1,91 мл, 11,06 ммоль) у DCM (77,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 24 годин. Органічний шар розбавляли DCM і промивали насич. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, EtOAc в DCM від 0/100 до 30/70). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил (3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл)карбамат (1,5 г, вихід 69 %).

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A81.

Приклад A82

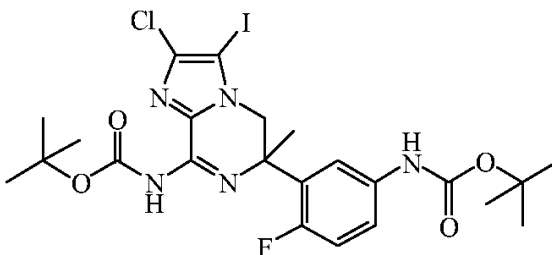
Отримання (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

Приклад A83

Отримання (R)-трет-бутил (3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-3-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл)карбамата

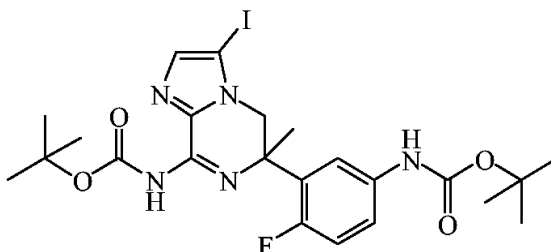


N-бутиллітій (2,7 М у гептані, 11,92 мл, 32,2 ммоль) по краплях додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил 3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл}-4-фторфеніл)карбамата (1,2 г, 2,43 ммоль) у THF (12 мл) при -78 °С у атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 15 хвилин. Потім додавали розчин йоду (11,1 г, 43,73 ммоль) у THF (20 мл) при -78 °С. Суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин. Потім суміш залишали нагріватись до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали послідовно водою і Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 5/95). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил 3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-3-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл}-4-фторфеніл)карбамат (1,46 г, вихід 97 %).

Наступне проміжне сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A83.

#### Приклад A84

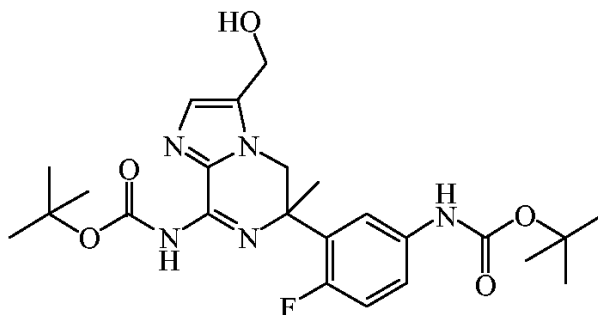
Отримання (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата.

#### Приклад A85

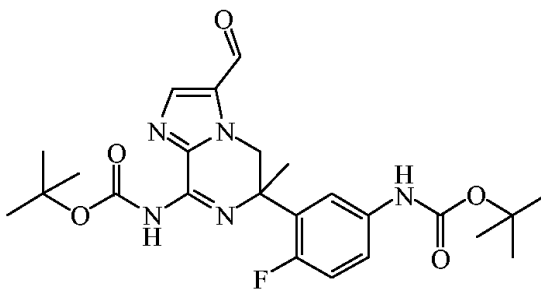
Отримання (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-(гідроксиметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



N-бутиллітій (2,7 М у гептані, 25 мл, 67,5 ммоль) додавали по краплях до розчину (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (3,1 г, 6,75 ммоль) у THF (110 мл) при -78 °С в атмосфері азоту. Суміш перемішували при -78 °С протягом 10 хвилин. Потім додавали параформальдегід (6 г) при -78 °С. Потім суміш залишали нагріватись до кімнатної температури, розбавляли EtOAc і промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 5/95). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-(гідроксиметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (1,83 г, вихід 55 %).

#### Приклад A86

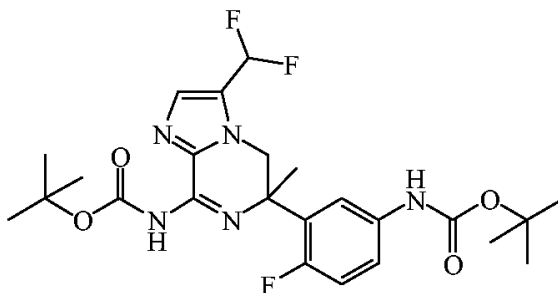
Отримання (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-форміл-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



Діоксид марганцю (3,75 г, 43,1 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-(гідроксиметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (1,63 г, 3,33 ммоль) у DCM (12 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш фільтрували через діатоміт, і фільтрат упарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-форміл-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (1,42 г, вихід 87 %), який використовували в наступній стадії без додаткового очищення.

Приклад A87

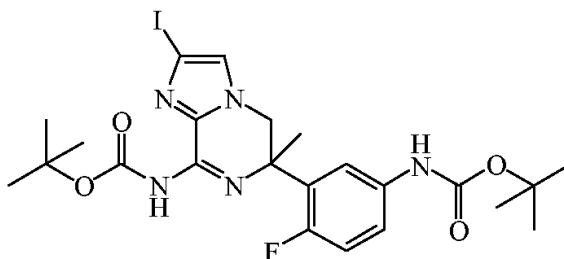
Отримання (R)-трет-бутил {3-[8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата



DAST (0,78 мл, 6,41 ммоль) по краплях додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-3-форміл-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (1,42 г, 2,91 ммоль) у DCM (15 мл) при 0 °C. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 годин. Суміш випарювали у вакуумі. Залишок переводили в DCM і підлучували насич. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 1/99). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил {3-[8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамат (0,44 г, вихід 29 %).

Приклад A88

Отримання (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата

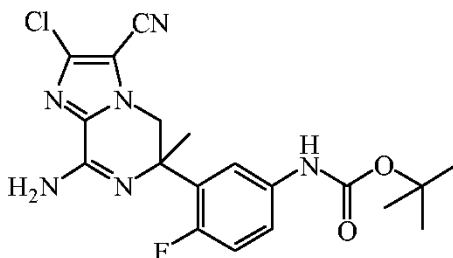


Ди-трет-бутилдикарбонат (2,27 г, 10,38 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна (2 г, 5,19 ммоль) у DCM (50 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 2/98). Цільові фракції збирали і

випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (1 г, вихід 33 %).

Приклад A89

Отримання (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата

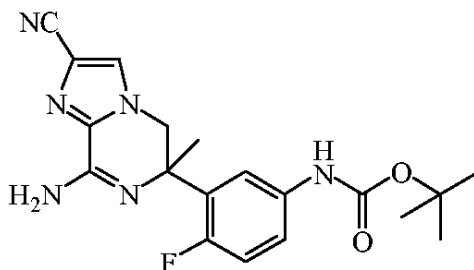


Трис(дибензиліденацетон)палладій (0) (38,4 мг, 0,042 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-трет-бутил (3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-3-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл}-4-фторфеніл) карбамата (1,3 г, 2,1 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (46,5 мг, 0,084 ммоль), цинку (16,5 мг, 0,25 ммоль) і ціаніду цинку (0,492 г, 4,19 ммоль) у DMA (12 мл). Суміш перемішували при 150 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш фільтрували через діатоміт, і залишок розбавляли DCM і промивали NH<sub>4</sub>OH. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамат (0,56 г, вихід 64 %).

Наступну проміжну сполуку отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A89.

Приклад A90

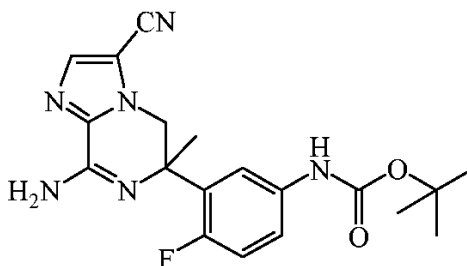
Отримання (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-2-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо-[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-{5-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-фторфеніл}-2-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата.

Приклад A91

Отримання (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо-[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата

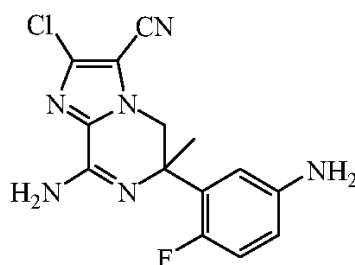


Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,24 г, 0,2 ммоль) додавали до перемішуваного розчину (R)-трет-бутил (3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-йод-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-

а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл)карбамата (1,2 г, 2,05 ммоль) і ціаніду цинку (1,93 г, 16,4 ммоль) у DMF (6 мл). Суміш перемішували при 160 °С протягом 10 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш фільтрували через діатоміт, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамат (0,4 г, вихід 51 %).

Приклад A92

Отримання (R)-8-аміно-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбонітрила

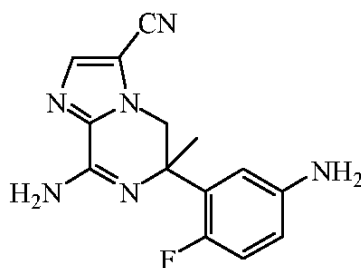


Трифтороцтову кислоту (5 мл, 65,34 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата (0,56 г, 1,34 ммоль) у DCM (20 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в DCM і промивали насич. NaHCO<sub>3</sub>. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-8-аміно-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбонітрил (0,21 г, вихід 49 %).

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A92.

Приклад A93

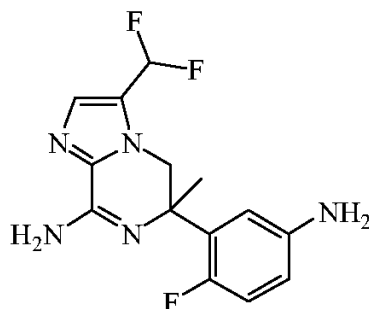
Отримання (R)-8-аміно-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбонітрила



3 (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата.

Приклад A94

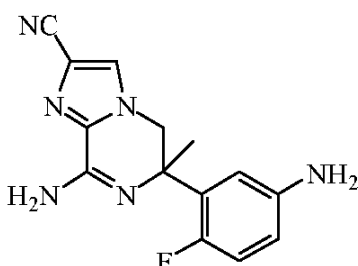
Отримання (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна



3 (R)-трет-бутил {3-[8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата.

Приклад A95

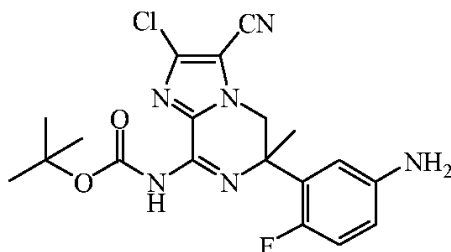
5 Отримання (R)-8-аміно-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-2-карбонітрила



3 (R)-трет-бутил {3-[8-аміно-2-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}карбамата.

10 Приклад A96

Отримання (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата

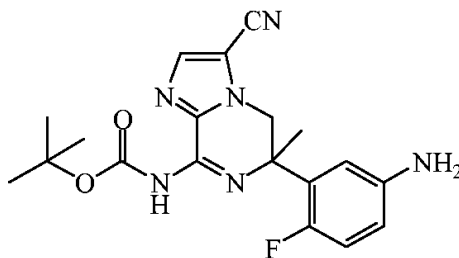


15 Ди-трет-бутилдікарбонат (0,14 г, 0,65 ммоль) додавали до перемішуваного розчину (R)-8-аміно-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбонітрила (0,21 г, 0,66 ммоль) у DCM (11,5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли насич.  $\text{NaHCO}_3$  і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (0,25 г, вихід 91 %).

20 Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A96.

25 Приклад A97

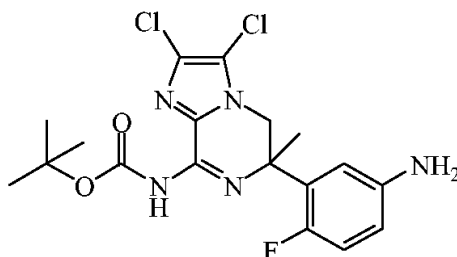
Отримання (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-8-аміно-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-3-карбонітрила.

Приклад A98

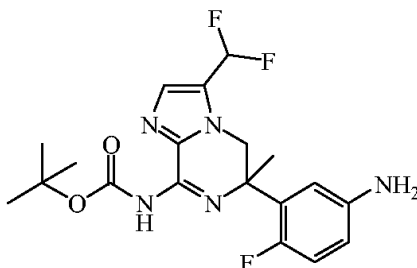
5 Отримання (R)-трет-бутил (3-{8-[(трет-бутоксикарбоніл)аміно]-2-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл}-4-фторфеніл)карбамата



3 (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

Приклад A99

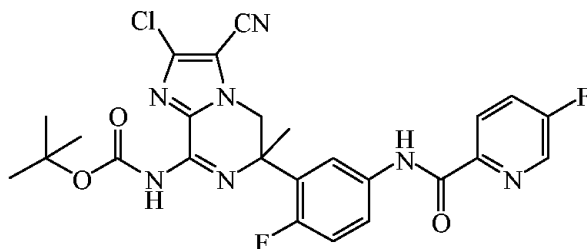
10 Отримання (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-аміна.

15 Приклад A100

Отримання (R)-трет-бутил [2-хлор-3-ціано-6-(2-фтор-5-[(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



20 5-фтор-2-піридинкарбонову кислоту (15 мг, 0,11 ммоль) додавали до розчину хлориду 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (31,7 мг, 0,11 ммоль) у MeOH (0,95 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (40 мг, 0,095 ммоль) у MeOH (0,95 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 24 годин. Розчинник випарювали у

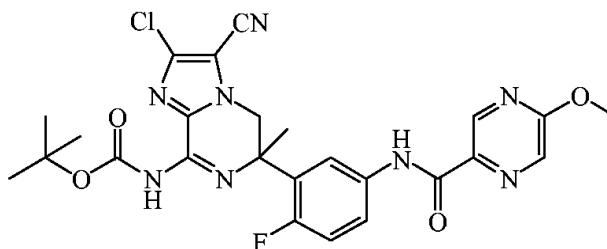


вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонковою флеш-хроматографії (на силікагелі; 7н NH<sub>3</sub> в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали, і розчинники випарювали у вакуумі, отримуючи (R)-трет-бутил [2-хлор-3-ціано-6-(2-фтор-5-[[5-фторпіридин-2-іл]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (40 мг, вихід 77 %).

Наступні проміжні сполуки отримували відповідно до методу синтезу, аналогічного описаному в прикладі A100.

Приклад A101

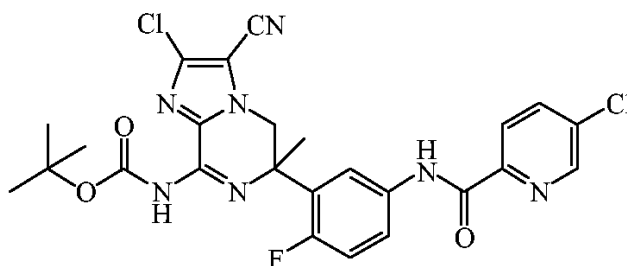
Отримання (R)-трет-бутил [2-хлор-3-ціано-6-(2-фтор-5-[[5-метоксипіразин-2-іл]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти.

Приклад A102

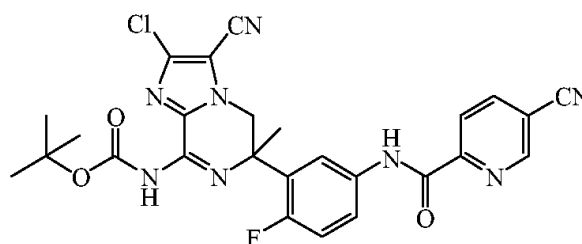
Отримання (R)-трет-бутил [2-хлор-6-(5-[[5-хлорпіридин-2-іл]карбоніл]аміно)-2-фторфеніл]-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A103

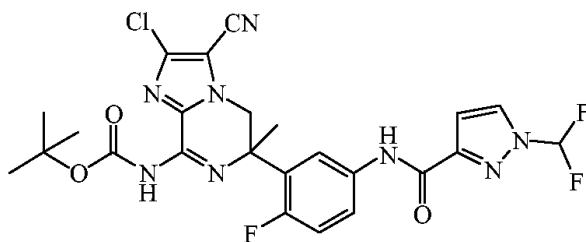
Отримання (R)-трет-бутил [2-хлор-3-ціано-6-(5-[[5-ціанопіридин-2-іл]карбоніл]аміно)-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A104

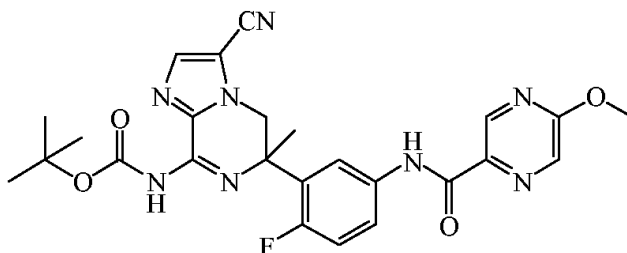
Отримання (R)-трет-бутил {2-хлор-3-ціано-6-[5-[[1-(дифторметил)-1H-піразол-3-іл]карбоніл]аміно]-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 1-дифторметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

Приклад A105

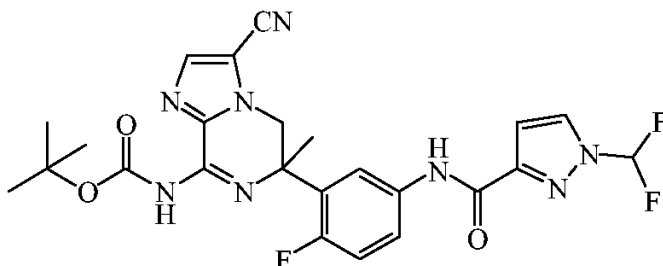
5 Отримання (R)-трет-бутил [3-ціано-6-(2-фтор-5-{{(5-метоксипіразин-2-іл)карбоніл}аміно}феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти.

Приклад A106

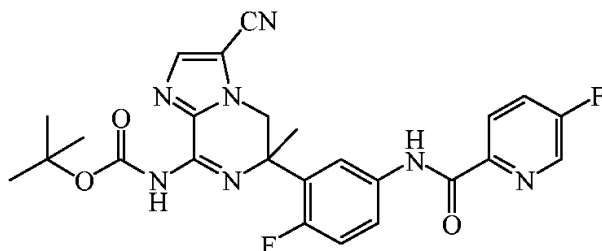
10 Отримання (R)-трет-бутил {3-ціано-6-[5-{{(1-(дифторметил)-1H-піразол-3-іл)карбоніл}аміно)-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 1-дифторметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

Приклад A107

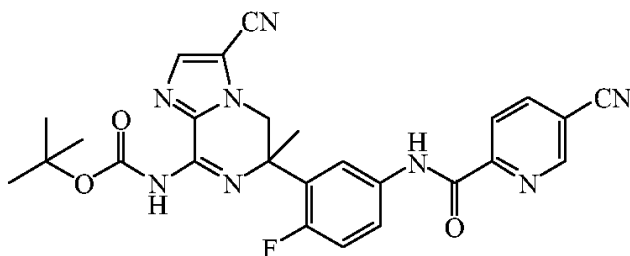
15 Отримання (R)-трет-бутил [3-ціано-6-(2-фтор-5-{{(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл}аміно}феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-фтор-2-піридинкарбонової кислоти.

Приклад A108

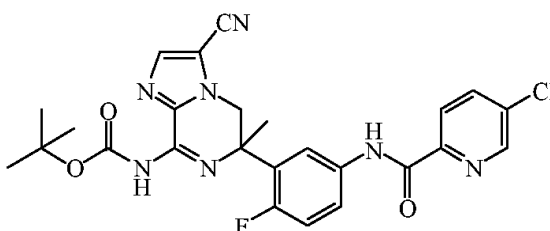
20 Отримання (R)-трет-бутил [3-ціано-6-(5-{{(5-ціанопіридин-2-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A109

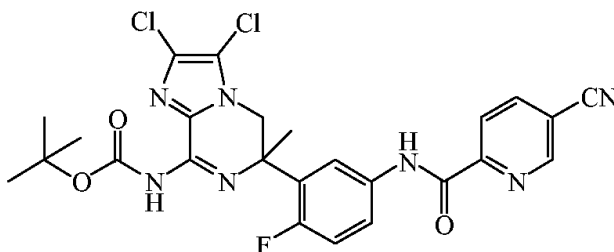
5 Отримання (R)-трет-бутил [6-(5-{{(5-хлорпіридин-2-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-ціано-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A110

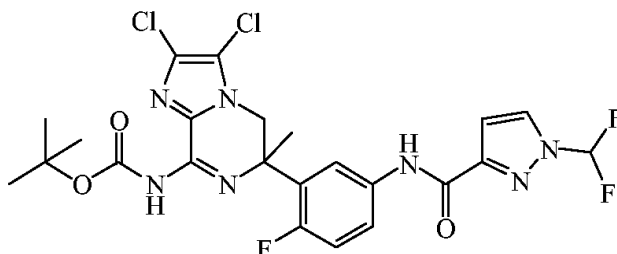
10 Отримання (R)-трет-бутил [2,3-дихлор-6-(5-{{(5-ціанопіридин-2-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A111

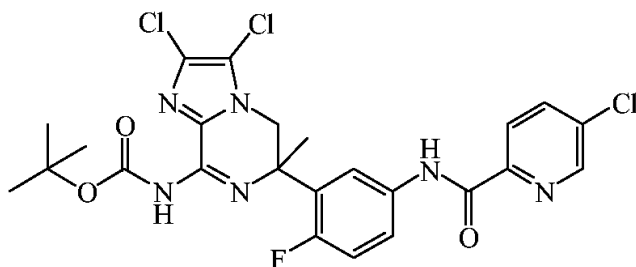
15 Отримання (R)-трет-бутил {2,3-дихлор-6-[5-{{(1-(дифторметил)-1H-піразол-3-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



20 3 ((R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 1-дифторметил-1H-піразол-3-карбонової кислоти.

Приклад A112

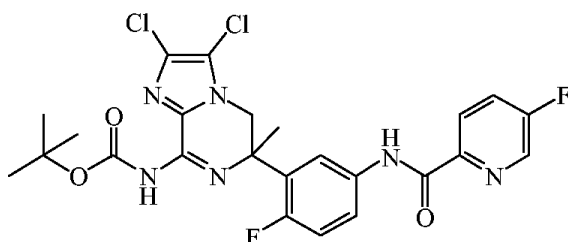
Отримання (R)-трет-бутил [2,3-дихлор-6-(5-{{(5-хлорпіридин-2-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідрімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-  
а]піразин-8-іл]карбамата і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A113

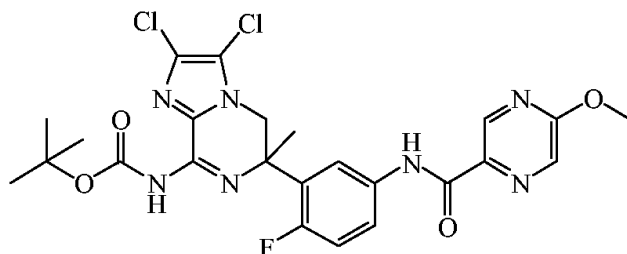
5 Отримання (R)-трет-бутил [2,3-дихлор-6-(2-фтор-5-{{(5-фторпіридин-2-  
іл)карбоніл}аміно}феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-  
а]піразин-8-іл]карбамата і 5-фтор-2-піридинкарбонової кислоти.

Приклад A114

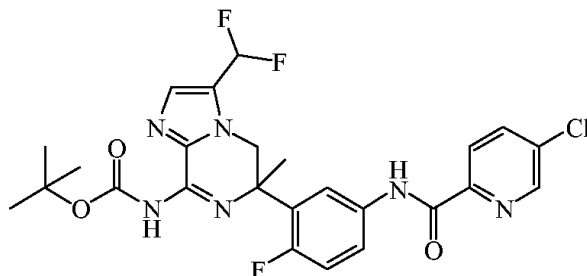
10 Отримання (R)-трет-бутил [2,3-дихлор-6-(2-фтор-5-{{(5-метоксипіразин-2-  
іл)карбоніл}аміно}феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2,3-дихлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-  
а]піразин-8-іл]карбамата і 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти.

Приклад A115

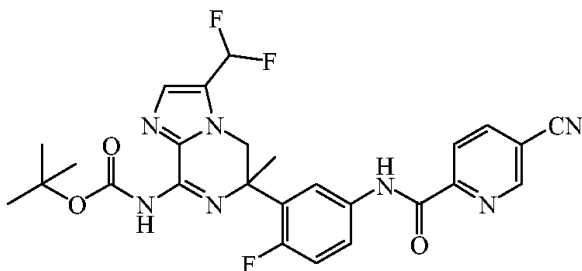
15 Отримання (R)-трет-бутил [6-(5-{{(5-хлорпіридин-2-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл)-3-  
(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



20 3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-  
а]піразин-8-іл]карбамата і 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A116

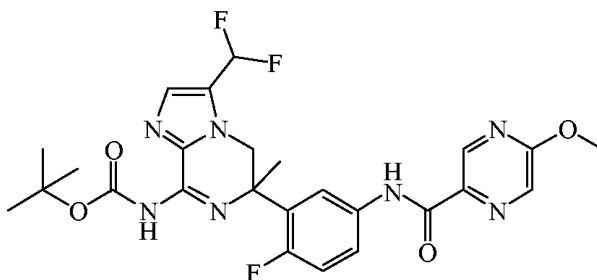
Отримання (R)-трет-бутил [6-(5-{{(5-ціанопіридин-2-іл)карбоніл}аміно}-2-фторфеніл)-3-  
(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти.

Приклад A117

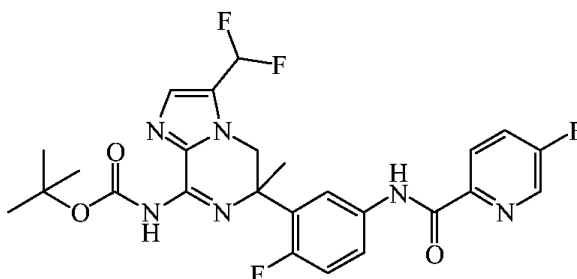
5 Отримання (R)-трет-бутил [3-(дифторметил)-6-(2-фтор-5-{{(5-метоксипіразин-2-іл)карбоніл}аміно}феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти.

Приклад A118

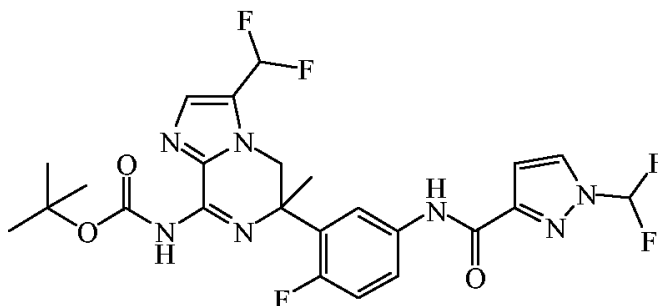
10 Отримання (R)-трет-бутил [3-(дифторметил)-6-(2-фтор-5-{{(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл}аміно}феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата



3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 5-фтор-2-піридинкарбонової кислоти.

Приклад A119

15 Отримання (R)-трет-бутил {3-(дифторметил)-6-[5-{{[1-(дифторметил)-1H-піразол-3-іл]карбоніл}аміно}-2-фторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата

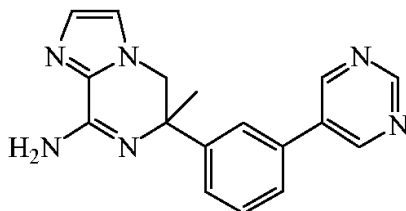


3 (R)-трет-бутил [6-(5-аміно-2-фторфеніл)-3-(дифторметил)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата і 1-дифторметил-1Н-піразол-3-карбонової кислоти.

В. Отримання кінцевих сполук

Приклад В1

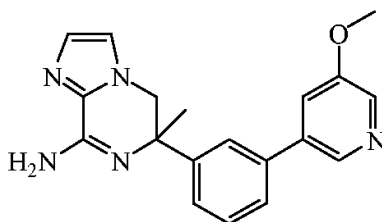
5 Отримання рац-6-метил-6-(3-піримідин-5-ілфеніл)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,027 г, 0,023 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,14 г, 0,46 ммоль), піримідин-5-боронової кислоти (0,17 г, 1,38 ммоль) і карбонату калію (0,19 г, 1,38 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і етанолі (0,4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 150 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-метил-6-(3-піримідин-5-ілфеніл)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,078 г, вихід 56 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В2

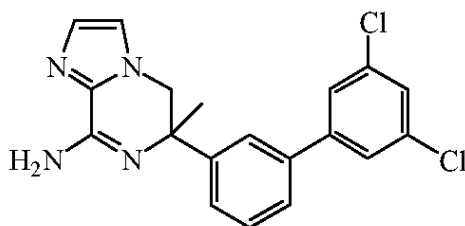
20 Отримання рац-6-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,027 г, 0,023 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,14 г, 0,46 ммоль), 5-метокси-3-піридинілборонової кислоти (0,21 г, 1,38 ммоль) і карбонату калію (0,19 г, 1,38 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і етанолі (0,4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 150 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинники випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,080 г, вихід 52 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В3

35 Отримання рац-6-(3',5'-дихлорбифеніл-3-іл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна

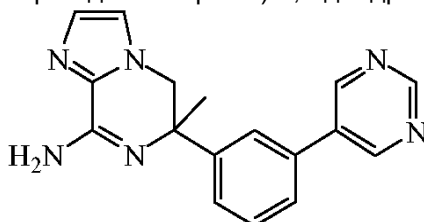


Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,029 г, 0,025 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,15 г, 0,5 ммоль), 3,5-дихлорфенілборонової кислоти (0,11 г, 0,6 ммоль) і карбонату калію (0,21 г, 1,5 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і етанолі (0,4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту.

Суміш перемішували при 60 °С протягом 18 годин. Потім суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97, а потім EtOAc MeOH від 0/100 до 10/90). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи рац-6-3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,114 г, вихід 61 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад В4

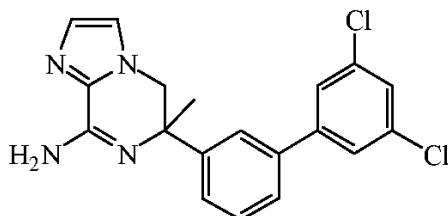
Отримання (R)-6-метил-6-(3-піримідин-5-ілфеніл)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,038 г, 0,033 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,20 г, 0,66 ммоль), піримідин-5-боронової кислоти (0,24 г, 1,97 ммоль) і карбонату калію (0,27 г, 1,97 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і етанолі (0,4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 150 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-6-метил-6-(3-піримідин-5-ілфеніл)-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,112 г, вихід 56 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад В5

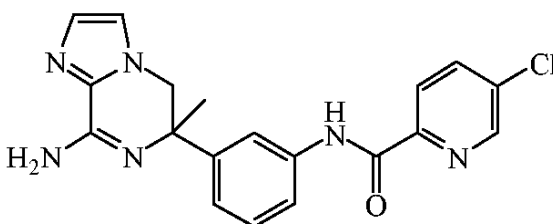
Отримання (R)-6-(3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,028 г, 0,025 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-6-(3-бромфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,15 г, 0,5 ммоль), 3,5-дихлорфенілборонової кислоти (0,11 г, 0,6 ммоль) і карбонату калію (0,20 г, 1,5 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і етанолі (0,4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 60 °С протягом 18 год. Суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97, а потім EtOAc/MeOH від 0/100 до 10/90). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-6-(3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,92 г, вихід 50 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад В6

Отримання рац-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл) феніл]аміда 5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти

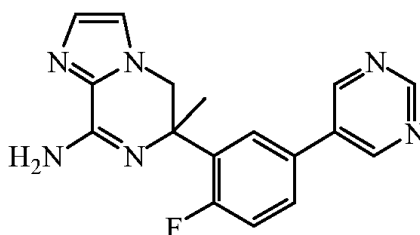


5-хлор-2-піридинкарбонову кислоту (108 мг, 0,68 ммоль) додавали до розчину хлориду 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (206 мг, 0,75 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин рац-6-(3-амінофеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (150 мг, 0,62 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Суміш обробляли насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7н NH<sub>3</sub> в MeOH у DCM від 0/100 до 2/98). Цільові фракції збирали, і розчинник випарювали у вакуумі, отримуючи рац-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)феніл]амід 5-хлорпіридин-2-карбонової

кислоти (0,145 г, вихід 61 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В7

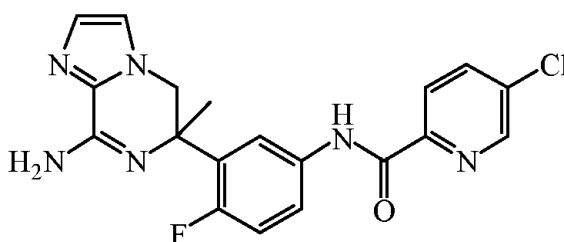
Отримання (R)-6-(2-фтор-5-піримідин-5-іл-феніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,009 г, 0,0077 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-6-(5-бром-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,05 г, 0,15 ммоль), піримідин-5-боронової кислоти (0,06 г, 0,46 ммоль) і карбонату калію (0,06 г, 0,46 ммоль) в 1,4-діоксані (2 мл) і етанолі (0,2 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 150 °C протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували і висушували у вакуумі, отримуючи (R)-6-(2-фтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,015 г, вихід 30 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В8

Отримання (R)-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-4-фторфеніл]аміда 5-хлорпіридин-2-карбонової



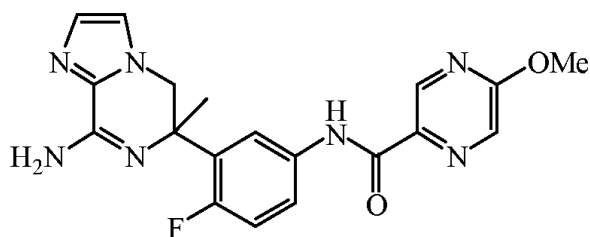
5-хлор-2-піридинкарбонову кислоту (0,07 мг, 0,45 ммоль) додавали до розчину хлориду 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (134 мг, 0,49 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (105 мг, 0,4 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 3 годин. Суміш обробляли насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонковою флеш-хроматографії (на силікагелі; 7н NH<sub>3</sub> в MeOH у DCM від 0/100 до 2/98). Цільові фракції збирали, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили у вакуумі, отримуючи (R)-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-4-фторфеніл]амід 5-хлорпіридин-2-карбонової

кислоти (0,068 г, вихід 42 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В9



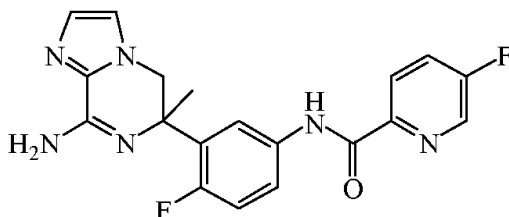
Отримання (R)-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-4-фторфеніл]аміда 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти



- 5-метоксипіразин-2-карбонову кислоту (0,105 мг, 0,68 ммоль) додавали до розчину хлориду 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (205 мг, 0,74 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (105 мг, 0,4 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш обробляли насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонковою флеш-хроматографії (на силікагелі; 7н NH<sub>3</sub> в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали, і розчинники випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в DIPE, фільтрували і сушили у вакуумі, отримуючи (R)-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-4-фторфеніл]амід 5-метоксипіразин-2-карбонової кислоти (0,100 г, вихід 41 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

#### Приклад В10

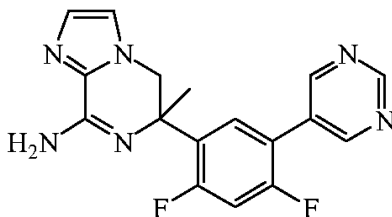
Отримання (R)-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-4-фторфеніл]аміда 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти



- 5-фтор-2-піридинкарбонову кислоту (0,10 мг, 0,68 ммоль) додавали до розчину хлориду 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (205 мг, 0,74 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до 0 °C і додавали розчин (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (160 мг, 0,62 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш нагрівали до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш обробляли насич. Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> і водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою колонковою флеш-хроматографії (на силікагелі; 7н NH<sub>3</sub> в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили у вакуумі, отримуючи (R)-[3-(8-аміно-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл)-4-фторфеніл]амід 5-фторпіридин-2-карбонової кислоти (0,088 г, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини.

#### Приклад В11

Отримання (R)-6-(2,4-дифтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна

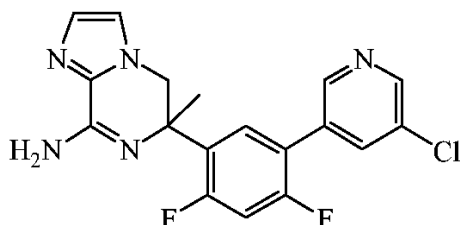


- Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,051 г, 0,044 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-6-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,30 г, 0,88 ммоль), піримідин-5-боронової кислоти (0,33 г, 2,64 ммоль) і карбонату калію (0,365 г, 2,64 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл) і етанолі (0,4 мл) при кімнатній температурі в атмосфері

азоту. Суміш перемішували при 150 °С протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97, а потім MeOH в EtOAc, 20/80). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі. Продукт розтирали з діетиловим ефіром, фільтрували і сушили у вакуумі, отримуючи (R)-6-(2,4-дифтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,110 г, вихід 37 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад B12

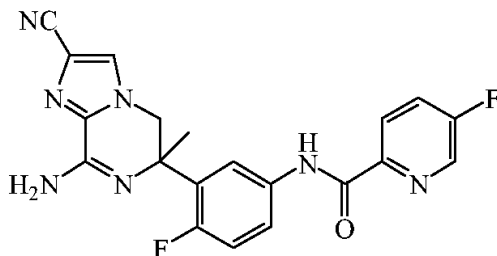
Отримання (R)-6-[5-(5-хлорпіридин-3-іл)-2,4-дифторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,034 г, 0,029 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-6-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (0,20 г, 0,59 ммоль), 5-хлорпіридин-3-боронової кислоти (0,138 г, 0,88 ммоль) і карбонату калію (0,243 г, 1,76 ммоль) в 1,4-діоксані (6 мл) і етанолі (0,6 мл) при кімнатній температурі в атмосфері азоту. Суміш перемішували при 80 °С протягом 24 год. Потім суміш розбавляли водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинники випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі. Продукт розтирали з DIPE, фільтрували і сушили у вакуумі, отримуючи (R)-6-[5-(5-хлорпіридин-3-іл)-2,4-дифторфеніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламін (0,125 г, вихід 57 %) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад B13

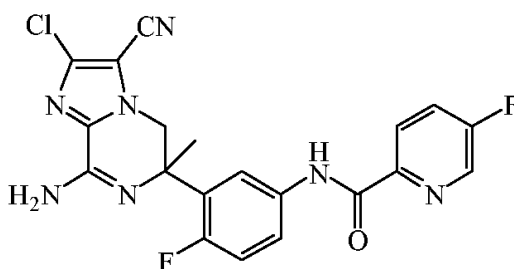
Отримання (R)-N-{3-[8-аміно-2-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксаміда



Тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (17 мг, 0,015 ммоль) додавали до перемішуваної суспензії (R)-трет-бутил [2-бром-6-(2-фтор-5-[(5-фторпіридин-2-іл)карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (0,085 г, 0,15 ммоль) і ціаніду цинку (0,020 г, 0,17 ммоль) у DMF (1,52 мл). Суміш перемішували при 110 °С протягом 16 годин. Суміш переносили в EtOAc і промивали водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок обробляли ціанідом натрію (0,015 г, 0,3 ммоль), йодидом калію (0,025 г, 0,15 ммоль), йодидом міді (0,036 г, 0,19 ммоль) і N,N'-диметилетилендіаміном (0,029 мл, 0,26 ммоль) у толуолі (2 мл). Реакційну суміш перемішували при 110 °С протягом 5 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, залишок розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO<sub>4</sub>), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі, 7 М розчин аміаку в MeOH у DCM від 0/100 до 10/90). Цільові фракції збирали і концентрували у вакуумі, отримуючи (R)-N-{3-[8-аміно-2-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксамід (7 мг, вихід 11 %) у вигляді масла.

Приклад B14

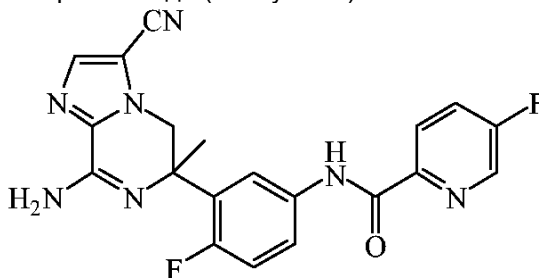
Отримання (R)-N-{3-[8-аміно-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксаміда (сполуки 59)



Трифтороцтову кислоту (2,5 мл, 32,67 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил [2-хлор-3-ціано-6-(2-фтор-5-[[5-фторпіридин-2-іл]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (0,040 г, 0,074 ммоль) у DCM (5 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в DCM і промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в суміші гептан/DIPE (1:1), отримуючи (R)-N-{3-[8-аміно-2-хлор-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксамід (26 мг, вихід 80 %).

Приклад B15

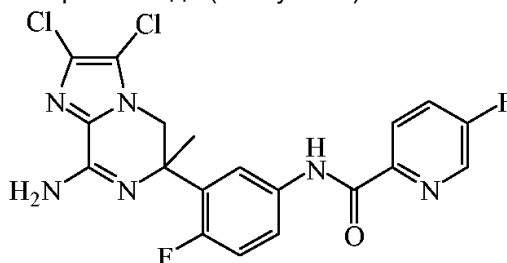
Отримання (R)-N-{3-[8-аміно-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксаміда (сполука 66)



Трифтороцтову кислоту (1 мл, 13,06 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил [3-ціано-6-(2-фтор-5-[[5-фторпіридин-2-іл]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (0,056 г, 0,11 ммоль) у DCM (2 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в DCM і промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в суміші гептан/DIPE (1:1), отримуючи (R)-N-{3-[8-аміно-3-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксамід (35 мг, вихід 78 %).

Приклад B16

Отримання (R)-N-{3-[8-аміно-2-хлор-3-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксаміда (сполука 72)

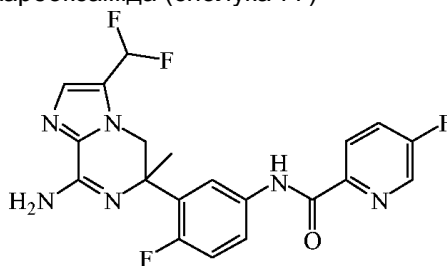


Трифтороцтову кислоту (0,34 мл, 5,01 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил [2-хлор-3-хлор-6-(2-фтор-5-[[5-фторпіридин-2-іл]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (0,044 г, 0,080 ммоль) у DCM (0,77 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в DCM і промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в суміші

гептан/DIPE (1:1), отримуючи (R)-N-{3-[8-аміно-2-хлор-3-хлор-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксамід (14 мг, вихід 39 %).

Приклад В17

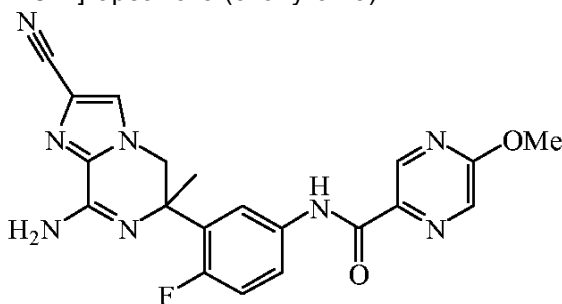
Отримання (R)-N-{3-[8-аміно-3-дифторметил-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксаміда (сполука 77)



Трифтороцтову кислоту (0,48 мл, 6,25 ммоль) додавали до перемішаного розчину (R)-трет-бутил [3-дифторметил-6-(2-фтор-5-[[5-фторпіридин-2-іл]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (0,053 г, 0,09 ммоль) у DCM (0,96 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали у вакуумі, і залишок розчиняли в DCM і промивали насич.  $\text{NaHCO}_3$ . Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в суміші гептан/DIPE (1:1), отримуючи (R)-N-{3-[8-аміно-3-дифторметил-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-6-іл]-4-фторфеніл}-5-фторпіридин-2-карбоксамід (36 мг, вихід 84 %).

Приклад В18

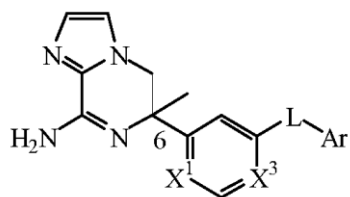
Отримання (R)-[2-ціано-6-(2-фтор-5-[[5-метоксипіразин]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамата (сполука 79)



5-метоксипіразин-2-карбонову кислоту (0,044 мг, 0,28 ммоль) додавали до розчину хлориду 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфолінію (86 мг, 0,31 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 хвилин. Суміш охолоджували до  $0^\circ\text{C}$  і додавали розчин (R)-6-(5-аміно-2-фторфеніл)-2-ціано-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іламіна (80 мг, 0,28 ммоль) у MeOH (3 мл). Суміші давали можливість нагрітися до кімнатної температури і перемішували протягом 18 годин. Суміш обробляли насич.  $\text{NaHCO}_3$  і водою і екстрагували DCM. Органічний шар відокремлювали, сушили ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), фільтрували, і розчинник випарювали у вакуумі. Неочищений продукт очищали колонковою флеш-хроматографією (на силікагелі; 7н  $\text{NH}_3$  в MeOH у DCM від 0/100 до 3/97). Цільові фракції збирали, і розчинники випарювали у вакуумі. Залишок розтирали в DIPE, фільтрували і висушували у вакуумі, отримуючи (R)-[2-ціано-6-(2-фтор-5-[[5-метоксипіразин]карбоніл]аміно)феніл]-6-метил-5,6-дигідроімідазо[1,2-а]піразин-8-іл]карбамат (0,013 г, вихід 11 %) у вигляді жовтої твердої речовини.

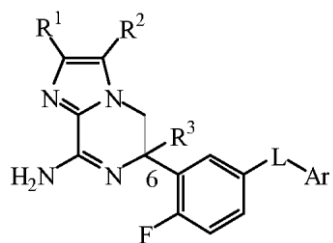
Сполуки 1-80 у таблицях 1-2 є списком сполук, які були отримані аналогічно вищезгаданим прикладам. Якщо не вказана сіль, то сполуку було отримано у вигляді вільної основи. "Пр. №" відноситься до номера прикладу, за яким було синтезовано сполуку. "Сп. №" означає номер сполуки.

Таблица 1

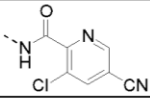
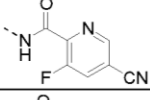
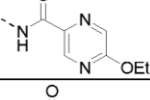
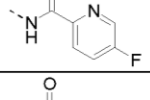
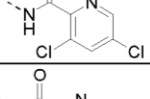
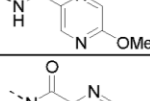
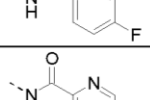
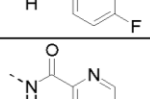
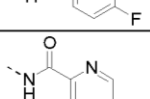
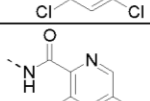
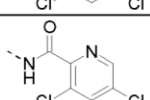
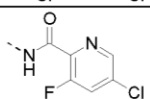
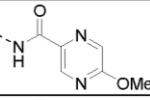
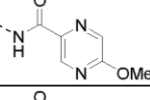
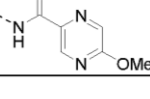



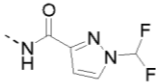
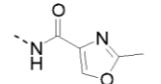
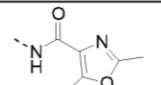
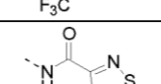
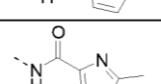
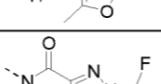
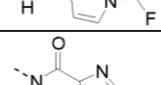
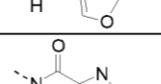
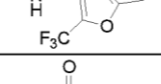
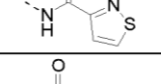
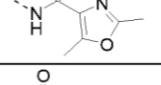
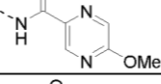
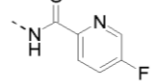
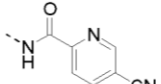
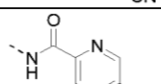
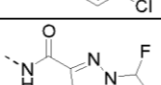
Сп. №	Пр. №	X <sup>1</sup>	X <sup>3</sup>	---L-Ar	Стереохімія C <sub>6</sub>
1	B1	CH	CH		RS
2	B2	CH	CH		RS
3	B3	CH	CH		RS
4	B4	CH	CH		R
5	B5	CH	CH		R
6	B6	CH	CH		RS
7	B7	CF	CH		*R
8	B8	CF	CH		*R
9	B9	CF	CH		*R
10	B10	CF	CH		*R
11	B11	CF	CF		*R
12	B12	CF	CF		*R
13	B8	CH	CH		R
14	B9	CH	CH		R
15	B8	CH	CH		R
16	B8	CH	CH		R

Таблиця 2

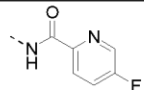
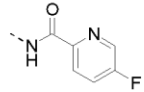
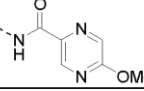
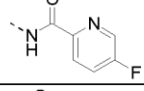
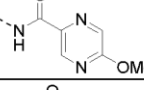
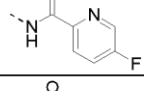
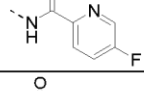
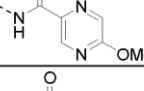
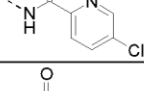
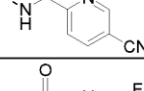
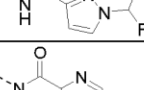
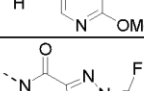
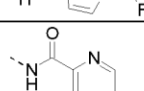
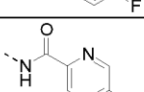
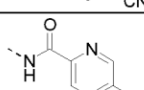



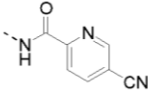
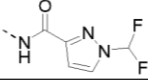
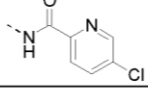
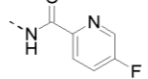
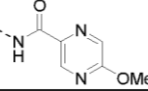
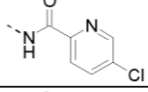
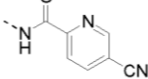
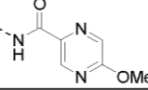
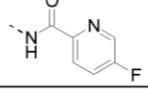
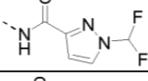
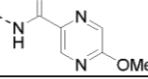
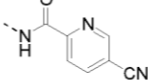
Сп. №	Пр. №	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	---L-Ar	Сtereохімія C <sub>6</sub>
17	B9	H	H	Me		R
18	B9	H	H	Me		R
19	B9	H	H	Me		R
20	B9	H	H	Me		R

21	B9	H	H	Me		R
22	B8	H	H	Me		R
23	B9	H	H	Me		R
24	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
25	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
26	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
27	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		RS
28	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		*R
29	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		*S
30	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		RS
31	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		*R
32	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		*S
33	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		RS
34	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		RS
35	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		*R
36	B6	H	H	CHF <sub>2</sub>		*S

37	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
38	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
39	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
40	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
41	B8	CF <sub>3</sub>	H	Me		R
42	B9	H	H	Me		R
43	B9	H	H	Me		R
44	B9	H	H	Me		R
45	B9	H	H	Me		R
46	B9	H	H	Me		R
47	B9	CHF <sub>2</sub>	H	Me		R
48	B9	CHF <sub>2</sub>	H	Me		R
49	B9	CHF <sub>2</sub>	H	Me		R
50	B9	CHF <sub>2</sub>	H	Me		R
51	B9	CHF <sub>2</sub>	H	Me		R
52	B9	Cl	H	Me		R



53	B9	Cl	H	Me		R
54	B9	Br	H	Me		R
55	B9	Br	H	Me		R
56	B13	CN	H	Me		R
57	B8	H	Cl	Me		R
58	B8	H	Cl	Me		R
59	B14	Cl	CN	Me		R
60	B14	Cl	CN	Me		R
61	B14	Cl	CN	Me		R
62	B14	Cl	CN	Me		R
63	B14	Cl	CN	Me		R
64	B15	H	CN	Me		R
65	B15	H	CN	Me		R
66	B15	H	CN	Me		R
67	B15	H	CN	Me		R
68	B15	H	CN	Me		R

69	B16	Cl	Cl	Me		R
70	B16	Cl	Cl	Me		R
71	B16	Cl	Cl	Me		R
72	B16	Cl	Cl	Me		R
73	B16	Cl	Cl	Me		R
74	B17	H	CHF <sub>2</sub>	Me		R
75	B17	H	CHF <sub>2</sub>	Me		R
76	B17	H	CHF <sub>2</sub>	Me		R
77	B17	H	CHF <sub>2</sub>	Me		R
78	B17	H	CHF <sub>2</sub>	Me		R
79	B18	CN	H	Me		R
80	B18	CN	H	Me		R

## С. Аналітична частина

## РХ-МС

Для РХ-МС-характеристики сполук за даним винаходом використовували наступні способи.

## 5 Загальна методика А

Аналіз за допомогою UPLC (ультра-ефективна рідинна хроматографія) проводили з використанням системи Acquity UPLC (Waters), що містить пристрій для автоматизованої роботи із зразками, бінарний насос з дегазатором, пристрій для нагріву 4 колонок, діодноматричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах. Потік з колонки надходив у мас-спектрометр. Детектор МС був обладнаний джерелом іонізації електророзпилюванням. Мас-спектри отримували на SQD-детекторі з одним квадруполем шляхом сканування від 100 до 1000 за 0,01 секунди, використовуючи міжканальну затримку 0,08 секунди. Напруга капілярної голки складала 3,0 кВ. Напруга на соплі складала 25 В для режиму позитивної іонізації і 30 В для режиму негативної іонізації. Як газ-розпилювач використовували азот. Температуру джерела підтримували на рівні 140 °С. Збір даних проводили за допомогою програмного забезпечення MassLynx-Openlynx.

## 15 Спосіб 1

На додаток до загальної методики: обернено-фазову UPLC проводили на колонці BEH-C18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм) від Waters при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і 50 °С без розділення на МС-детектор. Використовували наступні умови градієнта: 95 % А (6,5 мМ ацетату аммонію в Н<sub>2</sub>О/ацетонітрилі 95/5), 5 % В (ацетонітрил), до 40 % А, 60 % В протягом 3,8 хв., 5 % А, 95 % В за 4,6 хвилини, підтримували до 5,0 хвилин. Об'єм зразка, що вводиться, складав 2 мкл.

## Спосіб 2

На додаток до загальної методики: обернено-фазові UPLC проводили на колонці RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 мкм, 2,1 × 50 мм) від Agilent при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і 50 °C без розділення на МС-детектор. Використовували наступні умови градієнта: 95 % А (6,5 мМ ацетату аммонію в Н<sub>2</sub>О/ацетонітрилі 95/5), 5 % В (ацетонітрил), до 40 % А, 60 % В протягом 7,0 хв., 5 % А, 95 % В за 8,6 хвилини, підтримували до 9,0 хвилин. Об'єм зразка, що вводиться, складав 2 мкл.

## Спосіб 3

Використовували такий самий ОФ-градієнт, як і в способі 1, лише з колонкою RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 мкм, 2,1 × 50 мм) від Agilent замість ВЕН-колонки.

## Загальна методика В

Аналіз за допомогою ВЕРХ проводили з використанням системи HP 1100 (Agilent Technologies), що містить бінарний насос з дегазатором, пристрій для автоматичного введення проб, пристрій для нагріву колонки, діодноматричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах. Частина потоку з колонки поступала на мас-спектрометр. МС-детектор (або SQD, або TOF) обладнаний джерелом іонізації електророзпилюванням. Температуру джерела підтримували на рівні 140 °C. Як газ-розпилювач використовували азот. Збір даних проводили за допомогою програмного забезпечення MassLynx-Openlynx.

В1: Мас-спектри отримували на SQD-детекторі з одним квадруполем шляхом сканування від 100 до 1000 за 0,01 секунди, використовуючи міжканальну затримку 0,08 секунди. Напруга капілярної голки складала 3,0 кВ.

В2: Мас-спектри отримували на час-пролітному (TOF) детекторі шляхом сканування від 100 до 750 за 0,5 секунди, використовуючи час накопичення сигналу по масі 0,3 секунди. Напруга капілярної голки складала 2,5 кВ для режиму позитивної іонізації і 2,9 кВ для режиму негативної іонізації. Напруга на соплі складала 20 В, як для позитивних, так і негативних режимів іонізації. Стандартною речовиною, що використовувалась для калібрування фіксованої маси, був лейцин-енкефалін.

## Спосіб 4

На додаток до загальної методики В1: обернено-фазову ВЕРХ проводили на колонці Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Agilent при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і 60 °C без розділення на МС-детектор. Використовували наступні умови градієнта: 95 % А (6,5 мМ ацетату аммонію в Н<sub>2</sub>О/ацетонітрилі 95/5), 5 % В (суміш ацетонітрил/метанол, 1/1), до 100 % В протягом 5,0 хв., підтримували до 5,15 хвилин і врівноважували до початкових умов з 5,30 хвилин до 7,0 хвилин. Об'єм зразка, що вводиться, складав 2 мкл. Напруга на соплі складала 20 В для режиму позитивної іонізації і 30 В для режиму негативної іонізації.

## Спосіб 5

На додаток до загальної методики В1: обернено-фазову ВЕРХ проводили на колонці Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1 × 30 мм) від Agilent при швидкості потоку 1,0 мл/хв. і 60 °C без розділення на МС-детектор. Використовували наступні умови градієнта: 95 % А (6,5 мМ ацетату аммонію в Н<sub>2</sub>О/ацетонітрилі 95/5), 5 % В (суміш ацетонітрил/метанол, 1/1) підтримували 0,2 хв. і доводили до 100 % В протягом 3,0 хв., підтримували до 3,15 хвилин і врівноважували до початкових умов з 3,30 хвилин до 5,0 хвилин. Об'єм зразка, що вводиться, складав 2 мкл. Напруга на соплі складала 20 В і 50 В для режиму позитивної іонізації і 30 В для режиму негативної іонізації.

## Загальна методика С

Аналіз за допомогою РХ проводили з використанням системи Acquity UPLC (Waters), що містить бінарний насос, пристрій для автоматизованої роботи із зразками, пристрій для нагріву колонки (встановлений на 55 °C), діодноматричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах. Частина потоку з колонки поступала на мас-спектрометр. Детектор МС був обладнаний джерелом іонізації електророзпилюванням. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 за 0,18 секунд, використовуючи час накопичення сигналу 0,3 секунд. Напруга капілярної голки складала 3,5 кВ, і температуру джерела підтримували при 140 °C. Напруга на соплі складала 10 В для режиму позитивної іонізації і 20 В для режиму негативної іонізації. Як газ-розпилювач використовували азот. Збір даних проводили за допомогою системи збору даних Water s-Micromass MassLynx-Openlynx.

## Спосіб 6

На додаток до загальної методики С обернено-фазову UPLC (ультра-ефективну рідинну хроматографію) проводили на сполученій етилсилоксановій/силікагелевій гібридній колонці (ВЕН) С18 (1,7 мкм, 2,1 × 50 мм; Waters Acquity) при швидкості потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (10 мМ ацетат аммонію в Н<sub>2</sub>О/ацетонітрилі 95/5; рухома фаза

В: ацетонітрил) для градієнта від 95 % А і 5 % В до 5 % А і 95 % В за 1,3 хвилини і підтримували протягом 0,7 хвилин. Об'єм, що вводився, складав 0,75 мл.

#### Загальна методика D

Аналіз за допомогою РХ проводили з використанням системи (ультра-ефективної рідинної хроматографії) Acquity (Waters), що містить бінарний насос з дегазатором, пристрій для автоматичного введення проб, діодноматричний детектор (DAD) і колонку, вказану у відповідних способах нижче, причому температуру колонки підтримували на 40 °С. Потік з колонки надходив на МС-детектор. МС-детектор обладнаний джерелом іонізації електророзпилюванням. Мас-спектри отримували на детекторі Quattro (потрійний квадрупольний мас-спектрометр від Waters) шляхом сканування від 100 до 1000 за 0,2 секунд, використовуючи затримку між скануваннями 0,1 сек. Напруга капілярної голки складала 3 кВ, і температуру джерела підтримували при 130 °С. Напруга на соплі складала 20 В для позитивного і негативного режимів іонізації. Як газ-розпилювач використовували азот. Дані збирали за допомогою програмного забезпечення MassLynx-Openlynx (Waters).

#### Спосіб 7

На додаток до загальної методики D: обернено-фазову UPLC проводили на феніл-гексилній ВЕН-колонці (сполученій етилсилоксановій/силікагелевій гібридній колонці) Waters Acquity (1,7 мкм, 2,1 × 100 мм) при швидкості потоку 0,343 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 95 % 7 мМ ацетату аммонію/5 % ацетонітрила; мобільна фаза В: 100 %-ий ацетонітрил) для градієнта від 84,2 % А і 15,8 % В (підтримували протягом 0,49 хвилин) до 10,5 % А і 89,5 % В за 2,18 хвилин, підтримували протягом 1,94 хв. і повертали до первинних умов за 0,73 хв., підтримували протягом 0,73 хвилин. Об'єм, що вводився, складав 2 мл.

#### Температури плавлення

Величинами є або пікові значення, або діапазон температур плавлення, і вони отримані з експериментальними допущеннями, які зазвичай пов'язані з даним аналітичним способом.

Апарат Mettler FP 81HT/FP90 (вказаний як FP90 у таблиці 3)

Для ряду сполук температуру плавлення визначали у відкритих капілярних трубках або на апараті Mettler FP62, або на апараті Mettler FP81HT/FP90. Температуру плавлення вимірювали з температурним градієнтом 1, 3, 5 або 10 °С/хв. Максимальна температура складала 300 °С. Температуру плавлення зчитували з цифрового дисплея.

Апарат DSC823e (вказаний як DSC у таблиці 3)

Для ряду сполук температуру плавлення визначали з використанням апарату DSC823e (Mettler-Toledo). Температуру плавлення вимірювали за допомогою температурного градієнта 30 °С/хв. Максимальна температура складала 400 °С.

Таблиця 3

Аналітичні дані - Rt означає час утримання (у хвилинах), [M+H]<sup>+</sup> означає протоновану масу сполуки, спосіб відноситься до способу, що використовується для РХ-МС

Сп. №	R <sub>t</sub>	[M+H] <sup>+</sup>	Спосіб	Температура плавлення
1	0.56	305	1	208.7 °C (FP90)
2	1.05	334	1	203.1 °C (FP90)
3	2.60	371	1	221.9 °C (FP90)
4	0.60	305	3	191.9 °C (FP 90)
5	4.07	371	2	н.о.
6	1.54	381	3	222.7 °C (FP 90)
7	0.87	323	3	н.о.
8	1.72	399	3	105.7 °C (FP 62)
9	1.43	396	3	117.8 °C (FP 62)
10	1.43	383	3	211.2 °C (FP 62)
11	1.07	341	3	126.2 °C (FP 90)
12	1.89	374	3	112.2 °C (FP 90)
13	2.48	372	4	140.0 °C (FP 90)
14	1.49	381	3	114.5 °C (FP 90)
15	1.57	415	3	н.о.
16	1.23	378	3	н.о.
17	2.61	395	4	102.2 °C (FP 90)
18	1.33	390	3	229.5 °C (FP 90)

19	1.68	43.1	3	139.4 °C (FP 90)
20	2.39	417	5	92.2 °C (FP 90)
21	1.38	424	3	H.O.
22	208	408	4	H.O.
23	1.72	410	3	99.0 °C (FP 90)
24	0.95	451	6	120.05 °C (DSC)
25	1.00	501	6	X°C (DSC)
26	0.92	464	6	X°C (DSC)
27	1.91	419	3	H.O.
28	2.42	419	7	H.O.
29	2.42	419	7	H.O.
30	2.21	469	3	H.O.
31	2.58	469	7	H.O.
32	2.58	469	7	H.O.
33	2.04	453	3	>300 °C (FP 90)
34	1.87	432	3	>300 °C (FP 90)
35	2.39	432	7	H.O.
36	2.39	432	7	H.O.
37	0.39	472	6	H.O.
38	0.84	437	6	H.O.
39	1.03	505	6	H.O.
40	0.87	439	6	H.O.
41	0.92	451	6	145.06 °C (DSC)
42	1.24	404	3	94.0 °C (FP 90)
43	1.92	369	4	103.7 °C (FP 90)
44	2.48	437	5	157.1 °C (FP 90)
45	2.05	371	4	138.2 °C (FP 90)
46	2.53	383	4	102.3 °C (FP 90)
47	1.99	446	3	141.2 °C (FP 90)
48	2.03	433	3	179.9 °C (FP 90)
49	1.95	440	3	181.5 °C (FP 90)
50	2.33	449	3	100.2 °C (FP 90)
51	1.87	454	3	93.8 °C (FP 90)
52	0.83	430	6	H.O.
53	0.85	417	6	207.96 °C (DSC)
54	0.88	461	6	H.O.
55	0.9	474	6	H.O.
56	0.85	408	6	H.O.
57	0.91	430	6	H.O.
58	0.92	417	6	H.O.
59	1	442	6	H.O.
60	0.99	455	6	H.O.
61	1.07	458	6	H.O.
62	0.97	449	6	H.O.
63	0.95	463	6	H.O.
64	0.86	421	6	H.O.
65	0.83	429	6	H.O.
66	0.87	408	6	H.O.
67	0.85	415	6	H.O.
68	0.94	424	6	H.O.
69	1.03	458	6	H.O.
70	1.00	472	6	H.O.
71	1.08	467	6	H.O.
72	1.05	451	6	H.O.
73	1.04	464	6	H.O.
74	0.94	449	6	H.O.
75	0.85	440	6	247.82 °C (DSC)
76	0.86	446	6	H.O.

77	0.87	433	6	н.о.
78	0.83	454	6	н.о.
79	0.79	421	6	н.о.
80	0.77	415	6	н.о.

н.о. означає не визначено

SFC/MC-способи:

Загальна методика А для SFC-MC:

5 SFC-аналіз проводили з використанням аналітичної системи від Berger, причому інструмент містить модуль управління подвійним насосом FCM-1200 для доставки двоокису вуглецю ( $\text{CO}_2$ ) і модифікатора, пристрій для автоматичної подачі рідких зразків CTC Analytics, температурний модуль TCM-20000 для нагріву колонки від кімнатної температури до  $80^\circ\text{C}$ . Використовували УФ-фотодіодно-матричний детектор Agilent 1100, оснащений проточним вічком високого тиску, що витримує до 400 бар. Частина потоку з колонки поступала на мас-спектрометр. MC-детектор 10 обладнаний джерелом іонізації при атмосферному тиску. Для мас-спектрофотометра Waters ZQ використовували наступні параметри іонізації: корона: 9 мкА, температура джерела:  $140^\circ\text{C}$ , напруга на соплі: 30 В, температура проби:  $450^\circ\text{C}$ , напруга на екстракторі 3 В, осушувачий газ 400 л/год., газ сопла 70 л/год. Азот використовували як газ-розпилювач. Збір даних проводили за допомогою системи збору даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15 Спосіб 1

На додаток до загальної методики А: хіральне розділення в SFC проводили на колонці CHIRALCEL OJ DAICEL (5 мкм,  $4,6 \times 250$  мм) при  $35^\circ\text{C}$  і швидкостях потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза:  $\text{CO}_2$ , 30 %-ий ізопропіловий спирт (що містить 0,3 %  $i\text{PrNH}_2$ ) в ізократичному режимі.

Спосіб 2

20 На додаток до загальної методики А: хіральне розділення в SFC проводили на CHIRALPAK IC DAICEL колонці (5 мкм,  $4,6 \times 250$  мм) при швидкості потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза:  $\text{CO}_2$ , 50 %-ий ізопропіловий спирт (що містить 0,3 %  $i\text{PrNH}_2$ ) в ізократичному режимі.

Загальна методика В для SFC-MC:

25 Використовували аналітичну SFC-систему від Berger Instruments (Newark, DE, USA), що містить модуль управління подвійним насосом (FCM-1200) для доставки двоокису вуглецю ( $\text{CO}_2$ ) і модифікатора, температурний модуль для підігрівання колонки (TCM2100) для контролю температури в діапазоні  $1-150^\circ\text{C}$  і клапани для вибору колонки (Valco, VICI, Houston, TX, USA) для шести різних колонок. Фотодіодно-матричний детектор (Agilent 1100, Waldbronn, Germany) оснащений проточним вічком високого тиску і обладнаний пристроєм для автоматичної подачі 30 зразків LC Mini CTC PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). З SFC-системою сполучений мас-спектрометр ZQ (Waters, Milford, MA, USA) з ортогональним Z-електроспреєм. Управління інструментом, збір і обробку даних проводили на інтегрованій платформі, що складається з програмного забезпечення SFC ProNTTo і програмного забезпечення Masslynx.

Спосіб 3

35 На додаток до загальної методики В: хіральне розділення в SFC проводили на колонці Chiralcel OD-H ( $4,6 \times 250$  мм) при  $30^\circ\text{C}$  і швидкостях потоку 3,0 мл/хв. Рухомою фазою був 10-40 % MeOH (що містить 0,2 %  $i\text{PrNH}_2$ )/ $\text{CO}_2$  з градієнтом 1,6 %/хв., потім 40-50 % MeOH/ $\text{CO}_2$  із швидкістю 5 %/хв., і далі підтримували 3,60 хв. на 50 %.

Спосіб 4

40 Використовували такий самий градієнт, як у способі 3, але з колонкою CHIRALPAK AS-H ( $4,6 \times 250$  мм).

Спосіб 5

45 На додаток до загальної методики В: хіральне розділення в SFC проводили на колонці CHIRALCEL OJ-H ( $4,6 \times 250$  мм) при  $30^\circ\text{C}$  і швидкостях потоку 3,0 мл/хв. Рухомою фазою був 15 %-ий EtOH (що містить 0,2 %  $i\text{PrNH}_2$ )/ $\text{CO}_2$ , яку підтримували 15 хв.

Спосіб 6

50 На додаток до загальної методики В: хіральне розділення в SFC проводили на колонці CHIRALPAK AS-H ( $4,6 \times 250$  мм) при  $30^\circ\text{C}$  і швидкостях потоку 3,0 мл/хв. Рухомою фазою був 5 %-ий MeOH (що містить 0,2 %  $i\text{PrNH}_2$ )/ $\text{CO}_2$ , яку підтримували 16,16 хв., потім 5-40 % MeOH/ $\text{CO}_2$  із швидкістю 10 %/хв., і далі підтримували 3,34 хв. на 50 %.

Таблиця 4

Дані аналітичної SFC -  $R_t$  означає час утримання (у хвиликах),  $[M+H]^+$  означає протоновану масу сполуки, спосіб відноситься до способу, що використовується для SFC/MC-аналіза енантіомерно чистих сполук

Сп. №	$R_t$	$[M+H]^+$	% площі під кривою УФ-поглинання	Спосіб	Порядок елюції ізомерів
28	1.84	419	100	1	A
29	4.02	419	100	1	B
31	2.45	469	100	1	A
32	3.79	469	100	1	B
35	3.08	432	100	2	A
36	3.70	432	100	2	B
37	6.62	472	97.6	6	-
38	2.51	437	100	5	A
42	6.60	404	98.5	3	-
43	7.14	369	100	3	-
46	4.06	383	97.4	4	-

Порядок елюції ізомерів: A означає перший ізомер, що елюється; B означає другий ізомер, що елюється.

5 Оптичне обертання:

Оптичне обертання вимірювали на поляриметрі Perkin-Elmer 341 з натрієвою лампою і вказували таким чином:  $[\alpha]^\circ$  ( $\lambda$ , конц., г/100 мл, розчинник, T, °C).

10  $[\alpha]_\lambda^T = (100\alpha)/(l \cdot c)$ : у якій l є довжиною шляху в дм, а c є концентрацією в г/100 мл для зразка при температурі T (°C) і довжині хвилі  $\lambda$  (у нм). Якщо довжина хвилі використовуємого світла складає 589 нм (D-лінія натрію), то можна замість довжини хвилі використовувати символ D. Завжди має бути вказаним напрямком обертання (+ або -). У даному рівнянні концентрація і розчинник завжди вказані в круглих дужках після обертання. Обертання приводять, використовуючи градуси, і одиниці концентрації не приведені (передбачається, що вона виражена в г/100 мл).

15

Таблиця 5

Аналітичні дані - величини оптичного обертання для енантіомерно чистих сполук

Сп. №	$\alpha_D$ (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація (вага/об'єм, %)	Розчинник	Темп. (°C)
4	-81.5	389	0.5	DMF	20
8	+86.8	589	0.5	DMF	20
10	+66.4	589	0.62	DMF	20
11	+21.6	589	0.62	DMF	20
12	+95.8	589	0.62	MeOH	20
13	-2.8	589	0.58	DMF	20
14	-47.0	589	0.65	DMF	20
17	+104.8	589	0.55	DMF	20
18	+120.0	589	0.55	DMF	20
19	+88.5	589	0.59	DMF	20
21	-28.6	589	0.50	DMF	20
23	+90.8	589	0.52	DMF	20
24	+84.1	589	0.44	DMF	20
25	+81.0	589	0.36	DMF	20
26	+97.9	589	0.26	DMF	20
28	+150.8	589	0.52	DMF	20
29	-156.8	589	0.50	DMF	20
31	+131.6	589	0.50	DMF	20
32	-125.3	589	0.52	DMF	20

35	+171.0	589	0.50	DMF	20
36	-158.8	589	0.53	DMF	20
37	+80.4	589	0.21	DMF	20
38	+76.4	589	0.39	DMF	20
39	+48.3	589	0.26	DMF	20
40	+93.6	589	0.38	DMF	20
44	+60.8	589	0.51	DMF	20
45	+81.9	589	0.53	DMF	20
47	+105.2	589	0.50	DMF	20
48	+889	589	0.58	DMF	20
49	+121.7	589	0.46	DMF	20
50	+103.8	589	0.54	DMF	20

## ЯМР

Для ряду сполук  $^1\text{H}$  ЯМР-спектри знімали на спектрометрах Bruker DPX-360, Bruker DPX-400 або Bruker AV-500 із стандартними послідовностями імпульсів, що працюють при 360 МГц, 400 МГц і 600 МГц, відповідно, з використанням  $\text{CHLOROFORM-d}$  (дейтерованого хлороформу,  $\text{CDCl}_3$ ) або  $\text{DMSO-d}_6$  (дейтерованого DMSO- $\text{d}_6$ , диметил- $\text{d}_6$  сульфоксида) як розчинників. Хімічні зрушення ( $\delta$ ) наведені в мільйонних долях (м.д.) відносно тетраметилсилана (TMS), який використовували як внутрішній стандарт.

Таблиця 6

Сп. №	Результати ЯМР
42	$^1\text{H}$ -ЯМР (400 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,98 (с, 3H), 4,41 (д, $J=13,6$ Гц, 1H), 5,04 (дд, $J=13,5$ , 1,5 Гц, 1H), 7,03 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 7,10 (дд, $J=12,0$ , 9,0 Гц, 1H), 7,25 (т, $J=59,9$ Гц, 1H), 7,18 (с, 1H), 7,24-7,27 (м, 1H), 7,29 (с, 1H), 7,36 (дд, $J=7,4$ , 2,5 Гц, 1H), 7,88 (д, $J=2,5$ Гц, 1H), 7,96 (ддд, $J=8,9$ , 4,0, 2,5 Гц, 1H), 8,72 (с, 1H), 12,31 (уш.с, 1H), 13,25 (уш.с, 1H).
49	$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,63 (с, 3H), 4,38 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,48 (д, $J=12,7$ Гц, 1H), 5,33 (уш.с, 2H), 6,65 (т, $J=55,8$ Гц, 1H), 7,11 (дд, $J=11,7$ , 8,8 Гц, 1H), 7,24 (с, 1H), 7,85 (дд, $J=7,1$ , 2,6 Гц, 1H), 7,98-8,03 (м, 1H), 8,20 (дд, $J=8,1$ , 1,7 Гц, 1H), 8,41 (д, $J=8,1$ Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,86 (уш.с, 1H).
51	$^1\text{H}$ -ЯМР (500 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,62 (с, 3H), 4,37 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,46 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 5,29 (уш.с, 2H), 6,65 (т, $J=55,8$ Гц, 1H), 7,03 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,07 (дд, $J=11,6$ , 9,0 Гц, 1H), 7,20 (т, $J=60,4$ Гц, 1H), 7,23 (уш.с, 1H), 7,76 (дд, $J=6,9$ , 2,9 Гц, 1H), 7,87 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 7,92 (ддд, $J=8,8$ , 4,2, 2,9 Гц, 1H), 8,66 (с, 1H).
52	$^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,62 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,25-4,43 (м, 2H), 5,23 (уш.с, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,08 (дд, $J=11,9$ , 9,0 Гц, 1H), 7,76 (дд, $J=7,0$ , 2,6 Гц, 1H), 8,00 (ддд, $J=8,7$ , 4,3, 2,7 Гц, 1H), 8,15 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 9,00 (д, $J=1,1$ Гц, 1H), 9,51 (с, 1H).
53	$^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,63 (с, 3H), 4,26-4,43 (м, 2H), 6,90 (с, 1H), 7,08 (дд, $J=11,9$ , 9,0 Гц, 1H), 7,59 (тд, $J=8,3$ , 2,7 Гц, 1H), 7,79 (дд, $J=7,0$ , 2,6 Гц, 1H), 8,00 (дт, $J=8,8$ , 3,5 Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=8,6$ , 4,6 Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,9$ Гц, 1H), 9,81 (с, 1H).
56	$^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,63 (с, 3H), 3,33 (уш.с, 2H), 4,46 (кв, $J=13,1$ Гц, 2H), 7,09 (дд, $J=11,9$ , 8,6 Гц, 1H), 7,52 (с, 1H), 7,59 (тд, $J=8,3$ , 2,7 Гц, 1H), 7,82-7,96 (м, 2H), 8,30 (дд, $J=8,6$ , 4,6 Гц, 1H), 8,42 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 9,82 (с, 1H).
57	$^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,65 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,21-4,44 (м, 2H), 7,01 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=11,7$ , 9,1 Гц, 1H), 7,75 (дд, $J=7,0$ , 2,6 Гц, 1H), 7,91-8,06 (м, 1H), 8,16 (д, $J=0,7$ Гц, 1H), 9,01 (с, 1H), 9,51 (с, 1H).
58	$^1\text{H}$ -ЯМР (360 МГц, $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ м.д. 1,65 (с, 3H), 4,32 (кв, $J=13,2$ Гц, 2H), 7,01 (с, 1H), 7,10 (дд, $J=11,7$ , 8,8 Гц, 1H), 7,59 (тд, $J=8,4$ , 2,9 Гц, 1H), 7,78 (дд, $J=7,1$ , 2,7 Гц, 1H), 8,01 (ддд, $J=8,9$ , 4,1, 2,7 Гц, 1H), 8,32 (дд, $J=8,6$ , 4,6 Гц, 1H), 8,45 (д, $J=2,6$ Гц, 1H), 9,81 (с, 1H).



64	<sup>1</sup> H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 1,52 (с, 3H), 4,02 (с, 3H), 4,46 (кв, J=13,2 Гц, 2H), 6,70 (уш.с, 2H), 7,20 (дд, J=12,1, 8,8 Гц, 1H), 7,73 (ддд, J=8,3, 3,8, 3,6 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,10 (дд, J=7,7, 2,6 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,87 (д, J=1,1 Гц, 1H), 10,50 (с, 1H).
65	<sup>1</sup> H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 1,51 (с, 3H), 4,45 (кв, J=13,2 Гц, 2H), 6,69 (уш.с, 2H), 7,00 (д, J=2,6 Гц, 1H), 7,19 (дд, J=12,3, 9,0 Гц, 1H), 7,61-7,72 (м, 1H), 7,91 (т, J=58,7 Гц, 1H), 7,94 (с, 1H), 8,01 (дд, J=7,5, 2,7 Гц, 1H), 8,40 (д, J=2,9 Гц, 1H), 10,40 (с, 1H).
66	<sup>1</sup> H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 1,52 (с, 3H), 4,36-4,55 (м, 2H), 6,72 (уш.с, 2H), 7,21 (дд, J=12,1, 8,8 Гц, 1H), 7,72-7,80 (м, 1H), 7,93-8,02 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,10 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1H), 8,22 (дд, J=8,8, 4,8 Гц, 1H), 8,73 (д, J=2,6 Гц, 1H), 10,61 (с, 1H).
67	<sup>1</sup> H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d <sub>6</sub> ) δ м.д. 1,52 (с, 3H), 4,46 (кв, J=13,2 Гц, 2H), 6,71 (уш.с, 2H), 7,23 (дд, J=12,1, 8,8 Гц, 1H), 7,71-7,83 (м, 1H), 7,95 (с, 1H), 8,12 (дд, J=7,7, 2,6 Гц, 1H), 8,27 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,58 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 9,20 (д, J=1,1 Гц, 1H), 10,84 (с, 1H).

#### Фармакологічні приклади

Сполуки за даним винаходом є інгібіторами ферменту розщеплювання APP по бета-сайту (BACE1). Вважають, що інгібування BACE1, аспарагінової протеази, важливе для лікування хвороби Альцгеймера (AD). Вважають, що утворення і накопичення β-амілоїдних пептидів (Aβ) з білка-попередника β-амілоїда (APP) відіграє ключову роль у виникненні і розвитку AD. Aβ утворюється з білка-попередника амілоїда (APP) у результаті послідовного розщеплювання по N- і C-кінцях Aβ-домена β-секретазою і γ-секретазою, відповідно.

Очікується, що сполуки формули (I) діють в основному на BACE1 через їх здатність інгібувати його ферментативну активність. Характеристики таких інгібіторів, протестованих з використанням біохімічного аналізу на основі резонансного перенесення енергії флуоресценції (FRET) і клітинного аналізу αlisa у клітинах SKNBE2, які описані нижче і які придатні для ідентифікації таких сполук і, зокрема, сполук формули (I), наведені в Таблиці 7.

#### Біохімічний аналіз на основі FRET

Цей аналіз є аналізом на основі резонансного перенесення енергії флуоресценції (FRET). Субстратом для цього аналізу є 13-амінокислотний пептид з APP, який містить "шведську" Lys-Met/Asn-Leu мутацію сайту розщеплювання β-секретазою білка-попередника амілоїда (APP). Цей носій також містить два флуорофори: (7-метоксикумарин-4-іл)оцтову кислоту (MCA), що є донором флуоресценції з довжиною хвилі збудження 320 нм і випромінювання 405 нм, і 2,4-динітрофеніл (Dnp), що є його гасителем-акцептором. Відстань між цими двома групами була вибрана таким чином, що при збудженні світлом енергія флуоресценції донора по суті гаситься акцептором в результаті резонансного перенесення енергії. Після розщеплювання за допомогою BACE1, флуорофор Mca відділяється від гасячої групи Dnp, відновлюючи повну флуоресценцію донора. Збільшення флуоресценції лінійно пов'язане із швидкістю протеоліза (Koike H. et al. J. Biochem. 1999, 126, 235-242).

Коротко, в 384-лунковому планшеті рекомбінантний білок BACE1 у кінцевій концентрації 1 мкг/мл інкубують протягом 120 хвилин при кімнатній температурі з 10 мкл субстрата в інкубаційному буфері (40 мМ цитратний буфер, pH 5,0, 0,04 % PEG, 4 % DMSO) у відсутності або у присутності сполуки. Потім міру протеоліза вимірюють безпосередньо, шляхом виміру флуоресценції при T=0 і T=120 (збудження при 320 нм і випромінюванні при 405 нм). Результати виражені в RFU, як різниця між T120 і T0. Оптимальну криву для графіка залежності % від мін. конт. відносно концентрації сполуки підбирали методом мінімальної суми квадратів. З цього графіку можна отримати IC<sub>50</sub> (інгібуюча концентрація, що викликає 50 %-ве інгібування активності).

LC=Медіана мінімальних контрольних значень

=мінімальний контроль: реакція без ферменту

HC=Медіана максимальних контрольних значень

=максимальний контроль: реакція з ферментом

% ефекту=100-[(зразок-LC)/(HC-LC)\*100]

% від контролю=(зразок/HC)\*100

% від мін. конт.=((зразок-LC)/(HC-LC)\*100)

Наступні типові сполуки були протестовані по суті, як описано вище, і мали наступну активність:

Таблиця 7

Сп. №	Біохімічний аналіз на основі FRET, $pIC_{50}$
1	5.01
2	>4.52
3	4.57
4	>4.52
5	4.85
6	6.48
7	4.70
8	7.19
9	6.83
10	6.67
11	4.78
12	4.73
13	6.78
14	6.76
15	6.95
16	6.14
17	6.97
18	7.27
19	7.31
20	7.12
21	7.31
22	7.02
23	6.34
24	6.88
25	7.33
26	6.63
27	6.23
28	6.53
29	<4.52
30	6.72
31	7.26
32	4.68
33	6.65
34	6.43
35	6.82
36	4.62
37	7.33
38	7.00
39	6.57
40	6.64

41	6.75
42	6.94
43	6.73
44	6.42
45	6.37
46	6.42
47	6.63
48	6.88
49	7.01
50	7.23
51	6.79
52	7.01
53	7.21
54	7.12
55	6.95
56	7.08
57	7.18
58	7.12
59	н.о.
60	н.о.
61	н.о.
62	н.о.
63	н.о.
64	7.33
65	7.35
66	7.20
67	7.41
68	7.29
69	н.о.
70	н.о.
71	н.о.
72	н.о.
73	н.о.
74	н.о.
75	н.о.
76	н.о.
77	н.о.
78	н.о.
79	н.о.
80	н.о.

н.о. означає "не визначено".

#### Клітинний аналіз alisa у клітинах SKNBE2

- 5 У двох аналізах alisa кількісно оцінюють загальний рівень амілоїда A $\beta$ total і рівень A $\beta$ 42, що продукується і секретується в середовище клітинами нейробластоми людини, SKNBE2. Аналіз заснований на нейробластомі людини SKNBE2, що експресує дикий тип білка-попередника амілоїда (hAPP695). Сполуки розводять і додають до цих клітин, інкубують протягом 18 год., і потім проводять виміри A $\beta$ 42 і A $\beta$ total. A $\beta$ total і A $\beta$ 42 вимірюють за допомогою сендвіч-alisa. alisa є сендвіч-аналізом з використанням біотинільованого антитіла AbN/25, прикріпленого до
- 10 покритих стрептавідином кульок, і кон'югованих з антитілом Ab4G8 або cAb42/26 акцепторних кульок для детекції A $\beta$ total і A $\beta$ 42, відповідно. У присутності A $\beta$ total або A $\beta$ 42, кульки опиняються в безпосередній близькості. Збудження донорних кульок викликає вивільнення молекул синглетного кисню, який запускає каскад передачі енергії в акцепторних кульках, призводячи до випромінювання світла. Світлове випромінювання вимірюють після 1 години
- 15 інкубації (збудження при 650 нм і емісія при 615 нм). Оптимальну криву для графіка

залежності % від мін. конт. відносно концентрації сполуки підбирали методом мінімальної суми квадратів. З цього графіка можна отримати IC<sub>50</sub> (інгібуюча концентрація, що викликає 50 %-ве інгібування активності).

LC=Медіана мінімальних контрольних значень

5 =мінімальний контроль: клітини, що заздалегідь інкубовані зі сполукою, без біотинільованих Аβ в αlisa

HC=Медіана максимальних контрольних значень

=максимальний контроль: клітини, що заздалегідь інкубовані зі сполукою

% ефекту=100-[(зразок-LC)/(HC-LC)\*100]

10 % від контролю=(зразок/HC)\*100

% від мін. конт.=(зразок-LC)/(HC-LC)\*100

Наступні типові сполуки були протестовані по суті, як описано вище, і мали наступну активність:

Таблиця 8

Сп. №	Клітинний аналіз αlisa у клітинах SKNBE2 Аβ42 pIC <sub>50</sub>	Клітинний аналіз αlisa у клітинах SKNBE2 Аβtotal pIC <sub>50</sub>
1	6.72	6.76
2	5.67	5.63
3	5.10	5.15
4	5.11	5.11
5	5.23	5.30
6	7.15	7.16
7	5.56	5.62
8	7.91	7.96
9	7.45	7.50
10	7.23	7.30
11	5.63	5.71
12	5.63	5.66
13	7.68	7.67
14	7.60	7.60
15	7.65	7.67
16	7.09	7.08
17	7.76	7.78
18	8.20	8.25
19	7.96	8.01
20	7.76	7.75
21	8.03	8.02
22	8.02	8.07
23	7.60	7.43
24	7.41	7.47
25	7.66	7.77
26	7.07	7.14
27	6.05	6.11
28	6.17	6.19
29	<5	<5
30	6.99	7.03
31	6.54	6.57
32	<5	<5
33	6.45	6.56
34	6.12	6.22
35	6.35	6.39
36	<5	<5
37	7.80	7.78
38	7.37	7.38
39	0.80	6.80
40	7.06	7.04
41	6.92	6.93

42	7.72	7.70
43	7.42	7.37
44	7.02	7.03
45	7.18	7.17
46	7.05	7.08
47	7.39	7.36
48	7.43	7.44
49	8.07	8.03
50	8.13	8.09
51	n.o.	n.o.
52	7.39	7.42
53	7.44	7.45
54	7.49	7.45
55	7.50	7.49
56	7.68	7.66
57	7.87	7.83
58	7.70	7.70
59	n.o.	n.o.
60	n.o.	n.o.
61	n.o.	n.o.
62	n.o.	n.o.
63	n.o.	n.o.
64	n.o.	n.o.
65	n.o.	n.o.
66	n.o.	n.o.
67	n.o.	n.o.
68	n.o.	n.o.
69	n.o.	n.o.
70	n.o.	n.o.
71	n.o.	n.o.
72	n.o.	n.o.
73	n.o.	n.o.
74	n.o.	n.o.
75	n.o.	n.o.
76	n.o.	n.o.
77	n.o.	n.o.
78	n.o.	n.o.
79	n.o.	n.o.
80	n.o.	n.o.

#### Демонстрація ефективності in vivo

Агенти за винаходом, що знижують рівень А $\beta$ -пептида, можна використовувати для лікування AD у ссавців, таких як людина, або, в альтернативному варіанті, вони демонструють ефективність на тваринних моделях, таких як, але не обмежених цим, мишах, щурах або морських свинках. У ссавця може бути не діагностована AD, або він може не мати генетичної схильності до AD, але може бути трансгенною твариною, в якій понадсинтезується і зрештою відкладається А $\beta$  аналогічно процесам, що спостерігаються у людей, страждаючих на AD.

Агенти, що знижують рівень А $\beta$ -пептида можна вводити в будь-якій стандартній формі з використанням будь-якого стандартного способу. Наприклад, але не обмежені цим, знижуючі А $\beta$ -пептид агенти можуть бути представлені у вигляді рідини, пігулок або капсул, які приймаються перорально або шляхом ін'єкції. Агенти, що знижують А $\beta$ -пептид, можна вводити в будь-якій дозі, достатній для значного зниження рівня А $\beta$ -пептидів у крові, плазмі крові, сироватці, спинномозковій рідині (CSF) або головному мозку.

Для того, щоб визначити, чи знизить однократний прийом агента, що знижує А $\beta$  42-пептид, рівень А $\beta$ -пептида in vivo, використовували нетрансгенних гризунів, наприклад, мишей або щурів. Досліджували тварин, оброблених агентом, що знижує А $\beta$  -пептид, і проводили порівняння з необробленими або обробленими носієм, і кількісно визначали рівень у мозку розчинного А $\beta$ 42 і загального А $\beta$  за допомогою стандартних методів, наприклад, за допомогою

ELISA. Періоди лікування варіювали від годин (год.) до декількох днів і коректувались на основі результатів зниження A $\beta$ 42 після того, як встановлений час початку дії.

Показаний типовий протокол виміру зниження A $\beta$ 42 *in vivo*, але він є лише одним з безлічі варіантів, які можна було б використати для оптимізації рівня A $\beta$ , що детектується. Наприклад, сполуки що знижують A $\beta$ -пептид, вводять у фармацевтичний склад у 20 %-ому гідроксипропіл- $\beta$ -циклодекстрині. Агенти, що знижують A $\beta$ -пептид, вводять однократною дозою для перорального введення (p.o.) або однократною дозою для підшкірного введення (s.c.) тваринам, які не отримували їжу протягом ночі. Після деякого часу, зазвичай 2 або 4 год. (вказано в таблиці 9), тварин убивали і аналізували вміст A $\beta$ 42.

Кров збирали в EDTA-оброблені пробірки за допомогою декапітації. Кров центрифугували при 1900 g протягом 10 хвилин при 4 °C, і виділяли плазму, яку швидко заморожували для подальшого аналізу. Головний мозок відокремлювали від черепа і заднього мозку. Видаляли мозочок і розділяли ліву і праву півкулі. Ліву півкулю зберігали при -18 °C для кількісного аналізу рівня тестованих сполук. Праву півкулю промивали фосфатно-сольовим буфером (PBS) і негайно заморожували в сухій кризі, і зберігали при -80 °C до гомогенізації для проведення біохімічних методів аналізу.

Головний мозок мишей від нетрансгенних тварин ресуспендували в 8 об'ємах 0,4 %-го DEA (діетиламіна) у 50 mM NaCl, що містить інгібітори протеаз (Roche-11873580001 або 04693159001), на грам тканини, наприклад, на 0,158 г головного мозку потрібно додати 1,264 мл 0,4 %-го DEA. Всі зразки гомогенізували в системі FastPrep-24 (MP Biomedicals), з використанням лізуючого матриксу D (MPBio #6913-100) із швидкістю 6 м/с протягом 20 с. Гомогенати центрифугували при 22130xg протягом 50 хв. Отримані високошвидкісні супернатанти потім переносили у чисті еппендорфівські пробірки. Дев'ять частин супернатанту нейтралізували 1 частиною 0,5 M Tris-HCl, pH 6,8, і використовували для кількісного визначення A $\beta$ total і A $\beta$ 42.

Для кількісного визначення A $\beta$ total і A $\beta$ 42 у розчинній фракції гомогенатів головного мозку використовували твердофазний імуоферментний аналіз. Коротко, готували стандарти (розведення синтетичних A $\beta$ 1-40 і A $\beta$ 1-42, Bachem) у 1,5-мл еппендорфівських пробірках у середовищі UltraCULTURE™ з кінцевими концентраціями в діапазоні від 10000 до 0,3 пг/мл. Зразки і стандарти спільно інкубували з HRPO-міченим N-кінцевим антитілом для детекції A $\beta$ 42 і біотинільованим антитілом до серединного домена (4G8) для детекції A $\beta$ total. По 50 мкл сумішей кон'югата/зразка або кон'югата/стандартів потім додавали в покритий антитілами планшет (захоплюючи антитіла селективно розпізнають C-кінець A $\beta$ 42 (антитіло JRF/cA $\beta$ 42/26 для детекції A $\beta$ 42) і N-кінець A $\beta$  (антитіло JRF/rA $\beta$ /2 для детекції A $\beta$ total)). Планшет інкубували протягом ночі при 4 °C для формування комплексу антитіло-амілоїд. Після цієї інкубації і подальших промивань, кількісний ELISA на A $\beta$ 42 закінчували додаванням флуорогенного субстрата для пероксидази, Quanta Blu, слідуючи інструкціям виробника (Pierce Corp., Rockford, IL). Сигнал зчитували через 10-15 хв. (збудження 320 нм/випромінювання 420 нм).

Для детекції A $\beta$ total додавали стрептавідин-пероксидазний кон'югат, за яким через 60 хв. слідували додаткове промивання і додавання флуорогенного субстрата для пероксидази, Quanta Blu, згідно з інструкціями виробника (Pierce Corp., Rockford, IL). Сигнал зчитували через 10-15 хв. (збудження 320 нм/випромінювання 420 нм).

У цій моделі бажаним було б щонайменше 20 %-ве зниження A $\beta$ 42 у порівнянні з тваринами, що не отримували тестовану сполуку.

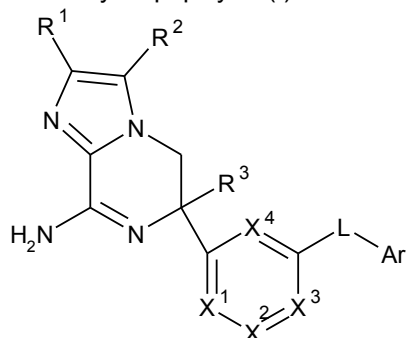
Наступні типові сполуки були протестовані по суті, як описано вище, і мали наступну активність:

Таблиця 9

Сп. №	A $\beta$ 42 (% від контр.), середнє	A $\beta$ total (% від контр.), середнє	Дозування	Шлях введення	Час після введення
10	45	53	30 мг/кг	s.c.	2 год.
9	57	49	30 мг/кг	s.c.	2 год.
9	40	63	30 мг/кг	p.o.	2 год.
18	38	52	30 мг/кг	p.o.	2 год.
21	33	7	30 мг/кг	s.c.	2 год.
24	50	67	30 мг/кг	s.c.	2 год.

## ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

## 1. Сполука формули (I)



або її таутомер або стереоізомерна форма, де

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню, галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкілу, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкілу і  $C_{3-6}$ циклоалкілу;

$R^3$  вибраний з групи, що складається з водню,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{3-6}$ циклоалкілу, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкілу, гомоарилу і гетероарилу;

$X^1$ ,  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  незалежно є  $C(R^4)$  або N, за умови, що не більше двох з них є N;

кожен  $R^4$  вибраний з групи, що складається з водню, галогену,  $C_{1-3}$ алкілу, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкілу, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкоксигрупи;

L є зв'язком або  $-N(R^5)CO-$ , в якій  $R^5$  є воднем або  $C_{1-3}$ алкілом;

Ar є гомоарилом або гетероарилом;

причому гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкілу;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридилу, піримідилу, піразилу, піридазилу, фуранілу, тієнілу, пірролілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксазолілу і оксадіазолілу, кожен з яких необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи, моно- і полігалоген $C_{1-3}$ алкілу;

або її адитивна сіль або сольват.

## 2. Сполука за п. 1, в якій

$R^1$  і  $R^2$  незалежно вибрані з групи, що складається з водню, моно-, ди- і трифторметилу, хлору, бромі і ціаногрупи;

$R^3$  є  $C_{1-3}$ алкілом або моно-, ди- і трифторметилом;

$X^1$  і  $X^3$  незалежно є CH або CF;  $X^2$  і  $X^4$  є CH;

L є  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем;

Ar є гомоарилом або гетероарилом;

причому гомоарил є фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкілу і  $C_{1-3}$ алкоксигрупи;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридилу, піримідилу, піридазилу, піразолілу, оксазолілу і ізотіазолілу, причому кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціаногрупи,  $C_{1-3}$ алкілу,  $C_{1-3}$ алкоксигрупи і моно-, ди- і трифторметилу;

або її адитивна сіль або сольват.

## 3. Сполука за п. 1, в якій

$R^1$  є воднем, моно-, ди- і трифторметилом, хлором, бромом або ціаногрупою;

$R^2$  є воднем, хлором, ціаногрупою, моно-, ди- і трифторметилом;

$R^3$  є метилом, моно-, ди- і трифторметилом;

$X^1$  є CF;  $X^2$ ,  $X^3$ ,  $X^4$  є CH;

L є  $-N(R^5)CO-$ , де  $R^5$  є воднем;

Ar є гетероарилом;

причому гетероарил вибраний з групи, що складається з піридилу, піразилу і піразолілу, причому кожен заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, фтору, ціаногрупи, метилу, метоксигрупи, етоксигрупи, моно-, ди- і трифторметилу; або її адитивна сіль або сольват.

4. Сполука за п. 1, в якій атом вуглецю, заміщений  $R^3$ , має R-конфігурацію.

5. Фармацевтична композиція, яка містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-4 і фармацевтично прийнятний носій.
6. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за п. 5, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-4.
- 5 7. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-4 у лікуванні або профілактиці хвороби Альцгеймера, помірних когнітивних порушень, старіння, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.
- 10 8. Спосіб лікування захворювання, вибраного з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, помірних когнітивних порушень, старіння, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, що передбачає введення суб'єктові, який потребує цього, терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-4 або фармацевтичної композиції за п. 5.
- 15

---

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

---

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

---

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