



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 104151

(13) C2

(51) МПК

C07D 471/04 (2006.01)

A61K 31/4188 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

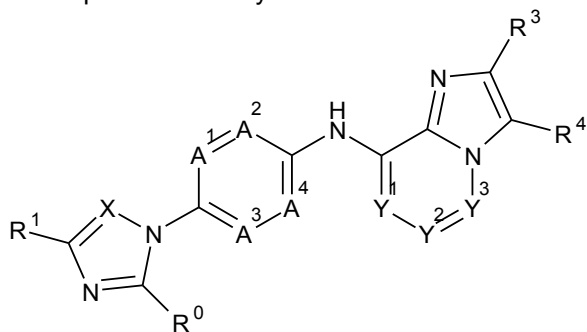
(21) Номер заявки: а 2011 05485
(22) Дата подання заявки: 16.12.2009
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 10.01.2014
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 08172202.7
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 18.12.2008
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP
(41) Публікація відомостей про заявку: 25.10.2011, Бюл.№ 20
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 10.01.2014, Бюл.№ 1
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/EP2009/067321, 16.12.2009

(72) Винахідник(и):
Гійсен Хенрікус Якобус Марія (NL),
МакДональд Грегор Джеймс (GB/BE),
Бішофф Франсуа Пол (FR/BE),
Тресарден Гарі Джон (GB/ES),
Трабанко-Суарес Андрес Авеліно (ES),
ван Брандт Свен Францискус Анна (BE),
Бертело Дідьє Жан-Клод (FR/BE)
(73) Власник(и):
ЯНССЕН ФАРМАСЬЮТІКЕЛЗ, ІНК,
1125 Trenton-Harbourton Road, Titusville, NJ
08560, United States of America (US),
СЕЛЛЗОМ ЛІМІТЕД,
980 Great West Road, Brentford, Middlesex,
TW8 9GS, United Kingdom (GB)
(74) Представник:
Пригоф Сергій Олександрович, реєстр.
№213

(54) ЗАМІЩЕНІ БІЦИКЛІЧНІ ПОХІДНІ ІМІДАЗОЛУ ЯК МОДУЛЯТОРИ ГАММА-СЕКРЕТАЗИ

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових заміщених біциклічних похідних імідазолу формули (I), де R^0 , R^1 , R^3 , R^4 , X , A^1 , A^2 , A^3 , A^4 , Y^1 , Y^2 і Y^3 мають значення, визначені у формули винаходу. Сполуки згідно з даним винаходом можна застосовувати як модулятори гамма-секретази. Крім того, винахід стосується отримання подібних нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять вказану нову сполуку як активний інгредієнт, а також використання вказаних сполук як лікарського засобу.



(I)

UA 104151 C2

Галузь техніки, до якої відноситься винахід

Даний винахід відноситься до нових заміщених біциклічних похідних імідазолу, що застосовуються як модулятори гамма-секретази (GSM). Крім того, винахід відноситься до способів отримання подібних нових сполук, фармацевтичних композицій, що містять вказану

сполуку як активний інгредієнт, а також до використання вказаних композицій як лікарського засобу.

Попередня галузь техніки

Хвороба Альцгеймера (AD) є прогресуючим нейродегенеративним порушенням, що відзначається втратою пам'яті, пізнавальної здатності і поведінкової стабільності. AD уражає 6-10% населення у віці понад 65 років і до 50% у віці понад 85 років. Вона є основною причиною недоумства і третьою основною причиною смерті після серцево-судинних захворювань і раку. На даний час не існує ефективного лікування AD. Загальна собівартість відносно AD в США перевищує 100 мільярдів доларів щорік.

В AD немає простої етіології, проте, її пов'язують з певними чинниками ризику, що включають (1) вік, (2) родинний анамнез і (3) травму голови; інші чинники включають токсини довкілля і низький рівень освіти. Конкретні нейрпаталогічні ураження в лімбічному відділі і корі головного мозку включають внутрішньоклітинні неврофібрилярні вузли, що складаються з гіперфосфорильованого тау-білка і позаклітинних відкладень фібрилярних агрегатів білків бета-амілоїда (амілоїдні бляшки). Основним компонентом амілоїдних бляшок є бета-амілоїдні (А-бета, Абета, або Аβ) білки різної довжини. Передбачають, що їх варіант, що є Аβ1-42-білок (Абета-42), є основним агентом, що викликає хворобу, який призводить до утворення амілоїда. Інший варіант є Аβ1-40-білок (Абета-40). Амілоїд-бета є протеолітичним продуктом білка-попередника, білка-попередника бета-амілоїда (бета-APP, або APP).

Родинні, аутосомно-домінантні форми з раннім початком AD пов'язувались з місенс-мутаціями в білку-попереднику β-амілоїда (бета-APP, або APP) і в білках презенілінах 1 і 2. У деяких пацієнтів форми з пізнім початком AD корелювали із специфічним аллелем аполіпропротеїнового Е гена (APOE) і, пізніше, знаходженням мутації в альфа-2-макроглобуліні, яке може бути пов'язане, щонайменше, з 30% популяції з AD. Не дивлячись на цю неоднорідність, усі форми AD проявляють схожі патологічні дані досліджень. Кращі ключі до логічного терапевтичного підходу до AD дає генетичний аналіз. Усі мутації, знайдені до теперішнього часу, стосуються кількісного, або якісного виробництва амілоїдогенних білків, відомих як Абета-белки (Аβ), особливо, Аβ42, і дають вагому основу для «гіпотези амілоїдного каскаду» AD (Tanzi and Bertram, 2005, Cell 120, 545). Вірогідний зв'язок між генеруванням Аβ білка і патологією AD підкреслює необхідність кращого розуміння механізмів утворення Аβ і є вагомою основою для терапевтичного підходу до модуляції рівнів Аβ.

Вивільнення Аβ білків модулюється, щонайменше, двома видами протеолітичної активності, так званими β- і γ-секретазою, що розщеплюють N-кінець (зв'язок Met-Asp) і C-кінець (залишки 37-42) Аβ білка, відповідно. У секреторного шляху є свідство того, що β-секретаза розщеплює першою, приводячи до секреції s-APPβ (sβ) і збереженню 11 кДа мембрано-пов'язаного карбоксильного термінального фрагмента (CTF). Передбачається, що останній дає початок білкам Аβ після розщеплювання γ-секретазою. Кількість довшого ізоформа, Аβ42, селективно збільшується у пацієнтів, які мають певні мутації в конкретному білку (презеніліні), і ці мутації корелювали з раннім початком спадкової хвороби Альцгеймера. Тому багато дослідників передбачають, що Аβ42 є основним винуватцем патогенезу хвороби Альцгеймера.

Тепер стало ясно, що активність γ-секретази не можна приписати одному конкретному білку, але, фактично, вона пов'язана з сукупністю різних білків.

Активність γ-секретази властива мультипротеїновому комплексу, що містить, щонайменше, чотири компоненти: гетеродимер презеніліна (PS), нікастрин, arh-1 і pen-2. Гетеродимер PS складається з аміно- і карбокситермінального PS фрагментів, що утворюються в результаті ендопроотеоліза білка-попередника. На поверхні цього гетеродимера знаходяться два аспартати каталітичного сайту. Нещодавно було висловлено припущення про те, що рецептором субстрата гамма-секретази служить нікастрин. Функції інших членів гамма-секретази невідомі, але всі вони необхідні для активності (Steiner, 2004. Curr. Alzheimer Research 1(3): 175-181).

Таким чином, не дивлячись на те, що молекулярний механізм другої стадії розщеплювання до цього часу залишався нез'ясованим, комплекс γ-секретази став однією з головних цілей у пошуку сполук для лікування хвороби Альцгеймера.

Для націлювання на гамма-секретазу при хворобі Альцгеймера пропонувались різні стратегії, від націлювання безпосередньо на каталітичний сайт, розробки специфічних для субстрата інгібіторів і модуляторів активності гамма-секретази (Marjaux et al., 2004. Drug

Discovery Today: Therapeutic Strategies, Volume 1, 1-6). Відповідно, було описано безліч сполук, що мають секретазу як мішені (Larner, 2004. Secretases as therapeutic targets in Alzheimer's disease: patents 2000-2004. Expert Opin. Ther. Patents 14, 1403-1420).

Насправді, це відкриття нещодавно було підтверджене біохімічними дослідженнями, в яких було показано вплив деяких NSAID на γ -секретазу (Weggen et al. (2001) Nature 414, 6860, 212 and WO 01/78721 and US 2002/0128319; Morihara et al. (2002) J. Neurochem. 83, 1009; Eriksen (2003) J. Clin. Invest. 112, 440). Можливими обмеженнями до використання NSAID для попередження, або лікування AD є їх інгібуюча активність відносно COX ферментів, яка може привести до небажаних побічних ефектів, і їх мале проникнення в ЦНС. (Peretto et al., 2005, J. Med. Chem. 48, 5705-5720).

WO-2006/135667 відноситься, окрім іншого, до сполук імідазопіридина, які інгібують активність ферменту 11-бета-гідроксистероїддегідрогенази I типу.

US 2008/0280948 A1 відноситься до амінофенільних похідних, які є модуляторами бета-амілоїда.

WO-2008/137139 відноситься до гетероциклічних похідних і їх використання як модуляторів гамма-секретазу.

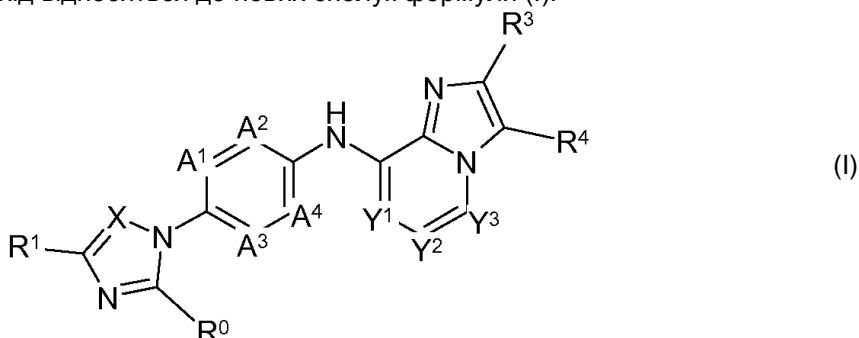
WO-2004/110350 відноситься до арильних сполук і їх використання для модуляції A β .

Існує велика необхідність у нових сполуках, які модулюють активність γ -секретазу, відкриваючи, таким чином, нові шляхи до лікування хвороби Альцгеймера. Мета за даним винаходом полягає в подоланні, або поліпшенні, зонайменше, одного недоліку попередньої області, або в наданні застосовної альтернативи. Відповідно, мета за даним винаходом полягає в наданні подібних нових сполук.

Суть винаходу

Було знайдено, що сполуки за даним винаходом можна застосовувати як модулятори гамма-секретазу. Сполуки згідно винаходу і їх фармацевтично прийнятні композиції можуть бути використані для лікування, або попередження хвороби Альцгеймера.

Даний винахід відноситься до нових сполук формули (I):



і їх стереоізомерним формам, де

R⁰ є воднем, галогеном, або C₁₋₄алкілом;

R¹ є воднем, C₁₋₄алкілом або галогеном;

X є CR⁷ або N, де R⁷ є воднем або галогеном;

A¹ є CR² або N;

A² є CR⁸ або N;

кожен з A³ і A⁴ незалежно є CH або N;

за умови, що не більше двох з A¹, A², A³ і A⁴ є N;

R² є воднем, галогеном або C₁₋₄алкілокси;

R⁸ є воднем або галогеном;

R³ є воднем; C₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, галоген, морфолініл, піперидиніл, пірролідиніл, тетрагідропіраніл, Ar, C₁₋₆алкілокси, циклоC₃₋₇алкілокси і циклоC₃₋₇алкіл; карбоксил, C₂₋₄алкеніл, NR⁵R⁶-карбоніл; циклоC₃₋₇алкіл; Ar; тетрагідропіраніл; C₁₋₆алкілкарбоніл; C₁₋₆алкілоксикарбоніл; або Ar-O-CH₂-;

де кожен A незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C₁₋₄алкілокси, ціано, NR⁵R⁶, морфолініл, C₁₋₄алкіл, і C₁₋₄алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C₁₋₄алкілокси і NR⁵R⁶; бензімідазоліл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C₁₋₄алкіла; або піридиніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C₁₋₄алкілокси,

ціано, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

кожен R^5 незалежно є воднем, C_{1-4} алкілом, C_{1-6} алкілкарбонілом, або

C_{1-4} алкілокси(CH_2CH_2O) $_n$ - CH_2 -карбонілом;

5 n є цілим числом, вибраним з 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

кожен R^6 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^4 є воднем; ціано; галогеном; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбоніл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-4} алкілокси; C_{1-6} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, гідроксил і форміламіно;

Y^1 є CH або N ;

Y^2 є CR^9 або N ;

15 Y^3 є CH або N ;

за умови, що лише один з Y^1 , Y^2 і Y^3 може бути N ;

R^9 є воднем, галогеном, C_{1-4} алкілокси, ціано, цикло C_{3-7} алкілом, тетрагідропіранілом, C_{2-4} алкенілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і C_{1-4} алкілокси; і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

Даний винахід відноситься також до способів отримання сполук формули (I) і фармацевтичним композиціям, що їх містять.

Несподівано було знайдено, що дані сполуки модулюють активність γ -секретази *in vitro* і *in vivo* і, отже, застосовні для лікування, або попередження хвороби Альцгеймера (AD), черепномозкової травми, незначного погіршення пізнавальної здатності (MCI), старечої дряхлості, недоумства, недоумства з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктного недоумства, синдрому Дауна, недоумства, пов'язаного з хворобою Паркінсона, і недоумства, пов'язаного з бета-амілоїдом, бажано, хвороби Альцгеймера і інших порушень з бета-амілоїдною патологією (наприклад, глаукоми).

У світлі згаданої вище фармакології сполук формули (I) витікає, що вони прийнятні для застосування як лікарського засобу.

Конкретніше, дані сполуки застосовні для лікування, або попередження хвороби Альцгеймера, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктного недоумства, недоумства боксерів, або синдрому Дауна.

Даний винахід відноситься також до використання сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерним формам і її фармацевтично прийнятним аддитивним солям кислоти або основи, і сольватам, для отримання лікарського засобу для модуляції активності γ -секретази.

Бажане застосування сполуки формули (I) для модулювання активності γ -секретази, що призводить до зменшення відносної кількості $A\beta_{42}$ -білків, що утворилися.

Одна з переваг сполук, або частини сполук за даним винаходом, може полягати в їх підвищеному проникненні в ЦНС.

Тепер даний винахід буде описаний додатково. У подальших епізодах різні аспекти винаходу визначені детальніше. Кожен визначений таким чином аспект можна об'єднати з будь-яким іншим аспектом, або аспектами, якщо немає вказівок на зворотне. Зокрема, будь-яка ознака, вказану як бажану, або переважну, можна об'єднати з будь-якою іншою ознакою, або ознаками, які вказані як бажані, або переважні.

Детальний опис

При описі сполук за даним винаходом використані терміни слід тлумачити відповідно до наступних визначень, якщо в контексті не вказано інакше.

При вказуванні кількості замісників термін «один, або більше» означає від одного замісника до максимально можливої кількості замісників, тобто від заміщення одного атома водню до заміщення всіх атомів водню замісниками, кожен з яких індивідуально вибирають з вказаних груп, за умови, що не перевищується нормальна валентність, і що заміщення призводить до хімічно стабільної сполуки, тобто до сполуки, яка є достатньо стійкою, аби витримати виділення з реакційної суміші до застосовної міри чистоти, і складання з неї терапевтичного засобу. Таким чином, бажаними є один, два, три або чотири замісники. Зокрема, бажаними є один, два або три замісники. Конкретніше, бажаний один замісник.

Термін «галогід», або «галоген», як група, або частина групи є загальним для фтору, хлору, бром, йоду, якщо не вказано інакше.

Термін «C₁₋₆алкіл» як група, або частина групи, відноситься до гідрокарбільному радикала формули C_nH_{2n+1}, де n є числом в інтервалі від 1 до 6. C₁₋₆алкільні групи включають від 1 до 6 атомів вуглецю, бажано, від 1 до 4 атомів вуглецю, бажаніше, від 1 до 3 атомів вуглецю, ще бажаніше, від 1 до 2 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути лінійними, або розгалуженими, і можуть бути заміщені, як вказано в даному описі. При використанні підрядкового індексу після атома вуглецю, цей підрядковий індекс відноситься до кількості атомів вуглецю, які може містити названа група. Так, наприклад, C₁₋₆алкіл включає всі лінійні, або розгалужені алкільні групи в інтервалі від 1 до 6 атомів вуглецю і, таким чином, включає такі групи, як, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 2-метилетил, бутил і його ізомери (наприклад, н-бутил, ізобутил і третбутил), пентил і його ізомери, гексил і його ізомери, і так далі.

Термін «C₁₋₄алкіл» як група, або частина групи, відноситься до гідрокарбільному радикала формули C_nH_{2n+1}, де n є числом в інтервалі від 1 до 4. C₁₋₄алкільні групи включають від 1 до 4 атомів вуглецю, бажано, від 1 до 3 атомів вуглецю, бажаніше, від 1 до 2 атомів вуглецю. Алкільні групи можуть бути лінійними, або розгалуженими, і можуть бути заміщені, як вказано в даному описі. При використанні підрядкового індексу після атома вуглецю, цей підрядковий індекс відноситься до кількості атомів вуглецю, які може містити названа група. Так, наприклад, C₁₋₄алкіл включає всі лінійні, або розгалужені алкільні групи в інтервалі від 1 до 4 атомів вуглецю і, таким чином, включає такі групи, як, наприклад, метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, 2-метилетил, бутил і його ізомери (наприклад, н-бутил, ізобутил і третбутил), і так далі.

У рамках даної заявки C₂₋₄алкеніл є лінійним, або розгалуженим вуглеводневим радикалом, що включає від 2 до 4 атомів вуглецю, містить подвійний зв'язок, такий, як етеніл, пропеніл, бутеніл, 1-пропен-2-іл і так далі.

Термін «C₁₋₆алкілокси» як група, або частина групи, відноситься до радикала формули R^b-O-, де R^b є C₁₋₆алкілом. Необмежуючі приклади прийнятих алкоксилів включають метилокси, етилокси, пропілокси, ізопропілокси, бутилокси, ізобутилокси, вторбутилокси, третбутилокси, пентилокси і гексилокси.

Термін «C₁₋₄алкілокси» як група, або частина групи, відноситься до радикала формули R^c-O-, де R^c є C₁₋₄алкіл. Необмежуючі приклади прийнятих алкілоксилів включають метилокси, етилокси, пропілокси, ізопропілокси, бутилокси, ізобутилокси, вторбутилокси і третбутилокси.

Термін «циклоC₃₋₇алкіл», сам по собі, або в комбінації, відноситься до циклічного насиченого вуглеводневого радикала, що містить від 3 до 7 атомів вуглецю. Необмежуючі приклади відповідного циклоC₃₋₇алкіла включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил і циклогептил.

Термін «циклоC₃₋₇алкілокси», сам по собі, або в комбінації, відноситься до насиченого циклоC₃₋₇алкіл-O-, де циклоC₃₋₇алкіл визначений вище. Необмежуючі приклади відповідного циклоC₃₋₇алкіла включають циклопропілокси, циклобутилокси, циклопентилокси, циклогексилокси і циклогептилокси.

Хімічні назви сполук за даним винаходом утворювали відповідно до правил номенклатури, прийнятих хімічною реферативною службою (CAS). У разі таутомерних форм утворювали назву зображеної таутомерної форми даної структури. Проте повинно бути ясно, що інша, не зображена, таутомерна форма також включена в рамки даного винаходу.

У разі, коли будь-яка змінна величина з'являється більше одного разу в будь-якому компоненті, кожне визначення є незалежним.

Буде зрозуміло, що деякі сполуки формули (I) і їх фармацевтично прийнятні аддитивні солі і стереоізомерні форми можуть мати один, або більше хіральних центрів і існувати у вигляді стереоізомерних форм.

Використаний вище термін «стереоізомерні форми» визначає всі можливі ізомерні форми, якими можуть мати сполуки формули (I). Якщо не згадано, або не вказане інше, хімічна назва сполук означає суміш всіх можливих стереохімічно ізомерних форм. Конкретніше, стереогенні центри можуть мати R-, або S-конфігурацію, замісники двовалентних циклічних (частково) насичених радикалах можуть мати або цис-, або транс-конфігурацію. Сполуки, що містять подвійні зв'язки, можуть мати E, або Z-стереохімію відносно вказаного подвійного зв'язку. Стереоізомерні форми сполук формули (I) включені в рамки даного винаходу.

Вказівка на конкретну стереоізомерну форму означає, що вказана форма, по суті, не містить, тобто сполучена менше, ніж з 50%, бажано, менше, ніж з 20%, бажаніше, менше, ніж з 10%, навіть бажаніше, менше, ніж з 5%, ще бажаніше, менше, ніж з 2%, і найбажаніше, менше, ніж з 1% іншого ізомеру (ізомерів).

Вказівка на конкретну регіоізомерну форму означає, що вказана форма, по суті, не містить, тобто сполучена менше, ніж з 50%, бажано, менше, ніж з 20%, бажаніше, менше, ніж з 10%,

навіть бажаніше, менше, ніж з 5%, ще бажаніше, менше, ніж з 2%, і найбажніше, менше, ніж з 1% іншого ізомеру (ізомерів).

Для терапевтичного використання солі сполук формули (I) є солями, в яких протиіон є фармацевтично прийнятним. Проте, солі кислот і основ, які не є фармацевтично прийнятними, можуть також знайти застосування, наприклад, при отриманні, або очищенні фармацевтично прийнятної сполуки. Усі солі, чи є вони фармацевтично прийнятними, чи ні, включені в рамки даного винаходу.

Мається на увазі, що фармацевтично прийнятні аддитивні солі кислоти і основи, згадані раніше, або далі, включають терапевтично активні нетоксичні форми аддитивних солей кислоти і основи, які здатні утворювати сполуки формули (I). Фармацевтично прийнятні аддитивні солі кислоти можна зручно отримувати обробкою форми основи подібною прийнятною кислотою. Прийнятні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі, як галогеноводневі кислоти, наприклад, хлористоводнева, або бромистоводнева кислота, сірчана, азотна, фосфорна кислота і подібні кислоти, або органічні кислоти, наприклад, такі, як оцтова, пропіонова, гідроксиоцтова, молочна, піровиноградна кислота, щавлева (тобто етандіова), малінова, бурштинова (тобто бутандіова), малеїнова, фумарова, яблучна, винна, лимонна, метансульфонова, етансульфонова, бензолсульфонова, п-толуолсульфонова, цикламова, саліцилова, п-аміносаліцилова, памова і подібні кислоти. Навпаки, вказані сольові форми можна перетворити на форму вільної основи обробкою відповідною основою.

Сполуки формули (I), що містять кислий протон, можна також перевести в їх нетоксичні форми аддитивних солей металу, або аміну обробкою прийнятними органічними і неорганічними основами. Прийнятні форми основних солей включають, наприклад, солі амонія, солі лужних і лужноземельних металів, наприклад, солі літію, натрію, калію, магнію, кальцію і так далі, солі органічних основ, наприклад, первинних, вторинних і третинних аліфатичних і ароматичних амінів, таких, як метиламін, етиламін, пропіламін, ізопропіламін, чотири ізомери бутиламіну, диметиламін, диетиламін, діетаноламін, дипропіламін, діізопропіламін, ди-н-бутиламін, пірролідін, піперидин, морфолін, триметиламін, триетиламін, трипропіламін, хінуклідін, піридин, хінолін і ізохінолін, бензатин, N-метил-D-глюкамін, гідрабамінові солі і солі амінокислот, наприклад, такі, як аргінінові, лізинові і так далі. Навпаки, сольову форму можна перевести у форму вільної кислоти обробкою кислотою.

Термін сольват включає гідрати і форми приєднання розчинників, які здатні утворювати сполуку формули (I), а також їх солі. Прикладами подібних форм є, наприклад, гідрати, алкоголяти і так далі.

Сполуки формули (I), отримані описаними нижче способами, можна синтезувати у вигляді рацемічних сумішей енантіомерів, які можна розділити один від одного за допомогою відомих у даній галузі методик розділення. Один із способів розділення енантіомерних форм сполук формули (I) включає рідинну хроматографію з використанням хіральної стаціонарної фази. Вказані чисті стереохімічно ізомерні форми можна також отримати з відповідних чистих стереохімічно ізомерних форм відповідних первинних речовин, за умови, що дана реакція протікає стереоспецифічно. У випадку, якщо бажаний конкретний стереоізомер, вказану сполуку бажано синтезували б стереоспецифічними способами отримання. У даних способах переважно використовують енантіомерно чисті первинні речовини.

У рамках даної заявки мається на увазі, що сполука згідно даному винаходу включає всі ізотопні комбінації своїх хімічних елементів. У рамках даної заявки хімічний елемент, зокрема, згадуваний у зв'язку із сполукою згідно формули (I), включає всі ізотопи і ізотопні суміші даного елементу. Наприклад, при згадуванні водню мають на увазі, що він відноситься до ^1H , ^2H , ^3H і їх сумішам.

Отже, сполука згідно даному винаходу, по суті, включає сполуку з одним або більше ізотопами одного, або більше елементів, і їх сумішами, включаючи радіоактивну сполуку, яку називають також сполукою, міченою радіоактивним ізотопом, де один, або більше нерадіоактивних атомів заміщений одним з його радіоактивних ізотопів. Під терміном «сполука, мічена радіоактивним ізотопом» мається на увазі будь-яка сполука згідно формули (I), або її фармацевтично прийнятна сіль, яка містить, щонайменше, один радіоактивний атом.

Наприклад, сполуку можна помітити позитрон- або гамма-випромінюючими радіоактивними ізотопами. У разі методик із зв'язуванням радіоліганда бажаним для заміщення є атом ^3H , або атом ^{125}I . Для відображення найбільш широко використовуваними позитрон-випромінюючими (PET) радіоактивними ізотопами є ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O і ^{13}N , усі з яких утворюються в прискорювачі і мають період напіврозпаду 20, 100, 2 і 10 хвилин, відповідно. Оскільки періоди напіврозпаду цих радіоактивних ізотопів настільки малі, їх реально використовувати лише в інститутах, що мають прискорювач на місці для їх отримання, що обмежує, таким чином, їх використання. Найширше

використовуваними серед них є ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{210}Ti і ^{123}I . Маніпуляції з даними радіоактивними ізотопами, їх отримання, виділення і проникнення в молекулу відомі фахівцям.

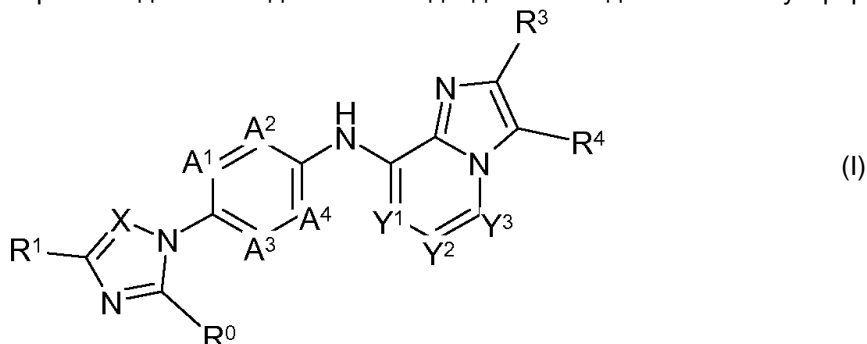
Зокрема, радіоактивний атом вибирають з групи водню, вуглецю, азоту, сірки, кисню і галогену. Зокрема, радіоактивний ізотоп вибирають з групи ^3H , ^{11}C , ^{18}F , ^{122}I , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br і ^{82}Br .

Як використано в описі і формули винаходу, що додається, форма однини “a”, “an” і “the” включають також множинні об'єкти посилання, якщо в контексті ясно не вказано інакше. Як приклад, “сполука” означає одну сполуку, або більше однієї сполуки.

Описані вище, і інші терміни, що використовуються в даному описі, добре відомі фахівцям у даній галузі.

Тепер викладаються бажані ознаки даного винаходу.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до нових сполук формули (I):



і їх стереоізомерним формам, де

R^0 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілом;

R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом або галогеном;

X є CR^7 або N, де R^7 є воднем, або галогеном;

A^1 є CR^2 або N;

A^2 є CR^8 або N;

кожен з A^3 і A^4 незалежно є CH або N;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N;

R^2 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілокси;

R^8 є воднем або галогеном;

R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, галоген, морфолініл, піперидиніл, пірролідиніл, тетрагідропіраніл, Ag, C_{1-6} алкілокси, цикло C_{3-7} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; карбоксил, C_{2-4} алкеніл, NR^5R^6 -карбоніл; цикло C_{3-7} алкіл; Ag; тетрагідропіраніл; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкілоксикарбоніл; або Ag-O-CH $_2$;

де кожен Ag незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси і NR^5R^6 ; бензімідазоліл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкіла; або піридиніл, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

кожен R^5 незалежно є воднем, C_{1-4} алкілом, C_{1-6} алкілкарбонілом, або C_{1-4} алкілокси(CH $_2$ CH $_2$ O) $_n$ -CH $_2$ -карбонілом;

n є цілим числом, вибраним з 1, 2, 3, 4, 5 або 6.

кожен R^6 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^4 є воднем, ціано, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбоніл, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-4} алкілокси; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, гідроксил і форміламіно;

Y^1 є CH або N;

Y^2 є CR^9 або N;

Y^3 є CH або N;

за умови, що лише один з Y^1 , Y^2 і Y^3 може бути N;

R^9 є воднем, галогеном, C_{1-4} алкілокси, ціано, цикло C_{3-7} алкілом, тетрагідропіранілом, C_{2-4} алкенілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або
5 більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і C_{1-4} алкілокси;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх стереоізомерних форм, до яких застосовується одне, або більше, бажано, всі з наступних обмежень:

(a) R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;

(b) R^1 є воднем або C_{1-4} алкілом;

(c) X є CH або N;

(d) R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, галоген, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, Ar, C_{1-6} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; карбоксил, C_{2-4} алкеніл, NR^5R^6 -карбоніл; цикло C_{3-7} алкіл; Ar; тетрагідропіраніл; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкілоксикарбоніл або Ar-O-CH₂-;
15

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і NR^5R^6 ; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкіла, або піридинілом;
20

(e) n дорівнює 2;

(f) R^4 є воднем, ціано, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-4} алкілокси; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщений одним або
30 більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, гідроксил і форміламіно;

(g) Y^1 є CH або N;

Y^2 є CR⁹;

Y^3 є CH або N;

за умови, що лише один з Y^1 і Y^3 може бути N;

(h) R^9 є воднем, галогеном, тетрагідропіранілом, C_{2-4} алкенілом, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх стереоізомерних форм, до яких застосовується одне, або більше, бажано, всі з наступних обмежень:

(a) R^0 є воднем або метилом;

(b) R^1 є воднем, метилом або етилом;

(c) X є CH або N;

(d) A^1 є CR² або N;

(e) A^2 є CR⁸ або N;

(f) кожен з A^3 і A^4 незалежно є CH, або N;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N;

(g) R^2 є воднем, фтором або метокси;

(h) R^8 є воднем або фтором;

(i) R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, фтор, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл, Ar, ізопропілокси і циклогексил; карбоксил, етенілом; NR^5R^6 -карбонілом; циклопропілом; Ar; тетрагідропіранілом; етилкарбонілом; C_{1-6} алкілоксикарбонілом; або Ar-O-CH₂-;
55

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає хлор, фтор, метокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, ізобутил, метил і метил, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких
60

незалежно вибраний з групи, що включає фтор і NR^5R^6 ; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним однієї, або більше метильними групами; або піридинілом;

(j) кожен R^5 незалежно є воднем, метилом, етилом, метилкарбонілом, етилкарбонілом, або метокси $(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_n\text{-CH}_2\text{-карбонілом}$;

5 (k) n дорівнює 2;

(l) кожен R^6 незалежно є воднем, метилом або етилом;

(m) R^4 є воднем, ціано, бромом, хлором, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору; метокси,

10 C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає NR^5R^6 , метокси, гідроксил і форміламіно;

(n) Y^1 є CH або N;

Y^2 є CR^9 ;

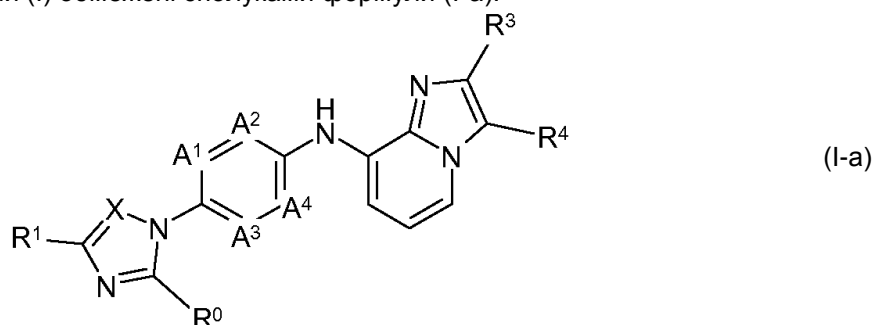
Y^3 є CH або N;

15 за умови, що лише один з Y^1 і Y^3 може бути N;

(o) R^9 є воднем, фтором, хлором, бромом, тетрагідропіраніл, 2-метил-1-пропен-3-ілом; фенілом, необов'язково заміщеним однією, або більше метокси-групами; або C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

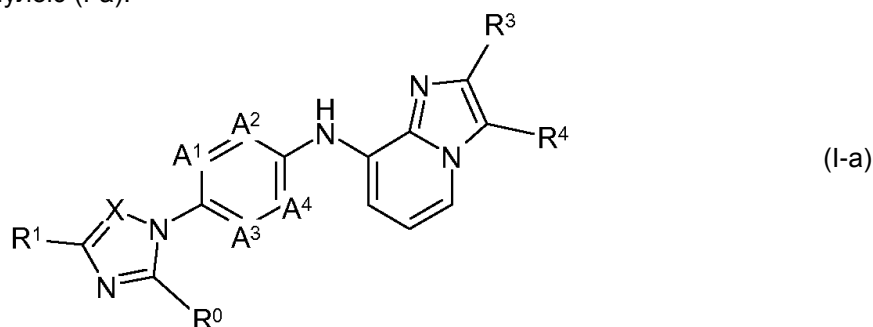
20 В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно з будь-якими іншими варіантам здійснення, або будь-якою комбінацією інших варіантів здійснення, де сполуки формули (I) обмежені сполуками формули (I-a):



включаючи їх будь-яку стереохімічно ізомерну форму

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

25 В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до нових сполук, де формула (I) обмежена формулою (I-a):



і до їх стереоізомерних форм, де

R^0 є воднем, або C_{1-4} алкілом; бажано, воднем, метилом, або етилом; бажаніше, воднем, або метилом; ще бажаніше, воднем;

30 R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом, або галогеном; бажано, воднем або C_{1-4} алкілом; бажаніше, воднем або метилом; ще бажаніше, метилом;

X є CR^7 або N, де R^7 є воднем або галогеном; бажано, X є CH або N;

A^1 є CR^2 або N;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH або N;

35 за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N;

R^2 є воднем, галогеном, або C_{1-4} алкілокси;

R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, морфолініл, піперидиніл, пірролідиніл, Ag, C_{1-6} алкілокси, цикло C_{3-7} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; тетрагідропіранілом; Ag або $\text{Ag-O-CH}_2\text{-}$;

бажано, R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає морфолініл, піперидиніл, Ar, C_{1-6} алкілокси, і цикло C_{3-7} алкіл; тетрагідропіранілом; Ar або Ar-O-CH₂-;

бажаніше, R^3 є C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Ar, тетрагідропіраніла; або Ar;

ще бажаніше, R^3 є метилом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з Ar; або Ar;

кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкіла; або піридинілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

бажано, кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, метокси, ціано, NR^5R^6 , CF₃, морфолініл і C_{1-4} алкіл; 1-метилбензімідазолілом; або піридинілом; де кожен R^5 незалежно є воднем, або C_{1-4} алкілом; бажано C_{1-4} алкілом; бажаніше, етилом;

де кожен R^6 незалежно є воднем, або C_{1-4} алкілом; бажано, C_{1-4} алкілом; бажаніше, етилом;

R^4 є воднем, ціано, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

бажано, R^4 є воднем, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; або C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси;

бажаніше, R^4 є воднем, або C_{1-6} алкілом;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх стереоізомерних форм, де

R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом або галогеном;

X є CR⁷, або N, де R^7 є воднем або галогеном;

A^1 є CR² або N;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH, або N;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N;

R^2 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілокси;

R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи, що включає морфолініл, піперидиніл, Ar, C_{1-6} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; тетрагідропіраніл; Ar або Ar-O-CH₂-;

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкіла; або піридинілом;

де кожен R^5 незалежно є C_{1-4} алкілом;

де кожен R^6 незалежно є C_{1-4} алкілом;

R^4 є воднем, ціано, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх стереоізомерних форм, де

R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^1 є воднем або C_{1-4} алкілом;

5 X є CH або N ;

A^1 є CR^2 або N ;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH або N ;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N ;

R^2 є воднем, галогеном, або C_{1-4} алкілокси;

10 R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи, що включає морфолініл, піперидиніл, Ar , C_{1-6} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; тетрагідропіраніл; Ar ; або $Ar-O-CH_2-$;

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкіла; або піридинілом;

де кожен R^5 незалежно є C_{1-4} алкілом;

де кожен R^6 незалежно є C_{1-4} алкілом;

20 R^4 є воднем, ціано, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; або C_{1-4} алкілом;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

25 У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх стереоізомерних форм, де

R^0 є воднем, або метилом;

R^1 є воднем, метилом, етилом або бромом;

X є CR^7 , або N , де R^7 є воднем або хлором;

30 A^1 є CR^2 або N ;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH або N ;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N ;

R^2 є воднем, фтором або метокси;

35 R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи, що включає морфолініл, піперидиніл, Ar , ізопропілокси, циклопентил і циклогексил; тетрагідропіраніл; Ar або $Ar-O-CH_2-$;

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор, хлор, метокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, метил, етил, ізобутил і трифторметил; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним метилом; або піридинілом;

де R^5 є етилом;

де R^6 є етилом;

45 R^4 є воднем, ціано, хлором, йодом, бромом; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним однією або більше метокси-групами, або трифторметилом;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук формули (I) і їх стереоізомерних форм, де

50 R^0 є воднем або метилом;

R^1 є воднем, метилом або етилом;

X є CH або N ;

A^1 є CR^2 або N ;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH , або N ;

55 за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N ;

R^2 є воднем, фтором або метокси;

R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи, що включає морфолініл, піперидиніл, Ar , ізопропілокси, і циклогексил; тетрагідропіраніл; Ar ; або $Ar-O-CH_2-$;

де кожен Ag незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор, хлор, метокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, метил, ізобутил і трифторметил; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним однією, або більше метильними групами; або піридинілом;

5 де R^5 є етилом;

де R^6 є етилом;

R^4 є воднем, ціано, хлором, йодом, бромом; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає фтор і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору; або C_{1-6} алкілом;

10 і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

В одному з варіантів здійснення в даному винаході представлені сполуки згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де

R^0 є воднем, або C_{1-4} алкілом;

R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом, або галогеном;

15 $X \in CR^7$ або N, де R^7 є воднем, або галогеном;

$A^1 \in CR^2$ або N;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH, або N;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N;

R^2 є воднем, галогеном, або C_{1-4} алкілокси;

20 R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, морфолініл, піперидиніл, пірролідиніл, Ag, C_{1-6} алкілокси, цикло C_{3-7} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; цикло C_{3-7} алкілом; тетрагідропіранілом; Ag; або $Ar-O-CH_2-$;

кожен Ag незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфоліно, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу; або піридинілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген,

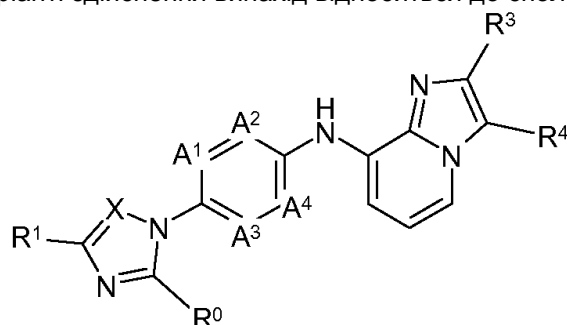
30 C_{1-4} алкілокси, ціано, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

де кожен R^5 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

де кожен R^6 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

35 R^4 є воднем, ціано, галогеном, фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену.

40 В іншому варіанті здійснення винахід відноситься до сполук формули (I-a)



(I-a)

і до їх стереоізомерних форм, де

R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом або галогеном;

$X \in CR^7$ або N, де R^7 є H або галогеном;

45 $A^1 \in CR^2$ або N;

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH або N;

за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N;

R^2 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілокси;

50 R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з галогену, морфоліно, піперидиніла, пірролідиніла, Ag, C_{1-6} алкілокси,

цикло C_{3-7} алкілокси, або цикло C_{3-7} алкіла; тетрагідропіранілом; Ar; або $-CH_2-O-Ar$;

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфоліно, C_{1-4} алкіла, або C_{1-4} алкіла, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілом; або піридинілом, необов'язково заміщеним 1, або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену, C_{1-4} алкілокси, ціано, C_{1-4} алкіла, або C_{1-4} алкілу, заміщеного одним або більше замісниками, вибраними з галогену;

де кожен R^5 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

де кожен R^6 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

R^4 є воднем, фенілом, необов'язково заміщеним галогеном, або фенілом; карбонілфенілом, необов'язково заміщеним галогеном; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним C_{1-4} алкілокси; C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, вибраними з галогену; ціано, або галогеном;

і їх фармацевтично прийнятним аддитивним солям і їх сольватам.

В іншому варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, до яких застосовуються одне, або більше, бажано, всі з наступних обмежень:

(a) R^0 є воднем;

(b) R^1 є C_{1-4} алкілом;

(c) X є CH або N;

(d) A^1 є CR^2 ;

(e) A^2 є N;

(f) A^3 і A^4 є CH;

(g) R^2 є C_{1-4} алкілокси;

(i) R^3 є Ar; або C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

(j) кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

(k) R^4 є воднем, або C_{1-6} алкілом;

(l) Y^1 є CH;

(m) Y^2 є CH;

(n) Y^3 є CH.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, до яких застосовуються одне або більше, бажано, всі з наступних обмежень:

(a) R^1 є метилом;

(b) R^2 є метокси;

(c) R^3 є Ar; або C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше атомами фтору;

(d) кожен Ar незалежно є фенілом, заміщеним одним або більше атомами хлору;

(e) R^4 є воднем або метилом.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, або будь-якої комбінації інших варіантів здійснення, де R^3 є C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де

R^3 є фенілом;

R^4 є метилом.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де

R^3 є фенілом, заміщеним у мета-положенні, і необов'язково заміщеним в інших положеннях;

R^4 є воднем або метилом.

В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де

R^3 є фенілом, заміщеним в орто-положенні, і необов'язково додатково заміщеним в інших положеннях;

R^4 є воднем або метилом.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де

R^3 є метилом, заміщеним однією, або більше фенільними групами, де феніл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл, і C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

5 R^4 є воднем.

В одному з варіантів здійснення в даному винаході представлені сполуки згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де R^2 є C_{1-4} алкілокси, бажано, метокси.

В одному з варіантів здійснення в даному винаході представлені сполуки згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де C_{1-6} алкіл вибирають з групи, що включає метил, етил, н-пропіл, н-бутил, ізобутил і третбутил.

В одному з варіантів здійснення в даному винаході представлені сполуки згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де C_{1-4} алкіл вибирають з групи, що включає метил, етил і н-пропіл.

В одному з варіантів здійснення в даному винаході представлені сполуки згідно будь-якому з попередніх варіантів здійснення, де

$X \in N$.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де $Y^1 \in CH$ або N ; $Y^2 \in CR^4$; а $Y^3 \in CH$ або N ; за умови, що лише один з Y^1 і Y^3 може бути N ;

20 У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де $Y^1 \in CH$; $Y^2 \in CR^4$; а $Y^3 \in CH$.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де $Y^1 \in CH$; $Y^2 \in CH$; і $Y^3 \in CH$.

25 У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де $Y^1 \in N$; $Y^2 \in CR^4$; а $Y^3 \in CH$.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де $Y^1 \in CH$; $Y^2 \in N$; а $Y^3 \in CH$.

У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполук згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де $Y^1 \in CH$; $Y^2 \in CR^4$; а $Y^3 \in N$.

30 У наступному варіанті здійснення даний винахід відноситься до сполуки згідно будь-якому з інших варіантів здійснення, де

$A^1 \in CR^2$;

A^2, A^3 і $A^4 \in CH$.

35 В одному з варіантів здійснення даний винахід відноситься до будь-якого з попередніх варіантів здійснення, або будь-якої комбінації попередніх варіантів здійснення, де сполуки обмежені сполуками формули (I-a).

В одному з варіантів здійснення сполуки формули (I) вибирають з групи, що включає:

2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

40 3-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

2-(2,4-диметоксифеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

4-[8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]бензонітрил,

45 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(2-метоксифеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

2-[4-(диетиламіно)феніл]-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

50 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метил-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-8-амін

N-[4-(2,4-диметил-1H-імідазол-1-іл)-3-метоксифеніл]-2-(4-фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін

2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

55 2-[(4-фторфеніл)метил]-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. $2HCl \cdot 2H_2O$,

2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-пропілімідазо[1,2-а]піридин-8-амін. $2HCl$,

N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метил-2-[2-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. $2HCl$,

60

2-(2-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 3-етил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-пропілімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-пропілімідазо[1,2-а]піридин-8-
 5 амін,
 2-(4-хлорфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-[4-(4-морфолініл)феніл]імідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 10 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(3-метоксифеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-
 амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(4-метоксифеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-
 амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(2-піридиніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 15 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метил-2-[4-(2-
 метилпропіл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 3-хлор-2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-
 20 а]піридин-8-амін,
 2-(2,4-дифторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 3-етил-2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 25 2-(2,6-дифторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2,4-дифторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-
 амін,
 30 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(1-метил-1H-бензімідазол-5-
 іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-[4-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-
 35 8-амін,
 3-бром-2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-
 8-амін,
 40 2-(1,1-диметилетил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-
 амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(3-піридиніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(3-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-
 амін,
 45 2-(3-хлорфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2,3-дифенілімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(3-метоксифеніл)-3-метилімідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 N-[4-(1H-імідазол-1-іл)-3-метоксифеніл]-2-(3-метоксифеніл)-3-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-
 50 амін,
 2-[(4-фторфенокси)метил]-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-ил)імідазо[1,2-
 а]піридин-8-амін,
 55 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(4-піридиніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піразин-8-амін,
 етиловий ефір 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-6-
 (трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбонової кислоти.HCl,
 N-[3-фтор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-[2-метил-5-
 60 (трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

- 3-[8-[[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]-4-метилбензонітрил,
 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбонова кислота,
 5 2-[(4-фторфенокси)метил]-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 8-[[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]аміно]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-метанол,
 6-бром-2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піразин-8-амін,
 10 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піразин-8-амін,
 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-фтор-4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 15 2-етеніл-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-етил-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[2-фтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 20 2-[(4-фторфеніл)метил]-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метил-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридазин-8-амін,
 25 2-(4-фторфеніл)-8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-3-метанол,
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. 1,1HCl. 1,5H₂O,
 2-(4-фторфеніл)-8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-3-метанамін,
 30 N-[[2-(4-фторфеніл)-8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]метил]формамід,
 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-альфа,альфа-диметил-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-метанол,
 35 2-(4-фторфеніл)-3-(метоксиметил)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 етиловий ефір 8-[[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]аміно]-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбонової кислоти,
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. 1HCl. 0,4H₂O,
 40 етиловий ефір 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-2-карбонової кислоти,
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метил-6-(трифторметил)імідазо[1,2-б]піридазин-8-амін,
 45 6-хлор-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метилімідазо[1,2-б]піридазин-8-амін,
 2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-3-(3-метоксипропіл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. 1HCl,
 2-циклопропіл-N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 50 2-циклопропіл-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-циклопропіл-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(трифторметил)імідазо[1,2-б]піридазин-8-амін,
 55 6-хлор-N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 6-фтор-N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. 1,8HCl. 0,9H₂O,
 2-(4-фторфеніл)-3-(2-метоксиетил)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

- 2-(4-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл) феніл]імідазо[1,2-а]піразин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 5 6-хлор-2-(5-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 6-хлор-2-(5-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл) феніл]імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 6-хлор-N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(5-фтор-2-метилфеніл)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 10 3-[8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-2-іл]-4-метилбензонітрил,
 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-3-метил-2-[2-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 15 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. 1,7HCl.0,25H₂O,
 2-(4-фторфеніл)-3-метокси-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[[2-(2-хлорфеніл)-8-[[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]метил]-N-метилацетамід,
 20 2-(2-хлорфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-[5-(амінометил)-2-метилфеніл]-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 25 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-[(тетрагідро-2H-піран-4-іл)метил]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін. 1,8HCl.2,1H₂O,
 8-[[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]аміно]-N,N-диметил-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-3-метанамін,
 2-(2-хлорфеніл)-8-[[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]аміно]-N,N-диметилімідазо[1,2-а]піридин-3-метанамін,
 30 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-(метоксиметил)-2-фенілімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-3-(метоксиметил)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 35 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)2-піридиніл]-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)-6-(трифторметил)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 6-фтор-N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(4-фтор-2-метилфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 40 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)2-піридиніл]-2-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 45 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-3-(метоксиметил)-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[[3-[8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-2-ил]-4-метилфеніл]метил]пропанамід,
 50 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(5-фтор-2-метилфеніл)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-альфа,альфа-диметилімідазо[1,2-а]піридин-2-метанол,
 55 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метилімідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-N,N-диметилімідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксамід,
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(4-фторфеніл)-3-метоксиімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

- N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-6-(2-метоксифеніл)-2-метилімідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метил-6-(1-метилетил)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 5 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метил-6-(тетрагідро-2H-піран-4-іл)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 1-метилетиловий ефір 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-a]піридин-2-карбонової кислоти,
 1,1-ефір диметилу 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-a]піридин-2-карбонової кислоти. 1,5HCl,
 10 1-[8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-a]піридин-2-іл]-1-пропанон. H₂O. 3HCl,
 6-фтор-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2-метилпропіл)імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 15 2-(4-фторфеніл)-3-метокси-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 2-[2-(2-метоксметокси)етокси]-N-[[3-[8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-a]піридин-2-іл]-4-метилфеніл]метил]ацетамід. 3H₂O. 1,7HCl,
 6-хлор-2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 20 2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-6-(1-метилетеніл)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-6-(1-метилетил)імідазо[1,2-b]піридазин-8-амін,
 25 2-(1-хлор-2,2,2-трифторетил)-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-3-метилімідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-3-метилімідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 30 8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]-альфа-(трифторметил)імідазо[1,2-a]піридин-2-метанол,
 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 35 N-[6-метокси-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 2-(3-метоксифеніл)-N-[3-метокси-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-3-метилімідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 2-(3-метоксифеніл)-3-метил-N-[5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 40 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін. 2HCl,
 2-бутил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-[(1-метилетокси)метил]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін. 2HCl,
 45 2-(4-фторфенокси)-3-йод-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 N-[4-(4-етил-1H-імідазол-1-іл)-3-метоксифеніл]-2-(3-метоксифеніл)-3-метилімідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл) феніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 50 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-(3-метоксифеніл)-3-метилімідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-метилімідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(1-піперидинілметил)імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 55 2-(3-метоксифеніл)-3-метил-N-[2-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-5-пирімідиніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(4-морфолінілметил)імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-a]піридин-8-амін,
 60 а]піридин-8-амін,

- 2-(3-метоксифеніл)-3-метил-N-[4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(3-метоксифеніл)-3-метил-N-[4-(2-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 5 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-[2-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-[3-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 10 3-гексил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-фтор-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]-2-(3-метоксифеніл)-3-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(4-фторфеніл)-8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-2-карбонітрил,
 3-[1,1'-дифеніл]-2-ил-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 15 3-хлор-2-(циклогексилметил)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 (4-фторфеніл)-[8-[[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]аміно]імідазо[1,2-а]піридин-3-іл]метанон,
 20 3-[1,1'-дифеніл]-3-іл-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-метил-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-метилфеніл)-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-(2-метилфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 25 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-[2-метил-5-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 30 2-(2-фторфеніл)-N-[3-метокси-4-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-метилфеніл)-N-[6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 35 2,3-диметил-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-метокси-4-(1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-бутил-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін.2HCl,
 40 2-(2-хлорфеніл)-3-метил-N-[6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-[2-метил-5-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(2-метилфеніл)-N-[5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 45 2-(5-фтор-2-метилфеніл)-N-[6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-піридиніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 50 N-[6-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-піридиніл]-2-[2-метил-5-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[4-(5-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-[2-метил-5-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 N-[3-фтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-[2-метил-5-(трифторметил)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 55 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-метокси-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,
 2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

2-(4-фтор-2-метилфеніл)-N-[3-фтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]імідазо[1,2-а]піридин-8-амін, і

N-[3-фтор-4-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)феніл]-2-(5-метокси-2-метилфеніл)імідазо[1,2-а]піридин-8-амін,

включаючи їх будь-яку стереохімічно ізомерну форму і їх фармацевтично прийнятні адитивні солі і сольвати.

В одному з варіантів здійснення сполука формули (I) є 2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-3-метилімідазо[1,2-а]піридин-8-аміном, включаючи його будь-яку стереохімічно ізомерну форму і його фармацевтично прийнятні адитивні солі і сольвати.

В одному з варіантів здійснення сполука формули (I) є N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-а]піридин-8-аміном, включаючи його будь-яку стереохімічно ізомерну форму і його фармацевтично прийнятні адитивні солі і сольвати.

В одному з варіантів здійснення сполука формули (I) є N-[6-метокси-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-а]піридин-8-аміном, включаючи його будь-яку стереохімічно ізомерну форму і його фармацевтично прийнятні адитивні солі і сольвати.

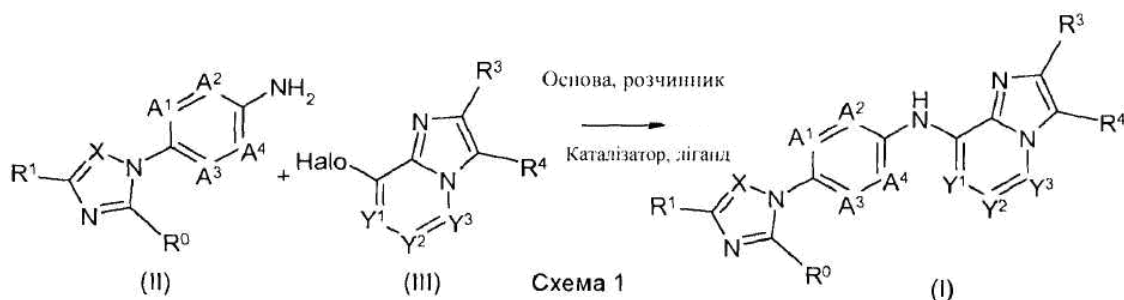
У даний винахід також входять способи отримання сполук формули (I) і її підгруп. В описаних реакціях може виявитись потрібним захист для реакційноспроможних функціональних груп, наприклад, гідрокси, аміно, або карбокси-груп, у випадках, коли вони необхідні в кінцевому продукті, для того, щоб уникнути їх небажаної участі в реакціях. Стандартні захисні групи можна використовувати відповідно до звичайної практики, дивись, наприклад, T. W. Greene and P. G. M. Wuts in «Protective Groups in Organic Chemistry», John Wiley and Sons, 1999.

Сполуки формули (I) і їх підгрупи можна отримати за допомогою послідовності стадій, описаних нижче. В цілому, їх отримують з первинних речовин, які або комерційно доступні, або отримуються стандартними способами, очевидними для фахівців у даній галузі. Крім того, сполуки за даним винаходом можна отримати при використанні стандартних синтетичних способів, які зазвичай застосовуються фахівцями в галузі органічної хімії.

Загальне отримання деяких типових прикладів показано нижче:

Експериментальна методика 1

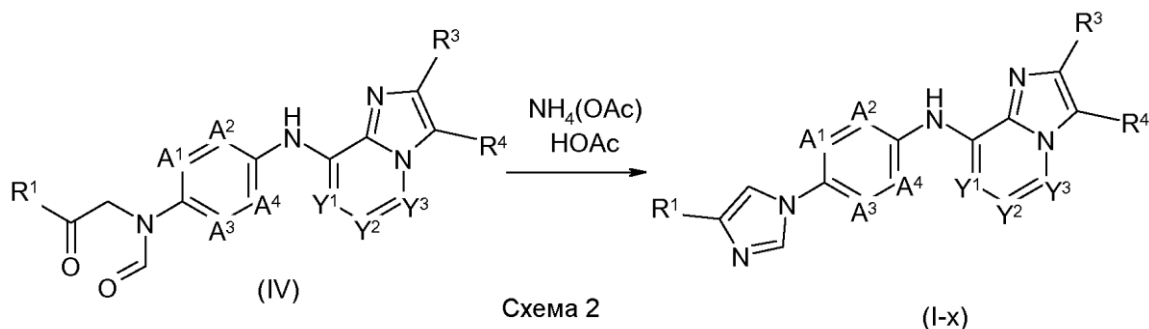
У цілому, сполуки формули (I) можна отримати, як описано нижче на схемі 1, де галоген визначають як Br, Cl, або I, і де решта змінних величин визначена вище:



Сполуки формули (I) можна отримати реакцією сполучення проміжної сполуки формули (II) і формули (III). Дану реакцію можна здійснити у присутності прийнятної основи, наприклад, такої, як CsCO₃, або третбутилат натрію. Дану реакцію можна здійснити в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому, як толуол, N,N-диметилформамід (ДМФА), третбутанол, або діоксан. Реакцію зазвичай здійснюють у присутності каталітичної системи, що включає прийнятний каталізатор, такий, як ацетат палладію (II) (Pd(OAc)₂), або трис(добензиліденацетон)дипалладій (Pd₂(dba)₃) і ліганд, такий, як (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс[дифенілфосфін] (Xantphos), [1,1'-динафталін]-2,2'-діілбіс[дифенілфосфін] (BINAP), або дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилетил)[1,1'-дифеніл]-2-іл]фосфін (X-phos). Бажано, дану реакцію здійснюють в атмосфері інертного газу, такий, як атмосфера азоту або аргону. Швидкість реакції і вихід можна підвищити нагріванням за допомогою мікрохвильового опромінення. Для сполук формули (I), де Y¹=N, може не вимагатись жодного каталізатора, і сполучення можна також здійснити в кислих умовах, наприклад, при використанні HCl, або метансульфонової кислоти в спиртовому розчиннику, такому, як 2-пропанол.

Експериментальна методика 2

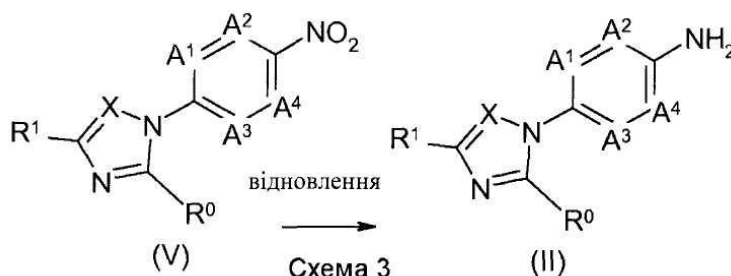
Сполуки формули (I), де $X \in \text{CH}$, і де $R^0 \in \text{H}$, названі тут сполуками формули (I-x), можна також отримати реакцією конденсації проміжної сполуки (IV) з джерелом амміаку, наприклад, таким, як ацетат аммонія ($\text{NH}_4(\text{OAc})$), отримуючи сполуки формули (I-x).



Із сполук формули (I), або формули (I-x), де R^4 є воднем, можна також отримати похідні відносно інших груп R^4 , за допомогою реакцій електрофільного ароматичного заміщення, таких, як галогенування (наприклад, таке, як хлорування, або бромовання). З отриманих сполук (I), або (I-x), де R^4 є галогеном, можна отримати наступні похідні відносно інших груп R^4 . Для введення додаткових схем заміщення в сполуки формули (I), або формули (I-x), можна використовувати як R^3 , так і R^4 групи, що містять відповідні функціональні групи, наприклад, такі, як галоген, (захищені) аміни, спирти, або кетони.

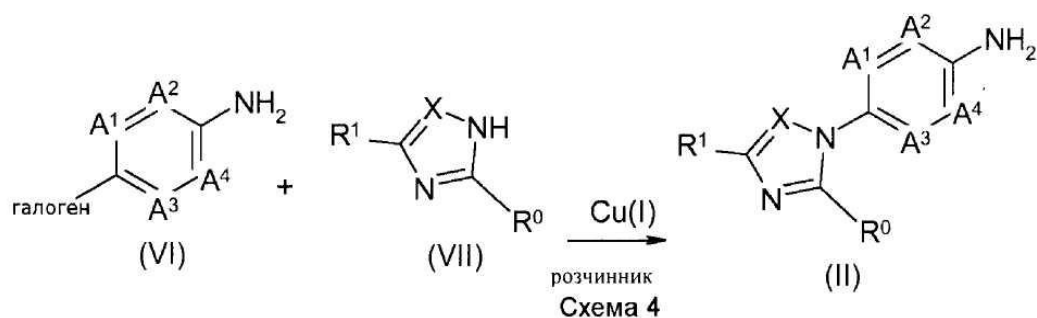
Експериментальна методика 3

Проміжну сполуку формули (II) можна отримати відновленням проміжної сполуки формули (V), як показано на схемі 3, де всі змінні величини визначені вище. Відновлення (V) у (II) можна проводити стандартним способом, наприклад, таким, як відновне гідрування, або відновленням за допомогою металу, або солі металу і кислоти [наприклад, такого металу, як залізо, або солі металу, такий, як SnCl_2 , і кислоти, такої, як неорганічна кислота (хлористоводнева кислота, сірчана кислота або тому подібне), або органічна кислота (оцтова кислота або тому подібне)] або іншими добре відомими способами перетворення нітро-групи у відповідний амін.



Експериментальна методика 4

Проміжну сполуку формули (II) можна також отримати реакцією, що каталізується міддю, проміжної сполуки формули (VI) з необов'язково заміщеним імідазолом або триазолом формули (VII) згідно схеми 4. На схемі 4 галоген визначений як Br, або I, а решта змінних величин згадані вище. Реакцію можна здійснити в захисній атмосфері, наприклад, такий, як атмосфера N_2 . Перемішування, підвищена температура (наприклад, в інтервалі від 70-200°C) і тиск можуть підвищити швидкість даної реакції. Зазвичай реакцію проводять в органічному розчиннику, наприклад, такому, як диметилсульфоксид (ДМСО), або ДМФА. Реакцію можна здійснити у присутності основи, наприклад, такої, як K_2CO_3 , CS_2CO_3 або триетиламіну (Et_3N). Реакцію можна здійснити у присутності ліганда, такого, як N,N'-диметилетилендіамін або 1,10-фенантролін. Типові мідні каталізатори, які можна використовувати в даній реакції в каталітичних, або стехіометричних кількостях, є солями міді, наприклад, такими, як оксид міді (I), йодид міді (I) або бромід міді (I). Аміно-групу в проміжній сполуці (VI) можна захистити перед реакцією (і видалити захист після реакції) при використанні прийнятної амінозахищаючої групи відповідно до стандартної практики, наприклад, дивись T. W. Greene and P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1999.

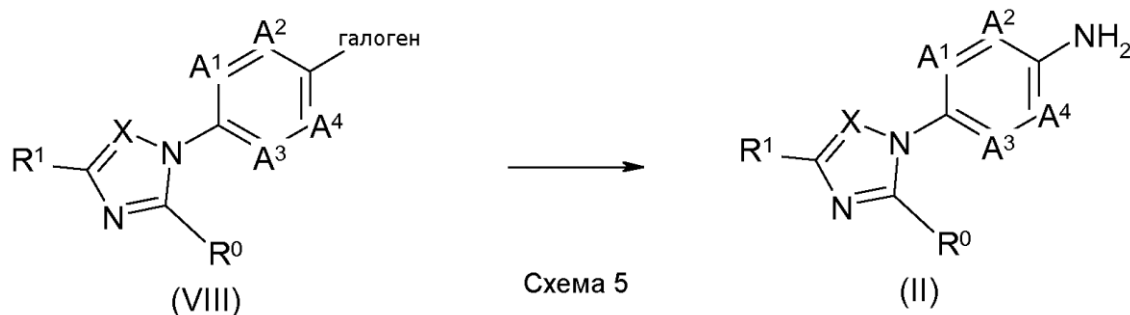


Проміжні сполуки формули (VI), або (VII) є комерційно доступними, або можуть бути отримані фахівцями в даній галузі.

5 Експериментальна методика 5

Альтернативним чином, проміжну сполуку формули (II) можна також отримати перетворенням галоген-замісника в проміжній сполуці формули (VIII), де галоген визначають як Br, або I, і де всі інші змінні величини визначають, як згадано вище, в аміно-групу або захищену аміно-функцію, яку згодом можна перевести в аміно-групу, згідно схеми 5.

10

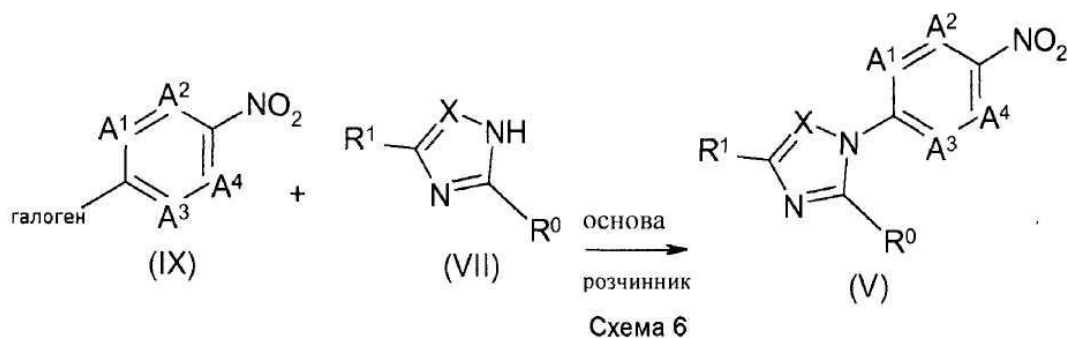


Експериментальна методика 6

Проміжну сполуку формули (V) можна отримати за допомогою нуклеофільного ароматичного заміщення проміжної сполуки (IX) необов'язково захищеним імідазолом або триазолом формули (VII) згідно схеми 6, де галоген визначений як F, Cl або Br, і де всі інші змінні величини визначені, як згадано вище. Реакцію можна здійснити в захисній атмосфері, наприклад, такий, як атмосфера N₂. Перемішування, підвищена температура (наприклад, в інтервалі від 70-200°C) і тиск можуть підвищити швидкість даної реакції. Зазвичай реакцію можна проводити в органічному розчиннику, наприклад, такому, як ДМСО, ДМФА або N-метилпірролідон (NMP) у присутності основи, наприклад, такої, як K₂CO₃, CS₂CO₃, або Et₃N.

15

20



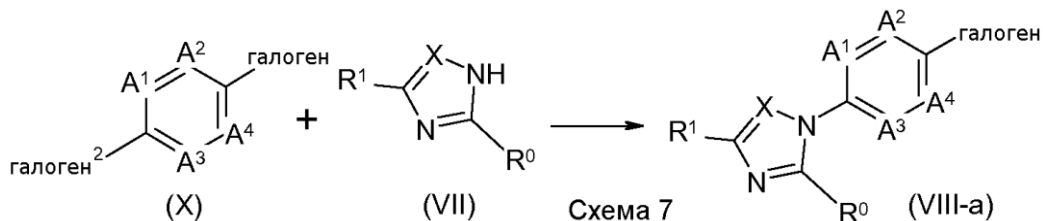
Проміжні сполуки формули (IX) і формули (VII) є комерційно доступними, або можуть бути отримані фахівцями в даній галузі.

Експериментальна методика 7

Проміжну сполуку формули (VIII), де, щонайменше, один з A¹ або A³ є N, названі тут проміжною сполукою формули (VIII-a), можна отримати за допомогою нуклеофільного ароматичного заміщення проміжної сполуки формули (X), де, щонайменше, один з A¹ або A³ є N, необов'язково захищеним імідазолом, або триазолом формули (VII) згідно схеми 7, де

30

галоген² визначений як F, Cl, або Br, де галоген визначений як Br і Cl, і де всі інші замісники визначені, як згадано вище. Реакцію можна здійснити в умовах, схожих з умовами, описаними в експериментальній методиці 6.



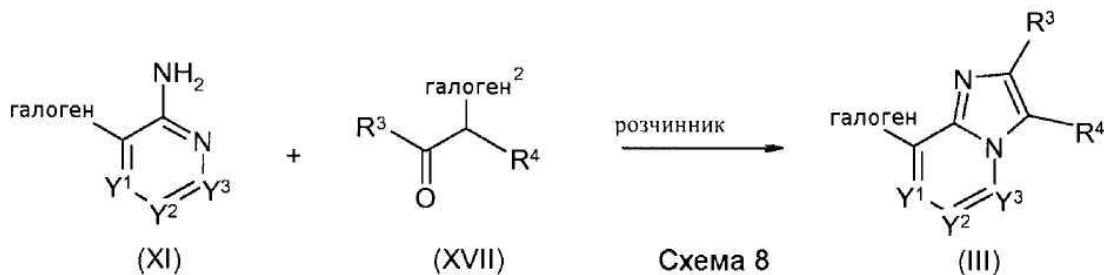
5

Експериментальна методика 8

Проміжну сполуку формули (III) можна отримати реакцією конденсації проміжної сполуки формули (XI) і проміжної сполуки формули (XVII), як показано на схемі 8, де галоген² обмежений Br і Cl, і де всі інші змінні величини визначені, як згадано вище. Реакцію можна здійснити в інертному відносно реакції розчиннику, наприклад, такому, як етанол, або н-бутанол, або змішуванням реагентів без розчинника. Реакцію можна просто проводити при підвищеній температурі в інтервалі від 50°C до температури кипіння реакційної суміші. Швидкість і вихід реакції можна підвищити нагріванням за допомогою мікрохвильового опромінення.

10

15

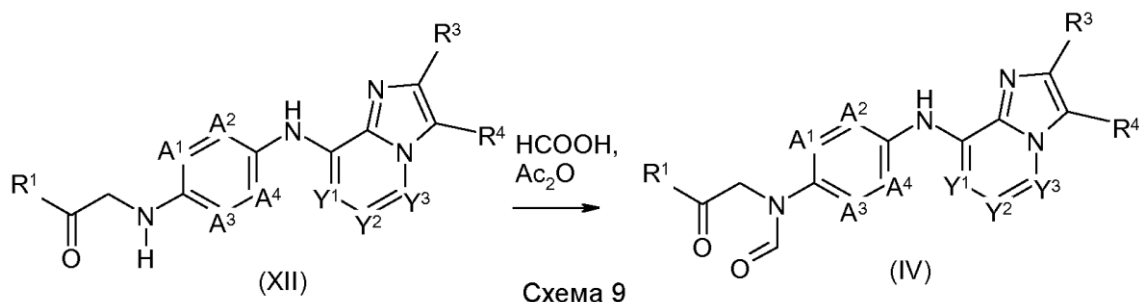


Експериментальна методика 9

Проміжну сполуку формули (XII) можна піддати формілуванню, отримуючи проміжну сполуку (IV) відповідно до схеми 9, де всі замісники визначені, як згадано вище. Реакцію формілування можна здійснити у присутності ангідриду кислоти, наприклад, такого, як оцтовий ангідрид (Ac₂O). Зазвичай реакцію можна здійснити у присутності розчинника, наприклад, такого, як мурашина кислота (HCOOH).

20

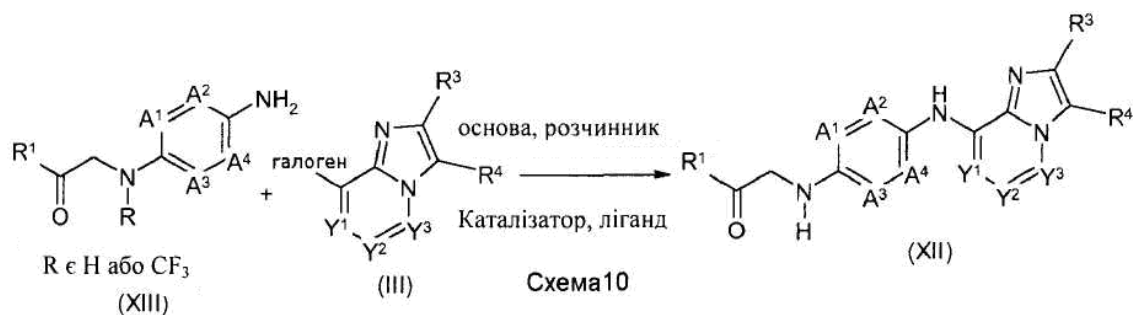
25



Експериментальна методика 10

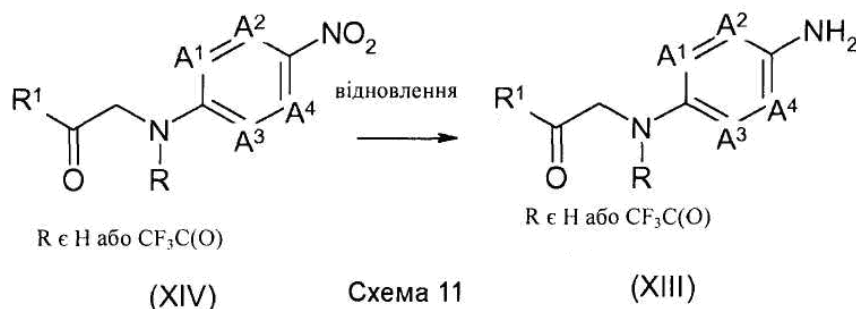
Проміжну сполуку формули (XII) можна отримати реакцією поєднання проміжної сполуки формули (XIII) і проміжної сполуки формули (III) в умовах, аналогічних описаним для експериментальної методики 1. На схемі 10 R є H, або трифторметилкарбоніл (CF₃C(O)), а інші замісники визначені, як раніше.

30



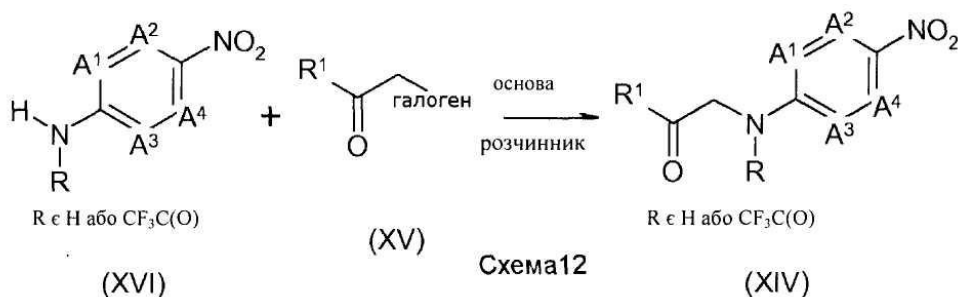
Експериментальна методика 11

Проміжну сполуку формули (XIII) можна отримати відновленням проміжної сполуки формули (XIV) згідно схеми 11. Дану реакцію можна проводити стандартним способом, наприклад, таким, як відновне гідрування, або відновлення за допомогою металу, або солі металу і кислоти [наприклад, такого металу, як залізо, або солі металу, такої, як SnCl_2 , і кислоти, такої, як неорганічна кислота (хлористоводнева кислота, сірчана кислота або тому подібне), або органічна кислота (оцтова кислота або тому подібне)], або іншими добре відомими способами перетворення нітро-групи у відповідний амін. На схемі 11 $R \in H$, або трифторметилкарбоніл ($\text{CF}_3\text{C(O)}$), а інші замісники визначені, як раніше.



Експериментальна методика 12

Проміжну сполуку формули (XIV) можна отримати алкілюванням проміжної сполуки формули (XVI) проміжною сполукою формули (XV), де галоген визначений як Cl або Br , у присутності інертного відносно реакції розчинника, наприклад, такого, як ДМФА, і прийнятної основи, наприклад, такої, як Cs_2CO_3 , або K_2CO_3 . На схемі 12 $R \in H$ або трифторметилкарбоніл ($\text{CF}_3\text{C(O)}$), а інші замісники визначені, як раніше.



Проміжні сполуки формул (VI), (VII), (IX), (X), (XI), (XV), (XVI) і формули (XVII) є комерційно доступними, або можуть бути отримані фахівцями у даній галузі.

За необхідності, або бажанні можна здійснити одну або більше з наступних стадій у будь-якому порядку:

Сполуки формули (I), або (III), будь-яку їх підгрупу, їх аддитивні солі, сольвати і стереохімічно ізомерні форми можна перевести в наступні сполуки з використанням методик, відомих у даній галузі.

Фахівці у даній галузі візьмуть до уваги, що в описаних вище способах для функціональних груп проміжних сполук може знадобитись блокування захисними групами. У разі блокування

функціональних груп проміжних сполук захисними групами з них можна зняти захист після стадії реакції.

Фармакологія

Було знайдено, що сполуки за даним винаходом модулюють активність γ -секретази. Отже, сполуки за даним винаходом і їх фармакологічно прийнятні композиції застосовні для лікування, або попередження хвороби Альцгеймера (AD), черепномозкової травми, незначного погіршення пізнавальної здатності (MCI), старечої дряхлості, недоумства, недоумства з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктного недоумства, синдрому Дауна, недоумства, пов'язаного з хворобою Паркінсона, і недоумства, пов'язаного з бета-амілоїдом, переважно, хвороби Альцгеймера.

Використаний тут термін «модуляція активності γ -секретази» відноситься до дії на обробку APP комплексом γ -секретази. Бажано, він відноситься до дії, при якій загальна швидкість обробки APP залишається, по суті, такою ж, як у відсутність вказаних сполук, але при якому відносні кількості продуктів обробки змінюються, бажаніше, таким чином, що кількість утвореного A β 42-пептиду зменшується. Наприклад, можуть утворюватись різні види Абета (наприклад, Абета-38, або інші види пептиду Абета з коротшою послідовністю амінокислот замість Абета-42), або відносні кількості продуктів є різними (наприклад, змінюється співвідношення Абета-40 і Абета-42, бажано, у бік збільшення).

Раніше було показано, що комплекс γ -секретази також бере участь в обробці білка Notch. Notch є сигнальним білком, що відіграє вирішальну роль у процесах розвитку (наприклад, огляд Schweigsguth F (2004) Curr. Biol. 14, R129). Що стосується використання модулаторів γ -секретази в терапії, то представляється особливо бажаним не перешкоджати діяльності γ -секретази відносно обробки Notch, аби уникнути передбачуваних побічних ефектів. Не дивлячись на те, що інгібітори γ -секретази проявляють побічні ефекти внаслідок супутнього інгібування обробки Notch, модулатори γ -секретази можуть мати перевагу селективного зменшення вироблення високоагрегуючих і високотоксичних форм A β , тобто A β 42. Таким чином, бажані такі сполуки, які не спричиняють дії на діяльність комплексу γ -секретази відносно обробки білка Notch.

Мається на увазі, що використаний тут термін «лікування» відноситься до всіх способів, при яких може мати місце місце уповільнення, припинення, придушення, або зупинка розвитку захворювання, але не обов'язково означає повне усунення всіх симптомів.

Винахід відноситься до сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерним формам і її фармацевтично прийнятним аддитивним солям кислоти або основи, і сольватам, для використання як лікарського засобу.

Винахід відноситься також до сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерним формам і її фармацевтично прийнятним аддитивним солям кислоти, або основи, і сольватам, для лікування, або попередження захворювань, або станів, вибраних з хвороби Альцгеймера (AD), черепномозкової травми, незначного погіршення пізнавальної здатності (MCI), старечої дряхлості, недоумства, недоумства з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктного недоумства, або синдрому Дауна.

В одному варіанті здійснення вказане захворювання, або стан бажано є хворобою Альцгеймера.

Винахід відноситься також до сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерним формам і її фармацевтично прийнятним аддитивним солям кислоти або основи, і сольватам, для лікування вказаних захворювань.

Винахід відноситься також до сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерним формам і її фармацевтично прийнятним аддитивним солям кислоти або основи, і сольватам, для лікування, або попередження, зокрема, лікування, захворювань, або станів, опосередкованих γ -секретазою.

Винахід відноситься також до сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерним формам і її фармацевтично прийнятним аддитивним солям кислоти або основи, і сольватам, для отримання лікарського засобу.

Винахід відноситься також до використання сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерних форм і її фармацевтично прийнятних аддитивних солей кислоти або основи, і сольватів, для отримання лікарського засобу для модулювання активності γ -секретази.

Винахід відноситься також до використання сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерних форм і її фармацевтично прийнятних аддитивних солей кислоти або основи, і сольватів, для отримання лікарського засобу для лікування, або попередження будь-якого з хворобливих станів, згаданих тут вище.

Винахід відноситься також до використання сполуки згідно загальної формули (I), її стереоізомерних форм і її фармацевтично прийнятних аддитивних солей кислоти або основи, і сольватів, для отримання лікарського засобу для лікування будь-якого з хворобливих станів, згаданих тут вище.

5 У даному винаході особлива перевага віддається сполукам формули (I), або будь-якій їх підгрупі, значення IC_{50} яких для інгібування вироблення A β 42-білка складає менше 1000 нМ, бажано, менше 100 нМ, бажаніше, менше 50 нМ, ще бажаніше, менше 20 нМ, при визначенні за допомогою відповідного аналізу, такого, як аналізи, що використовуються в наведених нижче прикладах.

10 Сполуки за даним винаходом можна вводити ссавцям, бажано, людям, для лікування або попередження будь-якого із захворювань, згаданого тут раніше.

У світлі застосовності сполуки формули (I) представлений спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, страждаючих на захворювання будь-якої із згаданих тут вище хвороб, або спосіб його попередження у теплокровних тварин, включаючи людей.

15 Вказані способи включають введення, тобто системне, або місцеве введення, бажано, пероральне введення, ефективною кількості сполуки формули (I), її стереоізомерної форми і її фармацевтично прийнятної аддитивної солі або сольвата, теплокровним тваринам, включаючи людей.

20 Фахівці в галузі лікування подібних хвороб могли б визначити ефективну терапевтичну добову кількість з результатів тесту, представлених тут далі. Ефективна терапевтична добова кількість складала б від близько 0,005 мг/кг до 50 мг/кг, особливо, від близько 0,01 мг/кг до 50 мг/кг маси тіла, конкретніше, від близько 0,01 мг/кг до 25 мг/кг маси тіла, бажано, від близько 0,01 мг/кг до 15 мг/кг, бажаніше, від близько 0,01 мг/кг до 10 мг/кг, ще бажаніше, від близько 0,01 мг/кг до 1 мг/кг, найбажаніше, від близько 0,05 мг/кг до 1 мг/кг маси тіла. Кількість сполуки згідно даного винаходу, що називається тут також активним інгредієнтом, необхідна для досягнення терапевтичного ефекту, безумовно, змінюватиметься для кожної окремої основи, наприклад, для конкретної сполуки, способу введення, віку і стану реципієнта, і конкретного порушення або захворювання, що підлягає лікуванню.

30 Спосіб лікування може також включати введення активного інгредієнта в режимі від одного до чотирьох прийомів на день. У даних способах лікування із сполук згідно винаходу бажано складають препарати перед введенням. Як описано тут далі, прийнятні фармацевтичні препарати отримують за відомими методиками з використанням добре відомих і легко доступних інгредієнтів.

35 Сполуки за даним винаходом, які є прийнятними для лікування, або попередження хвороби Альцгеймера, або її симптомів, можна вводити окремо, або в комбінації з одним або більше додатковими терапевтичними агентами. Комбінаційна терапія включає введення препарату разової фармацевтичної дози, яка містить сполуку формули (I) і один, або більше додаткових терапевтичних агентів, а також введення сполуки формули (I) і кожного додаткового терапевтичного агента у вигляді власного окремого фармацевтичного дозованого препарату. 40 Наприклад, сполуку формули (I) і терапевтичний агент можна вводити пацієнтові разом у вигляді разової пероральної дозованої композиції, такої, як пігулка або капсула, або кожен агент можна вводити у вигляді окремої пероральної дозованої композиції.

Не дивлячись на те, що активний інгредієнт можна вводити окремо, бажано представити його у вигляді фармацевтичної композиції.

45 Відповідно, у даному винаході надана також фармацевтична композиція, що включає фармацевтично прийнятний носій і, як активний інгредієнт, терапевтично ефективна кількість сполуки згідно формули (I).

Носій, або розчинник має бути «прийнятним» у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і не небезпечним для його реципієнта.

50 Для простоти введення із сполук, що розглядаються, можна складати препарати у вигляді різних фармацевтичних форм з метою введення. Із сполук згідно винаходу, зокрема, сполук згідно формули (I), їх фармацевтично прийнятних аддитивних солей кислоти, або основи, їх стереохімічно ізомерних форм, або будь-якої їх підгрупи, або комбінації, можна скласти препарат у вигляді різних фармацевтичних форм з метою введення. Як прийнятні композиції можна вказати всі композиції, які зазвичай використовуються для лікарських засобів, що вводяться системно. 55

Для отримання фармацевтичних композицій за даним винаходом ефективну кількість конкретної сполуки, необов'язково у формі аддитивної солі, як активний інгредієнт, сполучають у вигляді добре перемішаної суміші з фармацевтично прийнятним носієм, при цьому даний носій може приймати безліч різних форм залежно від форми препарату, бажаного для 60

введення. Дані фармацевтичні композиції бажані у вигляді разових лікарських форм, прийнятних, зокрема, для введення перорально, ректально, шляхом парентеральної ін'єкції або шляхом інгаляції. Наприклад, при отриманні композицій у вигляді пероральної дозованої форми, можна використовувати будь-які звичайні фармацевтичні середовища, наприклад, такі, як вода, гліколі, масла, спирти і так далі в разі пероральних рідких препаратів, таких, як суспензії, сиропи, еліксири, емульсії і розчини, або тверді носії, такі, як крохмалі, цукри, каолін, розчинники, змащуючі речовини, зв'язуючі речовини, дезинтегруючі речовини і так далі в разі порошків, пілюль, капсул і пігулок. Унаслідок своєї простоти введення, пігулки і капсули є найбільше бажаними пероральними разовими лікарськими формами, в яких зазвичай використовуються тверді фармацевтичні носії. В разі парентеральних композицій носій зазвичай включає стерильну воду, щонайменше, у більшій частині, хоча можна включити інші інгредієнти, наприклад, сприяючі розчинності. Наприклад, можна отримати розчини для ін'єкцій, в яких носій включає сольовий розчин, розчин глюкози, або суміш розчину солі і глюкози. Розчини для ін'єкцій, що містять сполуку формули (I), можна скласти в маслі для тривалої дії. Прийнятні для цієї мети масла є, наприклад, арахісовим маслом, кунжутним маслом, маслом насіння бавовника, кукурудзяним маслом, соєвим маслом, синтетичними ефірами гліцерину і довголанцюгових жирних кислот, і їх суміші з іншими маслами. Можна також отримати суспензії для ін'єкцій, у разі яких можна використовувати прийнятні рідкі носії, суспендуючі агенти і так далі. Крім того, до їх числа входять препарати у вигляді твердої форми, призначені для переведення, безпосередньо перед використанням, у препарати у вигляді рідкої форми. У композиціях, прийнятних для черезшкірного введення, носій зазвичай містить агент, що підсилює проникнення, та/або прийнятний зволожуючий агент, необов'язково сполучений з прийнятними добавками будь-якої природи в міnorних долях, при цьому дані добавки не спричиняють істотної несприятливої дії на шкіру. Подібні добавки можуть полегшити введення на шкіру та/або можуть виявитися корисними для отримання бажаних композицій. Дані композиції можна вводити різними шляхами, наприклад, у вигляді черезшкірного пластиру, у вигляді плями, що наноситься, у вигляді мазі. Аддитивні солі кислоти або основи сполуку формули (I) унаслідок їх підвищеної розчинності у воді в порівнянні з формою відповідної основи, або кислоти, більше прийнятні для отримання водних композицій.

Особливо вигідно складати згадані вище фармацевтичні композиції у вигляді разових лікарських форм для простоти введення і одномоментності дозування. Використовувана тут разова лікарська форма відноситься до фізично дискретних одиниць, прийнятних як одиничні дози, при цьому кожна доза включає визначену заздалегідь кількість активного інгредієнта, розрахованого для спричинення бажаної терапевтичної дії у поєднанні з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами подібних дозованих форм є пігулки (включаючи шорсткі пігулки, або пігулки з покриттям), капсули, пілюлі, пакетики з порошком, пастилки, супозиторії, розчини, або суспензії для ін'єкцій і так далі, і їх окремі множини.

Оскільки сполуки згідно даного винаходу є ефективними сполуками, що вводяться перорально, особливо бажані фармацевтичні композиції, що містять вказані композиції для перорального введення.

Для підвищення розчинності і стабільності сполук формули (I) у фармацевтичних композиціях, може виявитись вигідним використовувати α -, β -, або γ -циклодекстрини, або їх похідні, зокрема, гідроксиалкіл-заміщені циклодекстрини, наприклад, 2-гідроксипропіл- β -циклодекстрин, або сульфобутил- β -циклодекстрин. Підвищити розчинність та/або стабільність сполук згідно даного винаходу у фармацевтичних композиціях можуть також співрозчинники, такі, як спирти.

Залежно від способу введення, фармацевтична композиція бажано включатиме від 0,05 до 99 % мас., бажаніше, від 0,1 до 70 % мас., ще бажаніше, від 0,1 до 50 % мас. сполуки формули (I), і від 1 до 99,95 % мас., бажаніше, від 30 до 99,9 % мас., ще бажаніше, від 50 до 99,9 % мас. фармацевтично прийняттого носія, при цьому всі процентні співвідношення наведені з розрахунку на загальну масу композиції.

Даний винахід ілюстрований наступними прикладами.

Приклади

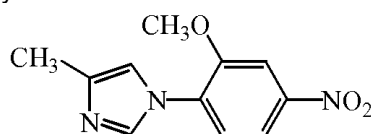
Надалі термін "DCM" означає хлористий метилен, "MeOH" означає метанол, «ЖХМС» означає хромато-масс-спектрометрію, «ВЕРХ» означає високоефективну рідинну хроматографію, «к.т.» означає кімнатну температуру, «AcOH» означає оцетову кислоту, «т.пл.» означає температуру плавлення, «ОФ» означає обернену фазу, «q.s.» означає достатню кількість, «BDS» означає сілікогель, дезактивований основою, «хв» означає хвилина(хвилин), «год» означає годину(и), «ВД» означає внутрішній діаметр, «EtOAc» означає етилацетат, «AC₂O» означає оцетовий ангідрид, «Et₃N» означає триетиламін, «BINAP» означає [1,1'-

динафталін]-2,2'-діілбіс[дифенілфосфін] (рацемічний), «нас.» означає насичений, «водн.» означає водний, «Et₂O» означає діетиловий ефір, «EtOH» означає етанол, «екв.» означає еквівалент, «каталізатор DAPCy» означає (SP-4-1)-біс(ацетат-кО)біс(N-циклогексилциклогексанамін)паладій, який також називають діацетатом транс-біс(дициклогексиламін)паладію, «DME» означає 1,2-диметоксиетан, «DIPE» означає диізопропіловий ефір, «р.сум.» означає реакційну суміш(суміші), «DMA» означає N,N-диметилацетамід, «NMP» означає N-метил-2-піролідінон, «ТГФ» означає тетрагідрофуран, «ДМСО» означає диметилсульфоксид, «мас./об.» означає маса/об'єм, «ДМФА» означає N,N-диметилформамід, «DIPEA» означає диізопропілетиламін, «KOtBu» означає третбутилат калію, «NaOMe» означає метилат натрію, «mCPBA» означає мета-хлорпербензойну кислоту, «PPh₃» означає трифенілфосфін, «HBTU» означає гексафторфосфат О-(бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, «X-phos» означає дициклогексил[2',4',6'-трис(1-метилетил)[1,1'-дифеніл]-2-іл]фосфін, «DIBALH» означає гідрид диізобутилалюмінію, «КОАС» означає ацетат калію, а «Pd₂(dba)₃» означає тріс[μ-[(1,2-η:4,5-η)-(1E,4E)-1,5-дифеніл-1,4-пентадієн-3-он]]дипаладій.

А. Отримання проміжних спорлук

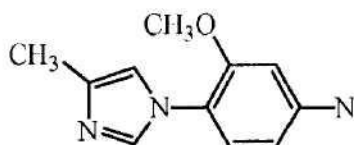
Приклад А1

а) Отримання проміжної сполуки 1



Суміш 1-хлор-2-метокси-4-нітробензолу (50 г, 0,26 моль), 4-метил-1Н-імідазолу (43,77 г, 0,53 моль) і K₂CO₃ (36,84 г, 0,26 моль) в ДМСО (500 мл) реагувала в автоклаві в атмосфері N₂ протягом 6 год при 150°C. Цю реакцію проводили 3 рази з 50 г 1-хлор-2-метокси-4-нітробензолу. Потім три р.сум. обробляли разом. Суміш виливали в 6 л крижаної води. Осад відфільтровували і промивали H₂O. Осад розчиняли в DCM і промивали даний розчин H₂O. Відокремлений органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали на сілікагелі на скляному фільтрі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 97/3). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Залишок суспендували в DIPE, фільтрували і сушили в печі. Вхід: 48,54 г проміжної сполуки 1 (26,0%).

б) Отримання проміжної сполуки 2а і проміжної сполуки 2



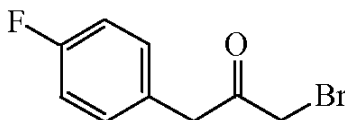
проміжна сполука 2а: вільна основа

проміжна сполука 2: сіль HCl(.HCl)

Проміжну сполуку 1 (13,2 г, 56,6 ммоль) розчиняли в MeOH (250 мл). До розчину додавали Pd/C (0,5 г) і перемішували отриману суспензію при 50°C в атмосфері H₂ (атмосферний тиск) протягом ночі. Після поглинання H₂ (1 екв.) каталізатор відфільтровували. Органічний шар упарювали, отримуючи проміжну сполуку 2а (вільна основа). Проміжну сполуку 2а розчиняли в розчині HCl/EtOH і перемішували протягом 30 хв. Розчинник видаляли у вакуумі. Залишок кристалізували з EtOH з петролейним ефіром (q.s.), отримуючи необхідний продукт. Вихід: 4,7 г проміжної сполуки 2 (41,0%).

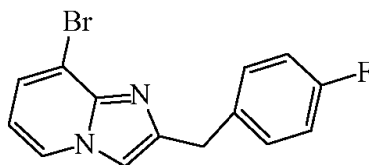
Приклад А2

а) Отримання проміжної сполуки 3



Розчин бромиду (10,49 г, 65,67 ммоль) в AcOH (15 мл) додавали до розчину 1-(4-фторфеніл)-2-пропанону (4,54 г, 29,85 ммоль) в AcOH (10 мл) і 48% розчину HBr (5 мл). Р.сум. перемішували протягом 6 год при к.т. Потім додавали ацетон (50 мл) і перемішували суміш протягом ночі при к.т. Суміш концентрували у вакуумі і екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі протягом ночі. Залишок очищали колонковою хроматографією (елюент: EtOAc/гептан 5/95). Фракції продукту збирали і упарювали у вакуумі. Вихід: 5,00 г проміжної сполуки 3 (72,5%).

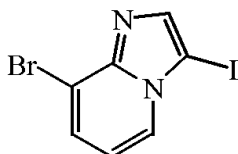
б) Отримання проміжної сполуки 4



Суміш 3-бром-2-піридинаміну (3,12 г, 18,03 ммоль) і проміжної сполуки 3 (5,00 г, 21,64 ммоль) в 100 мл EtOH перемішували і нагрівали протягом ночі при 75°C. Розчинники випарювали у вакуумі і розподіляли залишок між DCM і 0,5 н розчином NaOH. Відокремлений органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі, отримуючи 7 г сирого продукту. Частину сирого продукту (3,5 г) очищали препаративною ВЕРХ з оберненою фазою (ОФ) [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчину NH₄HCO₃ в H₂O) /MeOH/CH₃CN]. Необхідні фракції збирали і обробляли. Вихід: 1,70 г проміжної сполуки 4 (30,9%).

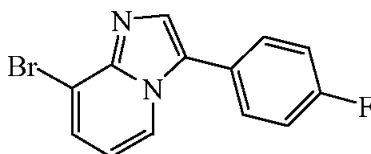
Приклад А3

а) Отримання проміжної сполуки 5



1-Йод-2,5-піролідіндіон (2,28 г, 10,15 ммоль) додавали до розчину 8-бромімідазо[1,2-а]піридину (2 г, 10,15 ммоль) у CH₃CN (8 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 30 хв. Суміш концентрували у вакуумі і очищали залишок флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH₃) від 100/0 до 99/1). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 2,89 г проміжної сполуки 5 (84,6%).

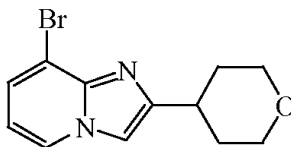
б) Отримання проміжної сполуки 6



Суміш проміжної сполуки 5 (0,577 г, 1,79 ммоль), (4-фторфеніл) боронової кислоти (275 міліграм, 1,97 ммоль), каталізатора DAPCy (52,28 міліграм, 0,089 ммоль) і K₃PO₄ (1,14 г, 5,36 ммоль) в EtOH (10 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Осад відфільтровували і упарювали фільтрат у вакуумі. Залишок розчиняли в DCM, промивали нас. водн. розчином NaHCO₃, сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі, отримуючи залишок, який очищали флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH₃) від 100/0 до 98/2). Фракції продукту об'єднували і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 0,101 г проміжної сполуки 6 (19,4%).

Приклад А4

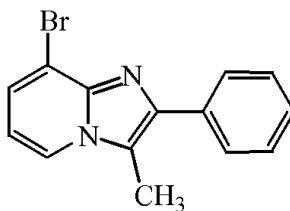
а) Отримання проміжної сполуки 7



3-Бром-2-піридинамін (0,504 г, 2,9 ммоль) і K₂CO₃ (0,392 г, 2,84 ммоль) додавали до розчину 2-бром-1-(тетрагідро-2Н-піран-4-іл) етанону (0,784 г, 3,8 ммоль) в EtOH (10 мл). Р.сум. перемішували при 75°C протягом 4 год, а потім охолоджували до к.т. Після цього додавали DCM і промивали розчин нас. водн. розчином NaHCO₃. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: суміш гексан:EtOAc (співвідношення: 15:1, 10:1, 5:1, 1:1)). Необхідні фракції збирали і обробляли. Вихід: 0,096 г проміжної сполуки 7 (12,0%).

Приклад А5

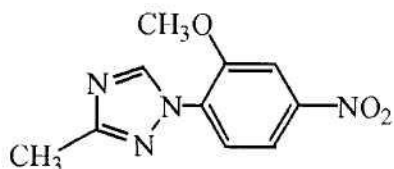
а) Отримання проміжної сполуки 8



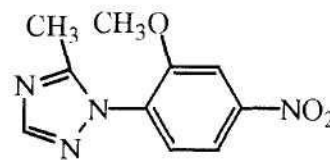
Суміш 3-бром-2-піридинаміну (1 г, 5,78 ммоль) і 2-бром-1-феніл-1-пропанону (1,48 г, 6,94 ммоль) в EtOH (20 мл) перемішували і нагрівали при 100°C протягом 2 днів. Розчинник випаровували у вакуумі, а залишок очищали флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH₃) від 100/0 до 98/2). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчину NH₄HCO₃ в H₂O)/MeOH]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 0,850 г проміжної сполуки 8 (51,2%).

Приклад А6

а) Отримання проміжної сполуки 9 і проміжної сполуки 10



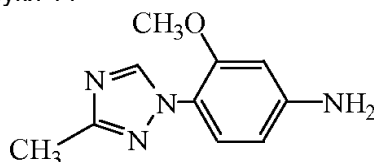
проміжна сполука 9



проміжна сполука 10

Суміш 1-фтор-2-метокси-4-нітробензолу (821,414 міліграм, 4,8 ммоль), 5-метил-1Н-1,2,4-тріазолу (800 міліграм, 9,63 ммоль), K₂CO₃ (4,8 ммоль) і ДМСО (8 мл) перемішували при 120°C протягом 1 год. Після охолодження до к.т. р.сум. виливали в крижану H₂O. Осад відфільтровували, промивали H₂O і сушили у вакуумі при 50°C. Вихід: 0,554 г проміжної сполуки 9 (49%). Водн. шар насич. NaCl, екстрагували DCM і сушили органічний шар (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM). Необхідні фракції збирали і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 0,147 г проміжної сполуки 10 (13%).

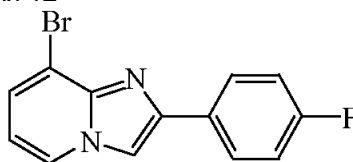
б) Отримання проміжної сполуки 11



До Pd/C 10% (150 міліграм) додавали MeOH (50 мл) в атмосфері N₂. Потім додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (1 мл) і проміжну сполуку 9 (550 міліграм, 2,35 ммоль). Р.сум. перемішували при 25°C в атмосфері H₂ до абсорбування 3 екв. H₂. Каталізатор фільтрували на діатомовій землі. Фільтрат упарювали, а залишок суспендували в DIPE, фільтрували і сушили у вакуумі. Вихід: 0,350 г проміжної сполуки 11 (73,0%).

Приклад А7

а) Отримання проміжної сполуки 12

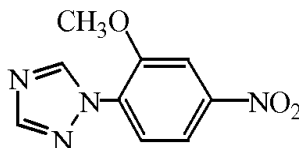


Суміш 3-бром-2-піридинаміну (50 г, 289 ммоль) і 2-бром-1-(4-фторфеніл)етанону (75,3 г, 346,8 ммоль) в EtOH (300 мл) нагрівали при 75°C протягом 17 год. Р.сум. охолоджували до к.т. Осад, що утворився, відфільтровували, промивали EtOH (50 мл) і сушили у вакуумі, отримуючи фракцію 1. Відповідний фільтрат концентрували до об'єму 100 мл. До концентрату додавали EtOH (20 мл) і DIPE (100 мл), що приводило до осадження продукту. Тверду речовину відфільтровували, промивали сумішшю DIPE (50 мл) і EtOH (10 мл), і сушили у вакуумі, отримуючи фракцію 2. Фракції 1 і 2 об'єднували і перемішували протягом 30 хв в нас. водн.

розчині NaHCO_3 (500 мл). Дану суміш екстрагували DCM (500 мл). Відокремлений органічний шар сушили (Na_2SO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок кристалізували з EtOAc. Тверду речовину відфільтровували і сушили у вакуумі. Вихід: 46,5 г проміжної сполуки 12 (55,3%).

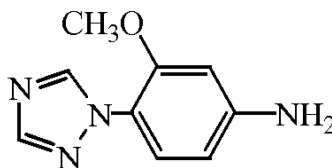
5 Приклад A8

а) Отримання проміжної сполуки 13



10 Суміш 1-фтор-2-метокси-4-нітробензолу (7 г, 40 ммоль), 1H-1,2,4-тріазолу (4,28 г, 60 ммоль), K_2CO_3 (8,31 г, 60 ммоль) і ДМФА (50 мл) перемішували протягом 1 год при 75°C. Розчинник випарювали і розчиняли залишок в EtOAc/ H_2O . Водн. шар 3 рази екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 4,4 г проміжної сполуки 13. Сирий продукт використовували на наступній стадії так як є.

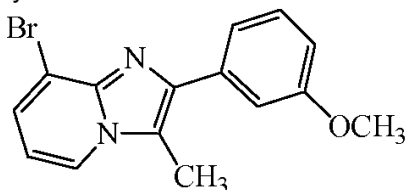
б) Отримання проміжної сполуки 14



15 До Pd/C 10% (300 міліграм) додавали MeOH (50 мл) в атмосфері N_2 . Додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (2 мл) і проміжну сполуку 13 (3,13 г, 11,4 ммоль). Р.сум. перемішували при 25°C в атмосфері H_2 до абсорбування 3 екв. H_2 . Каталізатор відфільтровували на діатомовій землі і упарювали фільтрат. Залишок очищали флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 98/2). Необхідні фракції збирали і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 1,4 г проміжної сполуки 14 (64,8%).

Приклад A9

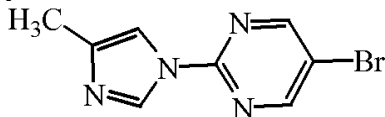
а) Отримання проміжної сполуки 15



25 3-Бром-2-піридинамін (24,9 г, 144 ммоль), 2-бром-1-(3-метоксифеніл)-1-пропанон (42 г, 172,8 ммоль) і 250 мл н-бутанолу нагрівали при температурі кипіння протягом 3 ночей. Суміш розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 98/2). Найчистіші фракції концентрували при зниженому тиску і кристалізували залишок з DIPE. Вихід: 19 г проміжної сполуки 15 (41,6%).

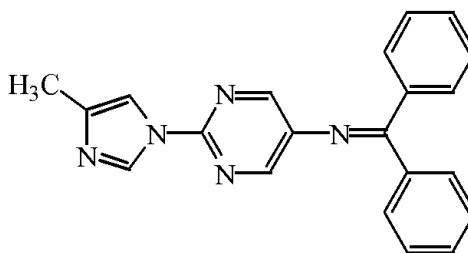
30 Приклад A10

а) Отримання проміжної сполуки 16



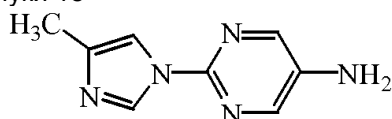
35 Суміш 4-бром-2-хлорпіримідину (5 г, 25,8 ммоль), 4-метил-1H-імідазолу (4,25 г, 51,7 ммоль) і K_2CO_3 (10,72 г, 77,5 ммоль) в NMP (100 мл) нагрівали при 85°C протягом ночі. Суміш розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. До залишку додавали H_2O , а осад що випав виділяли фільтруванням і сушили у вакуумі. Вихід: 4,7 г проміжної сполуки 16 (76%).

б) Отримання проміжної сполуки 17



Суміш натрієвої солі 2-метил-2-пропанолу (1,688 г, 17,6 ммоль), BINAP (195 міліграм, 0,314 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (287 міліграм, 0,314 ммоль), проміжної сполуки 16 (3 г, 12,5 ммоль) та іміну бензофенону (2,27 г, 12,5 ммоль) в толуолі (40 мл, заздалегідь деоксигенованого) перемішували і нагрівали при 120°C протягом 4 год. Суміш розподіляли між DCM і H_2O . Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 3,4 г проміжної сполуки 17.

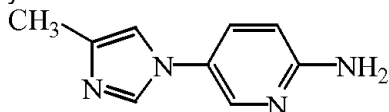
с) Отримання проміжної сполуки 18



1 н водн. розчин HCl (11 мл, 11 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 17 (3,4 г, 4,1 ммоль) в ТГФ (10 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 2 год. Розчинник випарювали у вакуумі і розподіляли залишок між DCM і H_2O , підлужували водн. розчином NH_4OH до рН 10. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 98/2 до 95/5). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 0,36 г проміжної сполуки 18 (16% після 2 стадій).

Приклад A11

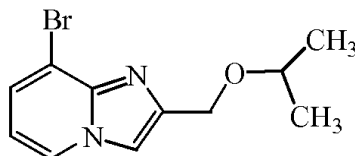
а) Отримання проміжної сполуки 19



До розчину 5-бромпіридин-2-іламіну (5 г, 28,9 ммоль), 4-метил-1H-імідазолу (5,9 г, 72 ммоль) і Cs_2Co_3 (9,4 г, 28,9 ммоль) в ДМСО (100 мл) додавали CuI (8,25 г, 43 ммоль) в потоці N_2 . Р.сум. нагрівали при 130°C протягом 2 днів, потім охолоджували і додавали CH_3CN . Осад синього кольору відфільтровували. Фільтрат концентрували і розподіляли залишок між DCM і H_2O . Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 98/2 до 95/5). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 0,628 г проміжної сполуки 19. Водн. шар концентрували, щоб випало більше продукту, який відфільтровували і сушили у вакуумі. Вихід: 0,16 г проміжної сполуки 19 (загальний вихід 15%).

Приклад A12

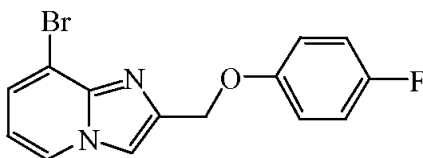
а) Отримання проміжної сполуки 20



Гідрохлоридну сіль 8-бром-2-хлорметилімідазол[1,2-а]піридину (0,3 г, 1,06 ммоль) і 2-пропанол (0,122 мл, 1,59 ммоль) розчиняли в ДМФА (3 мл) і додавали гідрид натрію (60% дисперсію в мінеральному маслі, 0,106 г, 2,3 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом ночі. Суміш розподіляли між EtOAc і H_2O . Органічну фазу сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: гексан/EtOAc від 91/9 до 83/17). Найчистіші фракції концентрували при зниженому тиску. Вихід: 0,11 г проміжної сполуки 20 (44%).

Приклад A13

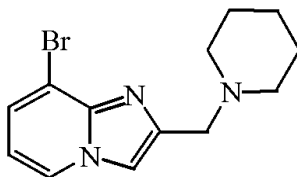
а) Отримання проміжної сполуки 21



Гідрохлоридну сіль 8-бром-2-хлорметилімідазол[1,2-а]піридину (0,14 г, 0,5 ммоль), 4-фторфенол (0,072 г, 0,64 ммоль) і Cs_2CO_3 (0,419 г, 1,29 ммоль) в ДМФА (1,3 мл) перемішували при 45°C протягом ночі. Суміш розподіляли між EtOAc і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: гексан/EtOAc від 100/1 до 83/17). Найчистіші фракції концентрували при зниженому тиску. Вихід: 0,111 г проміжної сполуки 21 (69%).

Приклад A14

а) Отримання проміжної сполуки 22



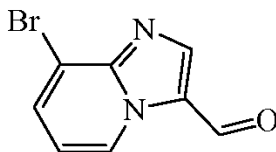
10

Гідрохлоридну сіль 8-бром-2-хлорметилімідазо[1,2-а]піридину (0,4 г, 1,42 ммоль), піперидин (0,14 мл, 1,56 ммоль) і діізопропілетиламін (0,367 мл, 2,13 ммоль) в DMA (5 мл) перемішували при 50°C протягом ночі. Суміш розподіляли між EtOAc і нас. водн. розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 95/5 до 91/9). Найчистіші фракції концентрували при зниженому тиску. Вихід: 0,136 г проміжної сполуки 22 (33%).

15

Приклад A15

а) Отримання проміжної сполуки 23

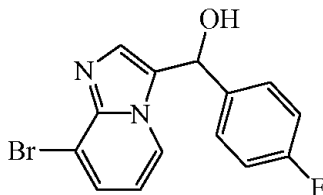


20

До ДМФА (7 мл) додавали хлороокис фосфору (0,59 мл, 6,34 ммоль) при 0°C і перемішували суміш протягом 0,5 год при даній температурі. Додавали 8-бромімідазо[1,2-а]піридин (0,5 г, 2,53 ммоль) при 0°C і перемішували р.сум. при к.т. протягом ночі. Р.сум. виливали в охолоджений льодом водн. розчин Na_2CO_3 і екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE. Тверду речовину виділяли і сушили на повітрі. Вихід: 0,45 г проміжної сполуки 23 (78%).

25

б) Отримання проміжної сполуки 24

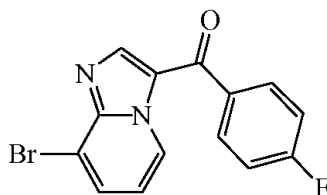


30

Розчин 1-бром-4-фторбензолу (0,5 г, 2,86 ммоль) в ТГФ (6,4 мл) додавали до суспензії магнію (63 міліграми, 2,6 ммоль) і етилмагнійхлориду (2 краплі 1 М розчину в ТГФ) в ТГФ (6 мл) при к.т. у атмосфері N_2 . Суміш нагрівали при кипінні протягом 10 хв, потім охолоджували до к.т. Отриману суміш додавали до розчину проміжної сполуки 23 (0,234 г, 1,04 ммоль) в ТГФ (0,9 мл) і перемішували р.сум. при к.т. протягом ночі. Р.сум. виливали в нас. водн. розчин NH_4Cl і екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: EtOAc/MeOH від 83/17 до 50/50). Найчистіші фракції концентрували при зниженому тиску. Вихід: 0,07 г проміжної сполуки 24 (21%).

35

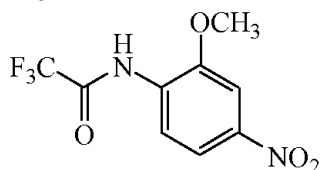
с) Отримання проміжної сполуки 25



До розчину проміжної сполуки 24 (0,07 г, 0,22 ммоль) в ацетоні (3 мл) додавали розчин $\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ у водн. H_2SO_4 (реагент Джонса) (0,092 мл, 0,44 ммоль) і перемішували р.сум. при к.т. протягом 15 хв. Додавали Et_2O (1,5 мл) і 2-пропанол (0,046 ммоль) і відфільтровували осад зеленого кольору. Фільтрат розподіляли між EtOAc і нас. водн. розчином NaHCO_3 . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. Вихід: 0,07 г проміжної сполуки 25, яку використовували на наступній стадії так як є.

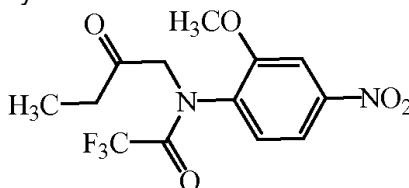
Приклад A16

а) Отримання проміжної сполуки 26



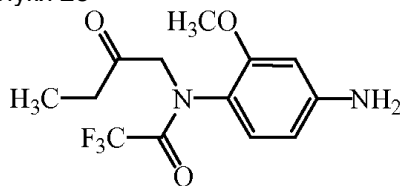
До розчину 2-метокси-4-нітроаніліну (50 г, 0,297 моль) в піридині (125 мл) додавали по краплях ангідрид трифторооцтової кислоти (41,4 мл, 0,297 моль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 1 год, а потім розподіляли між DCM і крижаною водою. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Залишок розтирали з гептаном. Осад виділяли і сушили на повітрі. Вихід: 75 г проміжної сполуки 26 (95%).

б) Отримання проміжної сполуки 27



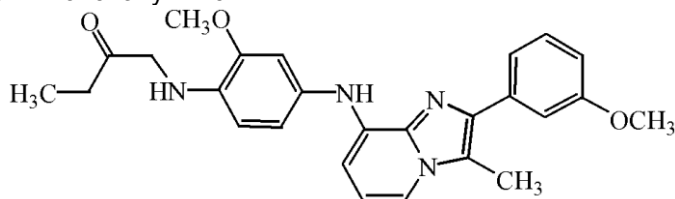
1-Бромбутан-2-он (5 г, 31,8 ммоль) додавали по краплях до суспензії проміжної сполуки 26 (4,2 г, 15,9 ммоль), йодиду калію (0,264 г, 1,59 ммоль) і Cs_2CO_3 (10,4 г, 31,8 ммоль) в ДМФА (320 мл). Осад жовтого кольору, що утворився, відфільтровували, промивали H_2O і сушили у вакуумі. Вихід: 4,2 г проміжної сполуки 27 (79%).

с) Отримання проміжної сполуки 28



До Pd/C 10% (1 г) додавали MeOH (150 мл) в атмосфері N_2 . Потім додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (2 мл) і проміжну сполуку 27 (4 г, 12 ммоль). Р.сум. перемішували при 25°C в атмосфері H_2 до абсорбування 3 екв. H_2 . Каталізатор відфільтровували на діатомовій землі і упарювали фільтрат. Залишок розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 2,7 г проміжної сполуки 28 (74%).

д) Отримання проміжної сполуки 29

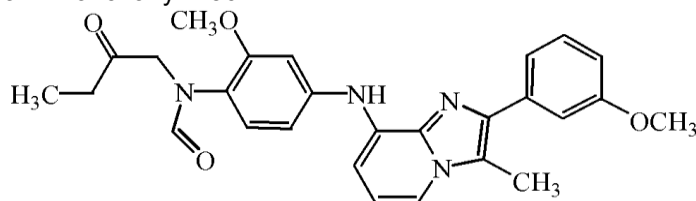


Натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (0,99 г, 10,3 ммоль), BINAP (0,12 г, 0,193 ммоль), діацетат паладію(II) (29 міліграм, 0,13 ммоль) і проміжну сполуку 28 (1,18 г, 3,87 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 15 (818 міліграм, 2,58 ммоль) в толуолі (15 мл) і продували суміш N_2 протягом 5 хв. Р.сум. перемішували і нагрівали при 100°C протягом ночі в

атмосфері N_2 . Додавали H_2O і екстрагували суміш DCM. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчину NH_4HCO_3 в H_2O)/ $MeOH/CH_3CN$]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 236 міліграм проміжної сполуки 29 (21%).

5

с) Отримання проміжної сполуки 30



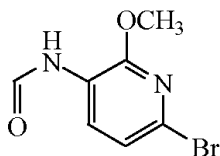
Суміш мурашиної кислоти (0,2 мл, 2,07 ммоль) і As_2O_3 (3 мл) перемішували при $0^\circ C$ протягом 0,5 год. Потім додавали по краплях розчин проміжної сполуки 29 (230 міліграм, 0,52 ммоль) в DCM (6 ммоль) і перемішували одержану р.сум. при к.т. протягом 1 год. Р.сум. нейтралізували до pH 7 водн. 1 н NaOH, а потім екстрагували DCM. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Вихід: 250 міліграм проміжної сполуки 30, яку використовували на наступній стадії так як є.

10

Приклад A17

15

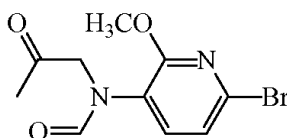
а) Отримання проміжної сполуки 31



Суміш мурашиної кислоти (12,8 мл, 340 ммоль) і As_2O_3 (8,54 мл, 91 ммоль) перемішували при к.т. протягом 40 хв. Додавали по краплях розчин 3-аміно-6-бром-2-метоксиілідін (5 г, 24,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) і перемішували отримані р.сум. протягом ночі при $60^\circ C$. Р.сум. охолоджували і виливали в крижану воду. Осад відфільтровували, промивали (H_2O) і сушили. Вихід: 5,2 г проміжної сполуки 31 (76%).

20

б) Отримання проміжної сполуки 32

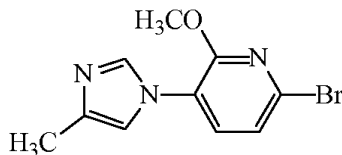


До суміші проміжної сполуки 42 (5,2 г, 18,8 ммоль), KI (0,343 г, 2,06 ммоль) і Cs_2CO_3 (21,4 г, 65,9 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали по краплях 1-хлорпропан-2-он (4,34 г, 46,9 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом ночі, а потім виливали в крижану воду. Суміш екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Осад суспендували в DIPE. Осад відфільтровували, промивали DIPE і сушили. Вихід: 4,43 г проміжної сполуки 32 (82%).

25

30

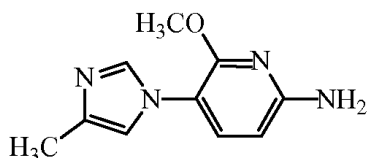
с) Отримання проміжної сполуки 33



Проміжну сполуку 43 (4,4 г, 15,3 ммоль) додавали до суміші CH_3COONH_4 (5,41 г, 70,2 ммоль) в AcOH (10 мл). Р.сум. нагрівали при кипінні протягом 1 год. Р.сум. охолоджували до к.т. і виливали в суміш крижаної води і EtOAc. Суміш підлюговували 50% мас./об. водн. розчином NaOH до pH.9. Органічний шар відділяли, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Тверду речовину використовували на наступній стадії реакції так як є. Вихід: 3,78 г сирової проміжної сполуки 33.

35

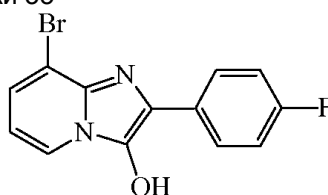
д) Отримання проміжної сполуки 34



Натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (0,717 г, 7,46 ммоль), BINAP (464 міліграми, 0,746 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (342 міліграми, 0,373 ммоль), проміжну сполуку 44 (1,0 г, 3,73 ммоль) та імін бензофенону (0,845 г, 4,66 ммоль) в толуолі (20 мл, заздалегідь деоксигенований) перемішували і нагрівали при 100°C протягом 2 год в умовах мікрохвильового опромінення. Суміш охолоджували і видаляли розчинник у вакуумі. До залишку додавали ТГФ (50 мл) і 1 н водн. розчин HCl (50 мл) і перемішували суміш при к.т. протягом 1 год. Р.сум. підлугували 10% водн. розчином Na_2CO_3 і екстрагували EtOAc . Органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 95/5). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник. Вихід: 0,6 г проміжної сполуки 34 (вихід 52% після 2 стадій реакції).

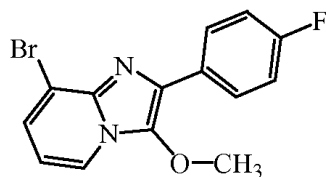
Приклад A18

а) Отримання проміжної сполуки 35



До суміші гідрату 4-фторфенілглюксалу (4,5 г, 26,5 ммоль) і 2-аміно-3-бромпіридину (4,72 г, 26,5 ммоль) в DCM (100 мл) додавали ефірат BF_3 (0,154 мл, 1,32 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 6 год. Осад, що утворився, відфільтровували і сушили у вакуумі. Вихід: 4 г проміжної сполуки 35 (49%).

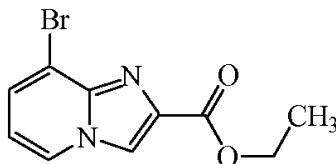
б) Отримання проміжної сполуки 36



До охолодженого льодом розчину проміжної сполуки 35 (1,06 г, 3,45 ммоль) в ДМФА (50 мл) додавали NaNH (60% в мінеральному маслі, 10,3 ммоль). Р.сум. перемішували при 0°C протягом 15 хв, потім додавали CH_3I (0,258 мл, 4,14 ммоль) і перемішували одержану р.сум. при к.т. протягом ночі. Р.сум. гасили H_2O , а потім концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM і H_2O , органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: $n\text{-гептан}/\text{EtOAc}$ від 100/0 до 50/50). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок суспендували в DIPE і сушили у вакуумі. Вихід: 445 міліграм проміжної сполуки 36 (40%).

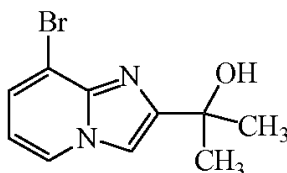
Приклад A19

а) Отримання проміжної сполуки 37



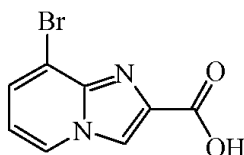
2-Аміно-3-бромпіридин (12,0 г, 69 ммоль) і етиловий ефір 3-бромпіровиноградної кислоти (20,0 г, 0,104 ммоль) розчиняли в EtOH і нагрівали при кипінні протягом 60 год. Розчин охолоджували до к.т. і випаровували розчинник. Залишок розчиняли в EtOAc і промивали нас. водн. NaHCO_3 , H_2O і розчином солі. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчину NH_4HCO_3 в H_2O) / MeOH]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 10 г проміжної сполуки 37 (50%).

б) Отримання проміжної сполуки 38



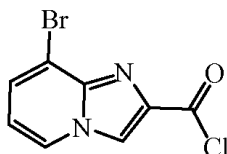
Проміжну сполуку 37 (350 міліграм, 1,3 ммоль) додавали до киплячого розчину CH_3MgBr (3 М в ТГ, 0,91 мл, 2,73 ммоль) в ТГФ (10,5 мл) і продовжували кип'ячення протягом 15 хв. Розчин охолоджували до к.т. Потім додавали H_2O і перемішували розчин протягом 5 мин. Розчин підкисляли водн. 1 н HCl до рН 2. ТГФ випаровували при зниженому тиску. Додавали нас. розчин K_2CO_3 до нейтрального рН. Суміш двічі екстрагували ефіром. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 97,5/2,5). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 240 міліграм проміжної сполуки 38 (72%).

с) Отримання проміжної сполуки 39



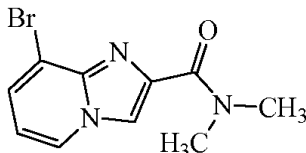
Проміжну сполуку 37 (2,02 г, 7,4 ммоль) розчиняли в суміші діоксан/ H_2O (16 мл/4 мл) і охолоджували суміш на бані з льодом. Додавали LiOH (355 міліграм, 14,8 ммоль) і перемішували отриману суміш протягом 20 год при к.т. Леткі речовини випаровували при зниженому тиску. Суміш охолоджували з використанням бані з льодом і підкисляли водн. 1 н розчином HCl до рН 4. Осад відфільтровували, промивали холодною водою (10 мл) і сушили у вакуумі. Вихід: 1,5 г проміжної сполуки 39 (88%).

д) Отримання проміжної сполуки 40



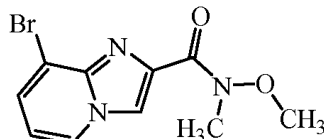
До проміжної сполуки 39 (1,6 г, 6,6 ммоль) повільно додавали SOCl_2 (15 мл, 206 ммоль) при охолодженні льодом. Отриманий розчин нагрівали до температури кипіння протягом 4 год, а потім охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE і, нарешті, продукт сушили. Вихід: 1,7 г проміжної сполуки 40 (99%).

с) Отримання проміжної сполуки 41



До охолодженої льодом суспензії проміжної сполуки 40 (300 міліграм, 1,16 ммоль) в ТГФ (5 мл) додавали 2 М розчин диметиламіну в ТГФ (0,58 мл, 1,16 ммоль). Реакційну посудину герметизували і перемішували протягом 3 год при к.т. Додавали наступний еквівалент диметиламіну (0,58 мл, 1,16 ммоль) і перемішували отриману суміш протягом ночі. Розчинник випаровували. Вихід: 151 міліграм проміжної сполуки 41 (49%).

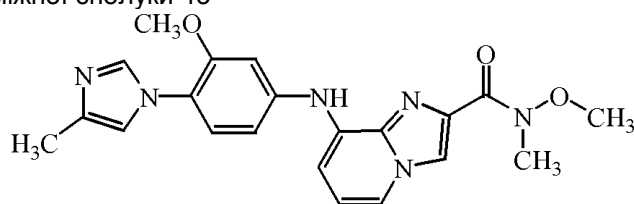
ф) Отримання проміжної сполуки 42



Суспензію проміжної сполуки 39 (322 міліграми, 1,34 ммоль) і карбонілдіімідазолу (238 міліграм, 1,47 ммоль) в ТГФ (11 мл) перемішували при к.т. протягом 2 год. Додавали DIPEA (0,233 мл, 1,34 ммоль) і перемішували отриману суміш протягом 30 хв. при к.т. Після цього до суспензії додавали ДМФА (2 мл) і перемішували суміш протягом 60 год при к.т. Р.сум. охолоджували до 0°C і додавали O,N -диметилгідроксиамін (143 міліграми, 1,47 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 год при к.т. Розчинники випаровували при зниженому тиску.

Залишок розчиняли в DCM і 3 рази промивали H_2O . Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 99/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 216 міліграм проміжної сполуки 42 (57%).

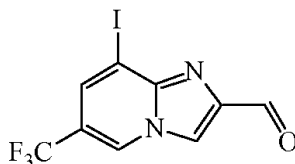
5 г) Отримання проміжної сполуки 43



До розчину проміжної сполуки 42 (125 міліграм, 0,44 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (10 мл) додавали проміжну сполуку 2a (80 міліграм, 0,396 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (40 міліграм, 0,044 ммоль), X-phos (42 міліграми, 0,088 ммоль) і Cs_2CO_3 (430 міліграм, 1,32 ммоль) в атмосфері N_2 . Р.сум. нагрівали при $90^\circ C$ протягом 22 год. Потім додавали H_2O і екстрагували суміш DCM. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і упарювали. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 97/3). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 71 міліграм проміжної сполуки 43 (40%).

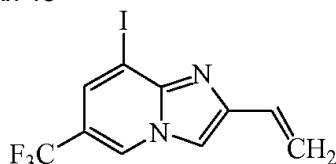
Приклад A20

15 а) Отримання проміжної сполуки 44



До охолодженого ($-78^\circ C$) розчину етил 8-йод-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (1,0 г, 2,6 ммоль) в ТГФ (30 мл) додавали DIBАН (1 М в гексані, 2,6 мл, 2,6 ммоль). Р.сум. перемішували при $-78^\circ C$ протягом 1 год, потім додавали ще еквівалент DIBАН (1 М в гексані) і продовжували перемішування при $-78^\circ C$ протягом 1 год. Р.сум. гасили H_2O (5 мл). Суміш розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар відділяли, сушили ($MgSO_4$) і фільтрували. Додавали MnO_2 (4,53 г, 52 ммоль) і перемішували р.сум. при к.т. протягом ночі. Суміш фільтрували через шар діатомової землі і концентрували фільтрат у вакуумі. Вихід: 0,51 г проміжної сполуки 44 (використовували на наступній стадії так як є).

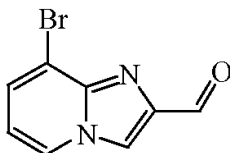
25 b) Отримання проміжної сполуки 45



Розчин $KOtBu$ (0,505 г, 4,5 ммоль) і броміду метилтрифенілфосфонію (1,6 г, 4,5 ммоль) в Et_2O (15 мл) перемішували при $0^\circ C$ протягом 1 год. Додавали розчин проміжної сполуки 44 (0,51 г, 1,5 ммоль) в Et_2O (10 мл) при $0^\circ C$ і перемішували р.сум. протягом 18 год при к.т. Р.сум. фільтрували через діатомову землю і концентрували фільтрат у вакуумі. Залишок знову вводили в реакцію при тих же умовах і обробляли. Знову одержаний залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 55 міліграм проміжної сполуки 45 (11%).

Приклад A21

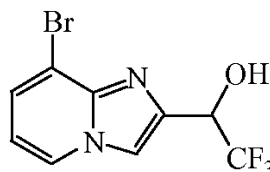
35 а) Отримання проміжної сполуки 46



1,1,3-Трихлорацетон (11,3 мл, 88,7 ммоль) в DME (10 мл) додавали по краплях до розчину 2-аміно-3-бромпіридину (10,0 г, 57,8 ммоль) в DME (90 мл) і нагрівали при $40^\circ C$ протягом ночі. Потім р.сум. нагрівали при $80^\circ C$ протягом 4 год, охолоджували до к.т. і додавали DIPEA (10 мл, 57,8 ммоль). Після цього р.сум. нагрівали при $80^\circ C$ протягом 60 год. Суміш охолоджували до к.т. і додавали DCM і H_2O . Суміш підлюговували додаванням K_2CO_3 , потім фільтрували і шари

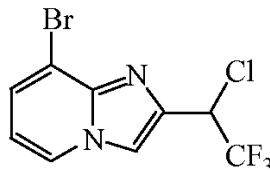
розділяли. Водн. шар екстрагували DCM, а об'єднаний органічний шар промивали H_2O і розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM). Фракції продукту (суміш проміжної сполуки 46 і дихлор-попередника) збирали і випаровували розчинник у вакуумі. До залишку додавали суспензію CaCO_3 (13,1 г, 131 ммоль) в H_2O (200 мл) і нагрівали р.сум. при 90°C протягом 1 год, а потім протягом ночі при к.т. Суміш екстрагували DCM. Органічний шар промивали розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 97,5/2,5). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 7,25 г проміжної сполуки 46 (56%).

b) Отримання проміжної сполуки 64



Триметилтрифторметилсилан (8,25 мл, 55,8 ммоль) додавали до дегазованого і охолодженого льодом розч. проміжної сполуки 46 (6,1 г, 27,1 ммоль) в DME (92 мл). До даної суміші додавали CsF (823 міліграми, 5,4 ммоль) і перемішували р.сум. при к.т. протягом 30 хв. Додавали наступний екв. триметилтрифторметилсилану і перемішували р.сум. при к.т. протягом 1 год. Р.сум. охолоджували на бані з льодом і додавали 1 н водн. розч. HCl (40 мл) і перемішували р.сум. при к.т. протягом 5 год. Додавали ще 1 н водн. раст. HCl (10 мл) і перемішували р.сум. при 45°C протягом ночі. Суміш частково концентрували у вакуумі, щоб видалити органічні розчинники. Додавали H_2O і суміш охолоджували і підлугували нас. водн. розчином NaHCO_3 до pH 8. Одержані тверді речовини відфільтровували, промивали H_2O і сушили у вакуумі. Вихід: 5,9 г проміжної сполуки 64 (74%).

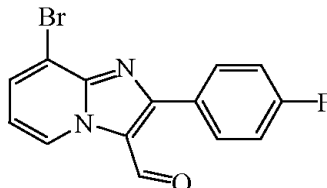
c) Отримання проміжної сполуки 65



До розчину проміжної сполуки 64 (490 міліграм, 1,51 ммоль) в DCM (10 мл) додавали SOCl_2 (0,44 мл, 6 ммоль) і піридин (0,244 мл, 3 ммоль) при охолодженні льодом. Отриманий розчин нагрівали при 45°C протягом ночі, а потім охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM і водн. розчином K_2CO_3 . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Вихід: 0,55 г сирової проміжної сполуки 65, яку використовували на наступній стадії так як є.

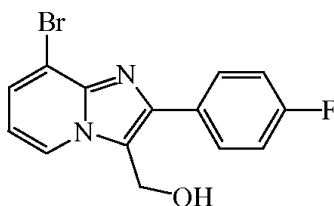
Приклад A22

a) Отримання проміжної сполуки 47

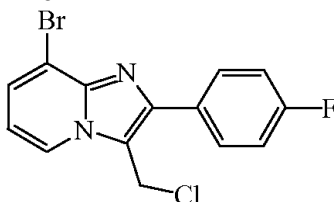


До ДМФА (3,5 мл) додавали хлороокис фосфору (1,25 мл, 13,7 ммоль) при 0°C і перемішували суміш протягом 30 хв при 0°C . Додавали проміжну сполуку 12 (1 г, 3,44 ммоль) при 0°C і перемішували р.сум. при к.т. і додавали ДМФА (5 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом ночі. Р.сум. виливали на лід і нейтралізували суміш додаванням NaHCO_3 . Суміш екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE. Тверду речовину виділяли і сушили на повітрі. Вихід: 0,625 г проміжної сполуки 47 (57%).

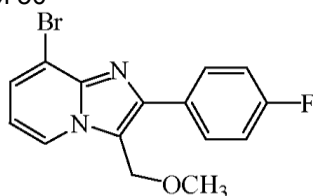
b) Отримання проміжної сполуки 48



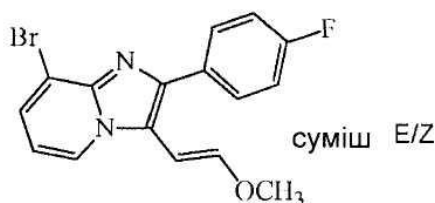
- До розчину проміжної сполуки 47 (200 міліграм, 0,63 ммоль) в MeOH (5 мл) і ТГФ (2 мл) додавали NaBH_4 (28 міліграм, 0,75 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 15 хв, а потім розчинники видаляли. Залишок розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 90 міліграм проміжної сполуки 48 (45%).
- с) Отримання проміжної сполуки 49



- До розчину проміжної сполуки 48 (90 міліграм, 0,28 ммоль) в DCM (2 мл) додавали SOCl_2 (33 міліграми, 0,28 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 30 хв, потім додавали водн. нас. розч. NaHCO_3 і відділяли органічний шар. Органічний шар фільтрували через діатомову землю і концентрували фільтрат. Вихід: 90 міліграм проміжної сполуки 49 (95%).
- д) Отримання проміжної сполуки 50



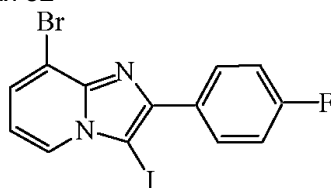
- До розчину проміжної сполуки 49 (90 міліграм, 0,265 ммоль) в MeOH (2 мл) додавали 0,5 М розчин NaOMe в MeOH (0,64 мл, 0,32 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 30 хв, потім видаляли розчинники у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар фільтрували через діатомову землю і концентрували фільтрат. Залишок розтирали з DIPE і сушили у вакуумі. Вихід: 60 міліграм проміжної сполуки 50 (67%).
- с) Отримання проміжної сполуки 51



- Розчин KOtBu (0,87 г, 7,74 ммоль) в ТГФ (7 мл) додавали до суспензії хлориду метоксиметилентрифенілфосфонію (1,53 г, 4,47 ммоль) в ТГФ (3 мл) при -15°C . Р.сум. перемішували протягом 30 хв. Потім додавали розчин проміжної сполуки 47 (0,95 г, 3 ммоль) в ТГФ (3 мл) при 5°C і перемішували р.сум. протягом 1 год при к.т. Р.сум. розподіляли між DCM і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH 99/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 700 міліграм проміжної сполуки 51 (68%, суміш E/Z).

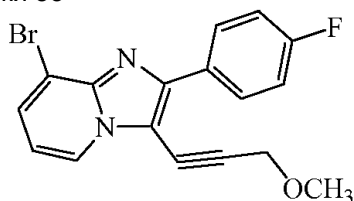
Приклад A23

- а) Отримання проміжної сполуки 52



До проміжної сполуки 12 (2 г, 6,87 ммоль) в DCM (25 мл) додавали 1-йод-2,5-піролідиндіон (2,32 г, 10,3 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 1 год, а потім промивали H₂O. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували. Залишок розтирали з DIPE і сушили у вакуумі. Вихід: 1,2 г проміжної сполуки 52 (42%).

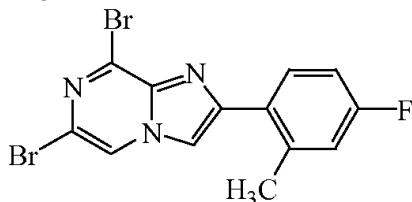
5 б) Отримання проміжної сполуки 53



10 Суміш проміжної сполуки 52 (600 міліграм, 1,44 ммоль), 3-метоксипропіну (111 міліграм, 1,58 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (40 міліграм, 0,057 ммоль), CuI (10 міліграм, 0,053 ммоль) в Et₃N (6 мл) перемішували при 50°C протягом 20 год в атмосфері N₂. Суміш розподіляли між DCM і H₂O. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH 99/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 170 міліграм проміжної сполуки 53 (33%).

Приклад A24

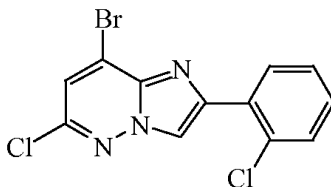
Отримання проміжної сполуки 54



15 Суміш 3,5-дибромпіразин-2-іламіну (5 г, 19,8 ммоль) і 2-бром-1-(4-фтор-2-метилфеніл)етанону (13,7 г, 59,3 ммоль) нагрівали при 100°C протягом 76 год. Розчинник видаляли при зниженому тиску і очищали залишок колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: н-гептан/EtOAc 90/10). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок суспендували в DIPE і сушили у вакуумі. Вихід: 3,1 г проміжної сполуки 54 (41%).

Приклад A25

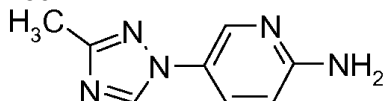
Отримання проміжної сполуки 55



25 Суміш 4-бром-6-хлорпіридазин-3-іламіну (5 г, 24 ммоль) і 2-бром-1-(2-хлор-2-метилфеніл)етанону (10 г, 43 ммоль) в 2-пропанолі (20 мл) нагрівали при 100°C протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і розтирали залишок з DIPE. Тверду речовину розчиняли в DCM і промивали водн. нас. розч. NaHCO₃. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH 95/5). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 3,1 г проміжної сполуки 55 (38%).

Приклад A26

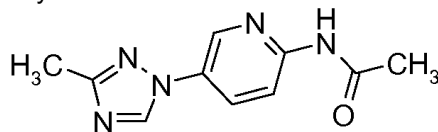
Отримання проміжної сполуки 56



35 До суміші 2-аміно-5-йодпіридину (5,03 г, 22,4 ммоль), 3-метил-1H-1,2,4-тріазолу (2,42 г, 29,1 ммоль) і Cs₂CO₃ (14,60 г, 44,81 ммоль) в ДМФА (40 мл) додавали CuI (1,71 г, 8,9 ммоль) та N,N'-диметилетилендіамін (1,91 мл, 17,92 ммоль). Р.сум. нагрівали при 110°C протягом 7 год, потім р.сум. охолоджували, додавали EtOAc і промивали суміш H₂O. H₂O шар 5 разів екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8

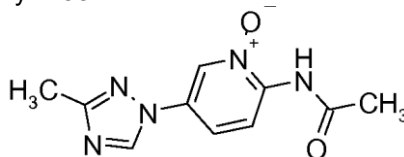
мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчину NH_4HCO_3 в H_2O)/ $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$]. Фракції продукту збирали і випаровували розчинник. Вихід: 1,5 г проміжної сполуки 56 (38%).

б) Отримання проміжної сполуки 57



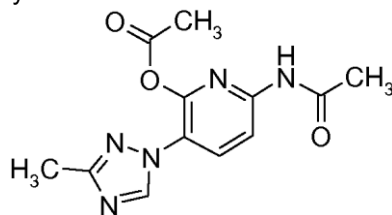
5 Проміжну сполуку 56 (3,3 г, 18,8 ммоль) розчиняли в ТГФ (20 мл), додавали Et_3N (13,1 мл, 94,2 ммоль) і As_2O (17,8 мл, 188,4 ммоль). Р.сум. перемішували при 65°C протягом 18 год. Р.сум. охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в DIPE. Отриманий осад відфільтровували, промивали DIPE і сушили. Вихід: 3,25 г проміжної сполуки 57 (79%).

10 с) Отримання проміжної сполуки 58



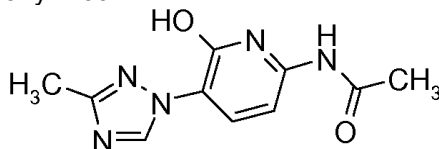
15 Проміжну сполуку 57 (10 г, 46,0 ммоль) розчиняли в DCM (500 мл). До розчину додавали mCPBA (14,75 г, 59,84 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 18 год. Додавали DCM і розчин 10% NaHCO_3 в H_2O . Органічну фазу відділяли і 2 рази промивали розчином 10% NaHCO_3 в H_2O . Об'єднані водні шари екстрагували $10\times$ DCM. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і випаровували розчинник. Вихід: 10,1 г проміжної сполуки 58 (94%).

д) Отримання проміжної сполуки 59



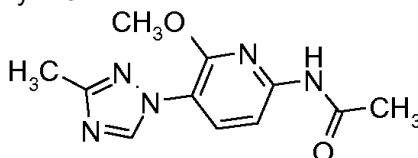
20 Проміжну сполуку 58 (10,1 г, 43,3 ммоль) розчиняли в As_2O (307 мл, 3,25 ммоль). Р.сум. перемішували при 80°C протягом 2 год. Р.сум. охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок суспендували в DIPE. Отриманий осад відфільтровували. Вихід: 10,5 г сирової проміжної сполуки 59, яку використовували на наступній стадії так як є.

е) Отримання проміжної сполуки 60



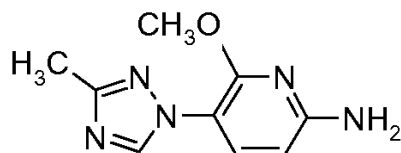
25 Проміжну сполуку 59 (2,5 г, 9,1 ммоль) і K_2CO_3 (1,26 г, 9,1 ммоль) додавали до MeOH (30 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 1 год. Залишок очищали без випаровування розчинника колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 90/10). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок суспендували в DIPE. Тверду речовину відфільтровували, промивали DIPE і сушили. Вихід: 1 г проміжної сполуки 60 (47%).

30 ф) Отримання проміжної сполуки 61



35 Проміжну сполуку 60 (1 г, 4,28 ммоль), CH_3I (0,4 мл, 6,43 ммоль) і Ag_2CO_3 (1,18 г, 4,29 ммоль) перемішували в ДМФА (50 мл) при 60°C протягом 4 год. Р.сум. охолоджували до к.т. і фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/EtOAc від 100/0 до 0/100). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник. Вихід: 450 міліграм проміжної сполуки 61 (42%).

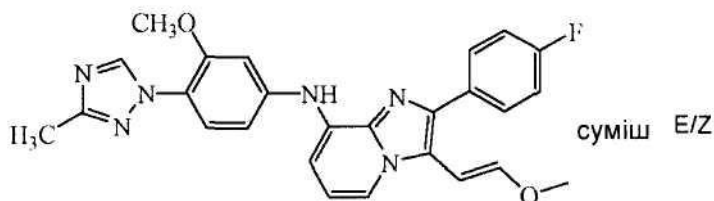
г) Отримання проміжної сполуки 62



Проміжну сполуку 61 (1,1 г, 4,45 ммоль) розчиняли в MeOH (120 мл) і додавали 10% NaOH в H₂O (30 мл). Р.сум. перемішували при 80°C протягом 3 год. Р.сум. охолоджували до к.т. і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM і H₂O. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Вихід: 870 міліграм проміжної сполуки 62 (95%).

Приклад A27

Отримання проміжної сполуки 63

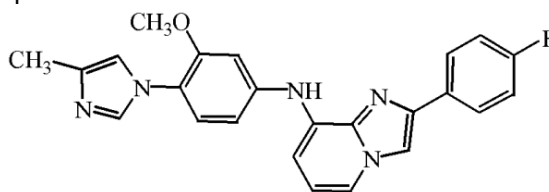


Проміжну сполуку 63 отримували, вводючи у взаємодію проміжні сполуки 11 і 51 по аналогії з методикою, описаною для сполуки 181, приклад B11.а.

В. Отримання сполук

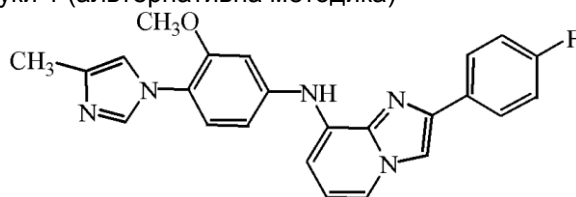
Приклад B1

а) Отримання сполуки 1



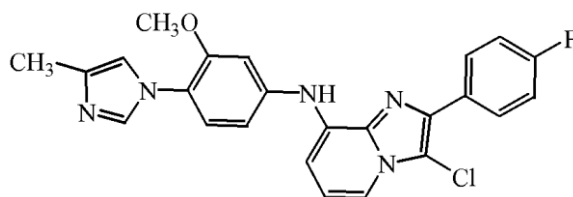
Натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (0,495 г, 5,15 ммоль), BINAP (0,08 г, 0,13 ммоль), діацетат паладію(II) (19 міліграм, 0,08 ммоль) і проміжну сполуку 2 (0,454 г, 2,23 ммоль) додавали до розчину 8-бром-2-(4-фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридину (0,5 г, 1,72 ммоль) в толуолі (20 мл) і продували суміш N₂ протягом 5 хв. Р.сум. перемішували і нагрівали при 100°C протягом ночі в атмосфері N₂. Додавали EtOAc і промивали H₂O і розчином солі. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 98/2). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок кристалізували з DIPE. Тверду речовину виділяли і сушили у вакуумі. Вихід: 0,49 г сполуки 1 (69%).

а-1) Отримання сполуки 1 (альтернативна методика)



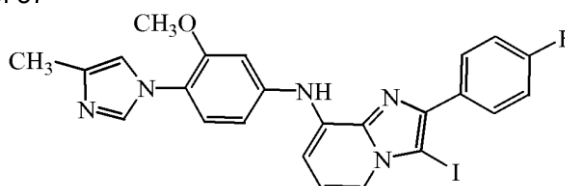
Розчин 8-бром-2-(4-фторфеніл)імідазо[1,2-а]піридину (3,2 г, 10,99 ммоль) в толуолі (100 мл), що нагрівається на масляній бані при 80°C, продували N₂ протягом 15 хв. Додавали натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (4,23 г, 43,97 ммоль), BINAP (0,51 г, 0,82 ммоль), діацетат паладію(II) (0,12 г, 0,55 ммоль) і проміжну сполуку 2 (3,16 г, 13,19 ммоль) і продовжували продування N₂ протягом 5 хв. Масляну баню нагрівали до 100°C і перемішували р.сум. протягом 16 год при даній температурі. Додавали H₂O і потім розбавляли EtOAc (300 мл). Шари розділяли. Водн. фазу екстрагували EtOAc (3× 200 мл). Об'єднані органічні шари промивали розчином солі, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 98/2). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі, отримуючи тверду речовину майже білого кольору. Дану фракцію розтирали з DIPE/CH₃CN і перемішували протягом 2 год. Білий осад виділяли і сушили на повітрі. Вихід: 3,74 г сполуки 1 (82,3%).

б) Отримання сполуки 2



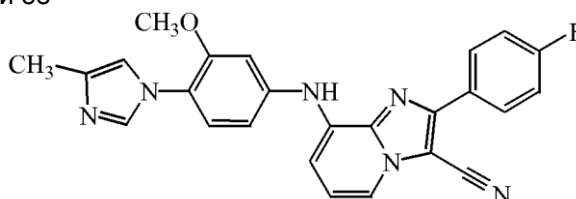
До розчину сполуки 1 (223 міліграми, 0,54 ммоль) в DCM (25 мл) додавали 1-хлор-2,5-піролідиндіон (72 міліграми, 0,54 ммоль) і перемішували суміш протягом ночі при к.т. Р.сум. гасили водн. розчином NaOH (10 мл, 1 М розчин) і розділяли шари. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі і очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчин NH₄HCO₃ в H₂O)/CH₃CN]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 120 міліграм сполуки 2 (50%).

с) Отримання сполуки 57



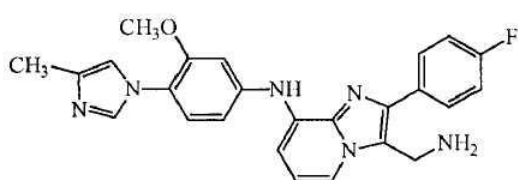
1-Йод-2,5-піролідиндіон (3,282 г, 14,6 ммоль) додавали до сполуки 1 (5,02 г, 12,1 ммоль) в суміші хлороформу (500 мл) і оцетової кислоти (20 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 1 год, а потім додавали 10% водн. розчин Na₂SO₃ (50 мл) і хлороформ (100 мл). Шари розділяли і послідовно промивали органічний шар 10% водн. розчином Na₂SO₃ (25 мл) і 1 н водн. розчином NaOH. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували, концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 99/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Вихід: 5,76 г сполуки 57 (88%).

д) Отримання сполуки 58

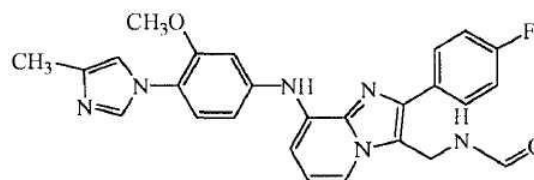


Суміш сполуки 57 (500 міліграм, 0,927 ммоль), Pd₂(dba)₃ 3 (17 міліграм, 0,0185 ммоль), 1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцену (20,5 міліграм, 0,037 ммоль), цинку (7,3 міліграм, 0,11 ммоль), Zn(CN)₂ в DMA (10 мл) завантажували в посудину для мікрохвильової печі в атмосфері N₂. Суміш перемішували і нагрівали при 150°C за допомогою мікрохвильового опромінення протягом 1 год. Р.сум. виливали у водн. розчин NH₄OH і екстрагували DCM. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчин NH₄HCO₃ в H₂O)/MeOH/CH₃CN]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 275 міліграм сполуки 58 (68%).

е) Отримання сполук 122 і 100



сполука 122

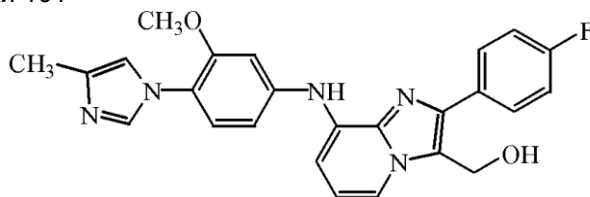


сполука 100

Суміш сполуки 58 (150 міліграм, 0,34 ммоль), нікелю Ренея (50 міліграм) в 7 н розчину NH₃ в MeOH (40 мл) перемішували при 14°C в атмосфері H₂ (атмосферний тиск). Після поглинання H₂ (2 екв.) каталізатор відфільтровували через діатомову землю і промивали ДМФА. Об'єднані органічні шари упарювали. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon

Hyperprep® C18 BDS (10 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,05% розчин ТФУ в H₂O і 5% CH₃CN)/CH₃CN]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 41 міліграм сполуки 122 (27%) і 11 міліграм сполуки 100 (7%).

f) Отримання сполуки 101



5

У автоклав з неіржавіючої сталі з сумішшю сполуки 57 (1570 міліграм, 2,91 ммоль), діацетату паладію(II) (13 міліграм, 0,058 ммоль), 1,3-біс(дифенілфосфіно) пропану (48 міліграм, 0,116 ммоль), KOAc (570 міліграм, 5,82 ммоль) в суміші 1/1 суміші ТГФ/MeOH (20 мл) нагнітали 30 бар атмосфери CO. Суміш перемішували і нагрівали при 100°C протягом 16 год. Р.сум. охолоджували і концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM і H₂O, а органічний шар сушили (MgSO₄), відфільтровували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH 99/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок (400 міліграм, 0,85 ммоль) розчиняли в ТГФ (2 мл) і додавали до суспензії LiAlH₄ (32 міліграми) в ТГФ (14 мл). Суміш перемішували протягом 1 год при к.т. Потім додавали H₂O (1 мл) і 1 н водн. розчин NaOH (3 мл). Отриману суміш екстрагували DCM, а органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH 99/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок суспендували в DIPE і сушили у вакуумі. Вихід: 46 міліграм сполуки 101 (12%).

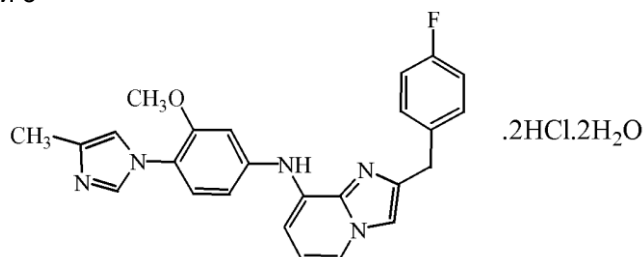
10

15

20

Приклад В2

Отримання сполуки 3



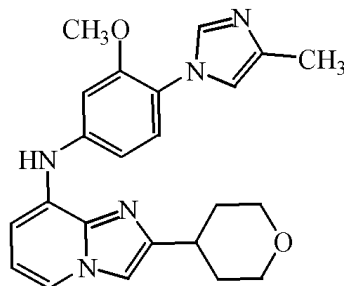
Натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (384,42 міліграм, 4 ммоль), BINAP (46,7 міліграм, 0,075 ммоль), діацетат паладію(II) (11,33 міліграм, 0,05 ммоль) і проміжну сполуку 2 (359,56 міліграм, 1,5 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 4 (305,15 міліграм, 1 ммоль) в толуолі (10 мл, заздалегідь деоксигенованому) в атмосфері N₂. Р.сум. нагрівали протягом ночі при 100°C. Потім додавали H₂O і екстрагували суміш DCM. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH₃) від 100/0 до 96/4). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок розчиняли в Et₂O, а потім додавали 1 н HCl в Et₂O. Осад (сіль HCl) відфільтровували і сушили. Вихід: 0,145 г сполуки 3 (27,0%, .2HCl.2H₂O).

25

30

Приклад В3

Отримання сполуки 4



35

Проміжну сполуку 2 (0,106 г, 0,44 ммоль), діацетат паладію(II) (0,004 міліграм, 0,017 ммоль), натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (0,131 міліграм, 1,37 ммоль) і BINAP (0,016 міліграм, 0,026 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 7 (0,096 міліграм, 0,34 ммоль) в толуолі (5 мл) в атмосфері N₂. Через суспензію барботували газоподібні N₂ і нагрівали суспензію протягом ночі

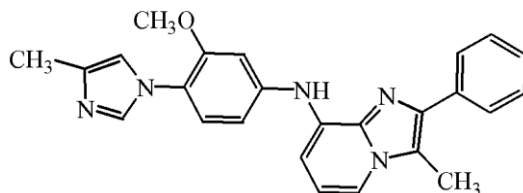
при 100°C. Р.сум. давали охолонути до к.т., а потім розбавляли EtOAc і промивали H₂O і розчином солі. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/1 до 20/1). Фракції продукту збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок

5

перекристалізовували з DIPE. Продукт сушили у вакуумі при к.т. Вихід: 0,079 г сполуки 4 (57%).

Приклад В4

Отримання сполуки 5



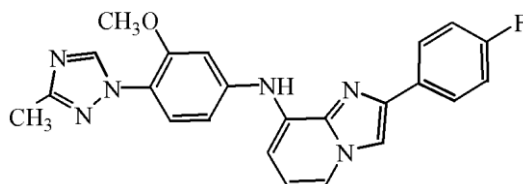
Натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (256 г, 2,66 ммоль), BINAP (31,1 міліграм, 0,05 ммоль), діацетат паладію(II) (7,54 міліграм, 0,033 ммоль) і проміжну сполуку 2a (203 міліграми, 1 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 8 (191,21 г, 0,67 ммоль) в толуолі (8 мл, заздалегідь деоксигенованому) в атмосфері N₂. Р.сум. нагрівали протягом ночі при 100°C. Потім додавали H₂O і екстрагували суміш DCM. Органічну фазу відділяли, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH₃) від 100/0 до 96/4). Необхідні фракції збирали і випаровували розчинник у вакуумі. Залишок перекристалізовували з DIPE/CH₃CN. Осад відфільтровували і сушили. Вихід: 0,195 г сполуки 5 (71,5%).

10

15

Приклад В5

Отримання сполуки 6



Натрієву сіль 2-метил-2-пропанолу (276 г, 2,78 ммоль), BINAP (45 міліграм, 0,07 ммоль), діацетат паладію(II) (10 міліграм, 0,046 ммоль) і проміжне сполуки 11 (189 міліграм, 0,93 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 12 (270 міліграм, 0,93 ммоль) в толуолі (5 мл, заздалегідь дегазованому і розміщеному в атмосферу N₂). Р.сум. дегазували і розміщували в атмосфері N₂. Р.сум. перемішували протягом ночі при 100°C. Додавали H₂O (q.s.) і екстрагували суміш DCM. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH 99/1). Фракції продукту збирали і упарювали. Залишок суспендували в DIPE (q.s.) і краплі CH₃CN. Продукт відфільтровували і сушили у вакуумі при 50°C. Вихід 73 міліграми сполуки 6.

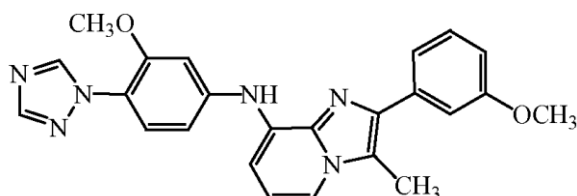
20

25

30

Приклад В6

Отримання сполуки 7



Проміжну сполуку 14 (190 міліграм, 1 ммоль), Pd₂(dba)₃ 3 (92 міліграми, 0,1 ммоль), X-phos (105 міліграм, 0,22 ммоль) і Cs₂CO₃ (978 міліграм, 3 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 15 (317 міліграм, 1 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (5 мл) в атмосфері N₂. Р.сум. нагрівали при 110°C протягом 20 год. Додавали H₂O і екстрагували суміш DCM. Органічний шар сушили (MgSO₄), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH₃) від 100/0 до 98/2). Першу фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,038 г сполуки 7 (8,9%). Другу фракцію продукту збирали і випарювали розчинник, отримуючи 250 міліграм сирої сполуки 7. Цю сирю фракцію далі очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчин NH₄HCO₃ в H₂O)/MeOH/CH₃CN]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 181 міліграм сполуки 7 (42,4%).

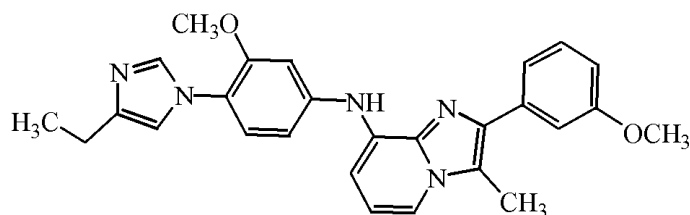
35

40

Приклад В7

Отримання сполуки 63

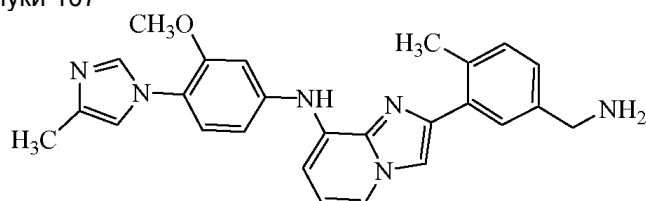
45



Проміжну сполуку 30 (220 міліграм, 0,466 ммоль) додавали до суміші $\text{NH}_4(\text{OAc})$ (0,179 г, 2,32 ммоль) в оцетовій кислоті (3 мл). Р.сум. нагрівали при кипінні протягом 1 год. Р.сум. нейтралізували до pH 7 водн. 1 н розчином NaOH , а потім екстрагували EtOAc . Органічний шар промивали розчином солі, сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ від 100/0 до 96/4). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Залишок додатково очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Shandon Hyperprep® C18 BDS (8 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчин NH_4HCO_3 в H_2O)/ $\text{MeOH}/\text{CH}_3\text{CN}$]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 88 міліграм сполуки 63 (41,7%).

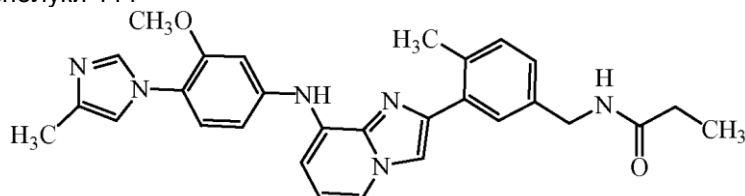
Приклад В8

а) Отримання сполуки 107



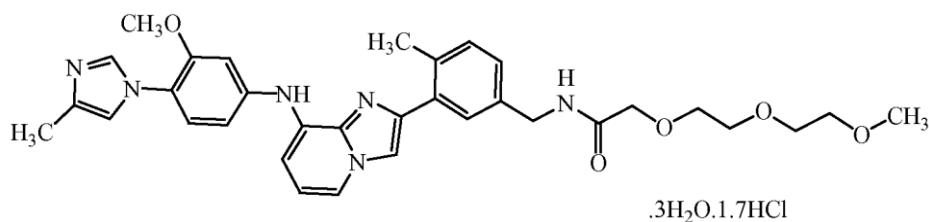
Суміш сполуки 105 (одержаної по аналогії із сполукою 7, приклад В6) (432 міліграми, 0,99 ммоль), нікелю Ренея (200 міліграм) в 7 н розчині NH_3 в MeOH (100 мл) перемішували при 14°C в атмосфері H_2 (атмосферний тиск). Після поглинання H_2 (2 екв.) каталізатор відфільтровували на діатомовій землі і промивали MeOH . Об'єднані органічні шари концентрували у вакуумі. Залишок розподіляли між DCM і H_2O , а органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ від 100/0 до 90/10). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник у вакуумі. Вихід: 350 міліграм сполуки 107 (80%).

б) Отримання сполуки 111



До охолодженої льодом суміші сполуки 107 (20 міліграм, 0,046 ммоль) і Et_3N (13 мкл, 0,091 ммоль) в DCM (1 мл) додавали н-пропіонілхлорид (3,8 мкл, 0,043 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 24 год. Розчинник випарювали і розподіляли залишок між DCM і H_2O . Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: $\text{DCM}/\text{MeOH}(\text{NH}_3)$ від 100/0 до 93/7). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 10 міліграм сполуки 111 (44%).

с) Отримання сполуки 114

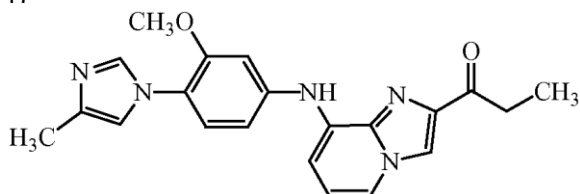


До розчину [2-(2-метоксиетокси)етокси]оцетової кислоти (40 мкл, 0,26 ммоль) і DIPEA (57 мкл, 0,32 ммоль) в ДМФА (1 мл) додавали НВТУ (107 міліграм, 0,28 ммоль). Після перемішування протягом 10 хв при к.т. до даної суміші додавали сполуку 107 (95 міліграм, 0,22 ммоль) і перемішували р.сум. при к.т. протягом 2 год. Розчинник випарювали і розчиняли

залишок в DCM. Органічний шар промивали H_2O і нас. водн. розчином Na_2CO_3 , сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 98/2). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Отримане масло розчиняли в CH_3CN і переводили в HCl сіль додаванням 6 н розчину HCl в 2-пропанолі. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі. Вихід: 36 міліграм сполуки 114 (23%; $\cdot 3H_2O \cdot 1,7HCl$).

Приклад B9

Отримання сполуки 117

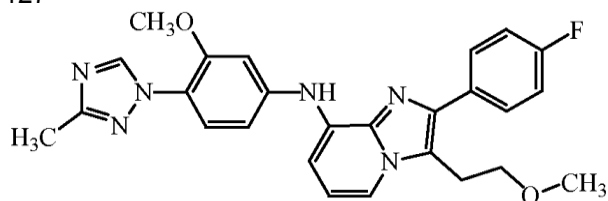


$\cdot H_2O \cdot 3HCl$

До охолодженого льодом розчину проміжної сполуки 43 (50 міліграм, 0,12 ммоль) в ТГФ (1 мл) додавали 1М розчин CH_3CH_2MgBr в ТГФ (0,49 мл, 0,49 ммоль) в атмосфері N_2 . Р.сум. нагрівали до к.т. і перемішували протягом 2 год, потім знову охолоджували до $0^\circ C$ і додавали ще CH_3CH_2MgBr (0,25 мл, 0,25 ммоль). Р.сум. нагрівали до к.т., перемішували протягом 2 год, знов охолоджували до $0^\circ C$, і знову додавали CH_3CH_2MgBr (0,25 мл, 0,25 ммоль). Р.сум. нагрівали до к.т. і перемішували протягом 2 год. Додавали H_2O і підкисляли розчин до pH 3 за допомогою водн. 1 н розчину HCl. Розчин перемішували протягом 45 хв і підлговували $NaHCO_3$. Леткі продукти випарювали. Продукт екстрагували 3× DCM. Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Vydac Denali C18 (10 мкм, 250 г, В.Д. 5 см); рухома фаза: градієнт (0,25% розчин NH_4HCO_3 в H_2O)/ CH_3CN]. Фракції продукту збирали і обробляли. Отримане масло розчиняли в CH_3CN і додавали 6 н розчин HCl в 2-пропанолі. Осад відфільтровували і сушили у вакуумі. Вихід: 15 міліграм сполуки 117 (32%; $\cdot H_2O \cdot 3HCl$).

Приклад B10

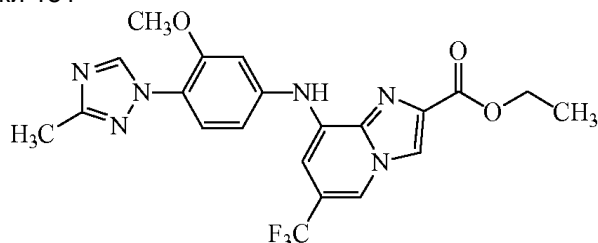
Отримання сполуки 127



Суміш проміжної сполуки 63 (350 міліграм, 0,74 ммоль) і нікелю Ренея (50 міліграм) в ТГФ (40 мл) перемішували при к.т. у атмосфері H_2 (атмосферний тиск). Після поглинання H_2 (1 екв.) каталізатор відфільтровували на діатомовій землі. Розчинник випарювали і розподіляли залишок між DCM і H_2O . Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і концентрували у вакуумі. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 99/1). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Залишок розтирали з DIPE і краплею CH_3CN . Потім продукт сушили у вакуумі. Вихід: 26 міліграм сполуки 127 (7%).

Приклад B11

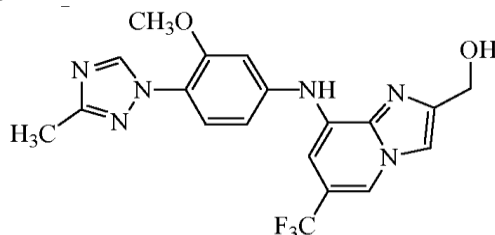
а) Отримання сполуки 181



Проміжну сполуку 11 (408 міліграм, 2 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (184 міліграми, 0,2 ммоль), X-phos (0,21 г, 0,44 ммоль) і Cs_2CO_3 (1,95 г, 6 ммоль) додавали до розчину етил 8-йод-6-(трифторметил)імідазо[1,2-а]піридин-2-карбоксилату (0,768 г, 2 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (10 мл) в атмосфері N_2 . Р.сум. нагрівали при $110^\circ C$ протягом 2 год. Потім додавали H_2O і екстрагували суміш EtOAc. Органічний шар промивали розчином солі, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на

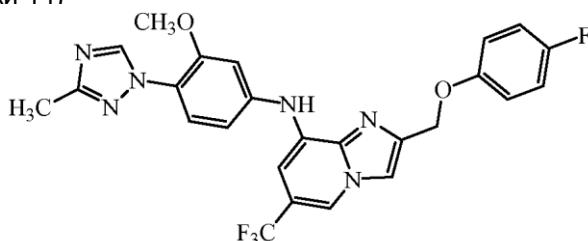
сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 97/3). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,509 г сполуки 181 (55%).

б) Отримання сполуки 152



5 Розчин сполуки 181 (0,509 г, 1,1 ммоль) в ТГФ (3,3 мл) додавали по краплях до суспензії LiAlH_4 (84 міліграми, 2,2 ммоль) в ТГФ (10 мл). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 1 год, а потім розбавляли EtOAc. Органічний шар промивали 3 н водн. розчином NaOH, сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Продукт очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 50/1 до 10/1). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 377 міліграм сполуки 152 (82%).

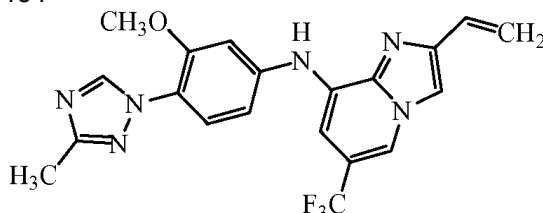
с) Отримання сполуки 147



До розчину PPh_3 (0,167 г, 0,64 ммоль) в ТГФ (40 мл) додавали диізопропілазодикарбоксилат (0,12 мл, 0,62 ммоль) при 0°C. Суміш перемішували протягом 30 хв. Потім додавали сполуку 152 (0,172 г, 0,41 ммоль) і 4-фторфенол (46 міліграм, 0,41 ммоль). Р.сум. перемішували при к.т. протягом 2 год, а потім розподіляли між DCM і водн. 1 н розчином NaOH. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і упарювали при зниженому тиску. Залишок очищали препаративною ВЕРХ з ОФ [RP Luna C18, рухома фаза: градієнт (25 мМ водн. розчин NH_4HCO_3)/(1/1 $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$) від 47/53 до 18/82]. Фракції продукту збирали і обробляли. Вихід: 46 міліграм сполуки 147 (22%).

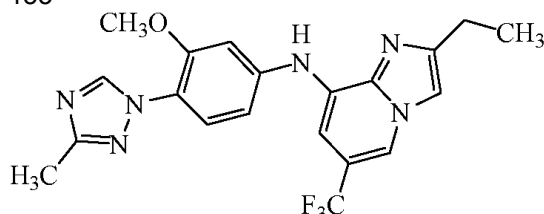
Приклад В12

а) Отримання сполуки 154



Проміжну сполуку 11 (38 міліграм, 0,15 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (14 міліграм, 0,015 ммоль), X-phos (14 міліграм, 0,015 ммоль) і Cs_2CO_3 (145 г, 0,44 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 45 (50 міліграм, 0,15 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (5 мл) в атмосфері N_2 . Р.сум. нагрівали при 100°C протягом 18 год. Потім додавали H_2O і екстрагували суміш DCM. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: $\text{Et}_2\text{O}/\text{гептан}$ від 1/1 до 2/1). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,034 г сполуки 154 (54%).

б) Отримання сполуки 153

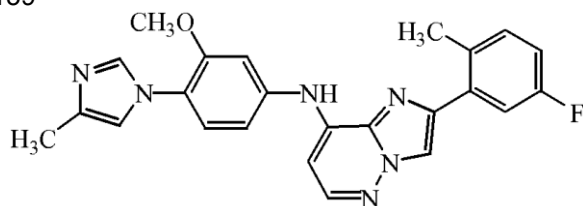


До Pd/C 10% (10%, 30 міліграм) додавали ТГФ (40 мл) в атмосфері N_2 . Потім додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (1 мл) і сполуку 154 (30 міліграм, 0,072 ммоль). Р.сум. перемішували при

25°C в атмосфері H_2 до абсорбування 1 екв. H_2 . Каталізатор відфільтровували на діатомовій землі. Фільтрат упарювали і очищали залишок колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: Et_2O /гептан від 1/1 до 1/0). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,027 г сполуки 153 (88%).

5 Приклад В13

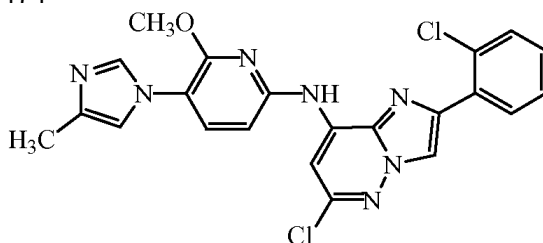
Отримання сполуки 159



10 До Pd/C 10% (10%, 500 міліграм) додавали 1/1 суміш ТГФ і MeOH (100 мл) в атмосфері N_2 . Потім додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (1 мл), сполуки 157 (отримана за прикладом В6, 141 міліграм, 0,3 ммоль) і KOAc (36 міліграм, 0,36 ммоль) і перемішували р.сум. при 25°C в атмосфері H_2 до абсорбування 1 екв. H_2 . Каталізатор відфільтровували на діатомовій землі. Фільтрат упарювали і розподіляли залишок між DCM і нас. водн. розчином $NaHCO_3$. Органічний шар сушили ($MgSO_4$), фільтрували і випарювали розчинник. Вихід: 0,103 г сполуки 159 (79%).

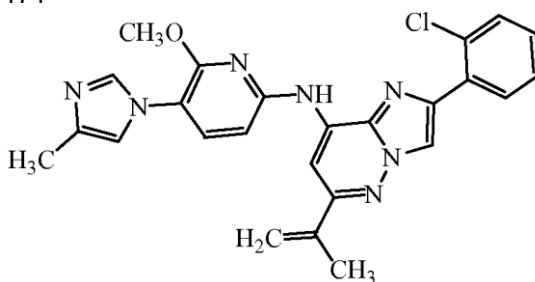
15 Приклад В14

а) Отримання сполуки 174



20 Проміжну сполуку 34 (1,22 г, 6 ммоль), $Pd_2(dba)_3$ (640 міліграм, 0,07 ммоль), X-phos (670 міліграм, 1,4 ммоль) і Cs_2CO_3 (6,87 г, 21 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 55 (2,74 г, 6 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (50 мл) в атмосфері N_2 . Р.сум. нагрівали при 100°C протягом 16 год. Потім додавали H_2O і екстрагували суміш DCM. Об'єднані органічні шари сушили ($MgSO_4$), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 97/3). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 1,2 г сполуки 174 (34%).

б) Отримання сполуки 171

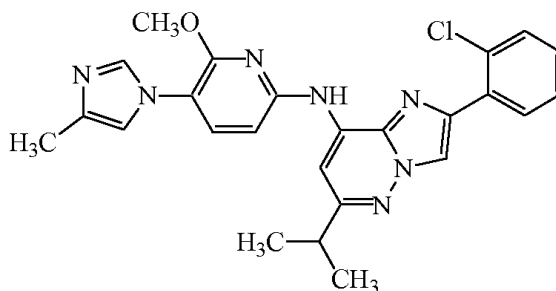


25

До суміші сполуки 174 (306 міліграм, 0,66 ммоль) в діоксані (10 мл) і нас. водн. розчині $NaHCO_3$ (5 мл) додавали 2-ізопропеніл-4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]-діоксаборолан (132 міліграми, 0,79 ммоль) і $Pd(PPh_3)_4$ (38 міліграм, 0,033 ммоль). Р.сум. нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення при 160°C протягом 10 хв. Р.сум. охолоджували і фільтрували через діатомову землю, використовуючи $EtOAc$ в якості елюента. Фільтрат упарювали і очищали залишок колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 97/3). Вихід: 0,25 г сполуки 171 (81%).

30

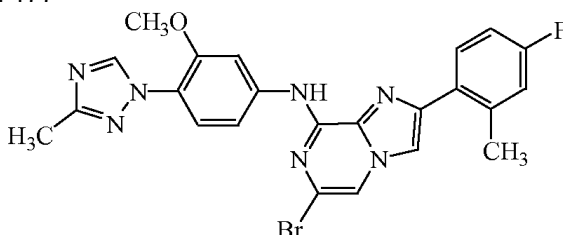
с) Отримання сполуки 163



До суміші MeOH (40 мл) і Pd/C (5%, 50 міліграм) додавали сполуку 171 (120 міліграм, 0,25 ммоль) в атмосфері N₂. Р.сум. перемішували при 25°C в атмосфері H₂ до абсорбування 1 екв. H₂. Суміш фільтрували через діатомову землю. Фільтрат упарювали і очищали залишок колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 95/5). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,055 г сполуки 163 (46%).

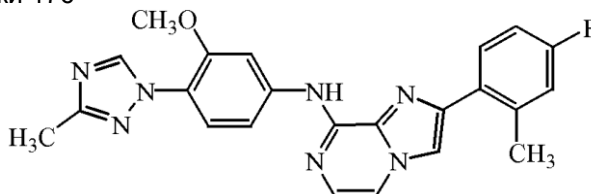
Приклад В15

а) Отримання сполуки 177



Розчин проміжної сполуки 11 (318 міліграм, 1,56 ммоль), проміжної сполуки 54 (400 міліграм, 1,04 ммоль) і DIPEA (269 міліграм, 2,08 ммоль) в CH₃CN (5 мл) нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення протягом 3 год при 160°C, а потім протягом 2 год при 170°C. Р.сум. охолоджували, а отриманий осад відфільтровували, промивали CH₃CN і DIPE і сушили. Осад додатково очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 97/3). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,044 г сполуки 177 (8%).

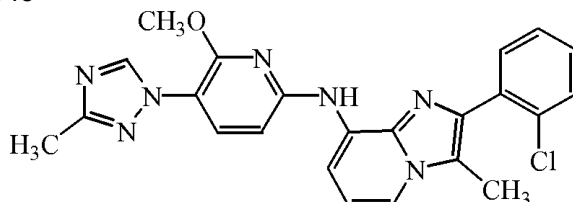
б) Отримання сполуки 176



До Pd/C (10%, 50 міліграм) додавали MeOH (40 мл) в атмосфері N₂. Потім додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (1 мл) і перемішували суміш при 25°C в атмосфері H₂ протягом 30 хв. Додавали сполуку 177 (100 міліграм, 0,2 ммоль) і KOAc (39 міліграм, 0,39 ммоль) і перемішували р.сум. при 25°C в атмосфері H₂ до абсорбування 1 екв. H₂. Каталізатор відфільтровували на діатомовій землі. Фільтрат упарювали і очищали залишок колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 95/5). Фракцію продукту збирали і випарювали розчинник. Залишок розтирали з DIPE і сушили у вакуумі. Вихід: 0,065 г сполуки 176 (77%).

Приклад В16

Отримання сполуки 145

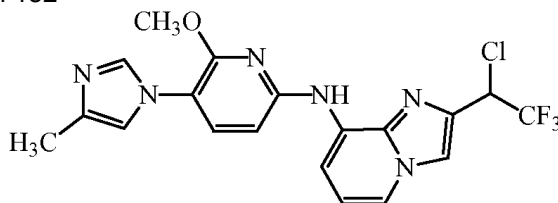


Проміжну сполуку 62 (160 міліграм, 0,78 ммоль), Pd₂(dba)₃ (71 міліграм, 0,078 ммоль), X-phos (74 міліграми, 0,156 ммоль) і Cs₂CO₃ (762 г, 2,34 ммоль) додавали до розчину 8-бром-2-(2-хлорфеніл)-3-метилімідазо[1,2-а]піридину (отриманого за методикою синтезу, описаною в прикладі А9; 301 міліграм, 0,94 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (20 мл) в атмосфері N₂. Р.сум. нагрівали при 100°C протягом 16 год. Потім р.сум. охолоджували до к.т., додавали H₂O і

екстрагували суміш DCM. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 95/5). Фракції продукту збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE. Осад збирали і сушили у вакуумі. Вихід: 0,210 г сполуки 145 (60%).

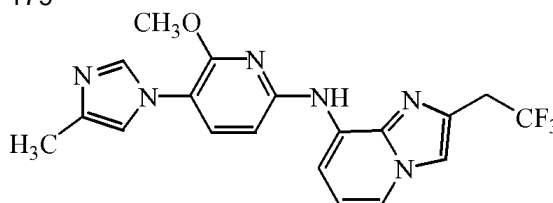
5 Приклад В17

а) Отримання сполуки 182



10 Проміжну сполуку 34 (195 міліграм, 0,96 ммоль), $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (88 міліграм, 0,096 ммоль), X-phos (100 міліграм, 0,211 ммоль) і Cs_2CO_3 (935 г, 2,87 ммоль) додавали до розчину проміжної сполуки 65 (300 міліграм, 0,96 ммоль) в 2-метил-2-пропанолі (23 мл) в атмосфері N_2 . Р.сум. нагрівали при 110°C протягом ночі. Додавали H_2O і екстрагували суміш DCM. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і випарювали розчинник. Залишок очищали колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH(NH_3) від 100/0 до 97/3). Фракції продукту збирали і випарювали розчинник. Вихід: 0,020 г сполуки 182 (5%).

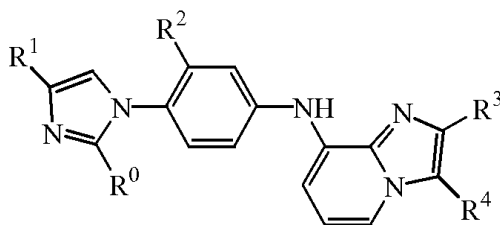
15 б) Отримання сполуки 179



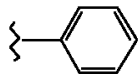
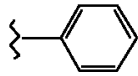
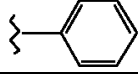
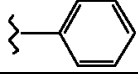
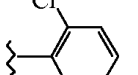
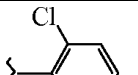
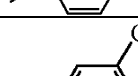
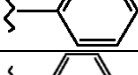
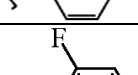
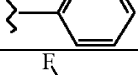
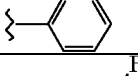
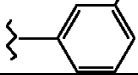
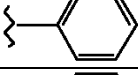
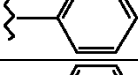
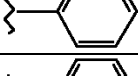
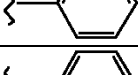
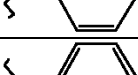
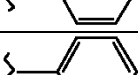

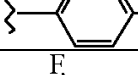
20 До Pd/C 10% (20 міліграм) додавали MeOH (30 мл) в атмосфері N_2 . Потім додавали 0,4% розчин тіофену в DIPE (0,1 мл) і сполуку 182 (20 міліграм, 0,046 ммоль). Р.сум. перемішували при 25°C в атмосфері H_2 до абсорбування 1 екв. H_2 . Каталізатор відфільтровували на діатомовій землі. Фільтрат упарювали і очищали залишок колонковою флеш-хроматографією на сілікагелі (елюент: DCM/MeOH від 100/0 до 97/3). Фракції продукту збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE. Тверду речовину виділяли і сушили у вакуумі. Вихід: 5 міліграм сполуки 179 (27%).

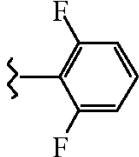
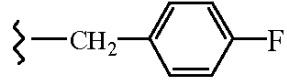
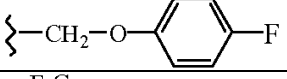
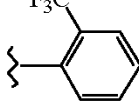


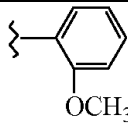
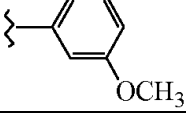
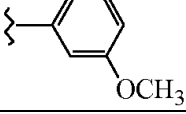
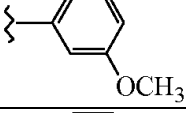
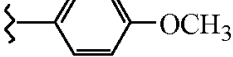
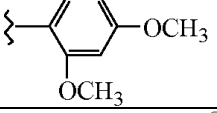
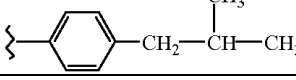
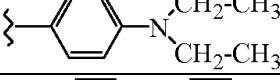
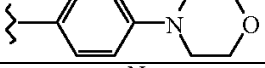
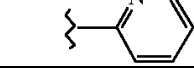
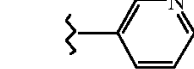
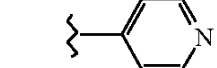
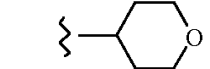
25 Сполуки з 1 по 71, з 73 по 84, з 86 до 91, 94, 98 та з 100 по 182 в таблицях 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 і 10 є переліком сполук, одержаних по аналогії з одним з описаних вище прикладів. У випадку, коли не вказана сіль, сполуки одержували у вигляді вільної основи. Сполуки 72, 85, 92, 93, 95, 96, 97 і 99 в таблицях 2, 5 і 6 є переліком сполук, які можна одержати по аналогії з одним з описаних вище прикладів. «Пр.» відноситься до номера прикладу, згідно методики якого сполуку було, або можна синтезувати. «№ спол.» означає номер сполуки. Номери прикладів, відмічені зірочкою «*», були детально описані в розділі прикладів.

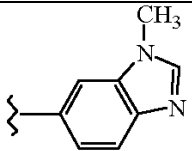
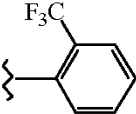
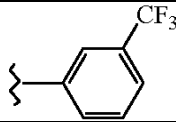
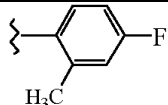
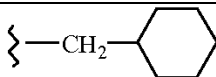
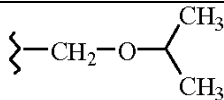
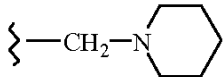
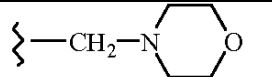
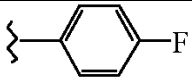
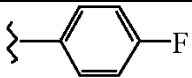
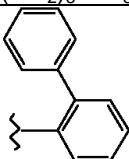
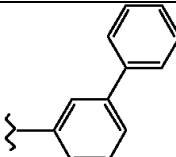
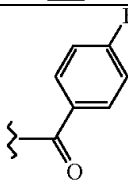
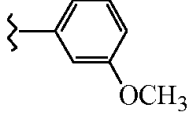
Таблиця 1

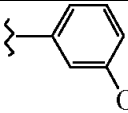
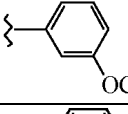
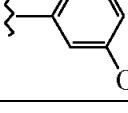
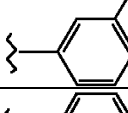
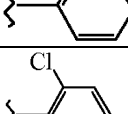
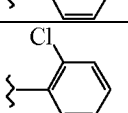
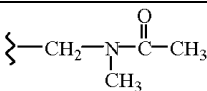
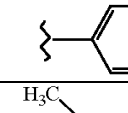
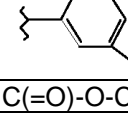
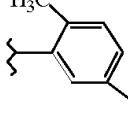
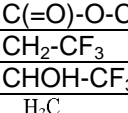
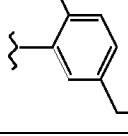
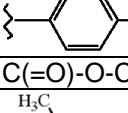
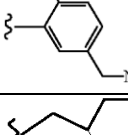
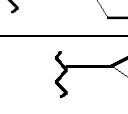
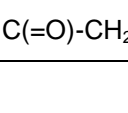


№ спол.	Пр.	R ⁰	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Сольова форма
8	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
9	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	C(CH ₃) ₃	H	
10	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₂ -CH ₃	CH ₂ -CH ₃	
11	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₃ -CH ₃	(CH ₂) ₂ -CH ₃	

12	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
5	B4*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
13	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O			
14	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
15	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
16	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
17	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
88	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
18	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
19	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
1	B1.a*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
20	B1.a	CH ₃	CH ₃	CH ₃ O		H	
21	B1.a	CH ₃	H	CH ₃ O		H	
22	B1.b	H	CH ₃	CH ₃ O		Br	
2	B1.b*	H	CH ₃	CH ₃ O		Cl	
23	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -CH ₃	
24	B2	H	CH ₃	CH ₃ O		(CH ₂) ₂ -CH ₃	.2HCl
25	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
26	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	

27	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
3	B2*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	.2HCl .2H ₂ O
28	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
29	B2	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	.2HCl
30	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
31	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
32	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
33	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
34	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
35	B1.a	H	H	CH ₃ O		CH ₃	
36	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
37	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
38	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	
39	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
40	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
41	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
42	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
43	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
4	B3*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	

44	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
47	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
48	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
49	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H	H	
50	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₃	H	
69	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	
51	B2	H	CH ₃	CH ₃ O	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	.2HCl
52	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
53	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		Cl	
54	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	.2HCl
55	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
56	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
57	B1.c*	H	CH ₃	CH ₃ O		I	
58	B1.d*	H	CH ₃	CH ₃ O		CN	
59	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H	(CH ₂) ₅ -CH ₃	
60	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
61	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
62	B1.a	H	CH ₃	CH ₃ O	H		
63	B7*	H	CH ₂ -CH ₃	CH ₃ O		CH ₃	

64	B6	H	CH ₃	H		CH ₃	
65	B6	CH ₃	H	H		CH ₃	
66	B6	H	CH ₃	F		CH ₃	
100	B1-e*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -NH-CH=O	
101	B1-f*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -OH	
102	B6	H	CH ₃	F			
103	B6	H	CH ₃	F		CH ₂ -O-CH ₃	
104	B6	H	CH ₃	F		CH ₂ -O-CH ₃	
105	B6	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
106	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-O-C(CH ₃) ₃	H	.1.5HCl
107	B8-a*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
108	B65	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-O-CH(CH ₃) ₂	H	
109	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	CH ₂ -CF ₃	H	
110	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	CHOH-CF ₃	H	
111	B8-b*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
112	B6	H	CH ₃	CH ₃ O		O-CH ₃	
113	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-O-CH ₂ -CH ₃	H	
114	B8-c*	H	CH ₃	CH ₃ O		H	.3H ₂ O .1.7HCl
115	B6	H	CH ₃	F		H	.0.25H ₂ O .1.7HCl
116	B6	H	CH ₃	CH ₃ O		H	
117	B9*	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-CH ₂ -CH ₃	H	.H ₂ O .3HCl

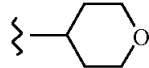
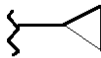
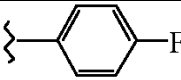
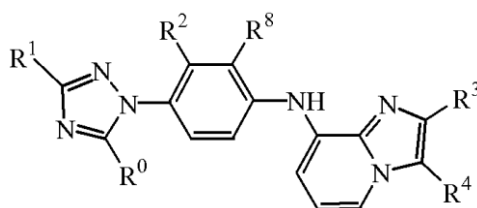
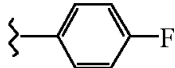
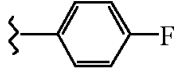
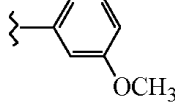
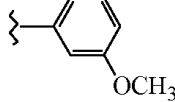
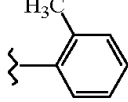
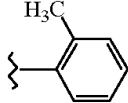
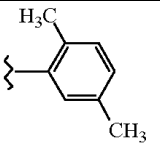
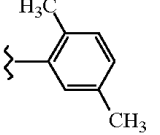
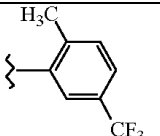
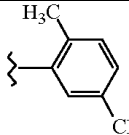
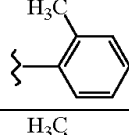
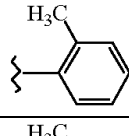
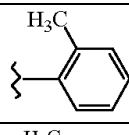
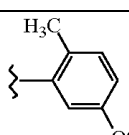
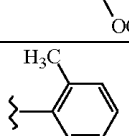
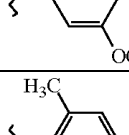
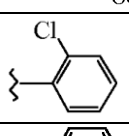
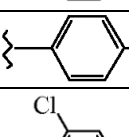
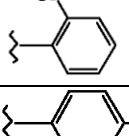
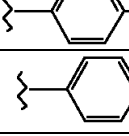
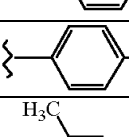
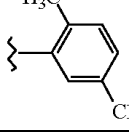
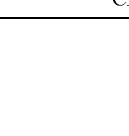
118	B6	H	CH ₃	F		H	.0.4H ₂ O .1HCl
119	B6	H	CH ₃	F	CH ₃	H	
120	B6	H	CH ₃	F		H	
121	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(OH)(CH ₃) ₂	H	
122	B1-e*	H	CH ₃	CH ₃ O		CH ₂ -NH ₂	
123	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	C(=O)-N(CH ₃) ₂	H	

Таблица 2

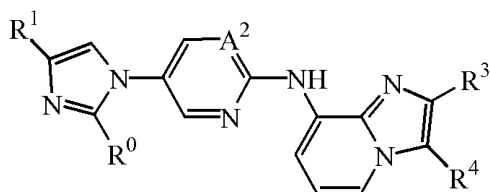


№ спол.	Пр.	R ⁰	R ¹	R ²	R ⁸	R ³	R ⁴	Сольова форма
6	B5*	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
45	B5	CH ₃	H	CH ₃ O	H		H	
7	B6*	H	H	CH ₃ O	H		CH ₃	
67	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₃	
70	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
71	B6	H	CH ₃	H	H		H	
72	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
73	B6	H	CH ₃	H	H		H	
74	B6	H	CH ₃	F	H		H	

75	B6	CH ₃	H	H	H		H	
76	B6	H	CH ₃	H	H	(CH ₂) ₃ -CH ₃	H	.2HCl
77	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H	CH ₃	H	
78	B6	H	CH ₃	H	H	CH ₃	H	
79	B6	H	CH ₃	H	H	CH ₃	CH ₃	
80	B6	H	H	CH ₃ O	H	CH ₃	H	
89	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
90	B6	H	CH ₃	H	H		H	
91	B6	H	CH ₃	F	H		H	
92	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
93	B6	H	CH ₃	H	H		H	
94	B6	H	CH ₃	F	H		H	
124	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₃	
125	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₂ -O-CH ₃	
126	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
127	B10*	H	CH ₃	CH ₃ O	H		(CH ₂) ₂ -O-CH ₃	
128	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₂ -N(CH ₃) ₂	
129	B10	H	CH ₃	CH ₃ O	H		(CH ₂) ₃ -O-CH ₃	.1HCl
130	B6	CH ₃	H	F	H		H	

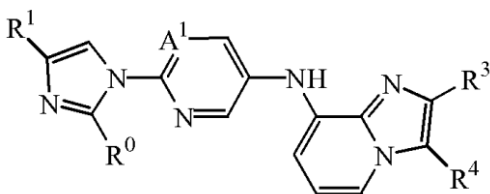
131	B6	CH ₃	H	F	H		H	
132	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		CH ₃ O	
133	B6	H	CH ₃	H	F		CH ₃	
134	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
135	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	
136	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	.1.5H ₂ O .1.8HCl
137	B6	H	CH ₃	CH ₃ O	H		H	.2.1H ₂ O .1.8HCl

Таблица 3



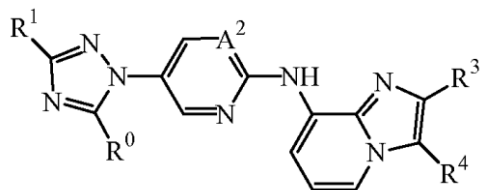
№ спол.	Пр.	R ⁰	R ¹	A ²	R ³	R ⁴	Сольова форма
68	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	

Таблица 4



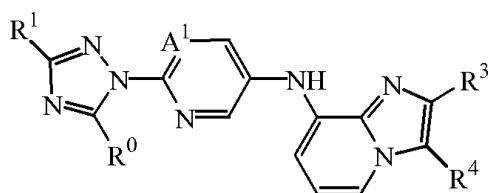
№ спол.	Пр.	R ⁰	R ¹	A ¹	R ³	R ⁴	Сольова форма
46	B6	H	CH ₃	N		CH ₃	

Таблица 5



№ спол.	Пр.	R ⁰	R ¹	A ²	R ³	R ⁴	Сольова форма
81	B6	H	CH ₃	CH		H	
82	B6	H	CH ₃	CH		H	
83	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	
95	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	
96	B6	H	CH ₃	CH		H	
97	B6	H	CH ₃	CH		H	

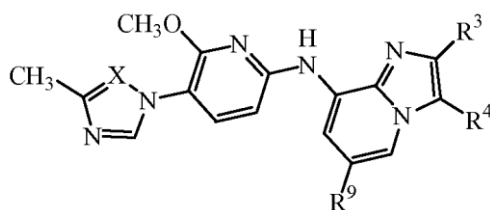
Таблица 6



№ спол.	Пр.	R ⁰	R ¹	A ¹	R ³	R ⁴	Сольова форма
84	B6	H	CH ₃	CH		H	
85	B6	H	CH ₃	CH		H	
86	B6	H	CH ₃	CH		H	

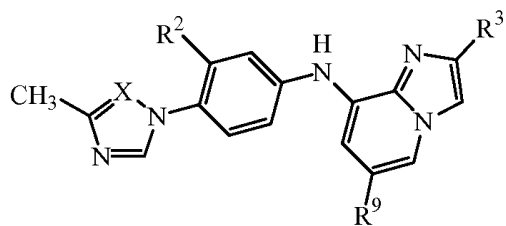
87	B6	H	CH ₃	CH		CH ₃	
98	B6	H	CH ₃	CH		H	
99	B6	H	CH ₃	CH		H	

Таблица 7



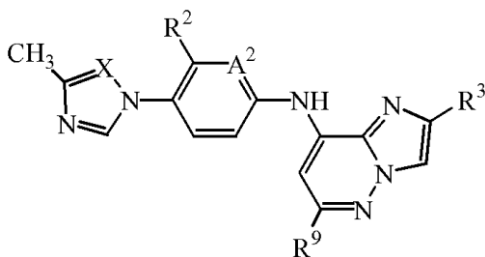
№ спол.	Пр.	X	R ⁹	R ³	R ⁴	Сольова форма
179	B17.b*	CH	H	CH ₂ -CF ₃	H	
182	B17.a*	CH	H		H	
138	B16	CH	H		CH ₃	
139	B16	CH	H		CH ₃	
140	B16	CH	H		CH ₂ -O-CH ₃	
141	B16	CH	H		O-CH ₃	
142	B16	CH	F	CH ₂ -CH(CH ₃) ₂	H	
143	B16	CH	H		H	
144	B16	CH	H	CH ₃	H	
180	B17	N	H	CH ₂ -CF ₃	H	
145	B16*	N	H		CH ₃	

Таблица 8

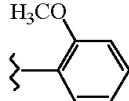
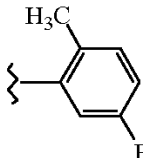
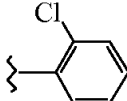
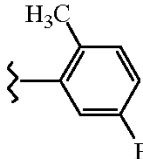
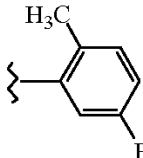
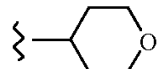
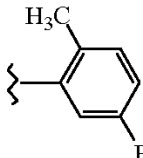
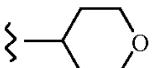
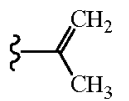
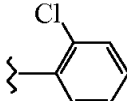
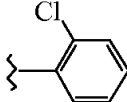


№ спол.	Пр.	X	R ²	R ⁹	R ³	Сольова форма
146	B6	N	CH ₃ O	CF ₃		
147	B11.c*	N	CH ₃ O	CF ₃		
148	B6	CH	F	F		
149	B6	CH	F	F		.0.9H ₂ O .1.8HCl
150	B6	CH	F	Cl		
151	B9	CH	CH ₃ O	CF ₃	C(OH)(CH ₃) ₂	
152	B11.b*	N	CH ₃ O	CF ₃	CH ₂ -OH	
153	B12.b*	N	CH ₃ O	CF ₃	CH ₂ -CH ₃	
154	B12.a*	N	CH ₃ O	CF ₃	CH=CH ₂	
155	B6	CH	CH ₃ O	CF ₃	C(=O)-O-CH ₂ CH ₃	.1HCl
181	B11.a*	N	CH ₃ O	CF ₃	C(=O)-O-CH ₂ CH ₃	
156	B6	CH	CH ₃ O	CF ₃	COOH	

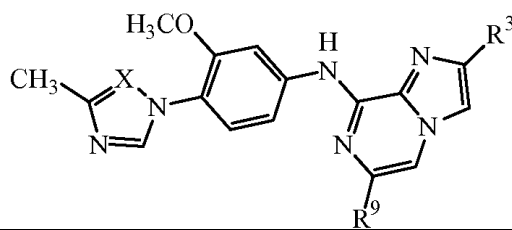
Таблица 9



№ спол.	Пр.	X	R ²	A ²	R ⁹	R ³	Сольова форма
157	B6	CH	CH ₃ O	CH	Cl		
158	B6	CH	CH ₃ O	CH	CF ₃		
159	B13*	CH	CH ₃ O	CH	H		

160	B14.c	CH	CH ₃ O	CH	CH(CH ₃) ₂	CH ₃	
161	B14.b	CH	CH ₃ O	CH		CH ₃	
162	B6	N	CH ₃ O	CH	Cl		
163	B14.c*	CH	CH ₃ O	N	CH(CH ₃) ₂		
164	B6	CH	CH ₃ O	CH	CF ₃	CH ₃	
165	B6	CH	CH ₃ O	CH	Cl	CH ₃	
166	B13	CH	F	CH	H		
167	B13	N	CH ₃ O	CH	H		
168	B6	CH	F	CH	CF ₃		
169	B6	CH	F	CH	Cl		
170	B14.c	CH	CH ₃ O	CH		CH ₃	
171	B14.b*	CH	CH ₃ O	N			
172	B13	CH	CH ₃ O	CH	H	CH ₃	
173	B6	CH	F	CH	CF ₃	CH ₃	
174	B14.a*	CH	CH ₃ O	N	Cl		

Таблиця 10



№ спол.	Пр.	X	R ⁹	R ³	Сольова форма
175	B6	CH	H		
176	B15.b*	N	H		
177	B15.a*	N	Br		
178	B6	N	H		

Аналітична частина
ЖХМС

5 Загальна методика А

ЖХ вимірювання проводили з використанням системи Acquity UPLC (Waters), що включає бінарний насос, систему введення зразку, колонковий нагрівач (встановлений при 55°C), детектор з діодною матрицею (DAD) і колонку, вказану у відповідних методах далі. Частина потоку з колонки направляли в мас-спектрометр. Мс-детектор був конфігурований джерелом іонізації електроспреєм. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 за 0,18 секунди з використанням часу витримки 0,02 секунди. Напруга на капілярній голці складала 3,5 кВ, а температуру джерела підтримували при 140°C. В якості газу-розпилювачу використовували азот. Отримання даних здійснювали за допомогою системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

15 Загальна методика В

ВЕРХ вимірювання проводили з використанням системи для рідинної хроматографії серії Agilent 1100, що включає бінарний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбірник, колонкову піч, УФ детектор і колонку, вказану у відповідних методах далі. Частина потоку з колонки направляли в мас-спектрометр. Мс-детектор був конфігурований джерелом іонізації електроспреєм. Капілярна напруга складала 3 кВ, квадрупольну температуру підтримували при 100°C, а температура десольватації складала 300°C. В якості газу-розпилювачу використовували азот. Отримання даних здійснювали за допомогою системи даних Agilent Chemstation.

25 Загальна методика С

ВЕРХ вимірювання проводили з використанням системи Alliance HT 2790 (Waters), що включає кватернарний насос з дегазатором, автоматичний пробовідбірник, колонкову піч (встановлену при 40°C, якщо не вказано інакше), детектор з діодною матрицею (DAD) і колонку, вказану у відповідних методах далі. Частина потоку з колонки направляли в мас-спектрометр. Мс-детектор був конфігурований джерелом іонізації електроспреєм. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1000 за 1 секунду з використанням часу витримки 0,1 секунд. Напруга на капілярній голці складала 3 кВ, а температуру джерела підтримували при 140°C. В якості газу-розпилювачу використовували азот. Отримання даних здійснювали за допомогою системи даних системи даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

35 Загальна методика D

ВЕРХ вимірювання проводили з використанням HP 1100 від Agilent Technologies, що включає насос (кватернарний, або бінарний) з дегазатором, автоматичний пробовідбірник,

колонкову піч, детектор з діодною матрицею (DAD) і колонку, вказану у відповідних методах далі. Частину потоку з колонки направляли в мас-спектрометр. Мс-детектор був конфігурований джерелом іонізації електроспреем. В якості газу-розпилювачу використовували азот. Температуру джерела підтримували при 140°C. Отримання даних здійснювали за допомогою програмного забезпечення MassLynx-Openlynx.

ЖХМС спосіб 1

На додаток до загальної методики А: UPLC з оберненими фазами (надпродуктивна рідинна хроматографія) проводили на колонці C18 з гібридом мостикового етилсилоксану/оксид кремнію (БЕН) (1,7 мкм, 2,1×50 мм, Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Для здійснення умов градієнту від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В протягом 1,3 хвилин (хв) використовували дві рухомі фази (25 мМ ацетату амонія (NH₄OAc) в H₂O/CH₃CN 95/5; рухома фаза В: CH₃CN) і витримували протягом 0,3 хв. Використовували об'єм введення 0,5 мкл. Напруга на конусі складала 10 В для способу позитивної іонізації і 20 В для способу негативної іонізації.

ЖХМС спосіб 2

На додаток до загальної методики А: UPLC з оберненими фазами (ОФ) проводили на колонці C18 БЕН (1,7 мкм, 2,1×50 мм, Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Для здійснення умов градієнту від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В протягом 1,3 хв використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 0,1% мурашиної кислоти в H₂O/MeOH 95/5; рухома фаза В: MeOH) і витримували протягом 0,2 хв. Використовували об'єм введення 0,5 мкл. Напруга на конусі складала 10 В для способу позитивної іонізації і 20 В для способу негативної іонізації.

ЖХМС спосіб 3

На додаток до загальної методики В: ВЕРХ ОФ проводили на колонці YMC-Pack ODS-AQ C18 (4,6×50 мм) із швидкістю потоку 2,6 мл/хв. Використовували проходження градієнту від 95% води і 5% CH₃CN до 95% CH₃CN протягом 4,80 хв і витримували протягом 1,20 хв. Мас-спектри отримували шляхом сканування від 100 до 1400. Об'єм введення складав 10 мкл. Температура колонки складала 35°C.

ЖХМС спосіб 4

На додаток до загальної методики 3: Колонковий нагрівач встановлювали при 60°C. ВЕРХ ОФ проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) із швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Для здійснення умов градієнту від 100% А до 50% В і 50% С протягом 6,5 хв, до 100% В протягом 0,5 хв використовували 3 рухомих фази (рухома фаза А: 95% 25 мМ NH₄OAc + 5% CH₃CN; рухома фаза В: CH₃CN; рухлива фаза С: MeOH) і витримували дані умови протягом 1 хв і встановлювали повторну рівновагу при 100% А протягом 1,5 хв. Об'єм введення складав 10 мкл. Напруга на конусі складала 10 В для способу позитивної іонізації і 20 В для способу негативної іонізації.

ЖХМС спосіб 5

На додаток до загальної методики С: Колонковий нагрівач встановлювали при 45°C. ВЕРХ ОФ проводили на колонці Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) із швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Для здійснення умов градієнту від 100% В до 5% В + 95% А протягом 9 хв, до 100% В протягом 9 хв використовували 2 рухомих фази (рухома фаза А: 70% MeOH + 30% H₂O; рухома фаза В: 0,1% мурашина кислота в H₂O/MeOH 95/5) і витримували дані умови протягом 3 хв. Об'єм введення складав 10 мкл. Напруга на конусі складала 10 В для способу позитивної іонізації і 20 В для способу негативної іонізації.

ЖХМС спосіб 6

На додаток до загальної методики С: ВЕРХ ОФ проводили на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) із швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Для здійснення умов градієнту від 100% А до 1% А, 49% В і 50% С протягом 6,5 хв, до 1% А і 99% В протягом 1 хв використовували 3 рухомих фази (рухома фаза А: 95% 25 мМ NH₄OAc + 5% CH₃CN; рухома фаза В: CH₃CN; рухома фаза С: MeOH) і витримували дані умови протягом 1 хв і встановлювали повторну рівновагу при 100% А протягом 1,5 хв. Об'єм введення складав 10 мкл. Напруга на конусі складала 10 В для способу позитивної іонізації і 20 В для способу негативної іонізації.

ЖХМС спосіб 7

На додаток до загальної методики D: ВЕРХ ОФ проводили на картриджі XBD-C18 (1,8 мкм, 2,1×30 мм) від Agilent, із швидкістю потоку 1 мл/хв, при 60°C. Використані умови градієнту були: від 90% А, 5% В (CH₃CN), 5% С (MeOH) до 50% В і 50% С протягом 6,5 хв, до 100% В протягом 7 хв, і встановлювали рівновагу до початкових умов протягом 7,5 хв до 9,0 хв. Об'єм введення складав 2 мкл. Мас-спектри високої роздільної здатності (час прольоту, TOF) отримували лише за допомогою способу позитивної іонізації шляхом сканування від 100 до 750 протягом 0,5 секунд (с) з використанням часу затримки 0,1 с. Напруга на капілярній голці складала 2,5 кВ, а

напруга на конусі складала 20 В. Стандарною речовиною, що використовували для калібрування стандартної маси, був лейцин-енкафалін.

ЖХМС спосіб 8

На додаток до загальної методики А: UPLC ОФ проводили на колонці ВЕН С18 (1,7 мкм, 2,1×50 мм, Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Для проходження умови градієнту від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В протягом 1,3 хв використовували 2 рухомі фази (25 мМ NH₄ОAc в H₂O/CH₃CN 95/5; рухома фаза В: CH₃CN) і витримували протягом 0,3 хв. Об'єм введення складав 0,5 мкл. Напруга на конусі складала 30 В для способу позитивної іонізації і 30 В для способу негативної іонізації.

10 Температури плавлення

Для ряду сполук (відмічених «ДСК») температури плавлення визначали за допомогою DSC823e (Mettler-Toledo). Температури плавлення вимірювали при градієнті температури 30°С/хвилину. Максимум температури складав 400°С. Значення є максимальними значеннями.

15 Для ряду сполук (відмічених «М») температури плавлення визначали у відкритих капілярах в апараті Mettler FP62. Температури плавлення вимірювали при градієнті температури від 3 до 10°С/хвилину. Максимум температури складав 300°С. Температуру плавлення зчитували з цифрового дисплея.

Результати аналітичних вимірів приведені в таблиці 11.

Таблиця 11

Час утримування (R_t) в хв. [M+H]⁺ пік (протонована молекула), метод ЖХМС і т.пл. (температура плавлення в °С) (н.о. означає не визначено; розп. означає розпад)

Спол. №	R _t	[M+H] ⁺	метод ЖХМС	Т.пл. (°С)
1	1,09	414	1	209,2 ДСК
2	6,96	448	6	168,9 ДСК
3	1,05	428	1	н.о.
4	1,3	404	3	н.о.
5	5,45	410	5	177,8 ДСК
6	1,06	415	1	н.о.
7	1,06	427	1	н.о.
8	4,79	414	7	розп. М
9	1,453	376	3	н.о.
10	1,14	390	1	н.о.
11	5,71	418	5	н.о.
12	1,91	396	3	н.о.
13	2,65	472	3	н.о.
14	2,32	430	3	н.о.
15	1,14	444	1	204,0 ДСК
16	2,465	430	3	н.о.
17	2,40	430	3	н.о.
18	5,93	428	5	н.о.
19	2,27	414	3	н.о.
20	6,44	428	5	н.о.
21	1,02	414	1	н.о.
22	1,26	492	1	н.о.
23	1,01	442	2	н.о.
24	1,24	456	1	н.о.
25	2,48	432	3	н.о.
26	6,28	446	5	н.о.
27	0,97	446	2	198,2 ДСК
28	2,06	444	3	н.о.
29	1,15	478	1	н.о.
30	2,60	464	3	н.о.
31	6,50	421	5	193,4 ДСК
32	1,09	426	1	н.о.
33	2,02	426	3	н.о.

34	1,11	440	1	н.о.
35	1,08	426	1	124,2 ДСК
36	1,86	426	3	н.о.
37	6,05	456	4	н.о.
38	1,35	466	1	224,6 ДСК
39	1,22	467	1	н.о.
40	1,81	481	3	н.о.
41	1,62	397	3	н.о.
42	1,61	397	3	н.о.
43	1,48	397	3	н.о.
44	1,55	450	3	н.о.
45	1,00	415	1	н.о.
46	1,04	412	1	н.о.
47	2,38	464	3	н.о.
48	2,69	464	3	н.о.
49	1,03	320	3	н.о.
50	1,12	334	3	н.о.
51	1,52	376	3	н.о.
52	2,01	428	3	н.о.
53	3,43	450	3	н.о.
54	1,44	392	3	н.о.
55	1,39	417	3	н.о.
56	1,29	419	3	н.о.
57	7,93	540	5	н.о.
58	7,32	439	5	н.о.
59	1,96	404	3	н.о.
60	2,49	472	3	н.о.
61	2,57	472	3	н.о.
62	2,60	442	3	н.о.
63	1,17	454	1	159,9 ДСК
64	0,89	410	2	н.о.
65	0,89	410	2	н.о.
66	1,13	428	1	н.о.
67	1,08	441	1	н.о.
68	1,08	411	1	183,2 ДСК
69	1,50	376	3	н.о.
70	7,20	411	5	н.о.
71	7,05	381	5	н.о.
73	9,06	449	5	н.о.
74	9,10	467	5	н.о.
75	8,71	449	5	н.о.
76	1,05	347	1	н.о.
77	0,84	335	1	н.о.
78	0,81	305	1	213,1 ДСК
79	0,87	319	1	230,6 ДСК
80	0,80	321	1	147,5 ДСК
81	1,46	450	2	н.о.
82	1,07	382	1	н.о.
83	1,11	416	1	209,7 ДСК
84	9,17	450	5	н.о.
86	1,07	382	1	165,7 ДСК
87	1,30	416	2	232,0 ДСК
88	2,32	414	3	н.о.
89	6,26	429	4	н.о.
90	1,11	399	1	н.о.
91	7,82	417	5	н.о.
94	1,12	429	1	н.о.
98	7,78	400	5	н.о.

101	0,91	444	2	н.о.
102	5,85	503	6	н.о.
103	1,30	462	2	н.о.
104	1,21	428	2	н.о.
105	1,10	435	8	127,5 ДСК
106	н.о.	н.о.	н.о.	203,4 ДСК
107	0,80	439	8	н.о.
108	0,96	406	8	235,3 ДСК
109	0,97	402	8	н.о.
110	5,38	418	6	н.о.
111	0,97	495	8	н.о.
112	1,16	432	8	163,3 ДСК
113	0,89	392	8	203,5 ДСК
114	0,98	599	8	н.о.
115	5,72	406	6	н.о.
116	0,97	360	8	н.о.
117	0,88	376	8	н.о.
118	5,60	392	6	н.о.
119	0,87	322	8	н.о.
120	0,58	348	2	н.о.
121	0,80	378	8	180,4 ДСК
123	н.о.	н.о.	н.о.	196,2 ДСК
124	1,13	445	8	н.о.
125	1,07	459	8	173,0 ДСК
126	1,08	488	2	н.о.
127	1,11	473	8	149,5 ДСК
128	1,12	454	8	н.о.
129	1,15	487	8	н.о.
130	8,77	467	5	210,0 ДСК
131	7,22	417	5	н.о.
132	н.о.	н.о.	н.о.	165,1 ДСК
133	1,16	433	8	н.о.
134	0,894	360	2	н.о.
135	3,07	436	3	н.о.
137	0,87	419	8	н.о.
138	1,20	479	8	151,5 ДСК
139	1,29	445	8	н.о.
140	1,36	475	2	163,5 ДСК
141	1,20	445	8	н.о.
142	1,19	395	8	187,9 ДСК
144	0,90	335	8	н.о.
145	6,65	446	6	250,3 ДСК
146	3,69	497	3	н.о.
147	3,82	513	3	н.о.
149	0,94	410	8	н.о.
150	1,01	426	8	169,9 ДСК
151	5,78	446	6	215,7 ДСК
152	2,49	419	3	н.о.
153	1,09	417	8	н.о.
154	1,33	415	2	н.о.
155	6,92	460	5	н.о.
156	6,34	432	5	н.о.
157	1,27	464	8	н.о.
158	н.о.	н.о.	н.о.	159,8 ДСК
159	1,14	429	8	н.о.
160	1,03	377	8	н.о.
161	1,05	441	8	82,9 ДСК
162	1,26	465	8	н.о.

163	1,43	474	8	179,3 ДСК
164	1,04	403	8	236,8 ДСК
165	0,97	369	8	225,9 ДСК
166	1,14	417	8	н.о.
167	1,11	430	8	242,6 ДСК
168	1,06	461	8	н.о.
169	1,27	452	8	н.о.
170	0,89	419	8	н.о.
171	1,47	472	8	н.о.
172	0,82	335	8	н.о.
173	1,04	391	8	221,0 ДСК
174	1,37	467	8	226,6 ДСК
175	1,19	415	2	177,7 ДСК
176	1,37	430	2	н.о.
177	1,48	509	2	н.о.
178	1,03	416	8	224,1 ДСК
179	1,00	403	8	н.о.
180	1,19	404	2	н.о.
182	1,17	437	8	н.о.

Для спол. № 100 був визначений пік [M-H]⁺: R_t 6,04; [M-H]⁺ 469; ЖХМС метод 5.

Для спол. № 122 був визначений пік [M-H]⁺: R_t 5,03; [M-H]⁺ 441; ЖХМС метод 5.

ЯМР

- 5 Для ряду сполук спектри ЯМР ¹H реєстрували на спектрометрі Bruker DPX-360, на Bruker DPX-400, на Bruker Avance 600 зі стандартними послідовностями імпульсів, що працюють при 360, 400, 500 і 600 МГц відповідно, з використанням в якості розчинників хлороформу-d (дейтерованого хлороформу, CDCl₃), або ДМСО-d₆ (дейтерованого ДМСО, диметил-d₆ сульфоксиду). Хімічні зрушення (δ) приведені в мільйонних долях (м.д.) відносно
- 10 тетраметилсилану (ТМС), який використовували в якості внутрішнього стандарту.
- Сполука 1: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 3,85 (с, 3H); 6,71 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,90 (з, 1H); 6,93 (д, J=7,5 Гц, 1H); 6,95 (д, J=2,3 Гц, 1H); 7,00 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H); 7,15 (т, J=8,6 Гц, 2H); 7,22 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,33 (с, 1H); 7,65 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,70 (д, J=6,6 Гц, 1H); 7,80 (с, 1H); 7,94 (дд, J=8,5, 5,5 Гц, 2H).
- 15 Сполука 2: ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.): 2,16 (с, 3H); 3,81 (с, 3H); 7,02 (т, J=7,2 Гц, 1H); 7,05-7,09 (м, 2H); 7,15 (д, J=7,6 Гц, 1H); 7,26 (д, J=2,2 Гц, 1H); 7,29 (д, J=8,5 Гц, 1H); 7,39 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,69 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,92 (д, J=6,6 Гц, 1H); 8,18 (дд, J=8,7, 5,6 Гц, 2H); 8,66 (с, 1H).
- 20 Сполука 3: ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.): 2,35 (с, 3H); 3,83 (с, 3H); 4,24 (с, 2H); 7,02 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H); 7,17 (д, J=2,2 Гц, 1H); 7,20 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,31 (т, J=7,3 Гц, 1H); 7,50 (дд, J=8,4, 5,5 Гц, 2H); 7,53 (д, J=8,6 Гц, 1H); 7,64 (д, J=8,0 Гц, 1H); 7,67 (с, 1H); 8,09 (с, 1H); 8,41 (д, J=6,5 Гц, 1H); 9,32 (д, J=1,6 Гц, 1H); 9,66 (ушир. с, 1H); 15,14 (ушир. с, 1H).
- 25 Сполука 5: ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 2,65 (с, 3H); 3,80 (с, 3H); 6,87 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,00-7,08 (м, 3H); 7,23-7,28 (м, 2H); 7,36 (т, J=7,3 Гц, 1H); 7,50 (т, J=7,6 Гц, 2H); 7,67 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,83-7,91 (м, 3H); 8,46 (с, 1H).
- 30 Сполука 7: ¹H ЯМР (360 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,65 (с, 3H); 3,90 (с, 3H); 3,91 (с, 3H); 6,81 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,93 (ддд, J=7,9, 2,7, 1,3 Гц, 1H); 6,97 (д, J=2,3 Гц, 1H); 6,99 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,08 (дд, J=8,6, 2,3 Гц, 1H); 7,36 (дт, J=7,5, 1,4 Гц, 1H); 7,38-7,43 (м, 2H); 7,50 (с, 1H); 7,52 (д, J=6,7 Гц, 1H); 7,67 (д, J=8,6 Гц, 1H); 8,08 (с, 1H); 8,65 (с, 1H).
- 35 Сполука 8: ¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 3,85 (с, 3H); 6,77 (т, J=7,2 Гц, 1H); 6,89 (с, 1H); 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H); 6,98 (д, J=7,2 Гц, 1H); 6,99 (дд, J=8,3, 2,5 Гц, 1H); 7,20-7,26 (м, 3H); 7,33 (с, 1H); 7,56 (дд, J=8,4, 5,3 Гц, 2H); 7,59 (с, 1H); 7,65 (с, 1H); 7,81 (д, J=6,8 Гц, 1H).
- Сполука 10: ¹H ЯМР (360 МГц, CDCl₃) δ (м.д.): 1,01 (т, J=7,3 Гц, 3H); 1,25 (т, J=7,5 Гц, 3H); 1,72-1,84 (м, J=7,5, 7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Гц, 2H); 2,30 (с, 3H); 2,69-2,76 (м, J=8,1, 7,3 Гц, 2H); 2,90 (кв, J=7,5 Гц, 2H); 3,83 (с, 3H); 6,70 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,88 (с, 1H); 6,89-6,93 (м, 2H); 6,96 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H); 7,19 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,24 (с, 1H); 7,48 (д, J=6,7 Гц, 1H); 7,64 (с, 1H).
- Сполука 11: ¹H ЯМР (360 МГц, ДМСО-d₆) δ (м.д.): 0,92 (т, J=7,4 Гц, 3H); 0,92 (т, J=7,3 Гц, 3H); 1,30-1,42 (м, J=7,4, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Гц, 2H); 1,52-1,63 (м, J=7,4, 7,4, 7,4, 7,4, 7,4 Гц, 2H); 1,63-1,72 (м, J=7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Гц, 2H); 2,15 (с, 3H); 2,68 (т, J=7,6 Гц, 2H); 2,86 (т, J=7,4 Гц, 2H); 3,78 (с,

3H); 6,75 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,95 (д, J=7,4 Гц, 1H); 6,99-7,05 (м, 2H); 7,21-7,26 (м, 2H); 7,66 (с, 1H); 7,81 (д, J=6,7 Гц, 1H); 8,33 (с, 1H).

5 Сполука 15: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,14 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 3,77 (с, 3H); 6,90 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,03-7,08 (м, 3H); 7,22-7,27 (м, 2H); 7,41-7,50 (м, 2H); 7,54-7,63 (м, 2H); 7,66 (с, 1H); 7,86 (д, J=6,7 Гц, 1H); 8,53 (с, 1H).

Сполука 18: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,27 (с, 3H); 2,46 (д, J=2,3 Гц, 3H); 3,79 (с, 3H); 6,77 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,85 (с, 1H); 6,89 (д, J=2,3 Гц, 1H); 6,92-6,97 (м, 2H); 7,13-7,20 (м, 2H); 7,25 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,31 (с, 1H); 7,32-7,39 (м, 1H); 7,48 (д, J=6,7 Гц, 1H); 7,60 (с, 1H); 7,69 (тд, J=7,5, 1,9 Гц, 1H).

10 Сполука 21: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,11 (с, 3H); 3,77 (с, 3H); 6,82 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,86 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,06 (дд, J=8,5, 2,2 Гц, 1H); 7,06 (д, J=1,2 Гц, 1H); 7,08 (с, 1H); 7,20 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,25 (д, J=2,3 Гц, 1H); 7,30 (т, J=8,8 Гц, 2H); 8,03-8,10 (м, 3H); 8,40 (с, 1H); 8,52 (с, 1H).

15 Сполука 22: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 3,86 (с, 3H); 6,88 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,90 (с, 1H); 6,94 (д, J=2,3 Гц, 1H); 6,98-7,03 (м, 2H); 7,20 (т, J=8,7 Гц, 2H); 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,29 (с, 1H); 7,66 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,75 (дд, J=6,8, 1,0 Гц, 1H); 8,12 (дд, J=8,8, 5,4 Гц, 2H).

Сполука 23: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,28 (т, J=7,4 Гц, 3H); 2,15 (с, 3H); 3,10 (кв, J=7,4 Гц, 2H); 3,80 (с, 3H); 6,86 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,02-7,07 (м, 3H); 7,24-7,28 (м, 2H); 7,34 (т, J=8,8 Гц, 2H); 7,67 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,85 (дд, J=8,6, 5,6 Гц, 2H); 7,94 (д, J=6,8 Гц, 1H); 8,47 (с, 1H).

20 Сполука 24: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 0,97 (т, J=7,3 Гц, 3H); 1,64-1,75 (м, J=7,5, 7,5, 7,5, 7,5 Гц, 2H); 2,36 (с, 3H); 3,11 (т, J=7,8 Гц, 2H); 3,86 (с, 3H); 7,12 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H); 7,24 (т, J=6,7 Гц, 1H); 7,28 (д, J=2,2 Гц, 1H); 7,45 (т, J=8,7 Гц, 2H); 7,49-7,57 (м, 1H); 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H); 7,69 (с, 1H); 7,91 (дд, J=8,6, 5,4 Гц, 2H); 8,32 (д, J=6,7 Гц, 1H); 9,33 (д, J=1,6 Гц, 1H); 9,64 (ушир.с, 1H); 15,12 (ушир.с, 1H).

25 Сполука 26: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 2,44 (д, J=2,1 Гц, 3H); 3,79 (с, 3H); 6,90 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,02-7,09 (м, 3H); 7,22-7,28 (м, 3H); 7,41 (тд, J=10,0, 2,6 Гц, 1H); 7,67 (с, 1H); 7,74 (тд, J=8,6, 6,7 Гц, 1H); 7,87 (д, J=6,8 Гц, 1H); 8,53 (с, 1H).

30 Сполука 27: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 3,78 (с, 3H); 6,91 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,01-7,10 (м, 3H); 7,21-7,30 (м, 4H); 7,57 (тт, J=8,4, 6,6 Гц, 1H); 7,67 (с, 1H); 7,88 (д, J=6,8 Гц, 1H); 8,52 (с, 1H).

Сполука 29: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,36 (с, 3H); 2,39 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 7,06 (дд, J=8,6, 2,2 Гц, 1H); 7,22 (д, J=22 Гц, 1H); 7,44 (т, J=7,6 Гц, 1H); 7,54 (д, J=8,6 Гц, 1H); 7,68 (с, 1H); 7,69-7,75 (м, 2H); 7,83-7,95 (м, 2H); 8,02 (д, J=7,6 Гц, 1H); 8,35 (д, J=6,6 Гц, 1H); 9,34 (д, J=1,6 Гц, 1H); 9,79 (ушир. с, 1H); 15,15 (ушир. с, 1H).

35 Сполука 31: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 3,81 (с, 3H); 6,84 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,03-7,08 (м, 3H); 7,22-7,28 (м, 2H); 7,68 (д, J=0,5 Гц, 1H); 7,93 (д, J=8,3 Гц, 2H); 8,08 (д, J=6,6 Гц, 1H); 8,23 (д, J=8,3 Гц, 2H); 8,52 (с, 1H); 8,60 (с, 1H).

40 Сполука 32: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 3,81 (с, 3H); 3,99 (с, 3H); 6,77 (т, J=7,1 Гц, 1H); 7,01 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,04-7,11 (м, 3H); 7,15 (д, J=8,3 Гц, 1H); 7,23-7,29 (м, 2H); 7,29-7,36 (м, 1H); 7,68 (д, J=1,3 Гц, 1H); 8,11 (д, J=6,6 Гц, 1H); 8,39 (с, 1H); 8,43 (с, 1H); 8,46 (дд, J=7,7, 1,8 Гц, 1H).

Сполука 34: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 2,65 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 3,90 (с, 3H); 6,79 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,89 (с, 1H); 6,91-6,97 (м, 3H); 6,99 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H); 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,35-7,42 (м, 4H); 7,50 (д, J=6,7 Гц, 1H); 7,64 (д, J=1,3 Гц, 1H).

45 Сполука 35: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,65 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 3,90 (с, 3H); 6,79 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,93 (ддд, J=7,8, 2,7, 1,4 Гц, 1H); 6,97 (д, J=7,2 Гц, 1H); 6,96 (д, J=2,1 Гц, 1H); 7,01 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H); 7,16-7,18 (м, 2H); 7,24 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,35-7,43 (м, 4H); 7,51 (д, J=6,7 Гц, 1H); 7,75 (с, 1H).

50 Сполука 37: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 3,80 (с, 3H); 3,83 (с, 3H); 3,97 (с, 3H); 6,65-6,71 (м, 2H); 6,75 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,99 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,03-7,08 (м, 2H); 7,22-7,28 (м, 2H); 7,68 (д, J=1,3 Гц, 1H); 8,09 (д, J=6,6 Гц, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,34 (д, J=8,2 Гц, 1H); 8,39 (с, 1H).

55 Сполука 39: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,12 (т, J=7,0 Гц, 6H); 2,15 (с, 3H); 3,38 (кв, J=7,3 Гц, 4H); 3,80 (с, 3H); 6,68-6,77 (м, 3H); 6,98 (д, J=7,5 Гц, 1H); 7,01-7,06 (м, 2H); 7,22-7,28 (м, 2H); 7,67 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,80 (д, J=8,6 Гц, 2H); 8,01 (д, J=6,6 Гц, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,38 (с, 1H).

Сполука 45: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,24 (с, 3H); 3,78 (с, 3H); 6,84 (т, J=6,86 Гц, 1H); 7,08 (дд, J=8,88, 2,02 Гц, 1H); 7,11 (д, J=7,27 Гц, 1H); 7,25 (д, J=2,02 Гц, 1H); 7,27 (д, J=8,88 Гц, 1H); 7,29 (т, J=8,88 Гц, 2H); 7,95 (с, 1H); 8,06 (дд, J=8,88, 5,25 Гц, 2H); 8,10 (дд, J=6,46, 0,81 Гц, 1H); 8,40 (с, 1H); 8,58 (с, 1H).

Сполука 46: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 2,66 (с, 3H); 3,88 (с, 3H); 6,75-6,84 (м, 2H); 6,93 (ддд, $J=7,96, 2,65, 1,10$ Гц, 1H); 7,32-7,38 (м, 3H); 7,40 (т, $J=7,87$ Гц, 1H); 7,52-7,61 (м, 2H); 8,46 (с, 1H); 8,68 (с, 2H).

5 Сполука 57: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 3,80 (с, 3H); 6,99 (т, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,03-7,08 (м, 2H); 7,15 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,25 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,28 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,38 (т, $J=8,78$ Гц, 2H); 7,68 (с, 1H); 7,95 (д, $J=6,95$ Гц, 1H); 8,13 (дд, $J=8,60, 5,67$ Гц, 2H); 8,62 (с, 1H).

Сполука 58: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 3,87 (с, 3H); 6,91 (с, 1H); 6,93-7,03 (м, 3H); 7,13 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 7,21 (т, $J=8,60$ Гц, 2H); 7,26 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,34 (с, 1H); 7,67 (д, $J=0,73$ Гц, 1H); 7,88 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,20 (дд, $J=8,60, 5,31$ Гц, 2H).

10 Сполука 63: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,19 (т, $J=7,50$ Гц, 3H); 2,53-2,57 (м, 2H); 2,65 (с, 3H); 3,80 (с, 3H); 3,83 (с, 3H); 6,87 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 6,90-6,98 (м, 1H); 7,02-7,08 (м, 3H); 7,25 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,28 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,37-7,46 (м, 3H); 7,69 (с, 1H); 7,89 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,47 (с, 1H).

15 Сполука 64: ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,32 (с, 3H); 2,68 (с, 3H); 3,93 (с, 3H); 6,87-6,96 (м, 1H); 6,97-7,01 (м, 2H); 7,05-7,12 (м, 1H); 7,35 (д, $J=8,80$ Гц, 2H); 7,36-7,39 (м, 1H); 7,42 (т, $J=7,78$ Гц, 1H); 7,45-7,49 (м, 3H); 7,54 (д, $J=6,75$ Гц, 1H); 7,75 (с, 1H).

Сполука 65: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,19 (с, 3H); 2,66 (с, 3H); 3,91 (с, 3H); 6,80 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 6,91 (с, 1H); 6,91-6,96 (м, 1H); 6,99 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,23-7,29 (м, 1H); 7,33-7,45 (м, 6H); 7,52 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 7,57 (с, 1H).

20 Сполука 66: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 2,66 (с, 3H); 3,91 (с, 3H); 6,81 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 6,91-6,96 (м, 2H); 6,99 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,12 (дд, $J=8,96, 2,56$ Гц, 1H); 7,28-7,46 (м, 6H); 7,54 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 7,68 (с, 1H).

25 Сполука 67: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,34 (с, 3H); 2,65 (с, 3H); 3,77-3,88 (м, 6H); 6,88 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 6,93-7,00 (м, 1H); 7,02-7,13 (м, 2H); 7,27 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,39-7,43 (м, 3H); 7,47 (д, $J=8,78$ Гц, 1H); 7,91 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,67 (с, 1H).

Сполука 70: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,34 (с, 3H); 2,56 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 6,82 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 7,06 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,10 (дд, $J=8,78, 2,20$ Гц, 1H); 7,21-7,35 (м, 4H); 7,48 (д, $J=8,78$ Гц, 1H); 8,02 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 8,11 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,21 (с, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,67 (с, 1H).

30 Сполука 71: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,36 (с, 3H); 2,55 (с, 3H); 6,80 (дд, $J=7,32, 6,59$ Гц, 1H); 6,95 (дд, $J=7,68, 0,73$ Гц, 1H); 7,20-7,35 (м, 3H); 7,51 (м, $J=8,78$ Гц, 2H); 7,73 (м, $J=9,15$ Гц, 2H); 7,97-8,04 (м, 1H); 8,09 (дд, $J=6,59, 0,73$ Гц, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,49 (с, 1H); 9,04 (с, 1H).

35 Сполука 73: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,36 (с, 3H); 2,66 (с, 3H); 6,83 (дд, $J=7,32, 6,95$ Гц, 1H); 6,96 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 7,52 (м, 2H); 7,56 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,61 (дд, $J=8,05, 1,83$ Гц, 1H); 7,74 (м, 2H); 8,10 (дд, $J=6,59, 1,10$ Гц, 1H); 8,36 (с, 1H); 8,44 (д, $J=1,46$ Гц, 1H); 8,59 (с, 1H); 9,05 (с, 1H).

40 Сполука 74: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,36 (с, 3H); 2,65 (с, 3H); 6,88 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 7,11 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,33 (дд, $J=8,78, 2,20$ Гц, 1H); 7,40 (дд, $J=13,17, 2,20$ Гц, 1H); 7,51-7,67 (м, 3H); 8,19 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,39 (с, 1H); 8,42 (с, 1H); 8,76 (д, $J=1,83$ Гц, 1H); 8,90 (с, 1H).

Сполука 75: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,47 (с, 3H); 2,66 (с, 3H); 6,85 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 7,05 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,44-7,65 (м, 6H); 8,00 (с, 1H); 8,14 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,38 (с, 1H); 8,44 (д, $J=1,46$ Гц, 1H); 8,70 (с, 1H).

45 Сполука 76: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 0,94 (т, $J=7,32$ Гц, 3H); 1,38 (секст, $J=7,39$ Гц, 2H); 1,79 (квін, $J=7,50$ Гц, 2H); 2,39 (с, 3H); 2,86 (т, $J=7,50$ Гц, 2H); 7,31 (дд, $J=8,05, 6,59$ Гц, 1H); 7,47 (м, 2H); 7,53 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 7,82 (м, 2H); 8,15 (с, 1H); 8,34 (д, $J=5,85$ Гц, 1H); 9,26 (с, 1H); 9,66 (с, 1H); 15,14 (ушир. с, 1H).

50 Сполука 77: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,33 (с, 3H); 2,37 (с, 3H); 3,82 (с, 3H); 6,73 (дд, $J=7,32, 6,95$ Гц, 1H); 6,99 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,04 (дд, $J=8,78, 2,20$ Гц, 1H); 7,23 (д, $J=2,56$ Гц, 1H); 7,44 (д, $J=8,78$ Гц, 1H); 7,68 (д, $J=0,73$ Гц, 1H); 7,99 (дд, $J=6,59, 0,73$ Гц, 1H); 8,51 (с, 1H); 8,65 (с, 1H).

Сполука 78: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,36 (с, 3H); 2,36 (д, $J=0,73$ Гц, 3H); 6,71 (дд, $J=7,50, 6,77$ Гц, 1H); 6,88 (дд, $J=7,68, 0,73$ Гц, 1H); 7,46 (м, 2H); 7,67 (д, $J=1,10$ Гц, 1H); 7,69 (м, 2H); 7,97 (дд, $J=6,59, 0,73$ Гц, 1H); 8,50 (с, 1H); 9,02 (с, 1H).

55 Сполука 80: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,37 (с, 3H); 3,83 (с, 3H); 6,73 (дд, $J=7,50, 6,77$ Гц, 1H); 7,01 (дд, $J=7,68, 0,73$ Гц, 1H); 7,07 (дд, $J=8,78, 2,20$ Гц, 1H); 7,25 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,46 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,68 (д, $J=0,73$ Гц, 1H); 8,00 (дд, $J=6,59, 1,10$ Гц, 1H); 8,15 (с, 1H); 8,55 (с, 1H); 8,81 (с, 1H).

60 Сполука 81: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,51 (с, 3H); 2,63 (с, 3H); 6,87 (т, $J=6,95$ Гц, 1H); 7,10 (д, $J=8,78$ Гц, 1H); 7,42 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 7,52 (дд, $J=7,87, 1,65$ Гц, 1H); 7,75 (с, 1H);

7,81 (дд, J=6,95, 0,73 Гц, 1H); 7,87 (дд, J=8,96, 2,74 Гц, 1H); 8,22 (с, 1H); 8,24 (д, J=1,10 Гц, 1H); 8,33 (д, J=6,95 Гц, 1H); 8,37 (с, 1H); 8,60 (д, J=2,56 Гц, 1H).

5 Сполука 82: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,51 (с, 3H); 2,57 (с, 3H); 6,83 (т, J=7,14 Гц, 1H); 7,05 (д, J=9,15 Гц, 1H); 7,28-7,36 (м, 3H); 7,69 (с, 1H); 7,80 (д, J=6,59 Гц, 1H); 7,84 (дд, J=8,78, 2,93 Гц, 1H); 7,87-7,91 (м, 1H); 8,26 (с, 1H); 8,29 (д, J=7,68 Гц, 1H); 8,37 (с, 1H); 8,59 (д, J=2,56 Гц, 1H).

Сполука 83: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,44 (с, 3H); 2,51 (с, 3H); 6,93 (т, J=7,32 Гц, 1H); 7,01 (дд, J=8,78, 0,73 Гц, 1H); 7,32-7,43 (м, 2H); 7,48-7,63 (м, 3H); 7,82 (дд, J=8,78, 2,56 Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,30-8,39 (м, 2H); 8,58 (д, J=2,56 Гц, 1H).

10 Сполука 84: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,39 (с, 3H); 2,65 (с, 3H); 6,85 (т, J=6,95 Гц, 1H); 6,97 (д, J=7,32 Гц, 1H); 7,56 (д, J=8,42 Гц, 1H); 7,60 (дд, J=8,05, 1,83 Гц, 1H); 7,75 (д, J=8,78 Гц, 1H); 7,99 (дд, J=8,78, 2,56 Гц, 1H); 8,15 (дд, J=6,59, 0,73 Гц, 1H); 8,38 (с, 1H); 8,42 (д, J=1,46 Гц, 1H); 8,54 (д, J=2,56 Гц, 1H); 8,83 (с, 1H); 9,14 (с, 1H).

15 Сполука 86: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,39 (с, 3H); 2,55 (с, 3H); 6,81 (т, J=7,14 Гц, 1H); 6,95 (д, J=6,95 Гц, 1H); 7,21-7,33 (м, 3H); 7,74 (д, J=8,78 Гц, 1H); 7,91-8,02 (м, 2H); 8,14 (дд, J=6,59, 0,73 Гц, 1H); 8,21 (с, 1H); 8,53 (д, J=2,56 Гц, 1H); 8,77 (с, 1H); 9,13 (с, 1H).

Сполука 87: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,44 (с, 3H); 2,51 (с, 3H); 6,84 (т, J=7,32, 6,59 Гц, 1H); 6,89 (дд, J=7,68, 0,73 Гц, 1H); 7,32 (с, 1H); 7,33-7,42 (м, 2H); 7,47-7,60 (м, 3H); 7,81 (д, J=1,83 Гц, 2H); 8,42 (т, J=1,83 Гц, 1H); 8,97 (с, 1H).

20 Сполука 89: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,34 (с, 3H); 2,56 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 6,83 (т, J=6,95 Гц, 1H); 7,04-7,21 (м, 4H); 7,27 (д, J=2,20 Гц, 1H); 7,48 (д, J=8,42 Гц, 1H); 8,03 (дд, J=8,42, 6,22 Гц, 1H); 8,11 (дд, J=6,59, 0,73 Гц, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,54 (с, 1H); 8,67 (с, 1H).

25 Сполука 90: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,51 (с, 3H); 2,55 (с, 3H); 6,74 (т, J=6,95 Гц, 1H); 6,92 (д, J=7,32 Гц, 1H); 6,95-7,05 (м, 2H); 7,33 (с, 1H); 7,41 (м, 2H); 7,62 (м, 2H); 7,64 (с, 1H); 7,72 (дд, J=6,59, 0,73 Гц, 1H); 7,83 (дд, J=9,15, 6,22 Гц, 1H); 8,39 (с, 1H).

Сполука 91: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,36 (с, 3H); 2,55 (с, 3H); 6,85 (дд, J=6,86 Гц, 1H); 7,09 (дд, J=7,67, 0,81 Гц, 1H); 7,10-7,20 (м, 2H); 7,31 (дд, J=8,88, 2,02 Гц, 1H); 7,37 (дд, J=13,32, 2,42 Гц, 1H); 7,60 (т, J=8,88 Гц, 1H); 7,99 (дд, J=8,68, 6,26 Гц, 1H); 8,17 (дд, J=6,46, 0,81 Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,74 (д, J=2,02 Гц, 1H); 8,81 (с, 1H).

30 Сполука 94: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,49 (с, 3H); 2,51 (с, 3H); 3,87 (с, 3H); 6,76 (т, J=6,95 Гц, 1H); 6,85 (дд, J=8,23, 2,74 Гц, 1H); 6,98 (д, J=7,32 Гц, 1H); 7,17-7,24 (м, 3H); 7,45 (с, 1H); 7,49 (д, J=2,93 Гц, 1H); 7,71 (с, 1H); 7,72-7,80 (м, 2H); 8,46 (д, J=2,56 Гц, 1H).

35 Сполука 98: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,39 (с, 3H); 2,55 (с, 3H); 6,83 (т, J=6,95 Гц, 1H); 6,96 (дд, J=7,68, 0,73 Гц, 1H); 7,09-7,21 (м, 2H); 7,74 (д, J=8,78 Гц, 1H); 7,93-8,03 (м, 2H); 8,13 (дд, J=6,59, 0,73 Гц, 1H); 8,20 (с, 1H); 8,52 (д, J=2,56 Гц, 1H); 8,78 (с, 1H); 9,13 (с, 1H).

Сполука 107: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 2,52 (с, 3H); 3,76 (с, 2H); 3,80 (с, 3H); 6,80 (т, J=7,14 Гц, 1H); 7,02 (д, J=7,68 Гц, 1H); 7,03-7,08 (м, 2H); 7,22-7,29 (м, 4H); 7,68 (д, J=1,46 Гц, 1H); 7,95 (с, 1H); 8,09 (д, J=6,59 Гц, 1H); 8,18 (с, 1H); 8,46 (с, 1H).

40 Сполука 109: ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 3,65 (кв, J=10,7 Гц, 1H); 3,84 (с, 3H); 6,72 (т, J=7,1 Гц, 1H); 6,89 (с, 1H); 6,91-6,94 (м, 2H); 6,97 (дд, J=8,4, 2,3 Гц, 1H); 7,16 (с, 1H); 7,21 (д, J=8,4 Гц, 1H); 7,56 (с, 1H); 7,65 (д, J=1,3 Гц, 1H); 7,66 (д, J=6,6 Гц, 1H).

45 Сполука 111: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 1,19 (т, J=7,68 Гц, 3H); 2,26 (кв, J=7,68 Гц, 2H); 2,31 (с, 3H); 2,55 (с, 3H); 3,86 (с, 3H); 4,50 (д, J=5,49 Гц, 2H); 5,72 (ушир. с, 1H); 6,75 (дд, J=7,32, 6,95 Гц, 1H); 6,90 (т, J=1,10 Гц, 1H); 6,93-6,98 (м, 2H); 7,00 (дд, J=8,42, 2,20 Гц, 1H); 7,19-7,24 (м, 2H); 7,28 (д, J=8,05 Гц, 1H); 7,37 (ушир. с, 1H); 7,66 (д, J=1,46 Гц, 1H); 7,70 (с, 1H); 7,73 (дд, J=6,59, 0,73 Гц, 1H); 7,87 (д, J=1,83 Гц, 1H).

Сполука 112: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,17 (с, 3H); 3,99 (с, 3H); 6,87 (т, J=7,14 Гц, 1H); 7,02 (д, J=7,68 Гц, 1H); 7,18 (с, 1H); 7,26-7,42 (м, 4H); 7,48 (т, J=8,78 Гц, 1H); 7,81 (с, 1H); 7,88 (д, J=6,59 Гц, 1H); 8,10 (дд, J=8,60, 5,67 Гц, 2H); 8,74 (с, 1H).

50 Сполука 114: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,50 (с, 3H); 2,57 (с, 3H); 3,30 (с, 3H); 3,44-3,51 (м, 2H); 3,56-3,63 (м, 2H); 3,64-3,69 (м, 2H); 3,69-3,75 (м, 2H); 3,90 (с, 3H); 4,09 (с, 2H); 4,55 (д, J=6,22 Гц, 2H); 7,03 (с, 1H); 7,07 (т, J=7,14 Гц, 1H); 7,13 (дд, J=8,60, 2,01 Гц, 1H); 7,18 (д, J=2,20 Гц, 1H); 7,28-7,38 (м, 3H); 7,63 (т, J=5,85 Гц, 1H); 7,82 (с, 1H); 7,87 (с, 1H); 7,92 (д, J=6,59 Гц, 1H); 8,39 (д, J=1,10 Гц, 1H); 9,55 (ушир. с, 1H).

55 Сполука 117: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,13 (т, J=7,32 Гц, 3H); 2,15 (с, 3H); 3,13 (кв, J=7,32 Гц, 2H); 3,80 (с, 3H); 6,88 (т, J=7,14 Гц, 1H); 7,00-7,09 (м, 3H); 7,20-7,32 (м, 2H); 7,68 (д, J=1,10 Гц, 1H); 8,08 (д, J=6,59 Гц, 1H); 8,51-8,62 (м, 2H).

60 Сполука 124: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,43 (с, 3H); 2,49 (с, 3H); 3,88 (с, 3H); 6,83 (т, J=7,14 Гц, 1H); 6,93 (д, J=2,20 Гц, 1H); 7,00 (д, J=7,68 Гц, 1H); 7,05 (дд, J=8,42, 2,20 Гц, 1H); 7,32-7,42 (м, 3H); 7,48-7,54 (м, 2H); 7,54-7,59 (м, 1H); 7,63 (д, J=8,42 Гц, 1H); 8,50 (с, 1H).

Сполука 132: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,34 (с, 3H); 3,85 (с, 3H); 4,00 (с, 3H); 6,87 (т, $J=7,27$ Гц, 1H); 7,03 (дд, $J=7,67$, 0,81 Гц, 1H); 7,10 (дд, $J=8,68$, 2,22 Гц, 1H); 7,28 (д, $J=2,42$ Гц, 1H); 7,34 (т, $J=8,88$ Гц, 2H); 7,49 (д, $J=8,88$ Гц, 1H); 7,84 (дд, $J=6,86$, 0,81 Гц, 1H); 8,12 (дд, $J=8,88$, 5,65 Гц, 2H); 8,50 (с, 1H); 8,67 (с, 1H).

5 Сполука 136: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,70-1,95 (м, $J=12,30$, 12,30, 12,17, 4,21 Гц, 2H); 2,04 (дд, $J=12,62$, 2,01 Гц, 2H); 2,34 (с, 3H); 3,13-3,26 (м, $J=11,62$, 11,62, 3,66, 3,48 Гц, 1H); 3,51 (тд, $J=11,62$, 1,65 Гц, 2H); 3,85 (с, 3H); 3,98 (дд, $J=11,71$, 2,20 Гц, 2H); 7,00 (дд, $J=8,78$, 2,20 Гц, 1H); 7,13 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,32 (т, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,56 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,63 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 8,18 (с, 1H); 8,35 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,72 (с, 1H); 9,56 (ушир. с, 1H); 14,97 (ушир. с, 1H),

10 Сполука 138: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,31 (с, 3H); 2,35 (с, 3H); 4,08 (с, 3H); 6,56 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 6,88 (с, 1H); 6,91 (т, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,43 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,50 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,53-7,60 (м, 2H); 7,61-7,69 (м, 2H); 7,83 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 8,10 (ушир. с, 1H); 8,19 (д, $J=7,68$ Гц, 1H).

15 Сполука 140: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,30 (с, 3H); 3,29 (с, 3H); 4,08 (с, 3H); 4,70 (с, 2H); 6,56 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 6,86-6,93 (м, 2H); 7,38-7,42 (м, 2H); 7,44 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 7,51-7,59 (м, 2H); 7,65 (с, 1H); 7,88 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,07 (с, 1H); 8,23 (д, $J=7,68$ Гц, 1H).

Сполука 141: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 4,00 (с, 6H); 6,95 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 7,06-7,13 (м, 2H); 7,35 (т, $J=8,78$ Гц, 2H); 7,70 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 7,74 (с, 1H); 7,90 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,10-8,22 (м, 3H); 9,17 (с, 1H).

20 Сполука 143: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,63-1,80 (м, 2H); 1,98 (дд, $J=12,99$, 2,01 Гц, 2H); 2,15 (с, 3H); 2,98 (тт, $J=11,48$, 3,70 Гц, 1H); 3,48 (тд, $J=11,53$, 1,83 Гц, 2H); 3,91-4,00 (м, 5H); 6,83 (т, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,06 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,09 (с, 1H); 7,66 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,72 (с, 1H); 7,73 (д, $J=1,10$ Гц, 1H); 8,05 (дд, $J=6,59$, 0,73 Гц, 1H); 8,13 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 9,10 (с, 1H).

25 Сполука 144: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 3,97 (с, 3H); 6,80 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 7,05-7,10 (м, 2H); 7,65 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,68 (с, 1H); 7,72 (д, $J=1,10$ Гц, 1H); 8,03 (д, $J=6,59$ Гц, 1H); 8,15 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 9,27 (с, 1H).

Сполука 145: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,34 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 4,04 (с, 3H); 7,01 (т, $J=7,14$ Гц, 1H); 7,09 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,41-7,53 (м, 2H); 7,54-7,67 (м, 2H); 7,82 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,95 (д, $J=6,22$ Гц, 1H); 8,26 (д, $J=7,32$ Гц, 1H); 8,71 (с, 1H); 9,41 (с, 1H).

30 Сполука 148: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,18 (с, 3H); 2,54 (с, 3H); 6,97 (дд, $J=11,16$, 2,01 Гц, 1H); 7,08-7,24 (м, 3H); 7,39 (дд, $J=8,60$, 2,01 Гц, 1H); 7,44-7,59 (м, 2H); 7,86 (с, 1H); 7,97 (дд, $J=8,42$, 6,22 Гц, 1H); 8,17 (с, 1H); 8,29 (дд, $J=4,03$, 2,20 Гц, 1H); 9,06 (с, 1H).

35 Сполука 157: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,32 (с, 3H); 2,52 (с, 3H); 3,88 (с, 3H); 6,61 (с, 1H); 6,93 (с, 1H); 6,95-7,01 (м, 2H); 7,03 (дд, $J=8,28$, 2,22 Гц, 1H); 7,22-7,26 (м, 1H); 7,33 (д, $J=8,07$ Гц, 1H); 7,67 (дд, $J=10,09$, 2,83 Гц, 1H); 7,70 (д, $J=1,21$ Гц, 1H); 7,90 (ушир. с, 1H); 7,99 (с, 1H).

Сполука 158: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,68-1,87 (м, 2H); 1,88-2,05 (м, 2H); 2,16 (с, 3H); 2,96-3,09 (м, 1H); 3,49 (т, $J=10,79$ Гц, 2H); 3,81 (с, 3H); 3,89-4,04 (м, 2H); 6,76 (с, 1H); 7,08-7,15 (м, 2H); 7,35 (д, $J=1,83$ Гц, 1H); 7,43 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,77 (с, 1H); 8,20 (с, 1H); 10,07 (с, 1H).

40 Сполука 159: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,16 (с, 3H); 2,56 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 6,74 (д, $J=5,49$ Гц, 1H); 7,08-7,15 (м, 2H); 7,17 (дд, $J=8,42$, 2,20 Гц, 1H); 7,33-7,38 (м, 2H); 7,40 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,75 (д, $J=1,10$ Гц, 1H); 7,88 (дд, $J=10,61$, 2,93 Гц, 1H); 8,17 (д, $J=5,49$ Гц, 1H); 8,46 (с, 1H); 9,53 (с, 1H).

45 Сполука 160: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,24 (д, $J=6,95$ Гц, 6H); 2,16 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 2,96 (секст, $J=6,95$ Гц, 1H); 3,81 (с, 3H); 6,65 (с, 1H); 7,04-7,15 (м, 2H); 7,32 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,36 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,73 (ушир. с, 1H); 7,81 (с, 1H); 9,41 (с, 1H).

50 Сполука 161: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,15 (с, 3H); 2,43 (с, 3H); 3,81 (с, 6H); 6,97 (с, 1H); 7,05 (т, $J=7,50$ Гц, 1H); 7,09 (с, 1H); 7,11-7,20 (м, 2H); 7,33 (д, $J=1,83$ Гц, 1H); 7,38 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,45 (тд, $J=8,42$, 1,46 Гц, 1H); 7,54 (дд, $J=7,32$, 1,46 Гц, 1H); 7,72 (с, 1H); 7,93 (с, 1H); 9,53 (с, 1H),

Сполука 163: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,32 (д, $J=6,95$ Гц, 6H); 2,16 (с, 3H); 3,09 (септ, $J=6,95$ Гц, 1H); 4,09 (с, 3H); 7,16 (с, 1H); 7,28 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 7,41 (тд, $J=7,68$, 1,83 Гц, 1H); 7,50 (тд, $J=7,68$, 1,46 Гц, 1H); 7,58 (дд, $J=8,05$, 1,46 Гц, 1H); 7,80 (д, $J=1,46$ Гц, 1H); 7,82 (д, $J=8,05$ Гц, 1H); 8,17 (с, 1H); 8,33 (дд, $J=7,68$, 1,83 Гц, 1H); 8,57 (с, 1H); 10,05 (с, 1H).

55 Сполука 170: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 1,61-1,84 (м, 4H); 2,16 (с, 3H); 2,38 (с, 3H); 2,84-2,99 (м, 1H); 3,41 (тд, $J=11,25$, 2,74 Гц, 2H); 3,81 (с, 3H); 3,88-3,99 (м, 2H); 6,65 (с, 1H); 7,09 (с, 1H); 7,12 (дд, $J=8,42$, 2,20 Гц, 1H); 7,31 (д, $J=2,20$ Гц, 1H); 7,36 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,73 (д, $J=1,10$ Гц, 1H); 7,82 (с, 1H); 9,42 (с, 1H).

Сполука 174: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,16 (с, 3H); 4,04 (с, 3H); 7,16 (с, 1H); 7,31 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,42 (т, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,51 (т, $J=7,32$ Гц, 1H); 7,59 (д, $J=7,68$ Гц, 1H); 7,82 (с, 1H); 7,85 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 8,23-8,40 (м, 2H); 8,66 (с, 1H); 10,47 (с, 1H).

5 Сполука 175: ^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,16 (с, 3H); 3,84 (с, 3H); 7,08 (с, 1H); 7,28-7,38 (м, 3H); 7,47 (д, $J=4,84$ Гц, 1H); 7,70 (с, 1H); 7,94 (дд, $J=8,68, 2,22$ Гц, 1H); 7,99 (д, $J=2,02$ Гц, 1H); 8,03 (д, $J=4,44$ Гц, 1H); 8,11 (дд, $J=8,88, 5,65$ Гц, 2H); 8,45 (с, 1H); 9,58 (с, 1H).

Сполука 176: ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,49 (с, 3H); 2,54 (с, 3H); 3,98 (с, 3H); 6,99-7,04 (м, 2H); 7,40 (дд, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H); 7,51 (д, $J=4,6$ Гц, 1H); 7,62 (д, $J=4,6$ Гц, 1H); 7,64 (с, 1H); 7,68 (д, $J=8,6$ Гц, 1H); 7,78 (дд, $J=8,2, 6,0$ Гц, 1H); 8,02 (д, $J=2,2$ Гц, 1H); 8,19 (с, 1H); 8,54 (с, 1H).

10 Сполука 177: ^1H ЯМР (600 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,50 (с, 3H); 2,53 (с, 3H); 4,01 (с, 3H); 6,99-7,04 (м, 2H); 7,21 (дд, $J=8,6, 2,3$ Гц, 1H); 7,61 (с, 1H); 7,71 (д, $J=8,6$ Гц, 1H); 7,75-7,78 (м, 1H); 7,79 (с, 1H); 8,25 (д, $J=2,3$ Гц, 1H); 8,31 (ушир. с, 1H); 8,59 (с, 1H).

Сполука 171: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,16 (с, 3H); 2,21 (с, 3H); 4,06 (с, 3H); 5,51 (с, 1H); 5,83 (с, 1H); 7,15 (с, 1H); 7,29 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,42 (тд, $J=7,68, 1,83$ Гц, 1H); 7,51 (тд, $J=7,59, 1,28$ Гц, 1H); 7,59 (дд, $J=8,05, 1,10$ Гц, 1H); 7,80 (д, $J=1,10$ Гц, 1H); 7,83 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 8,36 (дд, $J=7,68, 1,83$ Гц, 1H); 8,53 (с, 1H); 8,63 (с, 1H); 10,06 (с, 1H).

Сполука 178: ^1H ЯМР (360 МГц, DMCO-d_6) δ (м.д.): 2,35 (с, 3H); 3,89 (с, 3H); 7,34 (т, $J=8,78$ Гц, 2H); 7,49 (д, $J=4,39$ Гц, 1H); 7,53 (д, $J=8,78$ Гц, 1H); 7,97-8,07 (м, 3H); 8,12 (дд, $J=8,42, 5,49$ Гц, 2H); 8,47 (с, 1H); 8,71 (с, 1H); 9,66 (с, 1H).

20 Сполука 179: ^1H ЯМР (360 МГц, CDCl_3) δ (м.д.): 2,33 (с, 3H); 3,57-3,72 (м, 2H); 4,08 (с, 3H); 6,60 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 6,81 (дд, $J=7,68, 6,95$ Гц, 1H); 6,89 (т, $J=1,10$ Гц, 1H); 7,47 (д, $J=8,42$ Гц, 1H); 7,57 (с, 1H); 7,67-7,76 (м, 2H); 8,00 (с, 1H); 8,14 (дд, $J=7,68, 1,10$ Гц, 1H).

Фармакологія

А) Скринінг сполук винаходу на предмет активності модуляції γ -секретази

25 А1) Спосіб 1

Скринінг проводили з використанням клітин SKNBE2, що містять APP 695-дикого типу, вирощених в модифікованому середовищі Дульбекко-Ігла/поживної суміші F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (HAM), що поставляється Gibco (кат. № 31330-38), що містить 5% сировотки/Fe з добавкою 1% несуттєвих амінокислот. Клітини вирощували майже до злиття.

30 Скринінг проводили з використанням аналізу, описаного в Citron et al (1997) Nature Medicine 3: 67. Коротко, клітини поміщали в 96-лунковий планшет в концентрації приблизно 10^5 клітин/мл за день до додавання сполук. Сполуки додавали в лунки в Ultraculture (Lonza, BE12-725F) з добавкою 1% глутаміну (Invitrogen, 25030-024) протягом 18 годин. Дані середовища аналізували двома сендвічевими методами ELISA у відношенні А β 42 і А β загального. Токсичність сполук аналізували за допомогою реагенту клітинної проліферації WST-1 (Roche, 1644807) згідно протоколу виробника.

40 Для кількісної оцінки А β 42 до клітинної надосадкової рідини використовували комерційно доступні набори реагентів для ферменто-зв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) (Innotest® β -Amyloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Ghent, Belgium). А β 42 ELISA проводили, по суті, згідно протоколу виробника. Коротко, стандарти (розбавлення синтетичного А β 1-42) готували в поліпропіленових пробірках Еппендорфа з кінцевими концентраціями від 8000 до 3,9 пг/мл (крок розбавлення 1/2). Зразки, стандарти і контроль (100 мкл) додавали до планшета, покритого Анти-а β 42, забезпеченому набором реагентів (іmobілізоване антитіло селективно розпізнає С-термінальний кінець антигена). Планшет залишали для інкубації протягом 3 год при 25°C, щоб дати можливість сформуватися комплексу антитіло-амілоїд. Після цієї інкубації і подальших стадій промивання додавали селективний кон'югат Анти-а β -антитіло (біотинільований 3D6) і інкубували мінімум протягом 1 год, щоб дати можливість сформуватися комплексу антитіло-амілоїд-антитіло. Після інкубації і подальших стадій промивання додавали кон'югат стрептавідин-пероксидаза з подальшим додаванням через 30 хвилин суміші 3,3',5,5'-тетраметилбензидин (ТМВ) /перекису, що призводило до перетворення субстрату на забарвлений продукт. Дану реакцію зупиняли додаванням сірчаної кислоти (0,9 н), а інтенсивність забарвлення вимірювали методом фотометрії за допомогою зчитувача ELISA з фільтром 450 нм.

55 Для кількісної оцінки кількості А β загального в клітинній надосадковій рідині, зразки і стандарти додавали в планшет, покритий 6Е-10. Планшет залишали для інкубації протягом ночі при 4°C, щоб дати можливість утворитися комплексу антитіло-амілоїд. Після інкубації і відповідних стадій промивання додавали селективний кон'югат Анти-А β -антитіло (біотинільований 4G8) і інкубували мінімум протягом 1 години, щоб дати можливість утворитися комплексу антитіло-амілоїд-антитіло. Після інкубації і відповідних стадій промивання додавали

кон'югат стрептавідин-пероксидаза з подальшим додаванням через 30 хвилин флуорогенного субстрата пероксидази Quanta Blu згідно інструкціям виробника (Pierce Corp., Rockford, IL).

Щоб отримати значення, приведені в таблиці 12а, сигмоїдальні криві доза-відгук аналізували методом комп'ютеризованого викреслення емпіричної кривої з нанесенням на графік відсотка інгібування відносно концентрації сполуки. Для визначення IC_{50} використовували 4-параметричне рівняння (модель 205) в XLfit. Верх і низ кривої встановлювали як 100 і 0, відповідно, а нахил горба встановлювали як 1. IC_{50} представляє собою концентрацію сполуки, що необхідна для інгібування біологічного ефекту на 50% (тут це концентрація, при якій рівень білка Аβ знижується на 50%).

Значення IC_{50} приведені в таблиці 12а:

Таблиця 12а

Спол.№	IC_{50} Аβ42 (мкМ)	IC_{50} Аβзагального (мкМ)
1	0,101	>5
2	0,065	>3
3	0,030	>1
4	0,053	>3
5	0,014	>1
6	0,239	>10
7	0,037	>1
8	0,541	>20
9	0,384	>10
10	0,054	>3
11	0,039	>3
12	0,064	>3
13	0,089	>3
14	0,057	>3
15	0,012	>3
16	0,058	>3
17	0,080	>3
18	0,025	>10
19	0,059	>3
21	0,263	>5
22	0,113	>3
23	0,025	>3
24	0,024	>1
25	0,251	>10
26	0,011	>3
27	0,025	>3
28	0,020	>1
29	0,010	>1
30	0,057	>3
31	0,595	>5
32	0,114	>5
33	0,031	>3
34	0,009	>3
35	0,019	>1
36	0,064	>3
37	0,190	>10
38	0,054	>3
39	0,075	>3
40	0,062	>3
41	0,344	8,54
42	0,430	>10
45	0,232	>5
46	0,052	>3
47	0,031	>3

48	0,060	>3
49	0,305	10
50	0,253	>3
51	0,039	>3
52	0,010	>3
54	0,070	>3
56	0,601	>10
57	0,058	>1
59	0,123	>3
61	0,423	>10
62	0,477	>10
63	0,029	>3
64	0,013	>3
65	0,782	27,2
67	0,051	>3
68	0,018	>1
71	0,288	>3
77	2,691	>10
78	6,442	>10
88	0,184	>3

Щоб отримати дані, приведені в таблиці 12b, дані обчислювали у вигляді процентної долі максимальної кількості амілоїда Бета 42, визначеного у відсутності тестованої сполуки.

- 5 Сигмоїдальні криві залежності доза-відгук аналізували з використанням нелінійного регресійного аналізу з процентною долею контролю, нанесеного на графік відносно \log концентрації сполуки. Для визначення IC_{50} використовували 4-параметричне рівняння. Значення, приведені в таблиці 12b, є середніми значеннями IC_{50} .

Значення IC_{50} приведені в таблиці 12b:

Таблиця 12b

Спол. №	IC_{50} A β 42(мкМ)	IC_{50} A β загального (мкМ)
1	0,098	>5,012
2	0,055	>3,020
3	0,148	12,589
4	0,085	>3,020
5	0,012	>3,020
6	0,263	>10
7	0,036	>3,020
8	0,562	>19,953
9	0,282	>10
10	0,051	>3,020
11	0,035	>3,020
12	0,055	>3,020
13	0,087	>3,020
14	0,041	>3,020
15	0,011	>3,020
16	0,049	>3,020
17	0,071	>3,020
18	0,025	>10
19	0,056	>3,020
20	0,871	5,754
21	0,204	>5,012
22	0,112	>3,020
23	0,022	>3,020
24	0,020	>10
25	0,240	>10
26	0,011	>3,020

27	0,025	>3,020
28	0,018	>3,020
29	0,008	>10
30	0,045	>3,020
31	0,589	>30,200
32	0,105	>5,012
33	0,027	>3,020
34	0,009	>3,020
35	0,019	>3,020
36	0,060	>3,020
37	0,174	>10
38	0,051	>3,020
39	0,068	>3,020
40	0,056	>3,020
41	0,363	7,413
42	0,427	>10
43	>3,02	>3,020
44	0,617	>3,020
45	0,200	>5,012
46	0,050	>3,020
47	0,031	>3,020
48	0,052	>3,020
49	0,407	>10
50	0,251	>5,012
51	0,038	>3,020
52	0,010	>3,020
53	0,027	>3,020
54	0,068	>3,020
55	1,288	>3,020
56	0,204	>10
57	0,051	>3,020
58	<0,11	>3,020
59	0,145	>3,020
60	<0,11	>3,020
61	0,437	>10
62	0,417	>3,020
63	0,029	>3,020
64	0,017	>3,020
65	0,661	17,783
66	0,076	н.о.
67	0,040	>3,020
68	0,018	>3,020
74	0,123	>3,020
75	0,126	>3,020
76	1,950	>10
77	4,365	>10
78	9,550	>10
79	7,413	>10
80	3,802	>10
81	0,380	>10
82	0,562	>3,020
83	0,355	>10
84	0,115	>3,020
86	0,117	>10
87	0,025	>10
88	0,174	>10
89	0,085	>3,020
90	0,398	>3,020

91	0,072	18,621
94	0,115	>3,020
98	0,032	>3,020
100	0,011	>3,020
101	0,013	>1
102	0,010	>3,020
103	0,013	>3,020
105	0,089	>3,020
109	0,015	>3,020
113	0,038	>3,020
116	0,295	>3,020
118	0,331	>3,020
119	1,660	>3,020
120	0,589	>30,200
124	0,011	>3,020
125	0,030	>3,020
127	0,089	>10
129	0,046	>10
130	0,178	>3,020
131	0,245	>10
133	0,468	>3,020
134	0,575	>3,020
135	0,631	>10
136	0,676	>30,200
137	1,380	>3,020
138	0,009	>3,020
144	0,100	>3,020
146	0,032	>3,020
147	0,042	>3,020
149	0,389	>10
151	0,513	>3,020
152	1,778	>3,020
153	1,905	>3,020
154	>3,02	>3,020
155	0,024	>3,020
156	>3,02	>3,020
157	0,102	>3,020
164	0,178	>10
168	3,020	>3,020
173	>3,02	>3,020
175	0,041	>3,020
176	0,324	>10
177	0,234	>3,020

A2) Спосіб 2

Скринінг проводили з використанням клітин SKNBE2, що містять APP 695-дикого типу , вирощених в модифікованому середовищі Дульбекко-Irла/поживної суміші F-12 (DMEM/NUT-mix F-12) (НАМ), що поставляється Invitrogen (кат. № 10371-029), що містить 5% сыворотки/Fe з добавкою 1% несуттєвих амінокислот, 1-глутаміну 2 мМ, Нерес 15 мМ, пеніциліну 50 од/мл (одиниць/мл) і стрептоміцину 50 мкг/мл. Клітини вирощували майже до злиття.

Скринінг здійснювали з використанням модифікації аналізу, описаного в Citron et al. (1997) Nature Medicine 3:67. Коротко, клітини поміщали в 384-лунковий планшет в концентрації 10^4 клітин/лунку в Ultraculture (Lonza, BE12-725F) з добавкою 1% глутаміну (Invitrogen, 25030-024), 1% несуттєвої амінокислоти (NEAA), пеніциліну 50 од/мл і стрептоміцину 50 мкг/мл у присутності тестованої сполуки в різних тестових концентраціях. Суміш клітина/сполука інкубували протягом ночі при 37°C, 5% CO₂. Наступного дня середовища аналізували двома сендвічевими методами імуноаналізу відносно Aβ42 і Aβзагального.

- Кількісну оцінку концентрацій Аβзагального і Аβ42 в клітинній надосадковій рідині проводили з використанням технології Aphalisa (Perkin-Elmer). Aphalisa представляє собою аналіз сендвічевим методом з використанням біотинільованого антитіла, зв'язаного з донорними гранулами, покритими стрептавідином, і антитіла, кон'югованого з акцепторними кульками. У присутності антигена гранули приходять в тісне сусідство. Збудження донорних гранул викликало вивільнення молекул синглетного кисню, які ініціювали каскад перенесення енергії в акцепторних гранулах, призводячи до випромінювання світла. Для оцінки кількості Аβ42 в клітинній надосадковій рідині моноклональне антитіло, специфічне до С-кінця Аβ42 (JRF/cAβ42/26), зв'язували з рецепторними гранулами і використовували біотинільоване антитіло, специфічне до N-кінця Аβ (JRF/AβN/25), для взаємодії з донорними гранулами. Для оцінки кількості Аβзагального в клітинній надосадковій рідині моноклональне антитіло, специфічне до N-кінця Аβ (JRF/AβN/25), зв'язували з рецепторними гранулами, а біотинільоване антитіло, специфічне до середньої області Аβ (біотинільований 4G8), використовували для взаємодії з донорними гранулами.
- Щоб отримати дані, приведені в таблиці 12с, дані обчислювали у вигляді процентної долі максимальної кількості амілоїда Бета 42, визначеного у відсутності тестованої сполуки. Сигмоїдальні криві залежності доза-відгук аналізували з використанням нелінійного регресійного аналізу з процентною долею контролю, нанесеного на графік відносно log концентрації сполуки. Для визначення IC₅₀ використовували 4-параметричне рівняння. Значення, приведені в таблиці 12b, є середніми значеннями IC₅₀.
- Значення IC₅₀ приведені в таблиці 12с:

Таблиця 12с

Спол. №	IC ₅₀ Аβ42 (мкМ)	IC ₅₀ Аβзагального(мкМ)
1	0,155	7,413
4	0,166	>10
15	0,038	5,495
29	0,013	7,079
33	0,071	5,754
50	0,309	>10
69	0,046	>10
70	0,068	>3,020
71	0,407	>3,020
73	0,166	>3,020
102	0,014	>10
103	0,019	>10
104	0,029	7,244
105	0,032	6,607
106	0,034	4,571
107	0,048	2,042
108	0,054	>10
109	0,060	>10
110	0,129	>10
111	0,065	5,495
112	0,107	>10
113	0,145	>10
114	0,151	3,631
115	0,257	8,318
117	0,331	>10
118	0,372	>10
119	0,603	6,166
120	0,363	>10
121	1,318	>10
123	5,370	>10
124	0,018	9,120
125	0,051	7,943
126	0,052	>10

127	0,056	>10
128	0,062	>10
129	0,074	>10
132	0,251	6,918
134	0,437	1,738
135	0,102	>10
136	0,813	>10
137	0,871	>10
138	0,005	5,888
139	0,005	4,266
140	0,006	4,074
141	0,013	>10
142	0,031	6,607
143	0,060	3,388
144	0,120	>10
145	0,007	>10
148	0,043	>10
149	0,174	>10
150	0,200	>10
151	0,219	>10
155	0,028	>10
157	0,050	7,413
158	0,071	8,913
159	0,055	4,786
160	0,087	>10
161	0,132	>10
162	0,138	>10
163	0,166	8,318
165	0,178	>10
166	0,251	>10
167	0,288	>10
168	0,380	10
169	0,417	7,943
170	0,447	>10
171	0,537	8,318
172	0,646	>10
173	>10	>10
175	0,072	5,248
176	0,107	8,318
178	0,380	>10
179	0,078	>10
180	0,562	6,25

В) Демонстрація ефективності in vivo

Знижуючі Аβ42 агенти даного винаходу можна використовувати для лікування AD у ссавців, таких, як люди, або альтернативно, для показу ефективності на тваринних моделях, таких, як миша, щур, або морська свинка, але не обмежуючись ними. У ссавця може не бути діагностовано AD, або може не бути генетичної схильності до AD, але він може бути трансгенним, так, що він перевиробляє і, зрештою, відкладає Аβ по аналогії з тим, що спостерігається у людей, уражених AD.

Знижуючі Аβ42 агенти можна вводити в будь-якій стандартній формі з використанням будь-якого стандартного способу. Наприклад, але без обмеження, знижуючі Аβ42 агенти можуть знаходитися у вигляді рідини, пігулок, або капсул, які можна приймати перорально, або шляхом ін'єкції. Знижуючі Аβ42 агенти можна вводити в будь-якій дозі, якої достатньо для суттєвого зниження рівня Аβ42 в крові, плазмі крові, сироватці, спинномозковій рідині (CSF), або мозку.

Для визначення того, чи понизить екстрене введення знижуючого Аβ42 агента in vivo, використовували нетрансгенних гризунів, наприклад, мишей, або щурів. Альтернативно можна

використовувати мишей Tg2576 у віці від двох до трьох місяців, експресуючих APP695, що містять «шведський» варіант, або модель трансгенної миші, розроблену Dr. Fred Van Leuven (K.U. Leuven, Бельгія) і співавторами, з нейроноспецифічною експресією клінічного мутанта білка-попередника амілоїда людини [V7171] (Moechars et al., 1999 J. Biol. Chem. 274, 6483).

5 Молоді трансгенні миші мають високу концентрацію А β в мозку, але не детектуєме відкладення А β . У віці приблизно 6-8 місяців трансгенні миші починають проявляти спонтанне наростаюче накопичення β -амілоїда (А β) у мозку, що призводить, в результаті, до амілоїдних бляшок в подушковидному міцелії, гіпокампі і корі головного мозку. Тварин, що отримували лікування

10 лікування, або що отримували лікування носієм, а кількісну оцінку концентрації розчинного А β 42 і А β загального в мозку проводили стандартними методами, наприклад, з використанням ELISA. Періоди лікування змінювалися від годин до днів, і регулювалися на основі результатів по зниженню А β 42, як тільки можна було встановити перебіг часу з початку дії.

Приведено типовий протокол виміру зниження А β 42 *in vivo*, але він є лише одним з безлічі

15 варіантів, які можна було б використати для оптимізації рівня детектуємого А β . Наприклад, із знижуючих А β сполук отримували суміші в 20% Captisol® (сульфобутильний ефір β -циклодекстрину) у воді, або 20% гідроксипропільному β -циклодекстрині. Знижуючі А β агенти вводили у вигляді разової пероральної дози, або шляхом будь-якого прийнятного способу введення тваринам, що не отримували їжі протягом ночі. Через чотири години тварин

20 умиротворяли і проводили аналіз концентрації А β 42.

Кров збирали декапітацією і крововибиранням в оброблені ЕДТУ збираючі пробірки. Кров центрифугували при 1900 g протягом 10 хвилин при 4°C, а плазму виділяли і миттєво заморожували для подальшого аналізу. Діставали мозок з черепа і ромбоподібний мозок. Діставали мозочок і розділяли ліву і праву півкулю. Ліву півкулю зберігали при -18°C для

25 кількісного аналізу концентрації тестованих сполук. Праву півкулю промивали фізіологічним розчином з фосфатним буфером (PBS) і миттєво заморожували на сухому льоду і зберігали при -80°C до гомогенізації для біохімічних аналізів.

Мізки мишей повторно суспендували в 10 об'ємах 0,4% DEA (диетиламін) /50 mM NaCl pH 10 (для нетрансгенних тварин), або 0,1% 3-[(3-холамідопропіл)диметиламоніо]-1-пропансульфонату (CHAPS) у фізіологічному розчині з трис буфером (TBS) (для трансгенних тварин), що містить інгібітори протеази (Roche-11873580001 або 04693159001) на грам тканини, наприклад, 0,158 г мозку і 1,58 мл 0,4% DEA. Всі зразки гомогенізували дією ультразвука протягом 30 секунд на льоду при 20% вихідній потужності (імпульсний режим). Гомогенати

30 центрифугували при 221,300 x g протягом 50 хв. Потім отримані високошвидкісні надосадкові рідини переносили в чисті пробірки і згодом необов'язково очищали перед наступною стадією. Частину надосадкової рідини нейтралізували 10% 0,5 M Tris-HCl і використовували її для кількісної оцінки А β загального.

Отримані надосадкові рідини очищали на колонках Waters Oasis HLB з оберненими фазами (Waters Corp., Milford, MA), щоб видалити неспецифічну імунореактивну речовину з лізатів мозку

40 перед подальшим визначенням А β . При використанні вакуумної лінії всі розчини пропускали через колонки із швидкістю приблизно 1 мл в хвилину, так що тиск вакуумметра відповідно регулювали протягом процедури. Колонки заздалегідь обробляли 1 мл 100% MeOH перед встановленням рівноваги з 1 мл H₂O. Не нейтралізовані лізати мозку завантажували в колонку. Потім завантажені зразки двічі промивали, при цьому перше промивання проводили 1 мл 5%

45 MeOH, а друге промивання проводили 1 мл 30% MeOH. Нарешті, А β елюювали з колонок і збирали в 100×30 мм скляні пробірки розчином 90% MeOH з 2% NH₄OH. Після цього елюат переносили в пробірки на 1,5 мл і концентрували у високошвидкісному концентраторі при високому нагріві приблизно протягом 1,5-2 годин при 70°C. Потім концентрований А β повторно суспендували в середовищі, що не містить сироватки, загального призначення UltraCULTURE (Cambrex Corp., Walkersville, MD) з доданими інгібіторами протеази згідно рекомендаціям виробників.

50

Для оцінки кількості А β 42 в розчинній фракції гомогенатів мозку використовували комерційно доступні набори реагентів ферментозв'язаного імуносорбентного аналізу (ELISA) (наприклад, Innotest® β -Amyloid₍₁₋₄₂₎, Innogenetics N.V., Ghent, Бельгія). ELISA А β 42 проводили з

55 використанням планшета, забезпеченого лише даним набором. Коротко, стандарти (розбавлення синтетичного А β 1-42) готували в пробірці Еппендорфа на 1,5 мл в Ultraculture з кінцевими концентраціями, що змінюються від 25000 до 1,5 пг/мл. Зразки, стандарти і контроль (60 мкл) додавали до планшета, покритого анти-А β 42 (іммобілізоване антитіло селективно розпізнає С-термінальний кінець антигена). Планшет залишали для інкубації протягом ночі при

4°C, щоб дати можливість утворитися комплексу антитіло-амілоїд. Після інкубації і подальших стадій промивання додавали селективний кон'югат анти-А β -антитіло (біотинільоване детектує антитіло, наприклад, біотинільований 4G8 (Covance Research Products, Dedham, MA) і інкубували мінімум протягом 1 год, щоб дати можливість утворитися комплексу антитіло-амілоїд-антитіло. Після інкубації і відповідних стадій промивання додавали кон'югат стрептавідину з пероксидазою з наступним додаванням через 50 хвилин флуорогенного субстрату пероксидази Quanta Blu згідно інструкціям виробника (Pierce Corp., Rockford, IL). Зняття кінетичних показань проводили кожні 5 хвилин протягом 30 хвилин (збудження 320/емісія 420). Для оцінки кількості А β загального в розчинній фракції гомогенатів мозку зразки і стандарти додавали в планшет, покритий JRF/rA β /2. Планшет залишали для інкубації протягом ночі при 4°C, щоб дати можливість утворитися комплексу антитіло-амілоїд. Після цього здійснювали ELISA, так як для визначення А β 42.

На даній моделі було б переважним, щонайменше, 20% зниження А β 42 в порівнянні з необробленими тваринами.

Результати приведені в таблиці 13:

Таблиця 13

Спол. №	А β 42 (% контр) _Серед.	А β 42загального (% контр) _Серед.
1	65	103
2	100	106
3	56	95
4	93	111
5	66	96
7	68	105
8	88	96
10	67	104
15	62	94
18	73	101
26	75	94
27	59	94
29	56	86
32	81	113
33	80	98
34	63	100
39	82	108
40	80	99
50	67	96
52	66	91
70	84	99
71	91	103
74	95	102
83	89	104
86	86	96
87	86	101
94	96	101
98	84	97
138	65	102

С. Приклади композицій

«Активний інгредієнт» (a.i.), що використовували в даних прикладах, відноситься до сполуки формули (I), включаючи її будь-яку стереохімічно ізомерну форму, її фармацевтично прийнятну сіль або сольват, зокрема, до будь-якої з ілюстративних сполук.

Типові приклади рецептів для препаратів даного винаходу є наступними:

1. Пігулки

Активний інгредієнт

Від 5 до 50 міліграма

Дикальцію фосфат	20 міліграм
Лактоза	30 міліграм
Тальк	10 міліграм
Стеарат магнію	5 міліграм
Картопляний крохмаль	До 200 міліграма

2. Суспензія

Водну суспензію готують для перорального введення так, щоб в кожному мілілітрі містилося від 1 до 5 міліграма активного інгредієнта, 50 міліграм карбоксиметилцелюлози натрію, 1 міліграм бензоату натрію, 500 міліграм сорбіту і води до 1 мл

5 3. Препарати для ін'єкцій

Парентеральну композицію готують перемішуванням 1,5% (маса/об'єм) активного інгредієнта в 0,9% розчині NaCl, або в 10 об'ємних % пропіленгліколю у воді.

4. Мазь

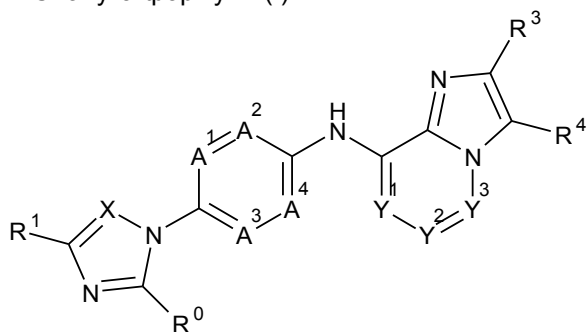
Активний інгредієнт	Від 5 до 1000 міліграма
Стеаріловий спирт	3 г
Ланолін	5 г
Білий вазелін	15 г
Вода	До 100 г

10 У даному прикладі активний інгредієнт можна замінити тією ж кількістю будь-якої із сполук за даним винаходом, зокрема, тією ж кількістю будь-якої з ілюстративних сполук.

Розумні зміни не повинні розглядатися як вихід за рамки винаходу. Очевидно, що описаний таким чином винахід фахівці в даній галузі можуть змінювати багатьма способами.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули (I)



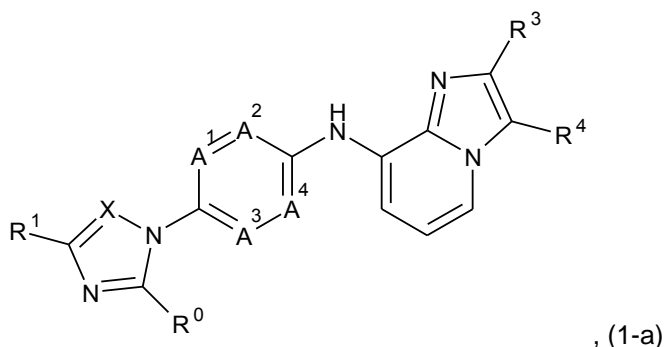
(I)

або її стереоізомерні форми, де

 R^0 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілом; R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом або галогеном; X є CR^7 або N, де R^7 є воднем або галогеном; A^1 є CR^2 або N; A^2 є CR^8 або N;кожен з A^3 і A^4 незалежно є CH або N;за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N; R^2 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілокси; R^8 є воднем або галогеном; R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, галоген, морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, тетрагідропіраніл, Ar, C_{1-6} алкілокси, цикло C_{3-7} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; карбоксил, C_{2-4} алкеніл, NR^5R^6 -карбоніл; цикло C_{3-7} алкіл; Ar; тетрагідропіраніл; C_{1-6} алкілкарбоніл; C_{1-6} алкілоксикарбоніл; або Ar-O-CH $_2$ -;де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси і NR^5R^6 ; бензімідазоліл, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу або піридинілу, необов'язково заміщеного одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;кожен R^5 незалежно є воднем, C_{1-4} алкілом, C_{1-6} алкілкарбонілом або C_{1-4} алкілокси(CH $_2$ CH $_2$ O) $_n$ -CH $_2$ -карбонілом; n є цілим числом, вибраним з 1, 2, 3, 4, 5 або 6.кожен R^6 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом; R^4 є воднем; ціано; галогеном; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-4} алкілокси; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, гідроксил і форміламіно; Y^1 є CH або N; Y^2 є CR^9 або N; Y^3 є CH або N;за умови, що лише один з Y^1 , Y^2 і Y^3 може бути N; R^9 є воднем; галогеном; C_{1-4} алкілокси-; ціано; цикло C_{3-7} алкілом; тетрагідропіранілом; C_{2-4} алкенілом; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і C_{1-4} алкілокси;

або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.

2. Сполука за п. 1, яка має формулу (1-а)



або її стереоізомерні форми, де

R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;

R¹ є воднем, C₁₋₄алкілом або галогеном;

5 $X \in CR^7$ або N , де R^7 є воднем або галогеном:

 $A^1 \in CR^2$ або N :

кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є СН або N:

за умови, що не більше двох з A^1, A^2, A^3 і $A^4 \in N$:

R^2 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілокси;

10 R³ є воднем; С₁₋₆алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, морфолініл, піперидиніл, піролідиніл, Ar, С₁₋₆алкілокси, циклоС₃₋₇алкілокси і циклоС₃₋₇алкіл; циклоС₃₋₇алкілом; тетрагідропіранілом; Ar або Ar-O-CH₂-;

де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками,

15 кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу; або піридинілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з

20 групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

де кожен R^5 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом;

де кожен R^6 незалежно є воднем або C_{1-4} алкілом:

25 R^4 є воднем; ціано; галогеном; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;

30 або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.

3. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де:

R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;

R¹ є воднем або C₁₋₄ алкілом;

$X \in CH$ або N ;

35 R³ є воднем; C₁₋₆алкілом, необов'язково замішеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає гідроксил, галоген, морфолініл, піперидиніл, тетрагідропіраніл; Ar; C₁₋₆алкілокси і циклоC₃₋₇алкілом; карбоксилком; C₁₋₄алкенілом; NR⁵R⁶-карбонілом; циклоC₃₋₇алкілом; Ar; тетрагідропіранілом; C₁₋₆алкілкарбонілом; C₁₋₆алкілоксикарбонілом або Ar-O-CH₂-;

40 де кожен Аг незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і NR^5R^6 ; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з
45 C_{1-4} алкілу; або піридинілом;

n дорівнює 2;

R^4 є воднем; ціано; галогеном; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких

- незалежно вибраний з галогену; C_{1-4} алкілокси; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає NR^5R^6 , C_{1-4} алкілокси, гідроксил і форміламіно;
 Y^1 є CH або N ;
5 Y^2 є CR^9 ;
 Y^3 є CH або N ;
за умови, що лише один з Y^1 і Y^3 може бути N ;
 R^9 є воднем; галогеном; тетрагідропіранілом; C_{2-4} алкенілом; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або
10 C_{1-4} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;
або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.
4. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де:
 R^0 є воднем або C_{1-4} алкілом;
15 R^1 є воднем, C_{1-4} алкілом або галогеном;
 X є CR^7 або N , де R^7 є воднем або галогеном;
 A^1 є CR^2 або N ;
кожен з A^2 , A^3 і A^4 незалежно є CH або N ;
за умови, що не більше двох з A^1 , A^2 , A^3 і A^4 є N ;
20 R^2 є воднем, галогеном або C_{1-4} алкілокси;
 R^3 є воднем; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним замісником, вибраним з групи, що включає морфолініл, піперидиніл, Ar , C_{1-6} алкілокси і цикло C_{3-7} алкіл; тетрагідропіранілом; Ar або $Ar-O-CH_2-$;
де кожен Ar незалежно є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками,
25 кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; бензімідазолілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілу; або піридинілом;
де кожен R^5 незалежно є C_{1-4} алкілом;
30 де кожен R^6 незалежно є C_{1-4} алкілом;
 R^4 є воднем; ціано; галогеном; фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген і феніл; фенілкарбонілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену; C_{1-6} алкілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з C_{1-4} алкілокси; або C_{1-4} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;
35 або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.
5. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де
 R^3 є фенілом;
40 R^4 є метилом;
або
 R^3 є фенілом, заміщеним у мета-положенні і необов'язково додатково заміщеним в інших положеннях;
 R^4 є воднем або метилом;
45 або
 R^3 є фенілом, заміщеним в орто-положенні і необов'язково додатково заміщеним в інших положеннях;
 R^4 є воднем або метилом;
або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.
50 6. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де R^3 є метилом, заміщеним однією або більше фенільними групами, де феніл необов'язково заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з групи, що включає галоген, C_{1-4} алкілокси, ціано, NR^5R^6 , морфолініл, C_{1-4} алкіл і C_{1-4} алкіл, заміщений одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно вибраний з галогену;
55 R^4 є воднем;
або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.
7. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де X є N ;
або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.
8. Сполука за п. 1 або її стереоізомерна форма, де
60 R^0 є воднем;

- R^1 є C_{1-4} алкілом;
 X є CH або N ;
 A^1 є CR^2 ;
 A^2 є N ;
5 A^3 і A^4 є CH ;
 R^2 є C_{1-4} алкілокси;
 R^3 є Ar або C_{1-6} алкілом, заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких незалежно
вибраний з галогену;
де Ar є фенілом, необов'язково заміщеним одним або більше замісниками, кожен з яких
10 незалежно вибраний з галогену;
 R^4 є воднем або C_{1-6} алкілом;
або її фармацевтично прийнятна адитивна сіль або сольват.
9. Сполука за будь-яким з пп. 1 і 3-8, де
 Y^1 є CH ;
15 Y^2 є CH ;
 Y^3 є CH .
10. Сполука за п. 1, вибрана з групи:
2-(2-хлорфеніл)-N-[6-метокси-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-3-метилімідазо[1,2-
а]піридин-8-амін,
20 N-[6-метокси-5-(4-метил-1H-імідазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-
а]піридин-8-амін,
N-[6-метокси-5-(3-метил-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-2-піридиніл]-2-(2,2,2-трифторетил)імідазо[1,2-
а]піридин-8-амін,
її будь-яка стереохімічно ізомерна форма або фармацевтично прийнятна адитивна сіль або
25 сольват.
11. Фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і, як активний
інгредієнт, терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
12. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 як лікарського засобу.
13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 для лікування або попередження
30 захворювання або стану, вибраного з хвороби Альцгеймера (AD), черепно-мозкової травми,
незначного погіршення пізнавальної здатності, старечої дряхлості, недоумства, недоумства з
тільцями Леві, церебральної амілоїдної асіопатії, мультиінфарктного недоумства, синдрому
Дауна, недоумства, пов'язаного з хворобою Паркінсона, і недоумства, пов'язаного з бета-
амілоїдом.
35 14. Застосування за п. 13, де захворювання є хворобою Альцгеймера.
15. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 для отримання лікарського засобу для
модулювання активності гамма-секретази.

Комп'ютерна верстка Л. Литвиненко

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

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