



УКРАЇНА

(19) UA (11) 95918 (13) C2

(51) МПК (2011.01)

C07D 513/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

C07D 498/04 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61K 31/542 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/551 (2006.01)

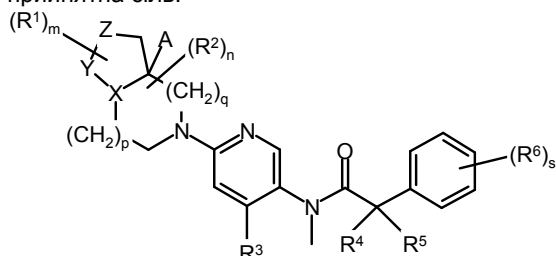
A61P 25/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ПІРИДИНОВІ ПОХІДНІ ТА ЇХ ЗАСТОСУВАННЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ПСИХОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ

1

- (21) а200802996
(22) 07.09.2006
(24) 26.09.2011
(86) РСТ/ЕР2006/008845, 07.09.2006
(31) 0518472.6
(32) 09.09.2005
(33) GB
(31) 0611153.8
(32) 06.06.2006
(33) GB
(46) 26.09.2011, Бюл.№ 18, 2011 р.
(72) АЛЬВАРО ДЖУЗЕППЕ, ІТ, АНДРЕОТТІ ДАНІ-
ЕЛЄ, ІТ, БЕЛЬВЕДЕРЕ САНДРО, ІТ, ДІ ФАБІО
РОМАНО, ІТ, ФАЛЬКІ АЛЕССАНДРО, ІТ, ДЖО-
ВАННІНІ РІККАРДО, ІТ
(73) СМІТКЛАЙН БІЧАМ КОРПОРЕЙШН, US
(56) WO 2005/02577 A
WO 03/066621 A1
WO 03/066635 A
(57) 1. Сполука формули (I) або її фармацевтично
прийнятна сіль:



де:

X означає атом азоту;
Y означає -C(H₂)-, -(C(H₂))₂-, -S(O₂)- або -C(=O)-;
Z означає -C(H₂)-, -S(O₂)-, -N(R²)- або атом кисню
чи сірки;
A означає водень або -CH₂OH;

2

R² означає водень, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси, -COR⁷
або -SO₂R⁷;

R¹ означає галоген, C₁₋₆-алкіл, C₁₋₆-алкокси, =O,
галоген-C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкокси, гідроксил
або -CH₂OH;

m означає ціле число, що має значення від 0 до 3;
R² означає галоген, =O, C₁₋₆-алкіл (необов'язково
заміщений однією чи декількома гідроксильними
групами), -COOR⁷, -CONR⁷R⁸, C₁₋₆-алкокси, гало-
ген-C₁₋₆-алкіл, галоген-C₁₋₆-алкокси або C₁₋₆-алкіл-
OC₁₋₆-алкіл;

n означає ціле число, що має значення від 0 до 3;
p та q незалежно означають ціле число, що має
значення від 0 до 2;

R³ означає групу -арил, -гетероарил, -
гетероцикліл, -ариларил, -арилгетероарил, -
арилгетероцикліл, -гетероариларил, -
гетероарилгетероарил, -гетероарилгетероцикліл, -
гетероцикліларил, -гетероциклілгетероарил або -
гетероциклілгетероцикліл, які усі, необов'язково,
можуть бути заміщені однією чи декількома гру-
пами (наприклад, 1, 2 або 3 групами) галогену, C₁₋₆-
алкілу, необов'язково заміщеного однією чи декі-
лькама гідроксильними групами, C₃₋₈-циклоалкілу,
C₁₋₆-алкокси, гідроксилу, галоген-C₁₋₆-алкілу, гало-
ген-C₁₋₆-алкокси, ціано, -S-C₁₋₆-алкілу, -SO-C₁₋₆-
алкілу, -SO₂-C₁₋₆-алкілу, -COR⁷, -CONR⁷R⁸, -NR⁷R⁸,
NR⁷COC₁₋₆-алкілу, NR⁷SO₂-C₁₋₆-алкілу, C₁₋₆-алкіл-
NR⁷R⁸, -OCONR⁷R⁸, -NR⁷CO₂R⁸ або -SO₂NR⁷R⁸;
R⁴ та R⁵ незалежно означають C₁₋₆-алкіл, або R⁴ та
R⁵, разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані,
можуть утворювати C₃₋₈-циклоалкілну групу;
R⁶ означає галоген, C₁₋₆-алкіл, C₃₋₈-циклоалкіл, C₁-
6-алкокси, галоген-C₁₋₆-алкіл або галоген-C₁₋₆-
алкокси;

s означає ціле число, що має значення від 0 до 4;
R⁷ та R⁸ незалежно означають водень, C₁₋₆-алкіл
або C₃₋₈-циклоалкіл; або їх сольвати.

(13) C2

(11) 95918

(19) UA

2. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-C(H_2)-$ і Z означає $-C(H_2)-$.
3. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-(C(H_2))_2$ і Z означає атом кисню.
4. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-S(O_2)-$ і Z означає $-C(H_2)-$.
5. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-C(=O)-$ і Z означає $-C(H_2)-$.
6. Сполука за п. 1, де р має значення 1, q має значення 2, X означає атом азоту, Y означає $-C(H_2)-$ і Z означає $-C(H_2)-$.
7. Сполука за п. 1, де р має значення 2, q має значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-C(H_2)-$ і Z означає $-C(H_2)-$.
8. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-(C(H_2))_2$ і Z означає $-S(O_2)-$.
9. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає азот, Y означає $-(C(H_2))_2$ і Z означає $-N(R^2)-$.
10. Сполука за п. 1, де р має значення 0, q має значення 1, X означає азот, Y означає $-C(H_2)-$ і Z означає $-C(H_2)-$.
11. Сполука за будь-яким з пп. 1-10, де m має значення 0 або 1.
12. Сполука за будь-яким з пп. 1-11, де n має значення 0 або 1.
13. Сполука за будь-яким з пп. 1-12, де R^1 означає $=O$, гідроксил, $-CH_2OH$.
14. Сполука за будь-яким з пп. 1-13, де R^2 означає $=O$, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкіл- OC_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкіл або C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою.
15. Сполука за будь-яким з пп. 1-14, де A означає водень або $-CH_2OH$.
16. Сполука за будь-яким з пп. 1-15, де R^7 означає C_{1-6} -алкіл.
17. Сполука за будь-яким з пп. 1-16, де Z означає $-N(R^2)-$ і R^2 означає водень, C_{1-6} -алкіл, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$.
18. Сполука за п. 17, де R^7 означає C_{1-6} -алкіл.
19. Сполука за будь-яким з пп. 1-18, де R^3 означає -арил, монозаміщений галогеном або C_{1-6} -алкільною групою, -арил, дизаміщений галогеном та C_{1-6} -алкільною групою, -арил, монозаміщений C_{1-6} -алкілом, заміщеним однією чи декількома гідроксильними групами, -арил, дизаміщений галогеном, -гетероарил, монозаміщений C_{1-6} -алкілом, або -гетероарил, дизаміщений галогеном та C_{1-6} -алкільною групою.
20. Сполука за будь-яким з пп. 1-19, де R^4 та R^5 обидва означають C_{1-6} -алкіл, або R^4 та R^5 , разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють C_{3-8} -циклоалкілну групу.
21. Сполука за будь-яким з пп. 1-20, де s має значення 2 та обидві R^6 групи означають галоген- C_{1-6} -алкіл.
22. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-(C(H_2))_2$, Z означає атом кисню, n має значення 1, R^2 означає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною гру-

пою, R^3 означає -арил, дизаміщений галогеном та C_{1-6} -алкільною групою, R^4 та R^5 обидва є C_{1-6} -алкілом та s має значення 2, де обидві R^6 групи означають галоген- C_{1-6} -алкіл.

23. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає атом азоту, Y означає $-(C(H_2))_2$, Z означає $-S(O_2)-$, n має значення 1, R^2 означає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, R^3 означає -арил, дизаміщений галогеном та C_{1-6} -алкільною групою, R^4 і R^5 обидва означають C_{1-6} -алкіл та s має значення 2, де обидві R^6 групи означають галоген- C_{1-6} -алкіл.

24. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, X означає азот, Y означає $-(C(H_2))_2$, Z означає $-N(R^2)-$, n має значення 1, R^2 означає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, R^3 означає -арил, дизаміщений галогеном та C_{1-6} -алкільною групою, R^4 та R^5 обидва означають C_{1-6} -алкіл та s має значення 2, де обидві R^6 групи означають галоген- C_{1-6} -алкіл.

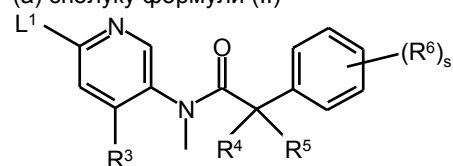
25. Сполука за п. 1, де р та q обидва мають значення 1, n та m обидва мають значення 0, A означає водень, X означає азот, Y означає $-(C(H_2))_2$, Z означає $-N(R^2)-$, R^3 означає -арил, заміщений галогеном та C_{1-6} -алкільною групою, R^4 та R^5 обидва означають C_{1-6} -алкіл, s має значення 2, обидві R^6 групи означають галоген- C_{1-6} -алкіл та R^2 означає $-COR_7$, де R_7 означає C_{1-6} -алкіл.

26. Сполука за п. 1, вибрана з групи, що містить:
 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-(4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід,
 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-(4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aR)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід,
 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-(4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S)-7-(гідроксиметил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід,
 N-[6-[(3S)-8-ацетил-3-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід або їх фармацевтично прийнятні солі.

27. Сполука за п. 1, яка є
 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-(4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамідом або його фармацевтично прийнятною сіллю.

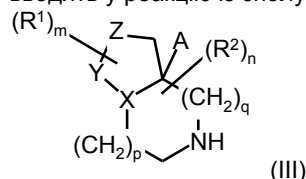
28. Спосіб, одержання сполуки формули (I) або фармацевтично прийнятної солі за будь-яким з пп. 1-27, згідно з яким:

(a) сполуку формули (II)



, (II)

де R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та s визначені вище і L^1 означає придатну відхідну групу, таку як атом галогену (наприклад, хлору), вводять у реакцію із сполукою формули (III)



або її необов'язково захищеною похідною, де R^1 , R^2 , m , n , p , q , X , Y , Z та A визначені вище; необов'язково, після чого

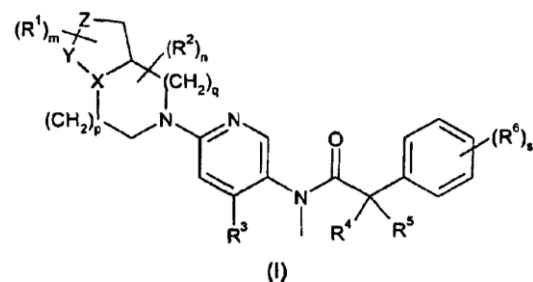
(b) видаляють захист у сполуки формули (I), що є захищеною; і

(c) виконують взаємоперетворення на інші сполуки формули (I).

Даний винахід стосується нових азотвмісних біциклічних похідних, що виявляють фармакологічну активність, способів їх одержання, композицій, що містять такі сполуки, та їх застосування для лікування психотичних розладів, зокрема, шизофренії.

WO 2005/002577 (F. Hoffmann-La Roche A.G.) описує ряд піридинових похідних, що, як зазначається, є подвійними антагоністами NK1/NK3, для лікування шизофренії.

Даний винахід забезпечує, у першому аспекті, сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



де:

X позначає атом азоту або сірки;

Y позначає $-C(H)_2-$, $-(C(H)_2)_2-$, $-S(O)_2-$ або $-C(=O)-$;

Z позначає $-C(H)_2-$, $-S(O)_2-$, $-N(R^2)-$ або атом кисню чи сірки;

R^2 позначає водень, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$;

R^1 позначає галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $=O$, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

m позначає ціле число, що має значення від 0 до 3;

R^2 позначає галоген, $=O$, C_{1-6} -алкіл (необов'язково заміщений однією чи декількома гідроксильними групами), $-COOR^7$, $-CONR^7R^8$, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

n позначає ціле число, що має значення від 0 до 3;

29. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-27 або її фармацевтично прийнятну сіль та фармацевтично прийнятний носій або ексципієнт.

30. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-27 для лікування психотичних розладів.

31. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-27 для одержання лікарського засобу для лікування психотичних розладів.

32. Спосіб лікування психотичних розладів, згідно з яким пацієнту, що цього потребує, вводять ефективну кількість сполуки формули (I) за будь-яким з пп. 1-27 або її фармацевтично прийнятної солі.

33. Фармацевтична композиція для застосування при лікуванні психотичних розладів, яка містить сполуку формули (I) за будь-яким з пп. 1-27 або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

p й q незалежно позначають ціле число, що має значення від 0 до 2;

R^3 позначає групу -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -арил-арил, -арил-гетероарил, -арил-гетероцикліл, -гетероарил-арил, -гетероарил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл, -гетероцикліл-арил, -гетероцикліл-гетероарил або -гетероцикліл-гетероцикліл, які усі, необов'язково, можуть бути заміщені однією чи декількома (наприклад, 1, 2 або 3) групами галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{1-6} -алкокси, гідроксилу, галоген- C_{1-6} -алкілу, галоген- C_{1-6} -алкокси, ціано, $-S-C_{1-6}$ -алкілу, $-SO-C_{1-6}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілу, $-COR^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, NR^7COC_{1-6} алкілу, $NR^7SO_2-C_{1-6}$ алкілу, C_{1-6} -алкіл- NR^7R^8 , $-OCONR^7R^8$, $-NR^7CO_2R^8$ або $-SO_2NR^7R^8$;

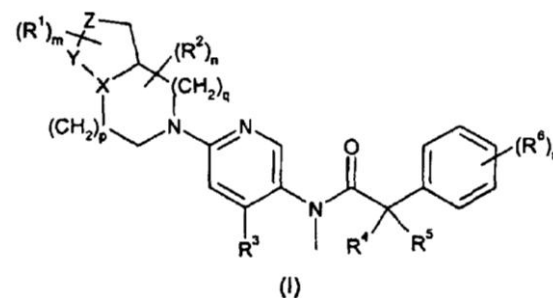
R^4 та R^5 незалежно позначають C_{1-6} -алкіл, або R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, разом можуть утворювати C_{3-8} -циклоалкільну групу;

R^6 позначає галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

s позначає ціле число, що має значення від 0 до 4;

R^7 та R^8 незалежно позначають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-8} -циклоалкіл; або їх сольвати,

У наступному аспекті даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



де:

X позначає атом азоту;

Y позначає $-C(H_2)-$, $-(C(H_2))_2-$, $-S(O_2)-$ або $-C(=O)-$;

Z позначає $-C(H_2)-$, $-S(O_2)-$, $-N(R^Z)-$, або атом кисню чи сірки;

R^Z позначає водень, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$;

R^1 позначає галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $=O$, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

m позначає ціле число, що має значення від 0 до 3;

R^2 позначає галоген, $=O$, C_{1-6} -алкіл (необов'язково заміщений однією чи декількома гідроксильними групами), $-COOR^7$, $-CONR^7R^8$, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

n позначає ціле число, що має значення від 0 до 3;

p та q незалежно позначають ціле число, що має значення від 0 до 2;

R^3 позначає групу -арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -арил-арил, -арил-гетероарил, -арил-гетероцикліл, -гетероарил-арил, -гетероарил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл, -гетероцикліл-гетероарил або -гетероцикліл-гетероцикліл, які усі, необов'язково, можуть бути заміщені однією чи декількома (наприклад, 1, 2 або 3) групами галогену, C_{1-6} -алкілу, C_{3-8} -циклоалкілу, C_{1-6} -алкокси, гідроксилу, галоген- C_{1-6} -алкілу, галоген- C_{1-6} -алкокси, ціано, $-S-C_{1-6}$ -алкілу, $-SO-C_{1-6}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілу, $-COR^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, NR^7COC_{1-6} -алкілу, $NR^7SO_2-C_{1-6}$ -алкілу, C_{1-6} -алкіл- NR^7R^8 , $-OCONR^7R^8$, $-NR^7CO_2R^8$ або $-SO_2NR^7R^8$;

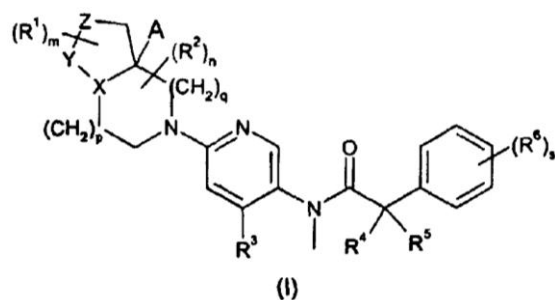
R^4 та R^5 незалежно позначають C_{1-6} -алкіл, або R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть разом утворювати C_{3-8} -циклоалкілну групу;

R^6 позначає галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

s позначає ціле число, що має значення від 0 до 4;

R^7 та R^8 незалежно позначають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-8} -циклоалкіл; або їх сольвати.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль:



де:

X позначає атом азоту;

Y позначає $-C(H_2)-$, $-(C(H_2))_2-$, $-S(O_2)-$ або $-C(=O)-$;

Z позначає $-C(H_2)-$, $-S(O_2)-$, $-N(R^Z)-$ або атом кисню чи сірки;

A позначає водень або $-CH_2OH$;

R^Z позначає водень, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$;

R^1 позначає галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $=O$, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкокси, гідроксил або $-CH_2OH$;

m позначає ціле число, що має значення від 0 до 3;

R^2 позначає галоген, $=O$, C_{1-6} -алкіл (необов'язково заміщений однією чи декількома гідроксильними групами), $-COOR^7$, $-CONR^7R^8$, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл, галоген- C_{1-6} -алкокси або C_{1-6} -алкіл- OC_{1-6} -алкіл;

n позначає ціле число, що має значення від 0 до 3;

p та q незалежно позначають ціле число, що має значення від 0 до 2;

R^3 позначає групу арил, -гетероарил, -гетероцикліл, -арил-арил, -арил-гетероарил, -арил-гетероцикліл, -гетероарил-арил, -гетероарил-гетероарил, -гетероарил-гетероцикліл, -гетероцикліл-арил, -гетероцикліл-гетероарил або -гетероцикліл-гетероцикліл, які усі, необов'язково, можуть бути заміщені однією чи декількома (наприклад, 1, 2 або 3) групами галогену, C_{1-6} -алкілу (необов'язково заміщеного однією чи декількома гідроксильними групами), C_{3-8} -циклоалкілу, C_{1-6} -алкокси, гідроксилу, галоген- C_{1-6} -алкілу, галоген- C_{1-6} -алкокси, ціано, $-S-C_{1-6}$ -алкілу, $-SO-C_{1-6}$ -алкілу, $-SO_2-C_{1-6}$ -алкілу, $-COR^7$, $-CONR^7R^8$, $-NR^7R^8$, NR^7COC_{1-6} -алкілу, $NR^7SO_2-C_{1-6}$ -алкілу, C_{1-6} -алкіл- NR^7R^8 , $-OCONR^7R^8$, $-NR^7CO_2R^8$ або $-SO_2NR^7R^8$;

R^4 та R^5 незалежно позначають C_{1-6} -алкіл, або R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть разом утворювати C_{3-8} -циклоалкілну групу;

R^6 позначає галоген, C_{1-6} -алкіл, C_{3-8} -циклоалкіл, C_{1-6} -алкокси, галоген- C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкокси;

s позначає ціле число, що має значення від 0 до 4;

R^7 та R^8 незалежно позначають водень, C_{1-6} -алкіл або C_{3-8} -циклоалкіл; або їх сольвати.

Термін « C_{1-6} -алкіл», як він використаний в даному описі, як група або частина групи, стосується лінійної або розгалуженої насиченої вуглеводневої групи, що містить від 1 до 6 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають метил, етил, н-пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, ізопентил, неопентил або гексил і т.п.

Термін « C_{1-6} -алкокси», як він використаний в даному описі, стосується групи $-O-C_{1-6}$ -алкіл, де C_{1-6} -алкіл має зазначені вище значення. Приклади таких груп включають метокси, етокси, пропокси, бутокси, пентокси або гексокси тощо.

Термін « C_{3-8} -циклоалкіл», як він використаний в даному описі, стосується насиченого моноциклічного вуглеводневого кільця, що складається з 3-8 атомів вуглецю. Приклади таких груп включають циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил або циклооктил і т.п.

Термін «галоген», як він використаний в даному описі, стосується атома фтору, хлору, броду або йоду.

Термін «галоген- C_{1-6} -алкіл», як він використаний в даному описі, стосується C_{1-6} -алкільної групи, що має визначені вище значення, де, щонайменше, один атом водню заміщений галогеном. Приклади таких груп включають фторетил, трифторметил або трифторетил і т.п.

Термін «галоген- C_{1-6} -алкокси», як він використаний в даному описі, стосується C_{1-6} -алкоксигрупи, що має визначені вище значення, де, щонайменше, один атом водню заміщений галогеном. Приклади таких груп включають дифторметокси або трифторметокси тощо.

Термін «арил», як він використаний в даному описі, стосується C_{6-12} моноциклічного або біциклічного вуглеводневого кільця, де, щонайменше, одне кільце є ароматичним. Приклади таких груп включають феніл, нафтил або тетрагідронафталін і т.п.

Термін «гетероарил», як він використаний в даному описі, стосується 5-6-членного моноциклічного ароматичного або конденсованого 8-10-членного біциклічного ароматичного кільця, що містить від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, азоту та сірки. Приклади таких моноциклічних ароматичних кілець включають тієніл, фурил, фуразаніл, піроліл, триазоліл, тетразоліл, імідазоліл, оксазоліл, тіазоліл, оксодіазоліл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, тіадіазоліл, піраніл, піразоліл, піримідил, піридазиніл, піразиніл, піридил, триазиніл, тетразиніл і т.п. Приклади таких конденсованих ароматичних кілець включають хінолініл, ізохінолініл, хіназолініл, хіноксалініл, птеридиніл, цинолініл, фталазиніл, нафтиридиніл, індолил, ізоіндолил, азаіндолил, індолізиніл, індазоліл, пуриніл, піролопіридиніл, фуropyридиніл, бензофураніл, ізобензофураніл, бензотієніл, бензоімідазоліл, бензоксазоліл, бензоізоксазоліл, бензотіазоліл, бензоізотіазоліл, бензоксодіазоліл, бензотіадіазоліл і т.п.

Термін «гетероцикліл» стосується 4-7-членного моноциклічного кільця або конденсованого 8-12-членного біциклічного кільця, що може бути насиченим або частково ненасиченим, містити від 1 до 4 гетероатомів, вибраних з кисню, азоту або сірки. Приклади таких моноциклічних кілець включають піролідиніл, азетидиніл, піразолідиніл, оксазолідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, тіазолідиніл, гідантоїніл, валеролактаміл, оксираніл, оксетаніл, діоксоланіл, діоксаніл, оксатіоланіл, оксатіаніл, дитіаніл, дигідрофураніл, тетрагідрофураніл, дигідропіраніл, тетрагідропіраніл, тетрагідропіридиніл, тетрагідропіримідиніл, тетрагідротіофеніл, тетрагідротіопіраніл, діазепаніл, азепаніл і т.п. Приклади таких біциклічних кілець включають індолініл, ізоіндолініл, бензопіраніл, хінуклідиніл, 2,3,4,5-тетрагідро-1Н-3-бензазепін, тетрагідроізохінолініл і т.п.

В одному варіанті втілення p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає гексагідропіролопіразиніл

(наприклад, гексагідропіроло[1,2- a]піразин-2(1H)-іл).

В альтернативному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-_2$ і Z позначає атом кисню, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає гексагідропіразино-оксазиніл (наприклад, гексагідропіразино[2,1- c][1,4]оксазин-8(1H)-іл).

В наступному альтернативному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-S(O_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає діоксидогексагідроізотіазолопіразиніл (наприклад, 1,1-діоксидогексагідро-5H-ізотіазоло[2,3- a]піразин-5-іл).

Ще в одному альтернативному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(=O)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає оксогексагідропіролопіразиніл (наприклад, 6-оксогексагідропіроло[1,2- a]піразин-2(1H)-іл).

В наступному альтернативному варіанті втілення, p має значення 1, q має значення 2, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає октагідропіролодіазепініл (наприклад, октагідро-3H-піроло[1,2- d][1,4]діазепін-3-іл).

В наступному альтернативному варіанті втілення, p має значення 2, q має значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає оксагексагідропіролодіазепініл (наприклад, оксогексагідро-1H-піроло[1,2- a][1,4]діазепін-2(3H)-іл).

В наступному альтернативному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-^2$ і Z позначає $-S(O_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає діоксидогексагідропіразинотіазиніл (наприклад, 2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1- c][1,4]тіазин-8(1H)-іл).

У наступному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-C(H_2)-_2$ і Z позначає $-N(R^2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає октагідропіразинопіразиніл (наприклад, октагідро-2H-піразино[1,2- a]піразин-2-іл).

У наступному варіанті втілення, коли p має значення 0 та q має значення 1, X позначає азот, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, наприклад, біциклічна група, приєднана до піридинільного кільця у формулі (I), позначає оксотетрагідропіролоімідазоліл (наприклад, оксотетрагідро-1H-піроло[1,2- c]імідазол-2(3H)-іл).

В одному варіанті втілення, m має значення 0.

В іншому варіанті втілення, n має значення 1.

В одному варіанті втілення, коли m має значення 1, R^1 позначає $=O$, гідроксил, $-CH_2OH$.

В одному варіанті втілення, p має значення 0 або 1.

У наступному варіанті втілення, коли n має значення 1, R^2 позначає $=O$ або C_{1-6} -алкіл (необов'язково заміщений однією чи декількома гідроксильними групами; наприклад, $-CH_2-OH$ або CH_3).

В іншому варіанті втілення, коли n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл- OC_{1-6} -алкіл (наприклад, $-CH_2OCH_3$) або галоген- C_{1-6} -алкіл (наприклад, $-CH_2F$).

Ще в одному варіанті втілення, коли n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою (наприклад, $-CH_2-OH$).

В одному варіанті втілення A позначає водень.

В іншому варіанті втілення A позначає $-CH_2OH$.

В одному варіанті втілення, p та q або обидва мають значення 1, або один з p та q має значення 1, а інший з p та q має значення 2. У наступному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1.

У наступному варіанті втілення, коли q має значення 1, p має значення 0.

В одному варіанті втілення, R^7 позначає C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил).

В одному варіанті втілення, коли Z позначає $-N(R^Z)-$, R^Z позначає водень, C_{1-6} -алкіл, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$.

В іншому варіанті втілення, R^Z позначає $-COR^7$.

В іншому варіанті втілення, R^Z позначає C_{1-6} -алкіл або $-SO_2R^7$.

У наступному варіанті втілення, коли R^Z позначає $-COR^7$, R^7 позначає C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил).

У наступному варіанті втілення, коли R^Z позначає $-SO_2R^7$, R^7 позначає C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил).

В одному варіанті втілення, R^3 позначає -арил (наприклад, феніл), монозаміщений групою галогену (наприклад, 2-хлор) або C_{1-6} -алкілу (наприклад, 2-метил), або -арил (наприклад, феніл), дизаміщений групою галогену (наприклад, 4-фтор) і C_{1-6} -алкілу (наприклад, 2-метил).

У наступному варіанті втілення, R^3 позначає -арил (наприклад, феніл), дизаміщений групою галогену (наприклад, 4-фтор) і C_{1-6} -алкілу (наприклад, 2-метил) (наприклад, 4-фтор-2-метилфеніл),

У наступному варіанті втілення R^3 позначає -арил (наприклад, феніл), монозаміщений C_{1-6} -алкілом, заміщеним однією чи декількома гідроксильними групами (наприклад, $-CH_2OH$), або -арил (наприклад, феніл), дизаміщений галогеном (наприклад, 2-хлор-4-фторфеніл) або групою галогену (наприклад, 5-фтор) і C_{1-6} -алкілу (наприклад, 2-метил) (наприклад, 5-фтор-2-метилфеніл).

У наступному варіанті втілення R^3 позначає -гетероарил (наприклад, піридиніл) монозаміщений C_{1-6} -алкілом (наприклад, 6-метилпіридин-3-іл), або -гетероарил (наприклад, піридиніл), дизаміщений групою галогену (наприклад, 4-фтор) і C_{1-6} -алкілу (наприклад, 2-метил) (наприклад, 4-фтор-2-метилпіридин-3-іл).

В одному варіанті втілення, R^4 та R^5 обидва позначають C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил), або R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють C_{3-8} -циклоалкілну (наприклад, циклопропілну) групу. У наступному варіанті втілен-

ня, R^4 та R^5 обидва позначають C_{1-6} -алкіл (наприклад, метил).

Ще в одному варіанті втілення R^4 та R^5 разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, утворюють C_{3-8} -циклоалкілну (наприклад, циклопропілну) групу.

В одному варіанті втілення, s має значення 2, і обидві групи R^6 позначають галоген- C_{1-6} -алкіл (такі як трифторметильні групи, наприклад, 3,5-біс(трифторметил)).

В одному варіанті втілення, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ і Z позначає атом кисню, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, R^3 позначає -арил, дизаміщений групою галогену та C_{1-6} -алкілу, R^4 та R^5 обидва позначають C_{1-6} -алкіл і s має значення 2, де обидві групи R^6 позначають галоген- C_{1-6} -алкіл.

В одному варіанті втілення, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ та Z позначає $-S(O_2)-$, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, R^3 позначає -арил, дизаміщений групою галогену та C_{1-6} -алкілу, R^4 та R^5 обидва позначають C_{1-6} -алкіл та s має значення 2, де обидві групи R^6 позначають галоген- C_{1-6} -алкіл.

В одному варіанті втілення, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ та Z позначає $-N(R^Z)-$, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, R^3 позначає -арил, дизаміщений групами галогену та C_{1-6} -алкілу, R^4 та R^5 обидва позначають C_{1-6} -алкіл і s має значення 2, де обидві групи R^6 позначають галоген- C_{1-6} -алкіл.

Ще в одному варіанті втілення, p та q обидва мають значення 1, n та m обидва мають значення 0, A позначає водень, X позначає азот, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$, Z позначає $-N(R^Z)-$, R^3 позначає -арил, заміщений групою галогену та C_{1-6} -алкілу, R^4 та R^5 обидва позначають C_{1-6} -алкіл, s має значення 2, де обидві групи R^6 позначають галоген- C_{1-6} -алкіл і R^Z позначає $-COR_7$, де R_7 позначає C_{1-6} -алкіл.

Сполуки за даним винаходом включають приклади E1-E33, представлені нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки за даним винаходом, крім того, включають приклади E34-E40, представлені нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі.

Сполуки за даним винаходом, крім того, включають приклади E41-E104, представлені нижче, або їх фармацевтично прийнятні солі.

В одному варіанті втілення даний винахід забезпечує сполуку, вибрану з групи, що включає:

2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)-гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід,

2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aR)-7-(гідроксиметил)-гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід,

2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S)-7-(гідроксиметил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід,

N-[6-[(3S)-8-ацетил-3-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

У наступному варіанті втілення даний винахід забезпечує 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aR)-7-(гідроксиметил)гексагідро-піразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід або його фармацевтично прийнятну сіль.

У наступному варіанті втілення даний винахід забезпечує N-[6-[(9aS або 9aR)-8-ацетилоктагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (Енантіомер 2) або його фармацевтично прийнятну сіль, де "Енантіомер 2" означає окремий енантіомер з невідомою абсолютною стереохімією, отриманий відповідно до прикладу 72, описаного нижче.

Сполуки формули (I) можуть утворювати кислотно-адитивні солі з кислотами, такими як традиційні фармацевтично прийнятні кислоти, наприклад малеїнова, хлористоводнева, бромистоводнева, фосфорна, оцтова, фумарова, саліцилова, сірчана, лимонна, молочна, мигдалева, винна та метансульфонова. Солі, сольвати та гідрати сполук формули (I) тому є аспектом даного винаходу.

Як це використано в даному описі, термін "сіль" стосується будь-якої солі сполуки за даним винаходом, одержаної з неорганічної або органічної кислоти або основи, четвертинних амонієвих солей і внутрішньо утворених солей. Фізіологічно прийнятні солі є особливо придатними для медичного застосування завдяки їх кращій водорозчинності у порівнянні з вихідними сполуками. Такі солі звичайно повинні містити фізіологічно прийнятний аніон або катіон. Придатні фізіологічно прийнятні солі сполук за даним винаходом включають кислотно-адитивні солі, утворені з неорганічними кислотами, такими як хлористоводнева, бромистоводнева, йодистоводнева, фосфорна, метафосфорна, азотна та сірчана кислоти, і з органічними кислотами, такими як винна, оцтова, трифтороцтова, лимонна, яблучна, молочна, фумарова, бензойна, мурашина, пропіонова, гліколева, глюконова, малеїнова, бурштинова, камфорсірчана, 2-оксіетансульфонова, слизова, гентизинова, ізонікотинова, цукрова, глюкуронова, фуранкарбонова, глутамінова, аскорбінова, антранілова, саліцилова, фенілоцтова, мигдалева, ембонова (памова), метансульфонова, етансульфонова, пантотенова, стеаринова, сульфінілова, альгінова, галактуронова та арилсульфонова, наприклад, бензолсульфонова та п-толуолсульфонова, кислоти; основно-адитивні солі, утворені з лужними металами та лужноземельними металами та органічними основами, такими як N,N-добензилетилендіамін, хлорпрокаїн, холін, діетанолумін, етилендіамін, меглумін (N-метилглюкамін), лізин і прокаїн; і внутрішньо утворені солі. Солі, що містять фізіологічно неприйнятний аніон або катіон, входять до

обсягу даного винаходу як корисні проміжні сполуки для одержання фізіологічно прийнятних солей та/або для використання в нетерапевтичних, наприклад, *in vitro*, ситуаціях.

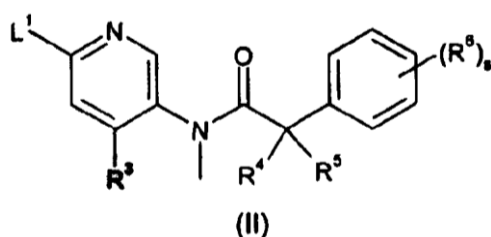
Даний винахід також включає ізотопно-мічені сполуки, які є ідентичними сполукам, зазначеним у формулі (I) та наступних, але в них один чи кілька атомів заміщені атомом, який має атомну масу або масове число, відмінні від атомної маси або масового числа, що звичайно існують у природі. Приклади ізотопів, які можуть бути включені в сполуки за даним винаходом та їх фармацевтично прийнятні солі, включають ізотопи водню, вуглецю, азоту, кисню, фосфору, сірки, фтору, йоду та хлору, такі як ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{17}O , ^{18}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I та ^{125}I .

Сполуки за даним винаходом та фармацевтично прийнятні солі таких сполук, які містять зазначені вище ізотопи та/або інші ізотопи інших атомів, входять до обсягу даного винаходу. Ізотопно-мічені сполуки за даним винаходом, наприклад, сполуки, у які включені радіоактивні ізотопи, такі як ^3H , ^{14}C , є корисними для застосування в аналізах розподілу лікарських засобів та/або субстрату в тканинах. Мічені тритієм, тобто ^3H , і вуглецем- 14 , тобто ^{14}C , ізотопи є особливо кращими через простоту їх одержання та можливості їх детекції. ^{11}C та ^{18}F ізотопи є особливо корисними в PET (позитрон-емісійна томографія), і ^{125}I ізотопи є особливо корисними в SPECT (однофотонна емісійна комп'ютерна томографія), всі вони корисні для зніmkів головного мозку. Крім того, заміщення більш важкими ізотопами, такими як дейтерій, тобто ^2H , може дати деякі терапевтичні переваги, завдяки їх кращій метаболічній стабільності, наприклад, більшому періоду напіврозпаду *in vivo* або потребі в більш низьких дозах, і, отже, у деяких обставинах можуть бути кращими, ізотопно-мічені сполуки формули I і наступних за даним винаходом, як правило, можуть бути одержані шляхом здійснення процедур, розкритих на схемах та/або в прикладах нижче, шляхом заміщення неміченого ізотопом реагенту легко доступним ізотопно-міченим реагентом.

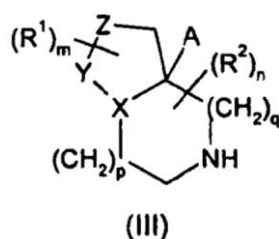
Деякі сполуки формули (I) можуть існувати в стереоізомерних формах. Має бути зрозуміло, що даний винахід охоплює всі геометричні та оптичні ізомери таких сполук та їх суміші, включаючи рацемати. Символ * вказує стереоцентр усталеної, але невідомої стереохімії, тобто або R, або S стереохімії. Діастереоізомер 1 або діастереоізомер 2 означає сполуку за даним винаходом або її проміжну сполуку як окремий діастереоізомер, абсолютна конфігурація якого по одному стереоцентру не визначена. Енантіомер 1 або енантіомер 2 означає сполуку за даним винаходом або її проміжну сполуку як окремий енантіомер, абсолютна конфігурація якого не визначена. Таутомери також є аспектом даного винаходу.

Даний винахід також забезпечує спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, при цьому спосіб включає:

(а) взаємодію сполуки формули (II)



де R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та s визначені вище та L^1 позначає придатну відхідну групу, таку як атом галогену (наприклад, хлору), зі сполукою формули (III)



або її необов'язково захищеним похідним, де R^1 , R^2 , m , n , p , q , X , Y , Z та A визначені вище; необов'язково, з наступним

(b) видаленням захисту у сполуки формули (I), що є захищеною; і

(c) взаємоперетворенням на інші сполуки формули (I).

Коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(=O)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, спосіб (a) можна здійснювати в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, і придатного розчинника, такого як ДМСО, при придатній температурі, такий як $150-180^\circ\text{C}$.

Коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, спосіб (a) можна здійснювати в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, і придатного розчинника, такого як ДМСО, при придатній температурі, такий як 180°C , при мікрохвильовому опроміненні.

Коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою (наприклад, $-CH_2-OH$), спосіб (a) можна здійснювати в присутності придатної основи, такої як трет-бутоксид калію або карбонат цезію, придатного розчинника, такого як ДМСО, придатного каталізатора, такого як біс(добензиліденацетон)паладій (0,05 екв.), придатного ліганду, такого як дициклогексилфосфіно-2'-(N,N -диметиламіно)біфеніл (0,125 екв.), при придатній температурі, такий як 120°C , при мікрохвильовому опроміненні; або як альтернатива, спосіб a) можна здійснювати в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, і придатного розчинника, такого як ДМСО, при придатній температурі, такий як температура в межах від 110 до 160°C .

Альтернативно, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою (на-

приклад, $-CH_2-OH$), спосіб (a) можна здійснювати з використанням похідного, де гідроксильна група R^2 є захищеною у вигляді O -TBDMS похідного, у придатному розчиннику, такому як толуол, в присутності придатного каталізатора, такого як біс-три-трет-бутилфосфінпаладій, придатної основи, такої як водний розчин гідроксиду натрію, і придатного каталізатора фазового перенесення, такого як водний розчин цетилтриметиламонійхлориду, при температурі, такий як $80-95^\circ\text{C}$. Після здійснення цього способу можна провести видалення TBDMS захисної групи з використанням тетрабутиламонійфториду в придатному розчиннику, такому як ТГФ, або хлористоводневої кислоти в придатному розчиннику, такому як метанол.

Альтернативно, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2))_2$, Z позначає атом кисню, $-S(O_2)-$ або $-N(R^Z)$, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою (наприклад, $-CH_2-OH$), спосіб (a) можна здійснювати з використанням похідного, де гідроксильна група R^2 є захищеною у вигляді O -TBDMS похідного, у придатному розчиннику, такому як толуол, в присутності придатного каталізатора, такого як біс-три-трет-бутилфосфінпаладій, придатної основи, такої як водний розчин гідроксиду натрію, і придатного каталізатора фазового перенесення, такого як водний розчин гексадецилтриметиламонійхлориду, при температурі, такий як $80-95^\circ\text{C}$. Після здійснення цього способу можна здійснити видалення TBDMS захисної групи з використанням тетрабутиламонійфториду в придатному розчиннику, такому як ТГФ, або хлористоводневої кислоти в придатному розчиннику, такому як метанол.

Альтернативно, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2))_2$, Z позначає атом кисню або $-N(R^Z)$, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл або галоген- C_{1-6} -алкіл, спосіб (a) можна здійснювати в придатному розчиннику, такому як толуол, в присутності придатного каталізатора, такого як біс-три-трет-бутилфосфінпаладій, придатної основи, такої як водний розчин гідроксиду натрію, і придатного каталізатора фазового перенесення, такого як водний гексадецилтриметиламонійхлорид, при температурі, такий як $80-95^\circ\text{C}$.

Альтернативно, коли p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2))_2$, Z позначає $-N(R^Z)$, n має значення 0, m має значення 1 та R^1 позначає $-CH_2-OH$, спосіб (a) можна здійснювати в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, і придатного розчинника, такого як ДМСО, при придатній температурі, такий як 150°C .

Коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2))_2$ та Z позначає атом кисню, або коли p та q обидва мають значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-S(O_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, або коли p має значення 1, q має значення 2, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, або коли p має значення 2, q має значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$, Z позначає $-C(H_2)-$, n має значення 1 та R^2 позначає $=O$, спосіб (a) типово здійснюють в присутності придатної осно-

ви, такої як карбонат калію, придатного промотору реакції, такого як йодид міді, у придатному розчиннику, такому як ДМСО, при придатній температурі, такий як 150°C, при мікрохвильовому опроміненні.

Коли p має значення 1, q має значення 1, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$, Z позначає $-C(H_2)-$, n має значення 1 та R^2 позначає $=O$, спосіб (a) типово здійснюють в присутності N,N' -диметилетилендіаміну, придатної основи, такої як карбонат цезію, придатного промотору реакції, такого як йодид міді, у придатному розчиннику, такому як діоксан, при придатній температурі, такий як 80-120°C.

Коли p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ та Z позначає NH , спосіб (a) можна здійснювати в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, і придатного розчинника, такого як ДМСО, при придатній температурі, такий як 130°C.

У способі (b), приклади захисних груп та способів їх видалення можна знайти в T.W. Greene "Protective Groups in Organic Synthesis" (J. Wiley and Sons, 1991). Придатні аміно-захисні групи включають сульфоніл (наприклад, тозил), ацил (наприклад, ацетил, 2',2',2'-трихлоретоксикарбоніл, бензилоксикарбоніл або трет-бутоксикарбоніл) і арилалкіл (наприклад, бензил), які можна видалити за допомогою гідролізу (наприклад, з використанням кислоти, такої як хлористоводнева кислота в діоксані, або трифтороцтова кислота в дихлорметані), або шляхом відновлення (наприклад, гідрогеноліз бензильної групи або відновне видалення 2',2',2'-трихлоретоксикарбонильної групи з використанням цинку в оцтовій кислоті), якщо це є придатним. Інші придатні аміно-захисні групи включають трифторацетил ($-COCF_3$), який можна видалити за допомогою каталізованого основою гідролізу або зв'язаної на твердофазовій смолі бензильної групи, такої як зв'язана на смолі Merrifield 2,6-диметоксибензильна група (лінкер Ellman), яку можна видалити за допомогою каталізованого кислотного гідролізу, наприклад, з використанням трифтороцтової кислоти.

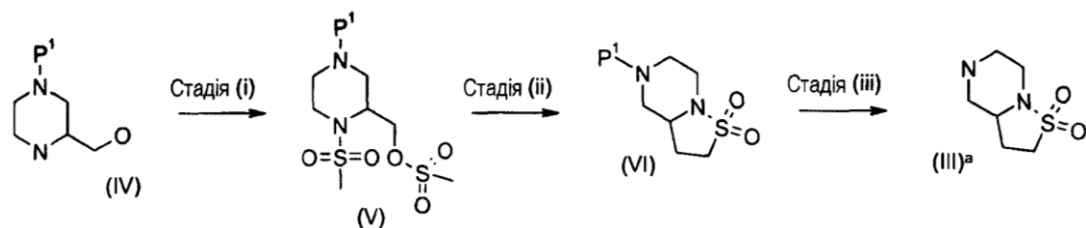
Спосіб (c) можна здійснювати з використанням традиційних процедур взаємоперетворення, таких як епімеризація, окиснення, відновлення, алкілювання, нуклеофільне або електрофільне ароматичне заміщення, гідроліз складноефірної групи, утворення амідного зв'язку або реакції сполучення, опосередковані перехідним металом. Приклади опосередкованих перехідним металом реакцій сполучення, використовуваних як процедури взаємоперетворення, включають такі: каталізовану паладієм реакцію сполучення між органічними електрофілами, такими як арилгалогеніди, і металоорганічними реагентами, наприклад, бороновими кислотами (реакції перехресного сполучення

Сузукі); каталізовані паладієм реакції амінування та амідування між органічними електрофілами, такими як арилгалогеніди, і нуклеофілами, такими як аміни та аміди; каталізовані міддю реакції амідування між органічними електрофілами (такими як арилгалогеніди) і нуклеофілами, такими як амід; і опосередковані міддю реакції сполучення між фенолами та бороновими кислотами.

Наприклад, сполуки формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$, Z позначає $N(R^Z)$ і R^Z позначає COR^7 , можна одержати зі сполук формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ і Z позначає NH , через ацилювання з використанням відповідного хлорангідриду кислоти, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан. Аналогічно, сполуки формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$, Z позначає $N(R^Z)$ і R^Z позначає SO_2R^7 , можна одержати зі сполук формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ і Z позначає NH , через сульфонування з використанням відповідного сульфонілхлориду, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, у придатному розчиннику, такому як дихлорметан. Сполуки формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$, Z позначає $N(R^Z)$ і R^Z позначає C_{1-6} -алкіл, можна одержати зі сполук формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ і Z позначає NH , через відновне алкілювання з використанням відповідного альдегіду, у придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, з наступною обробкою триацетоксиборгидридом натрію. Сполуки формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл- OC_{1-6} -алкіл, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$, Z позначає $-S(O)_2-$, можна одержати зі сполук формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений однією гідроксильною групою, X позначає атом азоту, Y позначає $(-C(H_2)-)_2$ і Z позначає $-S(O)_2-$, через алкілювання з використанням придатного алкілгалогеніду, в присутності основи, такої як гідрід натрію, у придатному розчиннику, такому як ТГФ.

Сполуки формули (II) можна одержати відповідно до методики, розкритої в WO 2005/002577.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $-S(O)_2-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, можна одержати відповідно до такої схеми:



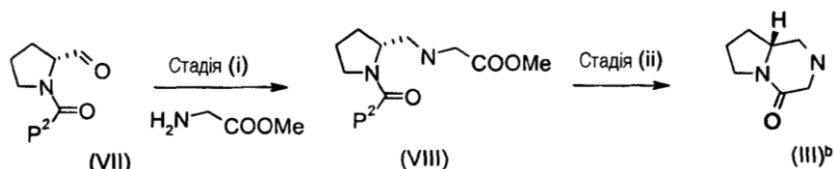
де P^1 позначає придатну захисну групу, таку як Вос.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію сполуки формули (IV) з метансульфонілхлоридом в присутності придатного розчинника, такого як дихлорметан, і придатної основи, такої як триетиламін.

У типовому випадку, стадія (ii) включає взаємодію сполуки формули (V) із втор-бутиллітієм в присутності придатного розчинника, такого як тетрагідрофуран.

У типовому випадку, стадія (iii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^1 позначає Вос, зазначена реакція видалення захисту, у типовому випадку, може включати взаємодію сполуки формули (VI) із сумішшю дихлорметану та трифтороцтової кислоти.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає $=O$, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, можна одержати відповідно до такої схеми:



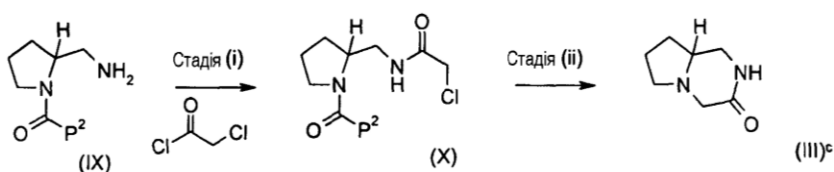
де P^2 позначає придатну захисну групу, таку як трет-бутокс.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію в присутності триацетоксиборгїдриду натрію та придатної кислоти, такий як хлористоводнева кислота.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^2 позначає трет-бутокс, зазначена реакція видалення захисту, у типовому випадку, може включати взаємодію сполуки формули (VIII) із сумішшю дихло-

рметану та трифтороцтової кислоти, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію та нагріванням основних метанольних фракцій при придатній температурі, такий як 40°C .

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає $=O$, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, також можна одержати відповідно до такої схеми:



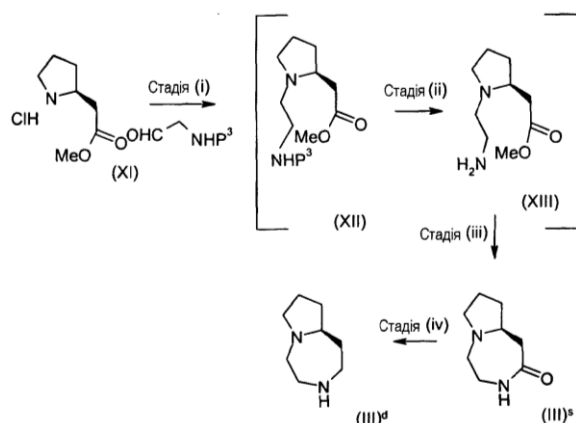
де P^2 позначає придатну захисну групу, таку як трет-бутокс.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію із хлорацетилхлоридом в присутності придатної основи, такої як N,N -діізопропілетиламін, у дихлорметані.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^2 позначає трет-бутокс, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (X) із сумішшю дихлорметану та трифтороцтової кислоти, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом

кремнію та нагріванням одержаної проміжної сполуки з основою, такою як карбонат натрію, в ацетонітрилі, при придатній температурі, такий як 60°C .

Сполуки формули (III), де p має значення 1, q має значення 2, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає $=O$, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, або де p має значення 1, q має значення 2, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $-C(H_2)-$ і Z позначає $-C(H_2)-$, можна одержати відповідно до такої схеми:



де P^3 позначає придатну захисну групу, таку як Вос.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію з 1,1-диметилетил(2-оксоетил)карбаматом в присутності триацетоксиборгідриду натрію, у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан.

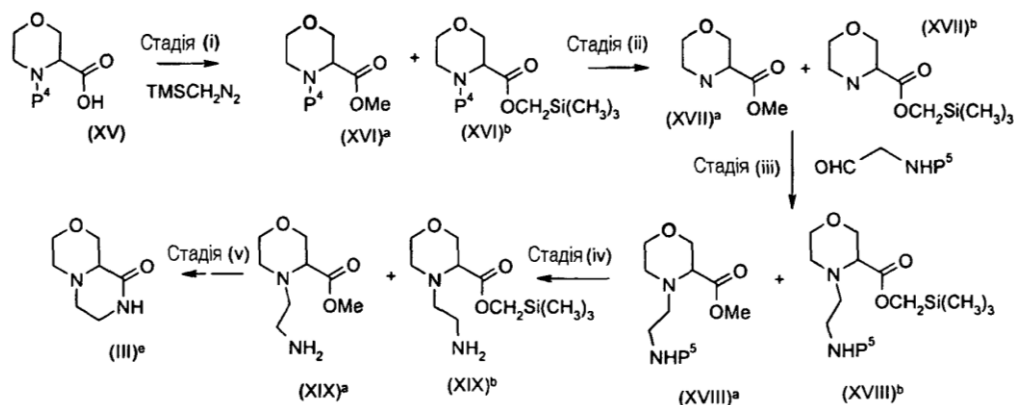
У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^3 позначає

чає Вос, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (XII) з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані і потім очищення продукту на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

У типовому випадку, стадія (iii) включає нагрівання проміжної сполуки, у якій раніше був видалений захист, у придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, при придатній температурі, такий як 60°C.

У типовому випадку, стадія (iv) включає використання розчину комплексу боран-тетрагідрофуран, при придатній температурі, такий як 0°C, з наступною обробкою водним розчином кислоти, такої як хлористоводнева кислота, і очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає =O, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2)-)_2$ і Z позначає атом кисню, можна одержати відповідно до такої схеми:



де P^4 та P^5 позначають придатну захисну групу, таку як Вос.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію сполуки формули (XV) з розчином триметилсилілдіазометану при кімнатній температурі.

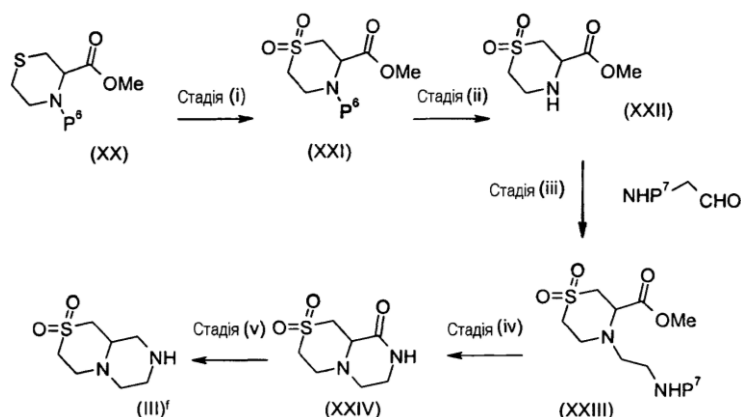
У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^4 позначає Вос, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполук формул (XVI)^a та (XVI)^b з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані.

У типовому випадку, стадія (iii) включає взаємодію сполук формул (XVII)^a та (XVII)^b з N-вос-2-аміноацетальдегідом в присутності триацетоксиборгідриду натрію, у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан.

У типовому випадку, стадія (iv) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^5 позначає Вос, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполук формул (XVIII)^a та (XVIII)^b з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

У типовому випадку, стадія (v) включає нагрівання при придатній температурі, такий як 40°C, сполук формул (XIX)^a та (XIX)^b у придатному розчиннику, такому як метанол.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва позначають 0, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2)-)_2$ і Z позначає $-S(O_2)-$, можна одержати відповідно до такої схеми:



де P^6 та P^7 позначають придатну захисну групу, таку як Вос.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію сполуки формули (XX) з МСРВА (3-хлорпербензойна кислота) у дихлорметані.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^6 позначає Вос, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (XXI) з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані.

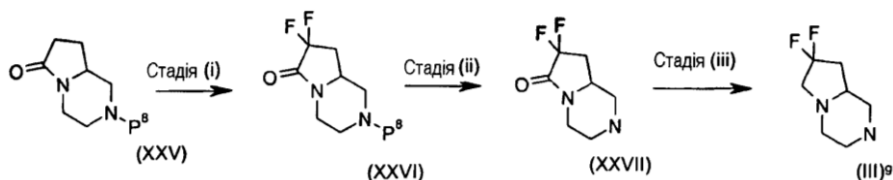
У типовому випадку, стадія (iii) включає взаємодію сполуки формули (XXII) з N-boc-2-аміноацетальдегідом в присутності триацетоксиборгідриду натрію, у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан.

У типовому випадку, стадія (iv) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^7 позначає

Вос, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (XXIII) з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

У типовому випадку, стадія (v) включає взаємодію сполуки формули (XXIV) з розчином комплексу боран-тетрагідрофуран при придатній температурі, такий як 50°C , з наступною обробкою водним розчином кислоти, такої як хлористоводнева кислота, і очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, n має значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $-\text{C}(\text{H}_2)-$, Z позначає $-\text{C}(\text{H}_2)-$, m має значення 2 та обидві групи R^1 позначають фтор, можна одержати відповідно до такої схеми:



де P^8 позначає придатну захисну групу, таку як трет-бутоксикарбоніл.

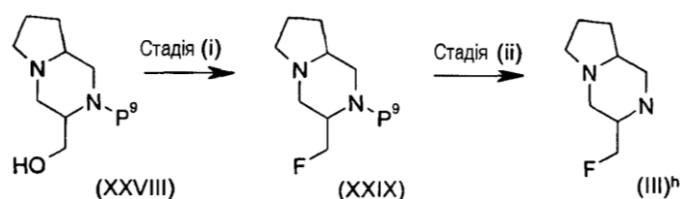
У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію з придатною основою, такою як біс(диметилетилсиліл)амід літію, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, при придатній температурі, такий як -78°C , а потім з придатним агентом фторування, таким як N-фторбензолсульфонімід.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^8 позначає трет-бутоксикарбоніл, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (XXVI) із сумішшю дихлорметану та трифтороцтової кислоти, з наступним очищенням

на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

У типовому випадку, стадія (iii) включає взаємодію сполуки формули (XXVII) з розчином комплексу боран-тетрагідрофуран, при придатній температурі, такий як 50°C , з наступною обробкою водним розчином кислоти, такої як хлористоводнева кислота, і очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, X позначає атом азоту, Y та Z обидва позначають $-\text{C}(\text{H}_2)-$, n має значення 1 та R^2 позначає галоген- C_{1-6} -алкіл (наприклад, фторетил) можна одержати відповідно до такої схеми:



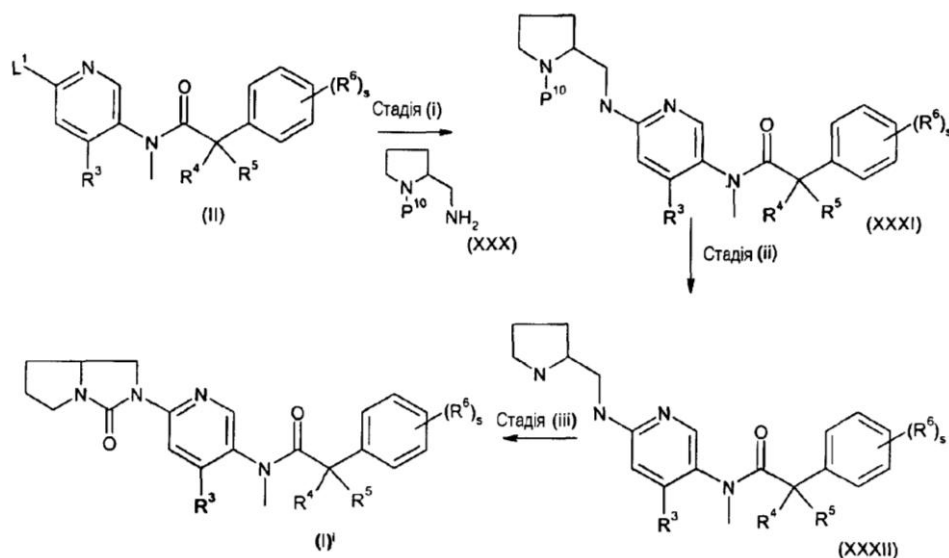
де P^9 позначає придатну захисну групу, таку як бензил.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію з агентом фторування, таким як DAST (трифторид (діетиламіно)сірки) у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^9 позначає бензил, зазначена реакція видалення захисту

типово може включати взаємодію сполуки формули (XXIX) з воднем в присутності придатного каталізатора, такого як паладій на вуглєці, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

Сполуки формули (I), де p має значення 0, q має значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає $=O$, X позначає атом азоту та Y та Z обидва позначають $-C(H_2)-$, можна одержати відповідно до такої схеми:



де L^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та s визначені вище і P^{10} позначає придатну відхідну групу, таку як Wos .

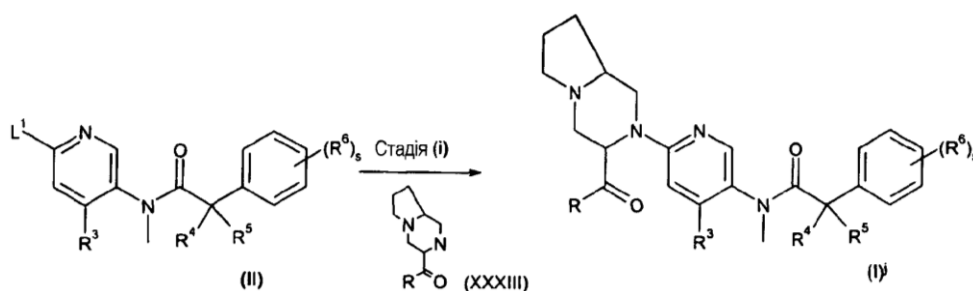
У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію з 1,1-диметилетил-2-(амінометил)-1-піролідинкарбоксилатом у придатному розчиннику, такому як ДМСО, в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, при придатній температурі, такий як $180^\circ C$, в умовах мікрохвильового опромінення.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^{10} позначає Wos , зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (-) із сумішшю дихлорметану та трифтороц-

тової кислоти, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію.

У типовому випадку, стадія (iii) включає взаємодію сполуки формули (XXXI) із трифосгеном в присутності придатної основи, такої як триетиламін, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

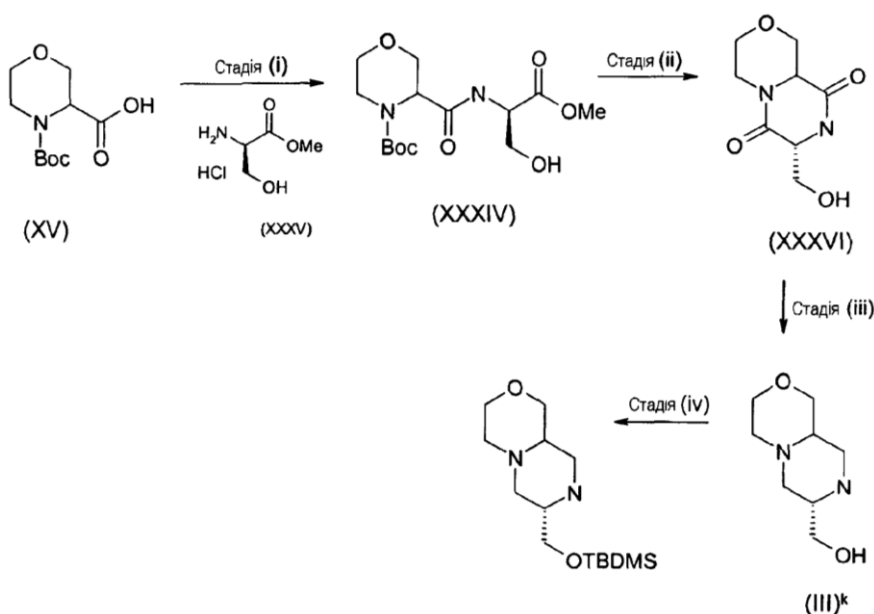
Сполуки формули (I), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає $-CONH_2$, CO_2H або CO_2Et , X позначає атом азоту і Y та Z обидва позначають $-C(H_2)-$, можна одержати відповідно до такої схеми:



де L^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 та s визначені вище та R позначає NH_2 , OH або OEt .

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію з октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-карбоною кислотою, амідом або складним ефіром в присутності придатної основи, такої як триетиламін, при придатній температурі, такий як $150^\circ C$.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2))_2$, Z позначає атом кисню, m має значення 0, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, захищений у вигляді TBDMS похідного, можна одержати відповідно до такої схеми:



У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію карбонової кислоти (XV) з аміном формули (XXXV) у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності придатного агента сполучення, такого як тетрафторборат *O*-бензотриазол-1-іл- N,N,N',N' -тетраметилуронію (TBTU) та придатної основи, такої як діізопропілетиламін, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

У типовому випадку, стадія (ii) включає видалення захисту у сполуки (XXXIV) з використанням придатного реагенту, такого як трифтороцтова кислота, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію та наступною циклізацією, при придатній температурі, такий як $50^\circ C$.

У типовому випадку, стадія (iii) включає відновлення сполуки (XXXVI) з використанням придатного відновника, такого як BH_3 -ТГФ, при придатній температурі, такий як температура кипіння зі зворотним холодильником.

У типовому випадку, стадія (iv) включає взаємодію сполуки (III)^k із трет-

бутилдиметилсилілхлоридом (TBDMSCl) у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2))_2$, Z позначає атом кисню, m має значення 0, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, можна одержати способом, аналогічним описаному вище, виходячи з відповідного аміну замість сполуки формули (XXXV) вище.

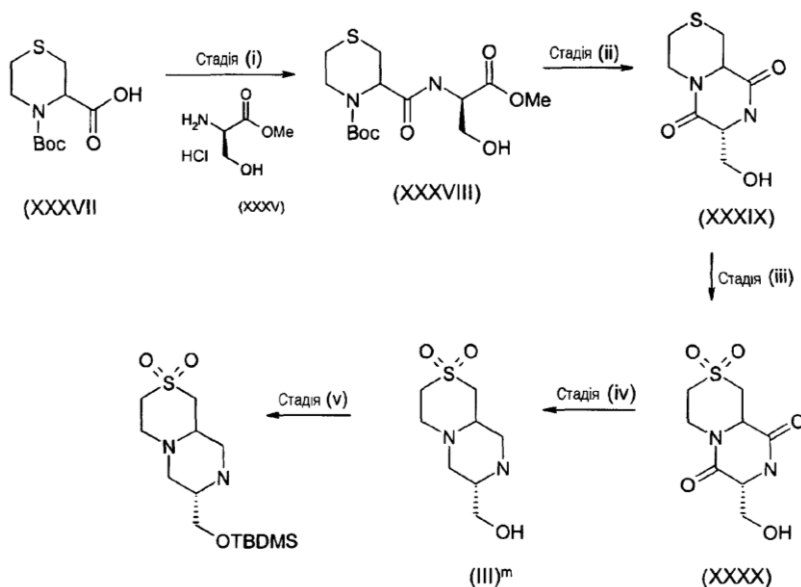
Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2))_2$, Z позначає $-N(R^Z)-$, m має значення 0, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, захищений у вигляді TBDMS похідного, можна одержати способом, аналогічним описаному вище, коли Z позначає атом кисню, виходячи з відповідної карбонової кислоти, де Z позначає $N-P^{11}$ та P^{11} позначає придатну захисну групу, таку як *Boc*. Сполуки формули (III), де R^2

позначає C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$, можна одержати зі сполук формули (III), де R^2 позначає водень, у будь-який придатний момент послідовності синтезу, наприклад, після стадії (iv), через депротонування з використанням придатної основи, такої як триетиламін, з наступною взаємодією одержаного аніона з R^2-L^2 , де L^2 позначає придатну відхідну групу, таку як галоген, у стандартних умовах, описаних в багатьох стандартних посібниках з органічної хімії, таких як "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", Michael B. Smith and Jerry March, fifth edition (Wiley, 2001), включених в дану заявку шляхом посилання.

Сполуки формули (III), де р та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2)-)_2$, Z позначає $-N(R^2)-$, m має значення 0, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, можна одержати способом, аналогічним описаному вище, коли Z позначає атом кисню, виходячи з відповідної карбонової кислоти, де Z позначає $N-P^{11}$ та P^{11} позначає придатну захисну групу, таку як Boc, і відпові-

дного аміну замість сполуки формули (XXXV) вище. Сполуки формули (III), де R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, C_{1-6} -алкокси, $-COR^7$ або $-SO_2R^7$, можна одержати зі сполуки формули (III), коли R^2 позначає водень, у будь-який придатний момент послідовності синтезу через депротонування, з використанням придатної основи, такої як триетиламін, з наступною взаємодією одержаного аніона з R^2-L^2 , де L^2 позначає придатну відхідну групу, таку як галоген, у стандартних умовах, описаних в багатьох стандартних посібниках з органічної хімії, таких як "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure", Michael B. Smith and Jerry March, fifth edition (Wiley, 2001), включених в дану заявку шляхом посилання.

Сполуки формули (III), де р та q обидва мають значення 1, X позначає азот, Y позначає $-(C(H_2)-)_2$, Z позначає $-S(O_2)-$, n має значення 1 та R^2 позначає C_{1-6} -алкіл, заміщений гідроксильною групою, захищений у вигляді TBDMS похідного, можна одержати відповідно до такої схеми:



У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію карбонової кислоти (XXXVII) з аміном формули (XXXV) у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності придатного агента сполучення, такого як тетрафторборат Обензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU), і придатної основи, такої як діізопропілетиламін, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

У типовому випадку, стадія (ii) включає видалення захисту у сполуки (XXXVIII) з використанням придатного реагенту, такого як трифтороцтова кислота, з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію та наступною циклізацією в придатних умовах, таких як мікрохвильове опромінення.

У типовому випадку, стадія (iii) включає окиснення сполуки (XXXIX) з використанням придатного окисника, такого як 3-хлорпероксибензойна кислота (m-CPBA), у придатному розчиннику, такому

як дихлорметан, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

У типовому випадку, стадія (iv) включає відновлення сполуки (XXXX) з використанням придатного відновника, такого як BH_3-TGF , при придатній температурі, такий як температура кипіння зі зворотним холодильником.

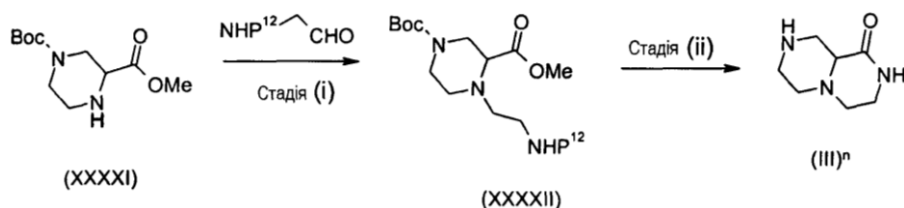
У типовому випадку, стадія (v) включає взаємодію сполуки (III)^m із трет-бутилдиметилсилілхлоридом (TBDMSCl) у придатному розчиннику, такому як дихлорметан, в присутності придатної основи, такої як триетиламін, при придатній температурі, такий як кімнатна температура.

Сполуки формули (III), де р та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R^2 позначає $=O$, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2)-)_2$ і Z позначає NH , можна одержати відповідно до такої схеми:

31

95918

32



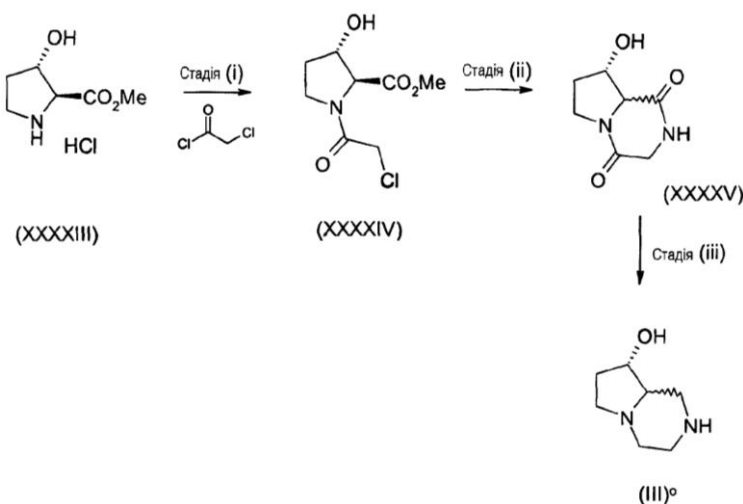
де P^{12} позначає придатну захисну групу, таку як Вос.

У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію сполуки формули (XXXXI) з N-вос-2-аміноацетальдегідом в присутності триацетоксиборгідриду натрію, у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан.

У типовому випадку, стадія (ii) включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли P^{12} позначає Вос, зазначена реакція видалення захисту типово може включати взаємодію сполуки формули (XXXXI) з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані з наступним очищенням на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію, з наступною циклізацією.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2)-)_2$ і Z позначає NH , можна одержати зі сполуки формули (III)ⁿ через відновлення з використанням придатного відновника, такого як боран-ТГФ, при підвищеній температурі, такий як $75^\circ C$, у придатному розчиннику, такому як ТГФ.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 1, n має значення 0, R^1 позначає гідроксил, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2)-)$ і Z позначає $-(C(H_2)-)$, можна одержати відповідно до такої схеми:



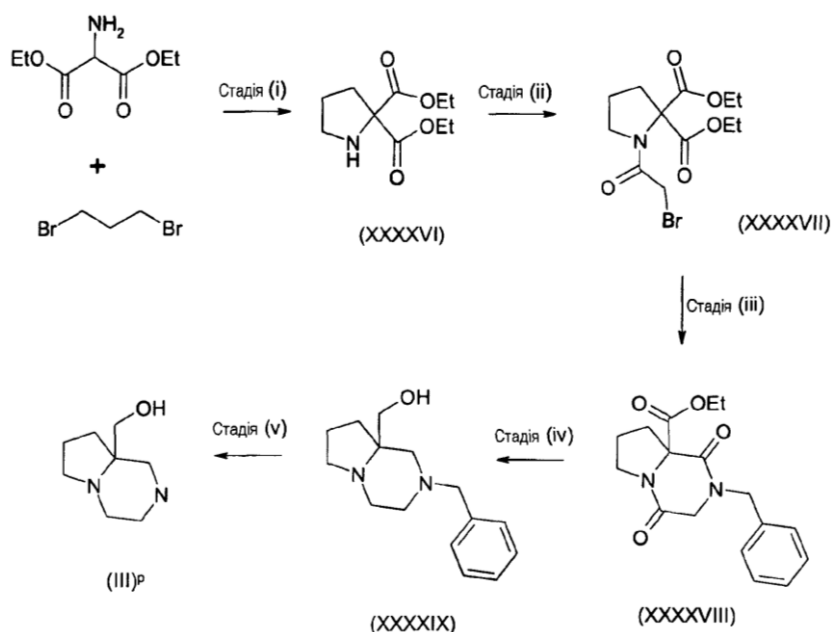
У типовому випадку, стадія (i) включає взаємодію сполуки формули (XXXXIII) із хлорацетилхлоридом в присутності придатної основи, такої як триетиламін.

У типовому випадку, стадія (ii) включає обробку сполуки (XXXXIV) розчином аміаку в метанолі при кімнатній температурі.

У типовому випадку, стадія (iii) включає відновлення дикетопіперазину формули (XXXXV) з ви-

користанням придатного відновника, такого як $LiAlH_4$, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, при кімнатній температурі.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 0, m та n обидва мають значення 0, X позначає атом азоту, Y позначає $-(C(H_2)-)$, Z позначає $-(C(H_2)-)$ і A позначає CH_2OH , можна одержати відповідно до такої схеми:



У типовому випадку, сполуки формули (XXXXVI) можна одержати шляхом взаємодії діетиламномалонату з 1,3-дибромпропаном в присутності етоксиду натрію, у придатному розчиннику, такому як етанол, при придатній підвищеній температурі, такий як температура кипіння зі зворотним холодильником (стадія (i)).

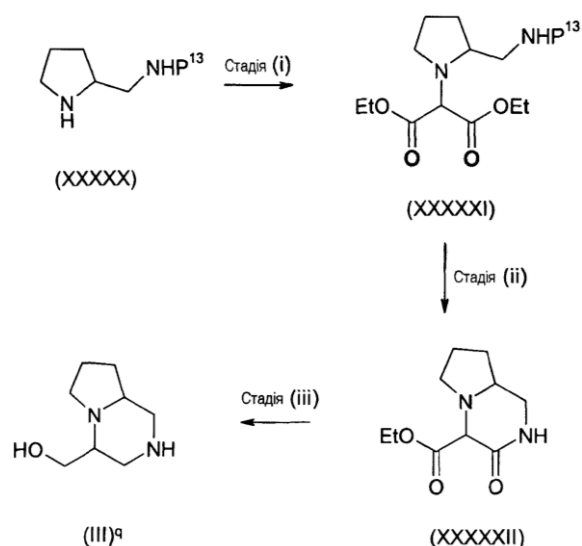
У типовому випадку, стадію (ii) можна здійснювати через взаємодію сполуки (XXXXVI) із бромцетилбромідом в присутності придатної основи, такої як карбонат калію, при 0°C.

У типовому випадку, стадія (iii) включає обробку сполуки (XXXXVII) бензиламіном у придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, при кімнатній температурі.

У типовому випадку, стадія (iv) включає відновлення сполуки (XXXXVIII) з використанням придатного відновника, такого як LiAlH₄, у придатному розчиннику, такому як ТГФ, при підвищеній температурі, такий як температура кипіння зі зворотним холодильником.

У типовому випадку, стадія (v) включає видалення захисту в стандартних умовах, таких як обробка форміатом амонію та паладієм на вуглєці, у придатному розчиннику, такому як метанол, при підвищеній температурі, такий як температура кипіння зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (III), де p та q обидва мають значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R² позначає CH₂OH, X позначає атом азоту, Y позначає -C(H)₂, Z позначає -C(H)₂, можна одержати відповідно до такої схеми:



де R¹³ позначає придатну захисну групу, таку як бензилоксикарбоніл.

У типовому випадку, стадію (i) можна здійснювати шляхом взаємодії сполуки формули (XXXXX) з діетилброммалонатом в присутності основи, такої як карбонат калію, у придатному розчиннику, такому як ацетонітрил, при кімнатній температурі.

У типовому випадку, стадію (ii) можна здійснювати через видалення захисту у сполуки (XXXXXI) у стандартних умовах, таких як взаємодія в атмосфері водню, в присутності паладію на вуглєці, з наступною циклізацією при підвищеній температурі, такий як 50°C.

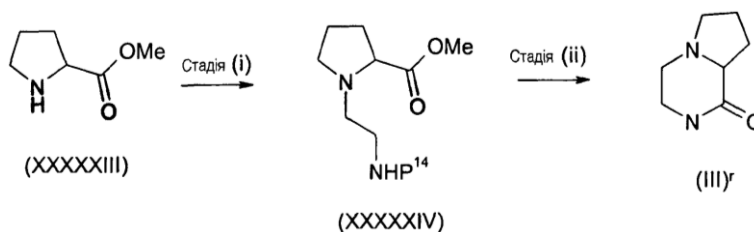
У типовому випадку, стадію (iii) можна здійснити через відновлення складноєфірної групи сполуки (XXXXXII) з використанням придатного відновника, такого як LiBH₄, у розчиннику, такому як ТГФ, з наступним відновленням амідкарбонільної групи з використанням придатного реагенту, такого як

ВН₃-ТГФ, при підвищеній температурі, такий як температура кипіння зі зворотним холодильником.

Сполуки формули (III), де р та q обидва мають значення 1, Х позначає азот, Y позначає -(C(H₂)-)₂, Z позначає атом кисню, m має значення 0, n має значення 1 та R² позначає галоген-С₁₋₆-алкіл, можна одержати зі сполуки формули (III)^k через захист вторинного NH, наприклад, з використанням бензильної групи, з наступним перетворенням гідрок-

сиалкільної групи на галоген-С₁₋₆-алкільну групу шляхом обробки агентом галогенування, таким як DAST [трифторид (діетиламіно)сірки], з наступним видаленням захисту в стандартних умовах.

Сполуки формули (III), де р має значення 1, q має значення 1, m має значення 0, n має значення 1, R² позначає =O, Х позначає атом азоту, Y позначає -(C(H₂)- і Z позначає -(C(H₂)-, можна одержати відповідно до такої схеми:



де R¹⁴ позначає придатну захисну групу, таку як Boc.

У типовому випадку, стадію (i) можна здійснювати через взаємодію сполуки (XXXXXIII) з 1,1-диметилетил-(2-оксоетил)карбаматом в присутності триацетоксидориду натрію, у придатному розчиннику, такому як 1,2-дихлоретан,

Стадія (ii) типово включає реакцію видалення захисту, наприклад, коли R позначає Boc, зазначена реакція видалення захисту, у типовому випадку, може включати взаємодію сполуки формули (XXXXXIV) з трифтороцтовою кислотою в дихлорметані, і потім очищення продукту на SCX (сильний катіонообмінний) картриджі з діоксидом кремнію. Проміжну сполуку, у якій був видалений захист, потім можна піддати циклізації шляхом нагрівання при придатній температурі, такий як 40°C.

Сполуки формул (IV), (VII), (IX), (XI), (XV), (XX), (XXV), (XXVIII), (XXX), (XXXIII), (XXXV), (XXXVII), (XXXIX), (XXXXIII), (XXXXX) і (XXXXXIII) або є відомими сполуками, або їх можна одержати відповідно до відомих процедур.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі мають афінність по відношенню до, та є антагоністами, NK1 та NK3 рецепторів і, таким чином, можуть бути корисними для лікування психотичних розладів.

У контексті даного винаходу терміни, що описують медичні показання, використовувані в дійсній заявці, класифіковані в Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, опублікованому American Psychiatric Association (DSM-IV) та/або International Classification of Diseases, 10th Edition (ICD-10). Різні підтипи розладів, зазначені в даній заявці, розглядаються як частина даного винаходу. Номери в дужках після перелічених нижче захворювань, стосуються класифікаційного коду в DSM-IV.

У контексті даного винаходу термін "психотичні розлади" включає:

Шизофренію, включаючи підтипи, такі як параноїдного типу (295.30), дезорганізованого типу (295.10), кататонічного типу (295.20), недиференційованого типу (295.90) і залишкового типу

(295.60); розлади типу шизофренії (295.40); шизоафективні розлади (295.70), включаючи підтипи, такі як біполярного типу та депресивного типу; маревні розлади (297.1), включаючи підтипи, такі як розлади типу еротоманії, манії величності, ревного типу, типу переслідування, соматичного типу, змішаного типу та невстановленого типу; короточасні психотичні розлади (298.8); спільні (поділювані) психотичні розлади (297.3); психотичні розлади, що є результатом загального медичного стану, включаючи підтипи з маренням та з галюцинаціями; індуковані певними речовинами психотичні розлади, включаючи підтипи з маренням (293.81) та з галюцинаціями (293.82); і психотичні розлади, що не визначені більш конкретно (298.9).

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі та їх сольвати можуть бути корисними для лікування таких розладів:

Депресивних розладів і розладів настрою, включаючи сильний приступ депресії, маніакальний епізод, змішаний епізод і гіпоманіакальний епізод; депресивні розлади, включаючи сильний депресивний розлад, дистимічний розлад (300.4), депресивний розлад, що не визначений більш конкретно (311); біполярні розлади, включаючи біполярний розлад I, біполярний розлад II (повторювані сильні приступи депресії з гіпоманіакальними епізодами) (296.89), циклотимічний розлад (301.13) і біполярний розлад, що не визначений більш конкретно (296.80); інші розлади настрою, включаючи розлад настрою, що є результатом загального медичного стану (293.83), який включає підтипи з депресивними ознаками, із сильним приступом депресивного типу, з маніакальними ознаками та зі змішаними ознаками), індуковані певними речовинами розлади настрою (включаючи підтипи з депресивними ознаками, з маніакальними ознаками та зі змішаними ознаками) і розлади настрою, які не визначені більш конкретно (296.90):

Стани тривоги, включаючи приступ паніки; панічні розлади, включаючи панічні розлади без агорафобії (300.01) і панічні розлади з агорафобією (300.21); агорафобію; агорафобії без панічних розладів (300.22), специфічні фобії (300.29, раніше -

прості фобії), включаючи підтипи, такі як тваринного типу, типу природного оточення, типу кров-ін'єкція-поранення, ситуаційного типу та іншого типу), соціальні фобії (соціальний тривожний розлад, 300.23), obsесивно-компульсивні розлади (300.3), розлад, пов'язаний з посттравматичним стресом (309.81), гострий стресовий розлад (308.3), генералізований стан тривоги (300.02), стан тривоги, що є результатом загального медичного стану (293.84), індукований певними речовинами стан тривоги, тривоги в результаті роз'єднання (309.21), стан тривоги в результаті непристосованості (309.24) і стани тривоги, які не визначені більш конкретно (300.00):

Розлади, пов'язані з певними речовинами, включаючи розлади, пов'язані із уживанням певних речовин, такі як залежність від речовин, тяга до певної речовини та зловживання певними речовинами; індуковані певними речовинами розлади, такі як інтоксикація певними речовинами, синдром скасування певних речовин, індукований певними речовинами деліріозний синдром, індукована певними речовинами персистентна деменція, індукований певними речовинами персистентний розлад втрати пам'яті, індукований певними речовинами психотичний розлад, індукований певними речовинами розлад настрою, індукована певними речовинами тривога, індукована певними речовинами сексуальна дисфункція, індуковані певними речовинами розлади сну та галюциногенний персистентний розлад сприйняття (Flashbacks); пов'язані із уживанням алкоголю розлади, такі як алкогольна залежність (303.90), зловживання алкоголем (305.00), алкогольна інтоксикація (303.00), синдром скасування алкоголю (291.81), деліріозний синдром в результаті алкогольної інтоксикації, деліріозний синдром в результаті скасування алкоголю, індукована алкоголем персистентна деменція, індукований алкоголем персистентний розлад втрати пам'яті, індукований алкоголем психотичний розлад, індукований алкоголем розлад настрою, індукована алкоголем тривога, індукована алкоголем сексуальна дисфункція, індукований алкоголем розлад сну та пов'язані з алкоголем розлади, які не визначені більш конкретно (291.9); розлади, пов'язані з амфетаміном (або амфетамін-подібними речовинами), такі як залежність від амфетаміну (304.40), зловживання амфетаміном (305.70), амфетамінова інтоксикація (292.89), синдром скасування амфетаміну (292.0), деліріозний синдром в результаті амфетамінової інтоксикації, амфетамін-індуковані психотичні розлади, амфетамін-індуковані розлади настрою, амфетамін-індуковане занепокоєння, амфетамін-індукована сексуальна дисфункція, амфетамін-індуковані розлади сну та пов'язані з амфетаміном розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з кофеїном розлади, такі як кофеїнова інтоксикація (305.90), кофеїн-індуковане занепокоєння, кофеїн-індуковані розлади сну та пов'язані з кофеїном розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з гашишем розлади, такі як залежність від гашишу (304.30), зловживання гашишем (305.20), гашишна інтоксикація (292.89), деліріозний синдром в результаті гашишної інток-

сикації, гашиш-індукований психотичний розлад, гашиш-індуковане занепокоєння та пов'язані з гашишем розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з кокаїном розлади, такі як кокаїнова залежність (304.20), зловживання кокаїном (305.60), кокаїнова інтоксикація (292.89), синдром скасування кокаїну (292.0), деліріозний синдром в результаті кокаїнової інтоксикації, кокаїн-індукований психотичний розлад, кокаїн-індукований розлад настрою, кокаїн-індуковане занепокоєння, кокаїн-індукована сексуальна дисфункція, кокаїн-індукований розлад сну та пов'язані з кокаїном розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з галюциногенами розлади, такі як залежність від галюциногенів (304.50), зловживання галюциногенами (305.30), галюциногенна інтоксикація (292.89), галюциногенні персистентні розлади сприйняття (Flashbacks) (292.89), деліріозний синдром в результаті галюциногенної інтоксикації, галюциноген-індукований психотичний розлад, галюциноген-індукований розлад настрою, галюциноген-індуковане занепокоєння та пов'язані з галюциногенами розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з інгалянтами розлади, такі як залежність від інгалянтів (304.60), зловживання інгалянтами (305.90), інтоксикація інгалянтами (292.89), деліріозний синдром в результаті інтоксикації інгалянтами, інгалянт-індукована персистентна деменція, інгалянт-індукований психотичний розлад, інгалянт-індукований розлад настрою, інгалянт-індуковане занепокоєння та пов'язані з інгалянтами розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з нікотиним розлади, такі як нікотинова залежність (305.1), синдром скасування нікотину (292.0) і пов'язані з нікотиним розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з опіоїдами розлади, такі як опіоїдна залежність (304.00), зловживання опіоїдами (305.50), опіоїдна інтоксикація (292.89), синдром скасування опіоїдів (292.0), деліріозний синдром в результаті опіоїдної інтоксикації, опіоїд-індукований психотичний розлад, опіоїд-індукований розлад настрою, опіоїд-індукована сексуальна дисфункція, опіоїд-індукований розлад сну та пов'язані з опіоїдами розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); пов'язані з фенциклідіном (або фенциклідін-подібними засобами) розлади, такі як залежність від фенциклідину (304.60), зловживання фенциклідіном (305.90), фенциклідинова інтоксикація (292.89), деліріозний синдром в результаті фенциклідинової інтоксикації, фенциклідін-індукований психотичний розлад, фенциклідін-індукований розлад настрою, фенциклідін-індуковане занепокоєння та пов'язані з фенциклідіном розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); розлади, пов'язані із седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, такі як залежність від седативних, снотворних або анксиолітичних засобів (304.10), зловживання седативними, снотворними або анксиолітичними засобами (305.40), інтоксикація, викликана седативними, снотворними або анксиолітичними засобами (292.89), синдром скасування седативних, снотворних або анксиолітичних засобів (292.0), деліріозний синдром, пов'язаний із

седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, деліріозний синдром в результаті скасування седативних, снотворних або анксиолітичних засобів, персистентна деменція, викликана седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, персистентний розлад втрати пам'яті, викликаний седативними, снотворними або анксиолітичними засобами, індукований седативними, снотворними або анксиолітичними засобами психотичний розлад, індукований седативними, снотворними або анксиолітичними засобами розлад настрою, індукований седативними, снотворними або анксиолітичними засобами занепокоєння, індукована седативними, снотворними або анксиолітичними засобами сексуальна дисфункція, індукований седативними, снотворними або анксиолітичними засобами розлад сну та пов'язані із седативними, снотворними або анксиолітичними засобами розлади, які не визначені більш конкретно (292.9); розлади, пов'язані із залежністю від декількох засобів, такі як залежність від декількох засобів (304.80); та інші (або невідомі) розлади, пов'язані із залежністю від речовин, таких як анаболічні стероїди, нітратні інгаланти та оксид азоту:

Розлади сну, включаючи первинні розлади сну, такі як дисомнії, такі як первинна інсомнія (307.42), первинна гіперсомнія (307.44), нарколепсія (347), пов'язані з подихом розлади сну (780.59), пов'язані із циркадним ритмом розлади сну (307.45) і дисомнії, які не визначені більш конкретно (307.47); первинні розлади сну, такі як парасомнії, такі як кошмарні сновидіння (307.47), страхи уві сні (307.46), ходіння уві сні (307.46), і парасомнії, які не визначені більш конкретно (307.47); розлади сну, пов'язані з іншим психічним розладом, такі як інсомнія, пов'язана з іншим психічним розладом (307.42), і гіперсомнія, пов'язана з іншим психічним розладом (307.44); розлади сну, що є результатом загального медичного стану, зокрема, неспокійний сон, пов'язаний з такими захворюваннями, як неврологічні розлади, невропатична біль, синдром втомлених ніг, серцеві та легеневі захворювання; і індукований певними речовинами розлади сну, включаючи підтипи, такі як типу інсомнії, типу гіперсомнії, типу парасомнії та змішаного типу; синдром апное уві сні та синдром jet-lag:

Розлади харчування, такі як нервова анорексія (307.1) включаючи підтипи, такі як обмежувального типу та рясна їжа/проносний засіб; нервова булімія (307.51), включаючи підтипи із прийомом проносного засобу та без проносного засобу; ожиріння; компульсивний розлад харчування; неконтрольований прийом їжі; і розлади харчування, які не визначені більш конкретно (307.50):

Розлади типу аутизму, включаючи аутистичний розлад (299.00), розлад Asperger (299.80), розлад Rett (299.80), дитячий дезінтеграційний розлад (299.10) і первазивний розлад, що не визначений більш конкретно (299.80, включаючи атипичний аутизм);

Розлад дефіциту уваги/гіперактивності, включаючи підтипи, такі як об'єднаний розлад дефіциту уваги/гіперактивності (314.01), розлад дефіциту уваги/гіперактивності, що переважно характеризується неухильністю (314.00), розлад дефіциту ува-

ги/гіперактивності імпульсного типу (314.01) і розлад дефіциту уваги/гіперактивності, що не визначений більш конкретно (314.9); гіперкінетичний розлад; розлади, пов'язані з порушенням поведінки, такі як поведінкові розлади, включаючи підтипи, що виникають у дитячому віці (321.81), у період статевого дозрівання (312.82) і виникнення яких не встановлено (312.89), опозиційно-визивна поведінка (313.81) і розлади, пов'язані з порушенням поведінки, які не визначені більш конкретно; та розлади, пов'язані з тиком, такі як розлад Туретта (307.23);

Розлади зміни особистості, включаючи підтипи, такі як розлад зміни особистості параноїдного типу (301.0), розлад зміни особистості шизоїдного типу (301.20), шизотипова зміна особистості (301.22), антисоціальний особистісний розлад (301.7), граничний особистісний розлад (301.83), награна зміна особистості (301.50), зміна особистості типу нарцисизму (301.81), особистісний розлад, пов'язаний з униканням (301.82), залежний особистісний розлад (301.6), обсесивно-компульсивний особистісний розлад (301.4) і особистісний розлад, що не визначений більш конкретно (301.9);

Поліпшення пізнавальної здатності, включаючи лікування порушення пізнавальної здатності при інших захворюваннях, таких як шизофренія, біполярний розлад, депресія, інші психіатричні розлади та психотичні стани, пов'язані з порушенням пізнавальної здатності, наприклад, хвороба Альцгеймера: і

Сексуальні дисфункції, включаючи розлади сексуального потягу, такі як гіпоактивний сексуальний потяг (302.71) і сексуальна відраза (302.79); порушення сексуального збудження, такого як жіночого сексуального збудження (302.72) і чоловічого сексуального збудження (302.72); порушення оргазму, такі як порушення оргазму у жінок (302.73), порушення оргазму у чоловіків (302.74) і передчасна еякуляція (302.75); сексуальні больові розлади, такі як диспареунія (302.76) і вагінізм (306.51); сексуальна дисфункція, що не визначена більш конкретно (302.70); парафілії, такі як ексгібіціонізм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеуризм (302.89), педофілія (302.2), сексуальний мазохізм (302.83), сексуальний садизм (302.84), трансвеститний фетишизм (302.3), войеуризм (302.82) і парафілії, які не визначені більш конкретно (302.9); порушення статевої ідентичності, такі як порушення статевої ідентичності у дітей (302.6) і порушення статевої ідентичності у підлітків або дорослих (302.85); і сексуальні розлади, які не визначені більш конкретно (302.9).

Усі з різних типів і підтипів розладів, зазначених у даній заявці, розглядаються як частина даного винаходу.

Таким чином, даний винахід також забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль для застосування як терапевтичної речовини для лікування або профілактики зазначених вище психотичних розладів, зокрема, шизофренії.

Даний винахід, крім того, забезпечує спосіб лікування шизофренії, який включає введення хазяїну, що потребує цього, ефективної кількості спо-

луки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу для лікування шизофренії.

Даний винахід, крім того, забезпечує спосіб лікування або профілактики зазначених вище розладів у ссавців, включаючи людину, який включає введення пацієнту терапевтично ефективної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі.

В іншому аспекті даний винахід забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі для одержання лікарського засобу, застосовуваного для лікування зазначених вище розладів.

При використанні в терапії сполуки формули (I) звичайно формулюють у стандартні фармацевтичні композиції. Такі композиції можна одержати з використанням стандартних процедур.

Таким чином, даний винахід також забезпечує фармацевтичну композицію для застосування при лікуванні зазначених вище розладів, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Даний винахід, крім того, забезпечує фармацевтичну композицію, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль і фармацевтично прийнятний носій.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики психотичних розладів: i) антипсихотичними засобами; ii) лікарськими засобами від екстрапірамідальних побічних ефектів, наприклад, антихолінергічними засобами (такими як бензтропін, біпериден, проциклідин і тригексифенідил), антигістамінними засобами (такими як дифенгідрамін) і допамінергічними засобами (такими як амантадин); iii) антидепресантами; iv) анксиолітичними засобами; i v) засобами для поліпшення пізнавальної здатності, наприклад, інгібіторами холінестерази (такими як такрин, донепезил, ривастигмін і галантамін).

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з антидепресантами для лікування або профілактики депресії та розладів настрою.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики біполярного захворювання: i) стабілізаторами настрою; ii) антипсихотичними засобами; i iii) антидепресантами.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики занепокоєнь: i) анксиолітичними засобами; i ii) антидепресантами.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для поліпшення синдрому скасування нікотину та зменшення тяги до нікотину: i) терапевтичними засобами, що замінюють нікотин, наприклад, сублінгвальним препаратом нікотин бета-циклодекстрину та нікотиновими пластирами; i ii) бупропіоном.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для поліпшення тяги до алкоголю: i) антагоністами рецептора NMDA, наприклад, акампрокатом; ii) агоністами рецептора GABA, наприклад, тетрабаматом; i iii) антагоністами опіоїдного рецептора, наприклад, налтрексоном.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для поліпшення синдрому скасування опіатів, синдром скасування та зменшення тяги до опіату: i) агоністом опіоїдного мю рецептора/антагоністом опіоїдного каппа рецептора, наприклад, бупренофіном; ii) антагоністами опіоїдного рецептора, наприклад, налтрексоном; i iii) судинорозширювальними антигіпертензивними засобами, наприклад, лофексидином.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики розладів сну: i) бензодіазепінами, наприклад, темазепамом, лорметазепамом, естазоламом і триазоломом; ii) небензодіазепіновими снотворними, наприклад, золпідомом, золпклоном, залеплоном та індипломом; iii) барбітуратами, наприклад, апробарбіталом, бутабарбіталом, пентобарбіталом, секобарбіталом та фенобарбіталом; iv) антидепресантами; v) іншими седативно-снотворними засобами, наприклад, хлоралгідратом і хлорметазолом.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування анорексії: i) засобами для стимуляції апетиту, наприклад, ципрогептидином; ii) антидепресантами; iii) антипсихотичними засобами; iv) цинком; i v) передменструальними засобами, наприклад, піридоксином і прогестеронами.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики булімії: i) антидепресантами; ii) антагоністами опіоїдного рецептора; iii) протиблювотними засобами, наприклад, ондансетроном; iv) антагоністами рецептора тестостерону, наприклад, флутамідом; v) стабілізаторами настрою; vi) цинком; i vii) передменструальними засобами.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики аутизму: i) антипсихотичними засобами; ii) антидепресантами; iii) анксиолітичними засобами; i iv) стимуляторами, наприклад, метилфенідатом, амфетаміновими препаратами та пемоліном.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики ADHD: i) стимуляторами, наприклад, метилфенідатом, амфетаміновими препаратами та пемоліном; i ii) нестимуляторами, наприклад, інгібіторами повторного поглинання норепінефрину (такими як атомоксетин), агоністами альфа 2 адренорецептора (такими як клонідин), антидепресантами, модафінілом та інгібіторами холінестерази (такими як галантамін і донезепіл).

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування розладів зміни особистості: i) антипсихотичними засобами; ii) антидепресантами; iii) стабілізаторами настрою; iv) анкіолітичними засобами.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з такими засобами для лікування або профілактики чоловічої сексуальної дисфункції: i) інгібіторами фосфодіестерази V, наприклад, варденафілом і силденафілом; ii) допаміновими агоністами/інгібіторами транспорту допаміну, наприклад, апоморфіном і бупроприоном; iii) антагоністами альфа адренорецептора, наприклад, фентоламіном; iv) агоністами простагландину, наприклад, алпростадиллом; v) агоністами тестостерону, такими як тестостерон; vi) інгібіторами транспорту серотоніну, наприклад, інгібіторами повторного поглинання серотоніну; v) інгібіторами транспорту норадреналіну, наприклад, ребоксетином, і vii) агоністами 5-HT_{1A}, наприклад, флібансеріном.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати в комбінації з тими ж засобами, які показані для чоловічої сексуальної дисфункції, для лікування або профілактики жіночої сексуальної дисфункції і, крім того, агоністом естрогену, таким як естрадіол.

Антипсихотичні лікарські засоби включають типові антипсихотичні засоби (наприклад, хлорпромазин, тіоридазин, мезоридазин, флуфеназин, перфеназин, прохлорперазин, трифлуоперазин, тіотиксин, галоперидол, моліндол і локсапін); і нетипові антипсихотичні засоби (наприклад, клозапін, оланзапін, рисперидон, кветіапін, арипіразол, zipразидон та амисулприд).

Антидепресанти включають інгібітори повторного поглинання серотоніну (такі як циталопрам, есциталопрам, флуоксетин, пароксетин і сертралін); подвійні інгібітори повторного поглинання серотоніну/норадреналіну (такі як венлафаксин, дулоксетин і мілнаципран); інгібітори повторного поглинання норадреналіну (такі як ребоксетин); трициклічні антидепресанти (такі як амітриптилін, кломіпрамін, іміпрамін, мапротилін, нортриптилін і триміпрамін); інгібітори моноаміноксидази (такі як ізокарбоксамід, моклобемід, фенелзін і транілципромін); та інші (такі як бупропіон, міансерин, мirtазапін, нефазодон і тразодон).

Стабілізатори настрою включають літій, натрій валпроат/валпроєва кислота/дивалпроєкс, карбамазепін, ламотригін, габапентин, топірамат і тіагабін.

Анкіолітичні засоби включають бензодіазепіни, такі як алпразолам і лоразепам.

Даний винахід, таким чином, забезпечує в наступному аспекті комбінацію, що включає сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне разом з додатковим терапевтичним засобом або засобами.

Зазначені вище комбінації можна зручно представити для використання у формі фармацевтичного препарату, і, таким чином, фармацевтичні препарати, що включають зазначену вище комбінацію разом з фармацевтично прийнятним носієм

або ексципієнтом, складають наступний аспект даного винаходу. Окремі компоненти таких комбінацій можна вводити або послідовно, або одночасно, в окремих чи об'єднаних фармацевтичних препаратах.

Коли сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятне похідне застосовують у комбінації з другим терапевтичним засобом, активним проти того ж захворювання, доза кожної сполуки може відрізнятися від дози цієї сполуки при його окремому застосуванні. Відповідні дози може легко визначити фахівець у даній області.

Фармацевтична композиція за даним винаходом, яку можна одержати шляхом змішування, зручно при температурі навколишнього середовища та атмосферному тиску, звичайно може бути адаптована для орального, парентерального або ректального введення і, як така, може мати форму таблеток, капсул, пероральних рідких препаратів, порошків, гранул, коржів, відновлюваних порошків, розчинів для ін'єкцій або інфузій або суспензій або супозиторіїв. Композиції для орального введення, як правило, є кращими.

Таблетки та капсули для орального введення можуть бути одиначною дозованою формою та можуть містити традиційні ексципієнти, такі як сполучні, наповнювачі, лубриканти для таблетування, дезінтегранти та прийнятні змочувальні речовини. На таблетки можна нанести покриття у відповідності зі способами, добре відомими у звичайній фармацевтичній практиці.

Оральні рідкі препарати, можуть мати, наприклад, форму водної або масляної суспензії, розчинів, емульсій, сиропів або еліксирів, або можуть мати форму сухого продукту для відновлення водою чи іншим придатним носієм перед застосуванням. Такі рідкі препарати можуть містити традиційні добавки, такі як суспендувальні речовини, емульгатори, неводні носії (які можуть включати харчові масла), консерванти і, якщо це бажано, традиційні ароматизатори або барвники.

Для парентерального введення рідкі одиначні дозовані форми одержують із використанням сполуки за даним винаходом або її фармацевтично прийнятної солі та стерильного носія. Сполука, залежно від використання носія та концентрації, може бути або суспендована, або розчинена в носії. При одержанні розчинів сполуку можна розчинити для ін'єкції та стерилізувати за допомогою фільтрації, потім помістити в придатний флакон або ампулу та герметично закрити. Зручно, коли ад'юванти, такі як місцевий анестетик, консерванти та буферні речовини, розчинені в носії. Для підвищення стабільності композицію можна заморозити після заповнення флакону і воду видалити у вакуумі. Парентеральні суспензії одержують по суті таким саме способом, за винятком того, що сполуку суспендують у носії, а не розчиняють, і стерилізацію не можна здійснити шляхом фільтрування.

Сполуку можна стерилізувати шляхом дії етиленоксиду перед суспендуванням у стерильному носії. Зручно, коли в композицію включають поверхнево-активну або змочувальну речовину, що сприяє однорідному розподілу сполуки.

Композиції, придатні для черезшкірного введення, включають мазі, гелі та пластири.

Композиція може містити від 0,1% до 99% мас, краще, від 10 до 60% мас, активної речовини, залежно від способу введення. Доза сполуки, застосовувана для лікування зазначених вище розладів, звичайно варіює залежно від тяжкості розладу, маси тіла суб'єкта, що страждає цим розладом, та інших подібних факторів. Однак, як загальна вказівка, придатна одинична доза складає від 0,05 до 1000 мг, краще, від 1,0 до 200 мг, і такі одиничні дози можна вводити більш ніж один раз на день, наприклад, два або три рази в день. Таку терапію можна проводити протягом декількох тижнів або місяців.

Експериментальна частина

Представлені нижче описи та приклади ілюструють одержання сполуки за даним винаходом.

Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) записували на Varian Instruments при 300, 400 або 500 МГц, на Bruker Instrument при 300 МГц, хімічні зсуви наведені в млн^{-1} (δ) з використанням лінії залишкового розчинника як внутрішнього стандарту. Структури розщеплення позначаються як с - синглет; д - дублет; т - триплет; кв - кuartет; м - мультиплет; шир. - широкий. Спектри ЯМР записували при температурі в межах від 25 до 90°C; при виявленні більш ніж одного конформера хімічні зсуви вказуються для того, який є присутнім у більшій кількості. Мас-спектри (MS) визначали на потрібному квадрупольному мас-спектрометрі 4 II (Micromass UK) або на мас-спектрометрі Agilent MSD 1100, що працює в режимі іонізації ES (+) і ES (-), або на мас-спектрометрі Agilent LC/MSD 1100, що працює в режимі іонізації ES (+) і ES (-), з'єднаному з ВЕРХ установкою Agilent 1100 Series [LC/MS-ES (+): аналіз здійснювали на Supelcosil ABZ+Plus (33×4,6 мм, 3 мкм) (рухома фаза: 100%

[вода+0,1% HCO_2H] протягом 1 хв., потім від 100% [вода+0,1% HCO_2H] до 5% [вода+0,1% HCO_2H] та 95% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ протягом 5 хв., на завершення при цих же умовах протягом 2 хв.; $T=40^\circ\text{C}$; швидкість потоку=1 мл/хв; PX/MC-ES(-): аналіз здійснювали на Supelcosil ABZ+Plus (33×4,6 мм, 3 мкм) (рухома фаза: 100% [вода+0,05% NH_3] протягом 1 хв., потім від 100% [вода+0,05% NH_3] до 5% [вода+0,05% NH_3] та 95% $[\text{CH}_3\text{CN}]$ протягом 5 хв., на завершення при цих же умовах протягом 2 хв; $T=40^\circ\text{C}$; швидкість потоку=1 мл/хв]. У мас-спектрах вказаний тільки один пік у молекулярному іонному кластері. Оптичне обертання визначали при 20°C з використанням пристрою Jasco DIP360 ($l=10$ см, об'єм комірки=1 мл, $\lambda=589$ нм), якщо не зазначене інше. Флеш-хроматографію на силікагелі здійснювали на силікагелі 230-400 меш, що постачається Merck AG Darmstadt, Germany, або на попередньо заповнених картриджах Varian Mega Be-Si, або на попередньо заповнених діоксидом кремнію картриджах Biotage.

ВЕРХ (висхідна) стосується ВЕРХ-аналізу, здійснюваного на Luna C18 (рухома фаза: від 100% [вода+0,05% TFA] до 5% [вода+0,05% TFA] та 95% $[\text{CH}_3\text{CN}+\text{TFA } 0,05\%]$ протягом 8 хв.; $T=40^\circ\text{C}$; швидкість потоку=1 мл/хв).

UPLC стосується UPLC-аналізу, здійснюваного на UPLC Waters Acquity System. UPLC/MS стосується UPLC-аналізу, здійснюваного на UPLC Waters Acquity System, з'єднаному з MS-детектором Waters ZQ (один квадрант), мс-діапазон 100-1000. Дані, що стосуються рухомої фази UPLC:

Гradient перед пробоорганайзером
A= $\text{H}_2\text{O}+0,1\%$ мурашиної кислоти
B= $\text{MeCN}+0,075\%$ мурашиної кислоти

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв.)	%A	%B	Крива
1. Початковий	1,000	97,0	3,0	початкова
2. 0,10	1,000	94,0	6,0	6
3. 0,60	1,000	30,0	70,0	6
4. 1,10	1,000	1,0	99,0	6
5. 1,45	1,000	97,0	3,0	11

Gradient після пробоорганайзера (відрегульований для одержання таких же показників часу утримання, як досягнуті до пробоорганайзера)

Час (хв)	Швидкість потоку (мл/хв.)	%A	%B	Крива
1. Початковий	1,000	97,0	3,0	початкова
2. 0,05	1,000	94,0	6,0	6
3. 0,57	1,000	30,0	70,0	6
4. 1,06	1,000	1,0	99,0	6
5. 1,45	1,000	97,0	3,0	11

крива 6=лінійний gradient
крива 11=змінна напруги Waters Acquity 2996 PDA

Час експозиції (мс) Автоматичн.
Interpolate 656 Так
Час зупинки для обробки даних (хв.) 1,50

Початкова довжина хвилі (нм)	210,00
Кінцева довжина хвилі (нм)	350,00
Розрізнення (нм)	2,4
Швидкість відбору проб (спектрів/с)	20,000
Відгук фільтра	0

ТШХ стосується тонкошарової хроматографії на 0,25-мм силікагелевих пластинах (60F-254 Merck) при спостереженні з використанням УФ-світла. Для фазового поділу, здійснюваного з використанням мікрофільтрувальних пристроїв: кар-

тридж фазового поділу з поліпропіленовою фри-тою від Whatman або Alltech. Засоби для SCX: SCX-картриджі (завантаження 0,75 ммоль/г) від Varian.

Розчини сушили над безводним сульфатом натрію.

У тексті використані такі скорочення: AcOEt = етилацетат, CH = циклогексан, DCM = метиленхлорид, DIPEA = N,N-діізопропілетиламін, ДМФ = N,N'-диметилформамід, Et₂O = діетиловий ефір, EtOH = етанол, MeOH = метанол, TEA = триетиламін, ТГФ = тетрагідрофуран, TFA = трифтороцтова кислота, CH₃CN = ацетонітрил, std = насичений,

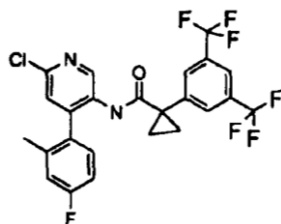
* Вказує стереоцентр усталеної, але невідомої стереохімії, тобто або R, або S стереохімії.

Діастереоізомер 1 або діастереоізомер 2 означає сполуку за даним винаходом або її проміжну сполуку у вигляді окремого діастереоізомера, абсолютна конфігурація якого по одному стереоцентру не визначена.

Енантіомер 1 або енантіомер 2 означає сполуку за даним винаходом або його проміжну сполуку у вигляді окремого енантіомера, абсолютна конфігурація якого не визначена.

Опис 1

1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-циклопропанкарбоксамід (D1)



1-[3,5-

Біс(трифторметил)феніл]циклопропанкарбонову кислоту (400 мг, 1,34 ммоль) розчиняли в дихлорметані (6 мл), додавали оксалілхлорид (0,24 мл, 2,68 ммоль) з наступним додаванням диметилформаміду (5 мкл, кат.). Розчин перемішували протягом 3 годин. Розчин концентрували у вакуумі. Нечистищений продукт розчиняли в толуолі, додавали 6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридинамін (380 мг, 1,61 ммоль) з наступним додаванням діізопропілетиламіну (0,7 мл, 4 ммоль) і диметиламінопіридину (164 мг, 1,34 ммоль), і розчин нагрівали при 100°C протягом ночі. Розчин додавали до етилацетату, промивали насиченим водним розчином NH₄Cl і насиченим сольовим розчином і концентрували у вакуумі. Продукт виділяли хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан/EtOAc 90/10-80/20) у вигляді білої твердої речовини: 635 мг, 1,23 ммоль, вихід 92%.

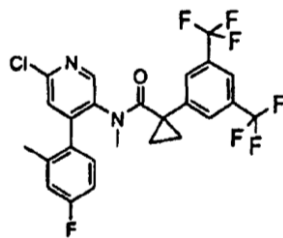
МС (ES/+): m/z=517 [M+H]⁺.

ЯМР (CDCl₃): δ мн⁻¹ 9,61 (с, 1H), 7,79 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,01 (с, 1H), 6,81-6,68 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 1,88 (с, 3H), 1,60 (с, 4H).

R_f: 0,35 (циклогексан/EtOAc 80/20)

Опис 2

1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-циклопропанкарбоксамід (D2)



1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]циклопропанкарбоксамід (D1; 310 мг, 0,6 ммоль) розчиняли в диметилформаміді (6 мл). Додавали метилйодид (51,6 мкл, 1,2 ммоль) з наступним додаванням карбонату цезію (393 мг, 1,2 ммоль) і суспензію перемішували протягом ночі. Суспензію розподіляли між етилацетатом і насиченим водним NH₄Cl та органічну фазу промивали насиченим сольовим розчином і концентрували у вакуумі. Продукт виділяли хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан/EtOAc 90/10-80/20) у вигляді білої твердої речовини: 300 мг, 0,56 ммоль, вихід 93%.

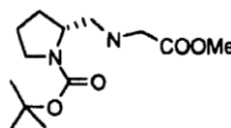
МС (ES/+): m/z=531 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆): δ мн⁻¹ 8,34 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,70 (с, 2H), 7,40 (с, 1H), 7,06 (дд, 1H), 6,90 (м, 2H), 2,97 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,21-1,37 (м, 4H).

R_f: 0,3 (циклогексан/EtOAc 80/20)

Опис 3

1,1-Диметилетил-(2R)-2-([2-(метилокси)-2-оксоетил]аміно)метил-1-піролідинкарбоксилат (D3)



1,1-Диметилетил-(2R)-2-форміл-1-піролідинкарбоксилат (1 г, 5,02 ммоль) розчиняли в 20 мл безводного дихлоретану. Додавали гідрохлорид метилгліцинату (0,95 г, 7,57 ммоль) з наступним додаванням через 30 хвилин триацетоксиборгідриду натрію (2,2 г, 10,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 8 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли метанолом з одержанням прозорого розчину, який пропускали через SCX картридж. Продукт елюювали 1M метанольним розчином аміаку. Продукт виділяли хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан/метанол 95/5) у вигляді безбарвного масла: 800 мг, 2,94 ммоль.

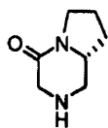
МС (ES/+): m/z=273 [M+H]⁺.

ЯМР (CDCl₃): δ мн⁻¹ 4,01 (ушир.с, 1H), 3,75 (с, 3H), 3,53-3,30 (м, 4H), 2,94-2,53 (м, 3H), 1,92-1,76 (м, 3H), 1,48 (с, 9H).

R_f: 0,40 (циклогексан/EtOAc 1/1)

Опис 4

(8aR)-Гексагідропіроло[1,2-а]піразин-4(1H)-он (D4)



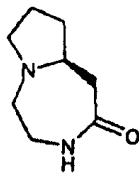
1,1-Диметилетил-(2R)-2-((2-(метилокси)-2-оксоетил)аміно)метил-1-піролідінкарбоксилат (D3; 800 мг, 2,94 ммоль) розчиняли в метиленхлориді (10 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (2,5 мл) протягом 2 годин. Реакційну суміш завантажували як таку на SCX колонку і неосновні сполуки вимивали метанолом. Нінгідрин-позитивні фракції, які елюювали 1М метанольним розчином аміаку, концентрували у вакуумі при 40°C протягом 30 хв., виділяючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді блідо-жовтого масла: 410 мг, 2,92 ммоль, вихід 99%.

МС (ES/+): $m/z=141$ $[M+H]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ млн $^{-1}$ 3,69 (кв, 1H), 3,62-3,45 (м, 3H), 3,45-3,35 (м, 2H), 2,52 (т, 1H), 2,13-1,96 (м, 2H), 1,85-1,72 (м, 1H), 1,50-1,37 (м, 1H).

Опис 5

(9aS)-Гексагідро-1H-піроло[1,2-d][1,4]діазепін-2(3H)-он (D5)



Гідрохлорид метил-(2S)-2-піролідінілацетату (1,08 г, 6,04 ммоль) розчиняли в 20 мл безводного дихлоретану. Додавали 1,1-диметилетил-(2-оксоетил)карбамат (1,2 г, 7,25 ммоль) з наступним додаванням через 30 хвилин триацетоксиборгідриду натрію (2,68 г, 12,08 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 годин при кімнатній температурі. Реакційну суміш розбавляли метанолом з одержанням прозорого розчину, який пропускали через SCX картридж. Продукт елюювали 1М метанольним розчином аміаку. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишаючи продукт у вигляді блідо-жовтого масла. Неочищений продукт розчиняли в метиленхлориді (20 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (5 мл) протягом 1 години. Реакційну суміш завантажували як таку на SCX колонку і неосновні сполуки вимивали метанолом. Нінгідрин-позитивні фракції, які елюювали 1М метанольним розчином аміаку, концентрували. Залишок знову розчиняли в ацетонітрилі (20 мл) і перемішували при 60°C протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5, $R_f=0,4$) і виділяли у вигляді білої твердої речовини: 315 мг, 2,04 ммоль, вихід 34%.

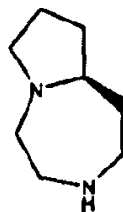
МС (ES/+): 155 $[M+H]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ млн $^{-1}$ 7,50 (ушир.с, 1H), 3,35-3,21 (м, 1H), 3,05-2,95 (м, 2H), 2,56-2,43 (м, 2H), 2,26-2,11 (м, 2H), 2,08-1,96 (м, 2H), 1,94-1,83 (м, 1H), 1,72-1,52 (м, 2H), 1,41-1,29 (м, 1H).

R_f : 0,2 (дихлорметан/метанол 95/5)

Опис 6

(9aS)-Октагідро-1H-піроло[1,2-d][1,4]діазепін (D6)



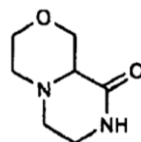
Розчин комплексу боран-тетрагідрофуран (1 М, 17,8 мл) додавали до розчину (9aS)-гексагідро-1H-піроло[1,2-d][1,4]діазепін-2(3H)-ону (D5; 160 мг, 1,04 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) при 0°C і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Повільно додавали 6Н водний розчин HCl (20 мл) при 0°C і розчин нагрівали при 60°C протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та продукт виділяли шляхом елюювання 1М метанольним розчином аміаку з SCX картриджа (коричнювате масло, 120 мг, вихід 83%).

МС (ES/+): $m/z=141$ $[M+H]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6): δ млн $^{-1}$ 7,55 (ушир.с, 1H), 3,65-3,09 (м, 3H), 3,08-2,82 (м, 2H), 2,55-2,39 (м, 2H), 2,38-2,27 (м, 1H), 2,27-2,09 (м, 1H), 2,08-1,79 (м, 2H), 1,78-1,48 (м, 2H), 1,47-1,27 (м, 2H).

Опис 7

Гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-9(6H)-он (D7)



До перемішуваної суспензії N-Вос морфолін-2-карбонової кислоти (991 мг, 4,29 ммоль) в 10 мл діетилового ефіру додавали розчин триметилсилілдіазометану (4 мл, 2М у гексані, 8 ммоль). Після додавання метанолу вихідна речовина переходила в розчин і спостерігалось інтенсивне виділення азоту. Через 1 годину 30 хвилин ТШХ-аналіз показав повне зникнення вихідної речовини. Розчинник видаляли при зниженому тиску, залишаючи неочищений продукт у вигляді масла (1,3 г), що містить як очікуваний метиловий ефір, так і триметилсилілметиловий ефір (МС (ES/+): $m/z=268$ $[M+Na]^+$, 146 $[M-Boc]^+$, 340 $[M+TMS+Na]^+$, 218 $[M+TMS-Boc]^+$). Неочищений продукт розчиняли в метиленхлориді (10 мл) і обробляли трифтороцтовою кислотою (2,5 мл) протягом 1 години 30 хвилин. Вільні амінові сполуки одержували, збираючи нінгідрин-позитивні фракції, які елюювали 1М метанольним розчином аміаку з SCX колонки. Після видалення розчинника неочищений продукт (блідо-жовте масло, 670 мг, МС (ES/+): $m/z=146$ $[M+H]^+$, 218 $[M+TMS+H]^+$) піддавали взаємодії з N-вос-2-аміноацетальдегідом (756 мг, 4,75 ммоль) у безводному 1,2-дихлоретані (13 мл) в присутності

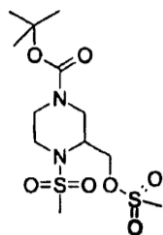
триацетоксиборгідриду натрію (1,8 г, 8,44 ммоль) протягом 16 годин в атмосфері азоту. Реакційну суміш розбавляли метанолом і завантажували на SCX колонку. Фракції, які елюювали 1М метанольним розчином аміаку, концентрували. Залишкове неочищене масло (880 мг, МС (ES/+): $m/z=289$ $[M+H]^+$, 361 $[M+TMS+H]^+$) розчиняли в безводному метиленхлориді (12 мл) і обробляли 4 мл TFA протягом 30 хвилин при 0°C і при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш завантажували як таку на SCX колонку і неосновні сполуки вимивали метанолом. Нінгідрин-позитивні фракції, які елюювали 1М метанольним розчином аміаку, концентрували. Залишок знову розчиняли в метанолі (20 мл) і перемішували при 40°C протягом 30 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $CH_2Cl_2/MeOH$ 95/5, $R_f=0,25$) і виділяли у вигляді білої твердої речовини: одержували 395 мг (2,53 ммоль).

МС (ES/+): 157 $[M+H]^+$, 179 $[M+Na]^+$.

ЯМР ($CDCl_3$): δ мн⁻¹ 5,77 (ушир.с, 1H), 4,32 (дд, 1H), 3,87 (ушир.д, 1H), 3,70 (т, 1H), 3,63 (тд, 1H), 3,53 (т, 1H), 3,30-3,22 (м, 2H), 2,98-2,86 (м, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,63 (тд, 1H), 2,49 (тд, 1H).

Опис 8

1,1-Диметилетил-4-(метилсульфоніл)-3-[[метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперазинкарбоксилат (D8)



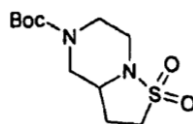
До розчину 4,65 г 1,1-диметилетил-3-(гідроксиметил)-1-піперазинкарбоксилату в 30 мл безводного дихлорметану в атмосфері N_2 при 0°C додавали 4,75 мл TEA з наступним повільним додаванням 3,7 мл метансульфонілхлориду. Після 12 годин інтенсивного перемішування при кімнатній температурі реакційну суміш розводили в дихлорметані/ H_2O , фази розділяли та водну фазу знов екстрагували дихлорметаном. Зібрані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної речовини, яку очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи дихлорметаном/ $MeOH$ від 100/0 до 90/10 з одержанням 4 г чистої зазначеної в заголовку речовини у вигляді безбарвної піни.

R_f (DCM/ $MeOH$ 9/1)=0,8

¹H ЯМР ($CDCl_3$): δ : 1,48 (с, 9H), 2,96 (ушир.с, 1H), 2,98 (с, 3H), 3,08 (с, 3H), 3,11 (ушир.с, 1H), 3,2 (тд, 1H), 3,71 (д, 1H), 4,02 (ушир.с, 1H), 4,12 (ушир.д, 1H), 4,23 (ушир.м, 1H), 4,3 (ушир.м, 1H), 4,4 (ушир.м, 1H).

Опис 9

1,1-Диметилетилгексагідро-5H-ізотіазоло[2,3-а]піразин-5-карбоксилат-1,1-діоксид (D9)



До розчину 4 г 1,1-диметилетил-4-(метилсульфоніл)-3-[[метилсульфоніл)окси]метил]-1-піперазинкарбоксилату (D8) в 50 мл безводного ТГФ, в атмосфері N_2 при -78°C додавали по краплях 11,8 мл 1М втор- $Bu-Li$ у ТГФ. Через 30 хвилин суміші давали повільно досягти кімнатної температури. Через 2,5 години реакційну суміш гасили за допомогою 20 мл води, розводили в 100 мл етилацетату та фази розділяли. Водну фазу знов екстрагували етилацетатом (2×50 мл). Зібрані органічні шари сушили над Na_2SO_4 і концентрували у вакуумі з одержанням неочищеної речовини, яку очищали хроматографією на діоксиді кремнію, елюючи циклогексаном/ $EtOAc$ від 7/3 до 6/4 з одержанням, після випарювання розчинника, 2,438 г чистої зазначеної в заголовку речовини у вигляді білої твердої речовини.

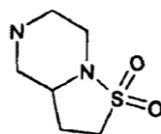
R_f (Cy/ EA 1/1)=0,45

МС (ES/+): 177 (M-Boc), 221 (M-iBu), 299 (M+ Na^+).

¹H-ЯМР ($CDCl_3$): δ : 1,49 (с, 9H), 2,02 (м, 1H), 2,42 (м, 1H), 2,67 (ушир.с, 1H), 2,81 (тд, 1H), 2,95 (ушир.с, 1H), 3,15 (м, 1H), 3,18 (м, 1H), 3,27 (тд, 1H), 3,41 (д, 1H), 4,17 (ушир., 1H), 4,32 (ушир., 1H).

Опис 10

Гексагідро-2H-ізотіазоло[2,3-а]піразин-1,1-діоксид (D10)



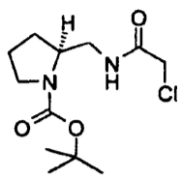
До розчину 1,5 г 1,1-діоксиду 1,1-диметилетилгексагідро-5H-ізотіазоло[2,3-а]піразин-5-карбоксилату (D9) в 20 мл безводного дихлорметану в атмосфері N_2 при 0°C додавали по краплях 5 мл TFA і залишали для взаємодії при 0°C протягом 1 години. Потім реакційну суміш упарювали у вакуумі та неочищену тверду речовину очищали за допомогою 50 г SCX картриджа, із завантаженням DCM/ $MeOH$, промиваючи DCM/ $MeOH$, потім тільки $MeOH$; продукт виділяли, елюючи сумішшю 1М NH_3 в $MeOH$. Після випарювання розчинника одержували 0,95 г чистої зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

МС (ES/+): 177 $[M+H]^+$

¹H-ЯМР ($CDCl_3$): δ : 1,97 (м, 1H), 2,36 (м, 1H), 2,59 (дд, 1H), 2,80 (дд, 2H), 3,1 (м, 3H), 3,19 (м, 2H), 3,41 (м, 1H).

Опис 11

1,1-Диметилетил-(2S)-2-[[хлорацетил)аміно]метил]-1-піролідинкарбоксилат (D11)



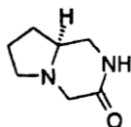
DIPEA (1,34 мл, 7,5 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил-(2S)-2-(амінометил)-1-піролідінкарбоксилату (1 г, 5 ммоль) в 50 мл DCM; потім повільно додавали хлорацетилхлорид (0,418 мл, 5,25 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години, а потім піддавали обробці. Додавали DCM та органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду амонію. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат 8/2, з одержанням 1,24 г зазначеної в заголовку речовини.

МС (ES/+): 299-301 [M+Na]⁺

ЯМР (CDCl₃): δ мн⁻¹ 8,43-8,28 (ушир.с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,31-3,14 (м, 3H), 3,15-3,04 (м, 1H), 1,89-1,60 (м, 4H), 1,40 (с, H).

Опис 12

(8aS)-Гексагідропіроло[1,2-а]піразин-3(4H)-он (D12)



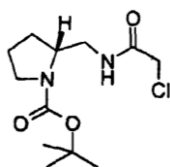
1,1-Диметилетил-(2S)-2-{{(хлорацетил)аміно}метил}-1-піролідінкарбоксилат (D11; 1,24, 4,5 ммоль) розчиняли в 20 мл DCM та обробляли TFA (5 мл) при кімнатній температурі. Через 1 годину спостерігали повне перетворення на бажану речовину та реакційну суміш завантажували на SCX картридж. Продукт, одержаний після елювання 2М NH₃ в MeOH, потім розчиняли в ацетонітрилі (30 мл) і обробляли карбонатом натрію (1,43 г, 10,34 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 6 годин; неочищений видобутий продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/MeOH 95/5, з одержанням 310 мг.

МС (ES/+): 141 [M+H]⁺

ЯМР (CDCl₃): δ мн⁻¹ 7,80-7,59 (ушир.с, 1H), 3,38 (д, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,99 (дт, 1H), 2,89 (т, 1H), 2,69 (д, 1H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,41-1,29 (м, 1H).

Опис 13

1,1-Диметилетил-(2R)-2-{{(хлорацетил)аміно}метил}-1-піролідінкарбоксилат (D13)



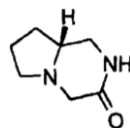
DIPEA (1,34 мл, 7,5 ммоль) додавали до розчину 1,1-диметилетил-(2R)-2-(амінометил)-1-піролідінкарбоксилату (1 г, 5 ммоль) в 50 мл DCM; потім повільно додавали хлорацетилхлорид (0,418 мл, 5,25 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години, а потім піддавали обробці. Додавали DCM та органічну фазу промивали насиченим розчином хлориду амонію. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю циклогексан/етилацетат 8/2, з одержанням 1,28 г зазначеної в заголовку речовини.

МС (ES/+): 299-301 [M+Na]⁺

ЯМР (CDCl₃): δ мн⁻¹ 8,43-8,28 (ушир.с, 1H), 4,03 (с, 2H), 3,76-3,65 (м, 1H), 3,31-3,14 (м, 3H), 3,15-3,04 (м, 1H), 1,89-1,60 (м, 4H), 1,40 (с, H).

Опис 14

(8aR)-Гексагідропіроло[1,2-а]піразин-3(4H)-он (D14)



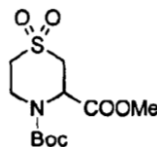
1,1-Диметилетил-(2R)-2-{{(хлорацетил)аміно}метил}-1-піролідінкарбоксилат (D13; 1,24 г, 4,5 ммоль) розчиняли в 20 мл DCM та обробляли TFA (5 мл) при кімнатній температурі. Через 1 годину спостерігали повне перетворення на бажану речовину та реакційну суміш завантажували на SCX картридж. Продукт, одержаний після елювання 2М NH₃ в MeOH, потім розчиняли в ацетонітрилі (30 мл) і обробляли карбонатом натрію (1,43 г, 10,34 ммоль). Реакційну суміш нагрівали при 60°C протягом 6 годин; неочищений видобутий продукт очищали флеш-хроматографією, елюючи сумішшю дихлорметан/MeOH 95/5, з одержанням 250 мг бажаної сполуки.

МС (ES/+): 141 [M+H]⁺

ЯМР (CDCl₃): δ мн⁻¹ 7,80-7,59 (ушир.с, 1H), 3,38 (д, 1H), 3,28-3,17 (м, 1H), 2,99 (дт, 1H), 2,89 (т, 1H), 2,69 (д, 1H), 2,30-2,17 (м, 1H), 2,06-1,96 (м, 1H), 1,92-1,80 (м, 1H), 1,81-1,71 (м, 2H), 1,41-1,29 (м, 1H).

Опис 15

4-(1,1-Диметилетил)-3-метил-3,4-тіоморфоліндикарбоксилат-1,1-діоксид (D15)



Одержання здійснювали у дві партії. У першій, до перемішаного розчину 4-(1,1-диметилетил)-3-метил-3,4-тіоморфоліндикарбоксилату (WO 2001/040185) (936 мг, 3,59 ммоль) в 3 мл дихлорметану додавали 55% 3-хлорпербензойну кислоту (2,353 г, 7,50 ммоль) при 0°C при перемішуванні в атмосфері азоту. Реакційній суміші давали досягти кімнатної температури протягом 1 години. Додавали додаткову аліквоту 55% 3-хлорпербензойної

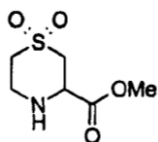
кислоти (500 мг, 1,59 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 15 хвилин. Реакційний розчин промивали насиченим водним розчином бікарбонату натрію та тиосульфатом натрію. Органічну фазу сушили над Na_2SO_4 і розчинник видаляли, залишаючи неочищений продукт, 1,01 г. У другій партії, використовували таку саме процедуру для перетворення 714 мг (3,59 ммоль) 4-(1,1-диметилетил)-3-метил-3,4-тіоморфоліндикарбоксилату з використанням 2,134 г 55% 3-хлорпербензойної кислоти (6,80 ммоль) в 5 мл дихлорметану з одержанням 1,23 г неочищеного продукту. Об'єднані неочищені реакційні продукти очищали хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан/етилацетат 70/30) з одержанням 1,73 г цільової сполуки.

МС (ES/+): 316 [M+Na]⁺, 194 [M-Boc+1]⁺.

ЯМР (DMCO- d_6): δ мн⁻¹ 5,55-5,17 (мс, 1H), 4,41-4,21 (дт, 1H), 3,73-3,63 (м, 3H), 3,62-3,35 (м, 3H), 3,28-3,10 (тд, 1H), 3,10-2,96 (дд, 1H), 1,56-1,24 (м, 9H).

Опис 16

Метил-3-тіоморфолінкарбоксилат-1,1-діоксид (D16)



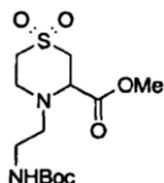
До розчину 1,1-діоксид-4-(1,1-диметилетил)-3-метил-3,4-тіоморфоліндикарбоксилату (D15; 1,73 г, 5,9 ммоль) в 17 мл безводного метиленхлориду додавали по краплях при перемішуванні трифтороцтову кислоту (4,2 мл) при 0°C в атмосфері азоту. Розчин перемішували протягом 3 годин, даючи йому при цьому досягти кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок завантажували на SCX картридж, промивали метанолом та елюювали за допомогою 0,5M метанольного розчину аміаку. Основні фракції збирали та розчинник видаляли, залишаючи 1,08 г цільового продукту.

МС (ES/+): 194 [M+Na]⁺.

ЯМР (DMCO- d_6): δ мн⁻¹ 4,14-3,92 (ушир.с, 1H), 3,84-3,70 (дд, 1H), 3,65-3,59 (с, 3H), 3,34-3,15 (м, 2H), 3,11-2,99 (м, 1H), 3,11-2,78 (м, 2H), 3,05-2,80 (м, 1H).

Опис 17

Метил-4-[2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)етил]-3-тіоморфолінкарбоксилат-1,1-діоксид (D17)



До перемішаного розчину 1,1-діоксиду метил-3-тіоморфолінкарбоксилату (D16; 1,08 г, 5,6 ммоль) в 14 мл безводного 1,2-дихлоретану дода-

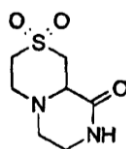
вали N-бос-2-аміноацетальдегід (1,1 г, 6,7 ммоль) і оцтову кислоту (0,316 мл, 5,6 ммоль). Через 30 хвилин додавали триацетоксиборгідрид натрію (1,78 г, 8,4 ммоль) і розчин перемішували при кімнатній температурі. Додавали додаткові аліквоти N-бос-2-аміноацетальдегіду та триацетоксиборгідриду натрію (1,0 г, 4,7 ммоль) і реакцію продовжували протягом ночі. Розчинник видаляли при зниженому тиску і залишок очищали на SCX колонці з наступною хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:етилацетат 70:30 до 1:1) і знову SCX, з одержанням 295 мг цільової сполуки.

МС (ES/+): 337 [M+1]⁺.

ЯМР (DMCO- d_6): δ мн⁻¹ 6,77-6,55 (м, 1H), 4,17-4,08 (м, 1H), 3,69-3,57 (с, 3H), 3,48-3,31 (м, 3H), 3,17-2,89 (м, 5H), 2,80-2,71 (м, 1H), 2,70-2,61 (м, 1H), 1,44-1,29 (с, 9H).

Опис 18

Гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-9(6H)-он-2,2-діоксид (D18)



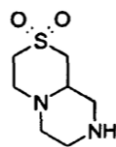
До розчину 1,1-діоксиду метил-4-[2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)етил]-3-тіоморфолінкарбоксилату (D17; 295 мг, 0,88 ммоль) в 3 мл безводного дихлорметану додавали 1 мл трифтороцтової кислоти та одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі в атмосфері азоту протягом 1 години 30 хвилин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок завантажували на SCX колонку, промивали метанолом та елюювали розчином аміаку в метанолі. Продукт потім очищали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, циклогексан→етилацетат, потім дихлорметан→дихлорметан:метанол 70:30) з одержанням 165 мг цільової сполуки.

МС (ES/+): 205 [M+1]⁺.

ЯМР (DMCO- d_6): δ мн⁻¹ 8,14-8,08 (ушир.с, 1H), 3,36-3,27 (м, 2H), 3,26-3,19 (м, 2H), 3,19-3,15 (м, 1H), 3,13-3,04 (м, 3H), 2,99-2,92 (дд, 1H), 2,68-2,61 (м, 1H), 2,59-2,52 (дт, 1H).

Опис 19

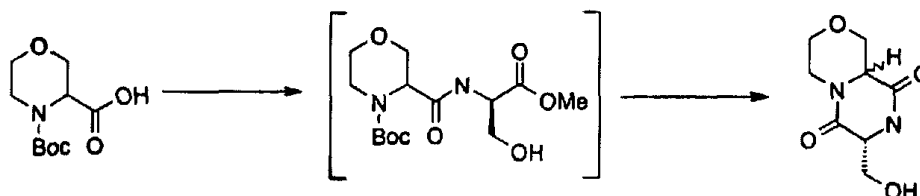
Октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-2,2-діоксид (D19)



До суспензії 2,2-діоксиду гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-9(6H)-ону (D18; 165 мг, 0,81 ммоль) в 1 мл безводного ТГФ додавали послідовно аліквоти 1M розчину комплексу боран-ТГФ у ТГФ (усього 20,4 мл, 20,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі та при 50°C до зникнення вихідної речовини. До розчину

додавали хлористоводневу кислоту (5М, 2 мл) і перемішування продовжували при 50°C протягом 12 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок завантажували на SCX картридж, промивали метанолом та елюювали за допомогою 0,5М метанольного розчину аміаку. Основні фракції збирали та розчинник видаляли, залишаючи 172 мг цільового продукту, частково забрудненого вихідною речовиною.

МС(ES/+):191[M+1]⁺.



N-Вос-морфолін-2-карбонову кислоту (Astatech, 1,34 г, 5,80 ммоль) суспендували в 15 мл безводного дихлорметану та обробляли тетрафторборатом О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуранію (TBTU) (2,4 г, 7,47 ммоль) і діізопропілетиламіном (2 мл, 11,47 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 40 хвилин. Одержували розчин гідрохлориду D-серинметилового ефіру (1,8 г, 11,57 ммоль) і діізопропілетиламіну (2 мл, 11,47 ммоль) у дихлорметані (15 мл) і додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. UPLC-MS аналіз показав перетворення на продукт. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (40 мл) і екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ (2×40 мл), сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення. Продукт розчиняли в 20 мл дихлорметану та обробляли 10 мл TFA. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі та аналізували за допомогою UPLC-MS через 4 години, при цьому аналіз показав зникнення піка вихідної речовини, замість якого з'явився новий, характерний для сполук з видаленими захисними групами (m/z=233, M+1). Реакційну суміш завантажували як таку на SCX картридж, промивали за допомогою MeOH (4 об'єми колонки) і елюювали за допомогою 0,5М метанольного розчину аміаку. Основні, нінгідрин-позитивні фракції, збирали та розчинник видаляли. Залишок розчиняли в 10 мл MeOH і перемішували при 50°C в атмосфері N₂ протягом ночі (16 годин). Реакційну суміш охолоджували і відбувалося утворення осаду, який збирали фільтруванням з одержанням 370 мг зазначеної в заголовку сполуки. Прямка МС: m/z=223 (M+Na).

¹H-ЯМР: узгоджується зі структурою. Приблизно 60:40 співвідношення діастереоізомерів: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,17-8,26 (с, 0,4H), 8,09-8,17 (с, 0,6H), 5,17-5,25 (м, 0,4H), 5,09-5,17 (м, 0,6H), 3,95-4,29 (м, 3H), 3,60-3,91 (м, 3H), 3,33-3,55 (м, 2H), 2,61-2,90 (м, 0,6H), 1,03-1,15 (т, 0,4H).

Опис 21

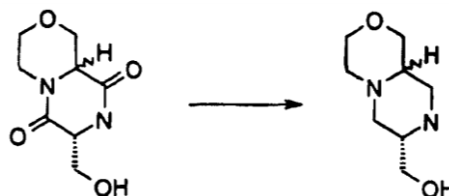
ЯМР (CD₃OD): δ (млн⁻¹): 3,50-2,70 (м, 13H), 2,42-2,33 (дт, 1H).

Опис 20

(7R,9aR)-7-

(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-6,9-діон та (7R,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-6,9-діон (D20)

(7S,9aR)-Октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-ілметанол та (7S,9aS)-октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-ілметанол (D21)



(7R,9aR)-7-

(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-6,9-діон та (7R,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-6,9-діон (D20) (365 мг, 1,82 ммоль) обробляли за допомогою 20 мл 1М ВН₃-ТГФ розчину при кімнатній температурі. Суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 годин та аналізували за допомогою прямої МС, що показала повне перетворення на продукт. Продукт охолоджували до 0°C і повільно додавали 2 мл MeOH з наступним додаванням 1 мл концентрованої HCl (до р<1). Розчин нагрівали до 70°C, перемішували протягом 2 годин та аналізували за допомогою прямої МС. Розчин доводили до кімнатної температури, розчинник видаляли та залишок розводили в MeOH (додавали кілька краплин води), завантажували на SCX картридж, промивали за допомогою MeOH (5 об'ємів колонки) і елюювали за допомогою 2М метанольного розчину аміаку. Нінгідрин-позитивні фракції збирали та розчинник видаляли, залишаючи зазначений у заголовку продукт у вигляді прозорого масла. 320 мг. Прямка МС: m/z=173 (M+1).

¹H-ЯМР узгоджується зі структурою, позначає суміш діастереомерів у співвідношенні приблизно 60:40: ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 4,50-4,59 (м, 0,4H), 4,38-4,48 (м, 0,6H), 2,96-3,74 (м, 6H), 2,57-2,78 (м, 2H), 2,34-2,41 (м, 2H), 1,86-2,28 (м, 4H), 1,69 (т, 1H).

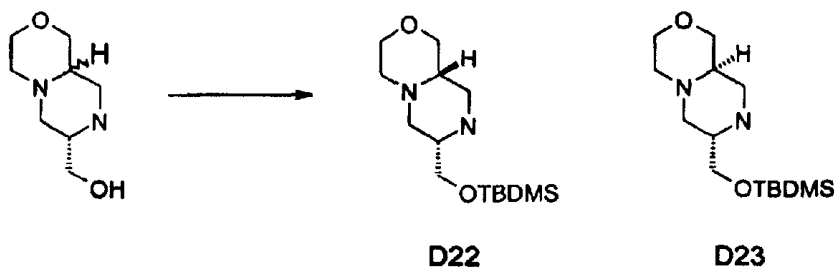
Опис 22 та опис 23

(7S,9aS)-7-((1,1-

диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[

2,1-с[1,4]-оксазин (D22) і (7S,9aR)-7-(((1,1-Диметиле-

тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразин[Г 2,1-с[1,4]-оксазин (D23)



(7S,9aR)-Октагідропіразино[2,1-с[1,4]оксазин-7-ілметанол та (7S,9aR)-октагідропіразино[2,1-с[1,4]оксазин-7-ілметанол (D21) (315 мг, 1,83 ммоль) розчиняли в 10 мл безводного дихлорметану та обробляли за допомогою Et₃N (600 мкл, 4,30 ммоль) і TDBMSCl (590 мг, 3,91 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі (17 годин). Продукт розбавляли дихлорметаном (30 мл) і екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ (2×20 мл). ТШХ аналіз (EtOAc:MeOH 95:5) показав 2 основних продукти. Органічні шари сушили та розчинник видаляли, залишаючи масло, яке очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, EtOAc→EtOAc:MeOH 90:10). Виділяли два продукти:

(7S,9aS)-7-(((1,1-Диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-октагідропіразино[2,1-с[1,4]оксазин (D22), 253 мг.

Пряма МС: m/z=287 (M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 3,72-3,79 (м, 1H), 3,62-3,71 (м, 2H), 3,37-3,56 (м, 2H), 2,99 (т, 1H), 2,65-2,78 (м, 1H), 2,55-2,64 (м, 1H), 2,25-2,44 (м, 3H), 2,02-2,16 (м, 2H), 1,90-2,02 (м, 1H), 0,75-0,90 (с, 9H), -0,05-0,05 (с, 6H).

Ідентифікований як цис-ізомер на основі ROESY перекривних піків.

(7S,9aR)-7-(((1,1-Диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с[1,4]оксазин (D23), 202 мг.

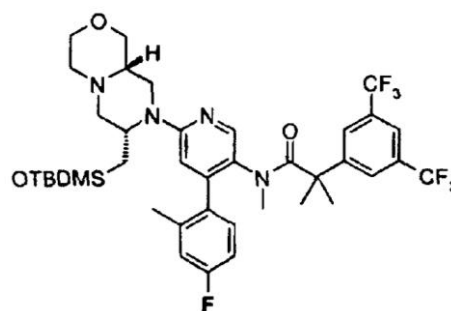
Пряма МС: m/z=287 (M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 3,68 (д, 1H), 3,56 (д, 1H), 3,47 (т, 1H), 3,36-3,43 (м, 2H), 3,02 (т, 1H), 2,68-2,76 (м, 1H), 2,62-2,68 (м, 2H), 2,50-2,56 (м, 1H), 2,22 (т, 1H), 2,11-2,18 (м, 1H), 1,90-1,97 (м, 1H), 1,70 (т, 1H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 6H).

Ідентифікований як транс-ізомер на основі ROESY перекривних піків.

Опис 24

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-((7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-метил)гексагідропіразино[2,1-с[1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D24)



Спосіб а):
(7S,9aS)-7-(((1,1-

Диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с[1,4]-оксазин (D22) (250 мг, 0,872 ммоль) розчиняли в 3,8 мл толуолу. До цього розчину додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (460 мг, 0,863 ммоль) з наступним додаванням біс-трет-бутилфосфінпаладію (110 мг, 0,215 ммоль), хлориду гексадецилтриметиламонію (45 мкл 25% водного розчину) і розчину гідроксиду натрію (85 мкл 50% водного розчину, 0,85 ммоль). Розчин дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C. Через 4 години UPLC/MS аналіз показав перетворення на зазначену в заголовку сполуку та відсутність будь-яких слідів вихідного хлорпіридину. Реакційну суміш доводили до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (10 мл). Органічні шари сушили та розчинник випарювали. Продукт виділяли флеш-хроматографією (циклогексан → циклогексан:EtOAc 85:15) у вигляді білої твердої речовини: 390 мг (0,498 ммоль, 57%), яку використовували на наступній стадії без додаткової ідентифікації.

Спосіб b):

До перемішуваного розчину сполуки (7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-метил)октагідропіразино[2,1-с[1,4]оксазину (D107, 5 г, 17,45 ммоль) в 150 мл безводного толуолу при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали розчин 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (7,75 г, 14,54 ммоль) в 50 мл безводного толуолу з наступним додаванням трет-бутоксиду натрію (2,1 г, 21,81 ммоль) і біс(три-

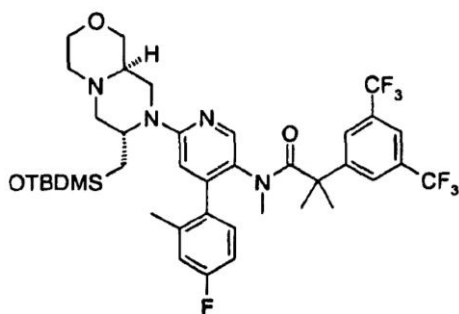
трет-бутилфосфін)паладію (1,49 г, 2,908 ммоль). Одержану суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури та фільтрували через Sterimat. Фільтрат потім розбавляли етилацетатом (200 мл) і гідрокарбонатом натрію (насичений розчин, 200 мл). Фази розділяли і водний шар екстрагували етилацетатом (2×150 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 10→20% EtOAc /Циклогексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої піни (10,1 г).

UPLC/MS: пік при $R_t=1,26$ хвилин, $m/z=783,35$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ВЕРХ (висхідна): $R_t=6,98$ хвилин (% площі=98,22).

Опис 25

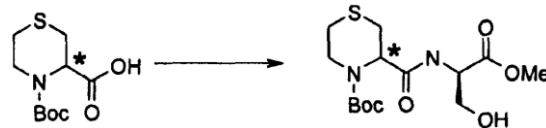
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-((7S,9aR)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-метил]гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D25)



(7S,9aR)-7-(((1,1-Диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]октагідропіразино[2,1-c][1,4]-оксазин (D23) (140 мг, 0,489 ммоль) розчиняли в 2 мл толуолу. До цього розчину додавали 2-хлорпіридин (236 мг, 0,444 ммоль) з наступним додаванням біс-три-трет-бутилфосфінпаладію (60 мг, 0,117 ммоль), хлориду гексадецилтриметиламонію (25 мкл 25% водного розчину) і розчину гідроксиду натрію (45 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C. UPLC/MS аналіз через 4 години показав тільки часткове перетворення на зазначену в заголовку сполуку. Снову додавали каталізатор (20 мг, 0,039 ммоль) і реакційну суміш залишали при зазначеній температурі ще протягом 2 годин, але не спостерігали ніякої зміни в перетворенні на продукт. Розчин розбавляли за допомогою EtOAc (20 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (10 мл). Продукт виділяли флеш-хроматографією (циклогексан: EtOAc 94:6→50:50) у вигляді блідо-жовтого масла: 87 мг (0,111 ммоль, 23%), яке використовували на наступній стадії без додаткової ідентифікації.

Описання 26

1,1-Диметилетил-(3R або S)-(((1R)-1-(гідроксиметил)-2-(метилокси)-2-оксоетил)аміно)-карбоніл)-4-тіоморфолінкарбоксилат (непереважна назва) (D26)-діастереоізомер 1



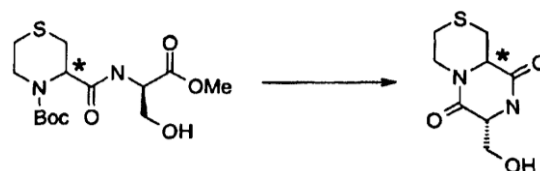
До розчину N-Бос тіоморфолінкарбонової кислоти (0,488 г, 1,97 ммоль) і тетрафторборату О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) (0,697 г, 2,17 ммоль) в 5 мл безводного дихлорметану додавали DIPEA (0,7 мл, 3,95 ммоль) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. До суспензії гідрохлориду метилового ефіру D-серину (0,47 г, 3,95 ммоль) в 5 мл безводного дихлорметану додавали DIPEA (0,7 мл, 3,95 ммоль) і одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин. Потім розчин, що містить серинову вільну основу, додавали до реакційної суміші та продукт залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі.

До реакційної суміші додавали воду та дві фази розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном (3×) і об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4) і упарювали досуха. Одержану неочищену речовину (1,66 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

UPLC-MS: $m/z=349$ ($\text{M}+1$) при $t=0,59$ хвилин.

Опис 27

(7R,9aR) або 9aS)-7-(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діон (D27)-діастереоізомер 1 сполуки (D32)



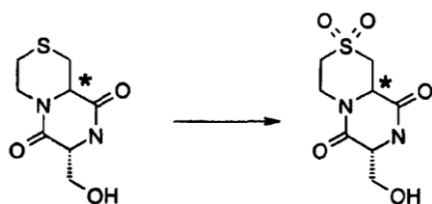
До розчину неочищеного 1,1-диметилетил-(3R або S)-(((1R)-1-(гідроксиметил)-2-(метилокси)-2-оксоетил)аміно)карбоніл)-4-тіоморфолінкарбоксилату (D26) в 20 мл дихлорметану додавали 10 мл TFA. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок розводили в MeOH і завантажували на SCX картридж. Фракції, які елювали розчином аміаку в метанолі, збирали, об'єм зменшували та розчин перемішували при 50°C протягом 45 хвилин. Потім продукт піддавали мікрохвильового опроміненню три рази [задані параметри: $T=80^\circ\text{C}$, $t=10$ хвилин (1×); $T=120^\circ\text{C}$, $t=5$ хвилин (2×)]. Розчинник видаляли та через 2 дні в неочищеному продукті було виявлене утворення білої твердої речовини. Цю речовину осаджували за допомогою DME і збирали фільтруванням, промиваючи за допомогою Et_2O , з одержанням 1-ї партії зазначеної в заголовку сполуки (120 мг, вихід=28% від 2

стадій). Відфільтрований розчин упарювали досуха та одержаний неочищений продукт, розчинений в DME, піддавали мікрохвильовому опроміненню два рази (задані параметри: $T=130^{\circ}\text{C}$, $t=30$ хвилин). Після фільтрування 2-у партію зазначеної в заголовку сполуки виділяли у вигляді коричневої твердої речовини (94 мг, вихід=22% від 2 стадій). Відфільтрований розчин обробляли у такий саме спосіб, як зазначено вище, і після чотирьох циклів мікрохвильового опромінення [задані параметри: $T=130^{\circ}\text{C}$, $t=30$ хвилин ($3\times$) і $t=90$ хвилин ($1\times$)] 3-ю партію зазначеної в заголовку сполуки виділяли у вигляді коричневої твердої речовини (50 мг, вихід=12% від 2 стадій). Оскільки чистота цих трьох партій була практично однаковою, відповідно до аналізу ЯМР, їх усі використовували на наступній стадії.

UPLC/MS: $m/z=217$ ($M+1$) при $t=0,36$ хвилин.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,03-8,27 (м, 1H), 5,04 (т, 1H), 4,73 (тд, 1H), 3,98 (дд, 1H), 3,86-3,90 (м, 1H), 3,72-3,79 (м, 1H), 3,47-3,57 (м, 1H), 2,90 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,45-2,64 (м, 2H).

Опис 28
(7R,9aR) або 9aS)-7-(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діону-2,2-діоксид (D28)-діастереоізомер 1 сполуки (D33)

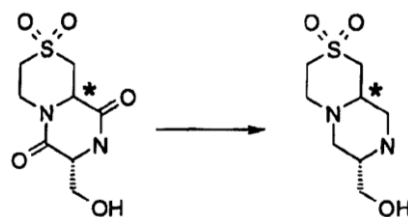


До суспензії вихідного (7R,9aR або 9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діону (D27) (264 мг, 1,22 ммоль) у дихлорметані (5 мл) додавали 77% *m*-CPBA (684 мг, 3,05 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинник видаляли та неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:2\text{M NH}_3$ в MeOH 95:5→8:2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (200 мг, вихід=66%).

ВЕРХ/MS: $m/z=249$ ($M+1$) при $t=0,21$ хвилин.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,34-8,47 (м, 1H), 5,11 (т, 1H), 4,80 (дт, 1H), 4,25 (дд, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,72-3,84 (м, 1H), 3,62 (т, 1H), 3,49-3,59 (м, 1H), 3,23-3,37 (м, 2H), 3,13 (т, 1H), 3,01 (т, 1H).

Опис 29
[(7S,9aR) або 9aS)-2,2-Діоксидооктагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-7-іл]метанол (D29)-діастереоізомер 1 сполуки (D34)



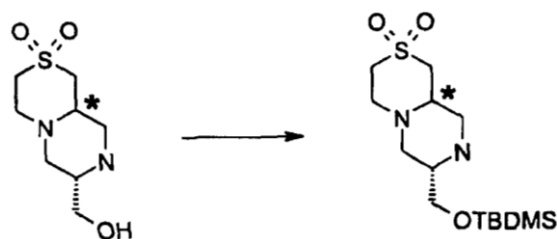
До розчину вихідного (7R,9aR або 9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діону 2,2-діоксиду (D28) (200 мг, 0,806 ммоль) додавали 8,06 мл розчину 1M $\text{BH}_3\text{-TGF}$ при кімнатній температурі. Суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі та аналізували за допомогою UPLC/MS.

До реакційної суміші додавали 6N розчин HCl (приблизно 8 мл), охолоджували до 0°C та одержаний розчин кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Неочищений продукт очищали за допомогою SCX картриджа з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (182 мг, кількісний вихід).

ВЕРХ/MS: $m/z=221$ ($M+1$) при $t=0,17$ хвилин.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 4,56 (т, 1H), 3,18-3,26 (м, 2H), 2,94-3,15 (м, 4H), 2,72-2,80 (м, 3H), 2,56-2,64 (м, 1H), 2,44-2,53 (м, 1H), 2,22-2,36 (м, 2H), 1,74 (т, 1H).

Опис 30
(7S,9aR) або 9aS)-7-(((1,1-Диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин 2,2-діоксид (D30)-діастереоізомер 1



До суспензії [(7S,9aR або 9aS)-2,2-діоксидооктагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-7-іл]метанолу (D29) (182 мг, 0,818 ммоль) в 8 мл безводного дихлорметану додавали Et_3N (340 мкл, 2,45 ммоль) і TDBMSCl (246 мг, 1,64 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 15 годин при кімнатній температурі і потім гомогенний розчин залишали вистояватися протягом 2 днів. Додавали насичений розчин NaHCO_3 і дві фази розділяли. Водний шар екстрагували дихлорметаном ($3\times$) і об'єднані органічні фази сушили за допомогою Na_2SO_4 та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:0→99:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (150 мг, вихід=55%).

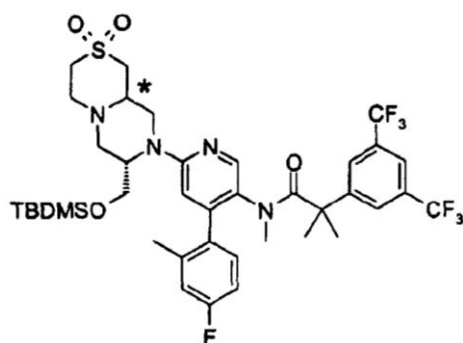
UPLC/MS: $m/z=335$ ($M+1$) при $t=0,54$ хв.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 3,39-3,48 (м, 1H), 3,31-3,40 (м, 1H), 3,13 (т, 1H), 2,91-3,09 (м, 3H), 2,70-2,85 (м, 3H), 2,56-2,65 (м, 1H), 2,42-2,51

(м, 1H), 2,27-2,36 (м, 1H), 2,19-2,30 (м, 1H), 1,91-2,06 (м, 1H), 1,74 (т, 1H), 0,80 (с, 9H), -0,02 (с, 6H).

Опис 31

2-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)диметил)силіл)окси]метил]-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D31)-діастереоізомер 1



До розчину (7S,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)диметил)силіл)окси]метил]-октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-2,2-діоксиду (D30) (147 мг, 0,44 ммоль) і 2-[3,5-біс(трифторметил)-феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (180 мг, 0,338 ммоль) в 3 мл безводного толуолу додавали біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (34,5 мг, 0,068 ммоль), хло-

рид гексадецилтриметиламонію (21,6 мкл 25% водного розчину) і розчин гідроксиду натрію (40 мкл 50% водного розчину). Реакційну суміш дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання і потім перемішували при 90°C протягом 12 годин. У процесі реакції додавали додаткові кількості паладієвого каталізатора (17+17 мг). До реакційної суміші додавали EtOAc та NaHCO₃ і дві фази розділяли. Водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×) і об'єднані органічні фази сушили (Na₂SO₄) та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан: EtOAc 9:1→75:25) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (172 мг, вихід=47%).

МС: m/z=831 (M+1) і 416 (^M/₂+1).

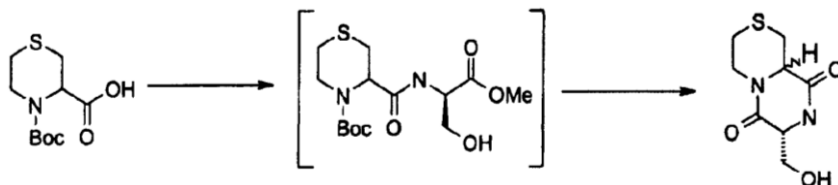
ВЕРХ/МС: m/z=831 (M+1) і 416 (^M/₂+1) при t=1,22 хв.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60-7,82 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,98-7,14 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,36-4,54 (м, 1H), 3,91-4,12 (м, 1H), 3,80-3,94 (м, 1H), 3,58-3,73 (м, 1H), 3,08-3,47 (м, 5H), 2,87-3,00 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,42-2,67 (м, 3H), 2,19 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,34 (с, 3H), 0,78 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Опис 32

(7R,9aR)-7-

(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діон та (7R,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діон (D32)



До розчину N-Вос-тіоморфолінкарбонової кислоти (0,803 г, 2,96 ммоль) в 16 мл безводного дихлорметану додавали тетрафторборат О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) (1,03 г, 3,22 ммоль) і розчин перемішували протягом 45 хвилин. Одержували розчин гідрохлориду метилового ефіру D-серину (0,911 г, 5,85 ммоль) і основи Huenig (1,02 мл, 5,85 ммоль) у дихлорметані та додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. UPLC-MS аналіз показав перетворення на продукт. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували водою, сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Неочищений продукт (1,73 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

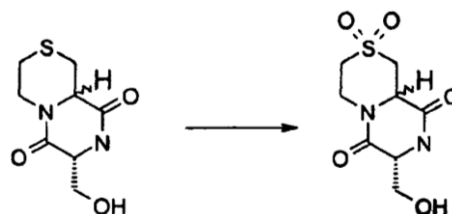
Продукт розчиняли в 60 мл дихлорметану та додавали 15 мл TFA при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та залишок розводили в MeOH і завантажували на SCX картридж. Фракції, що виходять із SCX, збирали, розчинник видаляли та залишок розчиняли в метанолі та перемішували при 50°C протягом ночі,

потім при 90°C протягом 21 години. Реакційну суміш охолоджували, зберігали в морозильнику. Осад, що утворився, збирали фільтруванням і маточний розчин концентрували шляхом видалення розчинника. Дві фракції аналізували методом ¹H-ЯМР, дані якого узгоджувалися із продуктом як сумішшю діастереоізомерів. Їх поєднували та використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Опис D33

(7R,9aR)-7-

(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діон-2,2-діоксид та (7R,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діон-2,2-діоксид (D33)

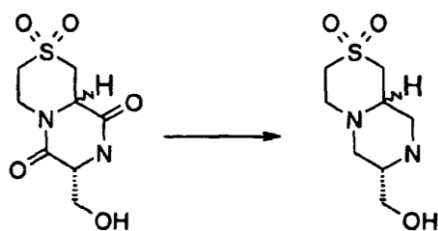


До суспензії сполук (7R,9aR)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діону та (7R,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діону (D32) (851 мг, 3,94 ммоль) у дихлорметані (17 мл) додавали 77% m-CPBA (2,21 г, 9,84 ммоль) і реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Відбувалося утворення осаду, який відокремлювали та промивали за допомогою MeOH. Рідку фазу концентрували. Продукт виділяли флеш-хроматографією ($\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:0,5\text{M NH}_3$ в MeOH 85:15), з одержанням 594 мг, 2,39 ммоль.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 8,44 (с, 1H), 8,41 (с, 1H), 5,48 (т, 1H), 5,12 (т, 1H), 4,80 (дт, 1H), 4,70-4,76 (м, 2H), 4,37 (дд, 1H), 4,25 (дд, 1H), 4,07-4,12 (м, 1H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,72-3,85 (м, 2H), 3,62 (т, 1H), 3,52-3,57 (м, 1H), 3,23-3,47 (м, 4H), 2,95-3,18 (м, 6H). Суміш діастереоізомерів (співвідношення близько 55/45).

Опис 34

[(7S,9aR)-2,2-Діоксидооктагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-7-іл]метанол та [(7S,9aS)-2,2-діоксидооктагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-7-іл]метанол (D34)



До 2,2-діоксиду (7R,9aR)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діону та 2,2-діоксиду (7R,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діону (D33) (592 мг, 2,39 ммоль) додавали 24 мл розчину 1M BH_3 -ТГФ при кімнатній температурі. Суспензію кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі та аналізували за допомогою UPLC/MS: піки продукту спостерігали при 0,17 та 0,37 хв., обидва з $m/z=221$ ($M+1$). Надлишкову кількість BH_3 гасили додаванням MeOH (10 мл) при 0°C з наступним додаванням концентрованої HCl (2 мл) і розчин нагрівали до 80°C і перемішували протягом 4 годин. Неочищений продукт очищали за допомогою SCX картриджа, одержуючи очікуваний продукт: 398 мг, 1,81 ммоль.

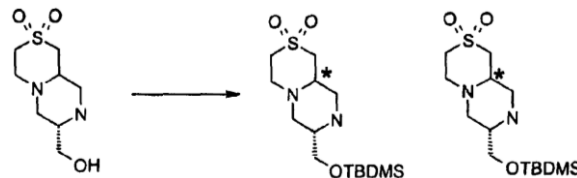
^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 4,50 (т, 1H), 4,60 (т, 1H), 3,33-3,43 (м, 2H), 2,99-3,29 (м, 12H), 2,75-2,93 (м, 2H), 2,56-2,72 (м, 2H), 2,25-2,38 (м, 3H), 1,76 (т, 1H).

Проба складається із суміші діастереоізомерів (співвідношення близько 60/40).

Опис 35 та опис 30

(7S,9aS або R)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин 2,2-діоксид (D35)-діастереоізомер 2 і

(7S,9aR або S)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин 2,2-діоксид (D30)-діастереоізомер 1



До розчину вихідного аміноспирту (397 мг, 1,80 ммоль) в 9 мл безводного дихлорметану додавали Et_3N (880 мкл, 6,31 ммоль) і TDBMSCl (815 мг, 5,41 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS: пік для продуктів при 0,56 хв., $m/z=335$ ($M+1$). Продукт розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 . Органічні шари сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 90:10). Виділяли два продукти:

(7S,9aS або R)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин 2,2-діоксид (D35)-діастереоізомер 2.

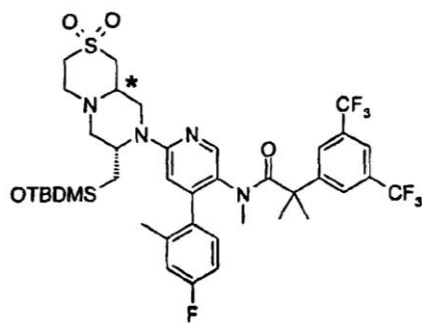
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 3,49-3,59 (м, 2H), 2,99-3,20 (м, 3H), 2,79-2,92 (м, 3H), 2,63-2,77 (м, 3H), 2,54-2,63 (м, 2H), 2,20-2,28 (м, 1H), 0,78-0,87 (м, 9H), -0,05-0,04 (м, 6H).

(7S,9aR або S)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин 2,2-діоксид (D30)-діастереоізомер 1.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 3,43-3,50 (м, 1H), 3,36-3,43 (м, 1H), 3,11-3,23 (м, 1H), 2,96-3,11 (м, 3H), 2,74-2,86 (м, 3H), 2,59-2,69 (м, 1H), 2,23-2,39 (м, 2H), 1,95-2,10 (м, 1H), 1,77 (т, 1H), 0,80-0,89 (м, 9H), -0,03-0,06 (м, 6H). Узгоджується з раніше одержаним діастереомером (D30).

Опис 36

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS або R)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси}метил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D36)-діастереомер 2

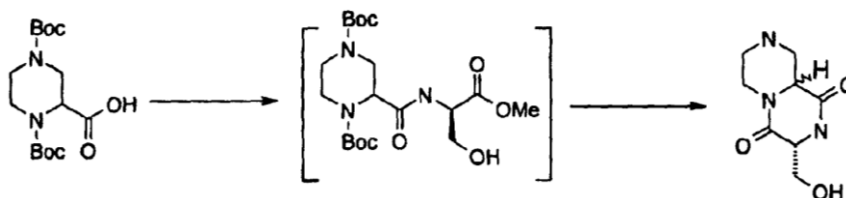


До розчину 2,2-діоксиду (7S,9aS або R)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил-октагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазину (D35) (111 мг, 0,331 ммоль) в 2,2 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (136 мг, 0,254 ммоль), біс-трет-бутилфосфінпаладій (26 мг, 0,051 ммоль),

хлорид гексадецилтриметиламонію (16 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (31 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 3,5 годин. Аналіз методом UPLC/MS показав пік продукту при 1,22 хвилин, $m/z=831$ ($M+1$), 416 ($M/2+1$). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 та органічні шари сушили (Na_2SO_4). Продукт виділяли флеш-хроматографією (цикло-гексан: EtOAc 100:0→40:60): 160 мг (0,192 ммоль) і використовували на наступній стадії без додаткової ідентифікації.

Опис 37

(3R,9aR)-3-(Гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-1,4(3H,6H)-діон та (3R,9aS)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D37)



До розчину 1,4-біс(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)-2-піперазинкарбонової кислоти (10,88 г, 32,93 ммоль) в 100 мл дихлорметану додавали тетрафторборат О-бензотриазол-1-іл-N,N,N',N'-тетраметилуронію (TBTU) (11,62 г, 36,19 ммоль) і діізопропілетиламін (8,6 мл, 54,28 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Однотчасно одержували розчин гідрохлориду метилового ефіру D-серину (10,24 г, 65,81 ммоль) і діізопропілетиламіну (11,50 мл, 65,9 ммоль) у дихлорметані і на завершення додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. UPLC-MS аналіз показав відсутність якої-небудь вихідної речовини та перетворення на продукт (пік при 0,67 хв., $m/z=432$, $M+1$). Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Неочищений продукт (23,5 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

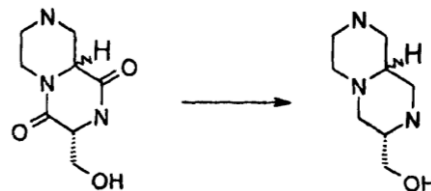
Продукт розчиняли в 80 мл дихлорметану та обробляли 20 мл TFA, яку додавали при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, зберігали в морозильнику протягом ночі і потім додавали знову 10 мл TFA та перемішували при кімнатній температурі протягом 8 годин. Продукт знову зберігали в морозильнику, потім додавали ще TFA (20 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Після додавання при 0°C 30 мл TFA і нагрівання при 30°C протягом 3 годин реакційна суміш, за даними UPLC/MS, вже не містила ніякої вихідної речовини. Продукт спостерігали при 0,20 хв., $m/z=232$ ($M+1$).

Об'єм реакційної суміші зменшували упарюванням і неочищений продукт очищали за допомогою SCX. Основні фракції перемішували при 50°C протягом ночі. Розчин концентрували та твердий залишок тритурували з MeOH (5 мл) і діетиловим ефіром з одержанням 4,44 г продукту. Суміш (2:1) двох діастереомерів.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мн $^{-1}$ 8,02-8,07 (с, 0,66H), 7,98-8,02 (с, 0,33H), 5,00-5,21 (м, 1H), 4,14-4,33 (м, 1H), 3,67-3,89 (м, 3H), 3,41-3,55 (м, 1H), 3,10-3,29 (м, 2H), 2,76-2,94 (м, 1H), 2,26-2,68 (м, 3H).

Опис 38

(3S,9aR)-Октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-3-ілметанол та (3S,9aS)-октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-3-ілметанол (D38)

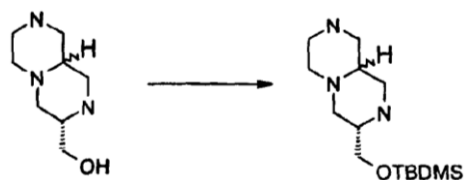


(3R,9aR)-3-(Гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-1,4(3H,6H)-діон та (3R,9aS)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D37) (4,44 г, 22,28 ммоль) розділяли на дві рівні порції. Кожну порцію обробляли при 0°C за допомогою 110 мл розчину 1M BH_3 -ТГФ і доводили до температури кипіння зі зворотним холодильником (80°C) протягом 24 годин. Реакцію аналізували прямим методом UPLC/MS, і вона не була завершена. До реакцій-

них сумішей додавали додаткову аліквоту 50 мл розчину 1М $\text{BH}_3\text{-TGF}$ і витримували при 80°C ще протягом 16 годин. Знов аналізували методом MS, і було виявлено, що реакція повністю завершилася (для обох $m/z=172$, $M+1$). Колби з реакційною сумішшю охолоджували до -10°C та обробляли за допомогою 30 мл 6М HCl . Одержані розчини нагрівали до 80°C і перемішували протягом 3,5 годин. Обидва реакційних продукти аналізували за допомогою прямої MS ($m/z=172$, $M+1$ для обох зразків). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX з одержанням 4,07 г продукту. ^1H ЯМР узгоджується зі структурою, суміш діастереоізомерів.

Опис 39

(3S,9aR)-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин та (3S,9aS)-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D39)

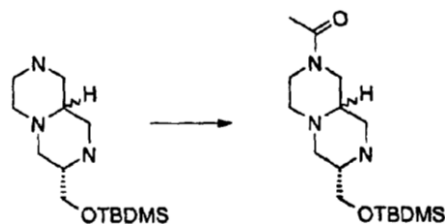


(3S,9aR)-Октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанол та (3S,9aS)-октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанол (D38) (4,065 г, 23,75 ммоль) розчиняли в 100 мл дихлорметану та обробляли за допомогою Et_3N (9,32 мл, 71,25 ммоль) і TDBMSCl (8,4 г, 59,38 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 70 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав перетворення на продукт: піки при 0,45 та 0,46 хв., $m/z=286$ ($M+1$). Продукт розбавляли дихлорметаном, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином та сушили над Na_2SO_4 . Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 80:20) з одержанням 4,410 г очікуваного продукту. Спектр узгоджується із продуктом. Суміш діастереоізомерів, приблизне співвідношення 2:1.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 3,67-3,81 (м, 1H), 3,35-3,48 (м, 1H), 2,58-2,84 (м, 5H), 2,18-2,58 (м, 3H), 1,93-2,17 (м, 2H), 1,74-1,93 (м, 1H), 1,63-1,74 (м, 1H), 0,87 (с, 3H), 0,86 (с, 6H), 0,04 (2, 2H), 0,02 (с, 4H).

Опис 40

(7S,9aR)-2-ацетил-7-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин та (7S,9aS)-2-ацетил-7-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D40)



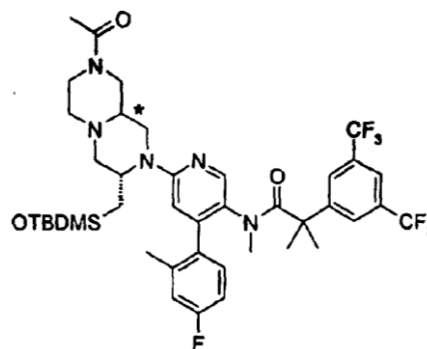
До розчину (3S,9aR)-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразину та (3S,9aS)-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразину (D39) (4,407 г, 15,44 ммоль) в 100 мл дихлорметану додавали триетиламін (3,23 мл, 23,16 ммоль) і суміш доводили до -50°C . Додавали по краплях розчин оцтового ангідриду (1,459 мл, 15,44 ммоль) в 16 мл дихлорметану протягом 45 хвилин. Реакційну суміш перемішували при -50°C ще протягом 30 хвилин і потім знову доводили до кімнатної температури. Реакційну суміш аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав два діастереоізомерних продукти при 0,54 та 0,57 хв., $m/z=328$ ($M+1$). Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином і сушили над Na_2SO_4 . Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2 \rightarrow \text{CH}_2\text{Cl}_2:0,5\text{M NH}_3$ в MeOH 90:10), з одержанням 4,334 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) показав суміш діастереоізомерів з характеристичними піками при 0,05 млн $^{-1}$ та 0,03 млн $^{-1}$.

Опис 41 та опис 42

N-[6-[(3S,9aR або S)-8-Ацетил-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (D41)-діастереоізомер 1 і

N-[6-[(3S,9aS або R)-8-Ацетил-3-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (D42)-діастереоізомер 2



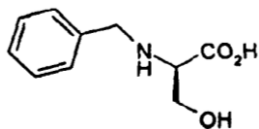
До розчину (7S,9aR)-2-ацетил-7-(((1,1-диметил-етил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразину та (7S,9aS)-2-ацетил-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразину (D40) (1,5 г, 5,72 ммоль) в 20 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (2,034 г, 3,816 ммоль), біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (440 мг, 0,86 ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (73 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (456 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою 2 циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 4 годин. Знов додавали біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (187 мг, 0,37 ммоль) і реакційну суміш перемішували при 90°C ще протягом 4 годин. Реакційну суміш аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав піки очікуваних продуктів при 0,93 та 1,17 хвилин, $m/z=824$ (M+1) для обох. Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , насиченим сольовим розчином та органічні шари сушили (Na_2SO_4). Продукти виділяли флеш-хроматографією (циклогексан:EtOAc 70:30→0:100).

(D41) Діастереоізомер 1, 1,1686 г, UPLC/MS: пік при 1,17 хв., $m/z=824$. M+1.

(D42) Діастереоізомер 2, 1,0916 г, UPLC/MS: пік при 0,93 хв., $m/z=824$. M+1.

Опис 43

N-(Фенілметил)-D-серин (D43)



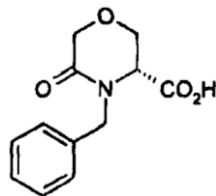
Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до процедури, описаної G. R. Brown, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2577. До інтенсивно перемішуваного розчину D-серину (10,47 г, 0,1 моль) в 2H розчині NaOH (50 мл) додавали бензальдегід (10,16 мл, 0,1 моль) і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі перед охолодженням на бані лід-сіль до -6°C перед додаванням боргідриду натрію (1,06 г, 27,90 ммоль) порціями протягом 40 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години перед додаванням ще однієї порції бензальдегіду (10,16 мл, 0,1 моль) і охолодженням на бані лід-сіль до температури в межах $6-1^\circ\text{C}$, а потім додавали ще боргідрид натрію (1,06 г, 27,90 ммоль) порціями протягом 45 хвилин. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин, промивали за допомогою Et_2O . Для того, щоб вся тверда речовина була в розчині, суміш розбавляли водою перед промиванням $\text{Et}_2\text{O} \times 2$. Водний шар підкисляли до $\sim\text{pH } 6,5$, з використанням концентрованого розчину HCl. Відбувалося осадження твердої речовини. Суміш фільтрували, сушили у вакуумній печі протягом ночі

при 40°C з одержанням білої твердої речовини з 46% виходом.

ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мн $^{-1}$ 7,44-7,30 (5H, м), 3,98 (2H, кв), 3,73-3,61 (1H, м), 3,14 (1H, м).

Опис 44

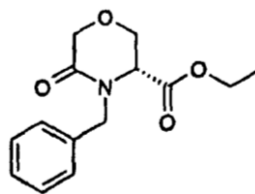
(3R)-5-Оксо-4-(фенілметил)-3-морфолінкарбонова кислота (D44)



Зазначену в заголовку сполуку одержували у відповідності зі способом, описаним Н.Н. Otto, Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 90. До охолодженого льодом розчину N-(фенілметил)-D-серину (8,90 г, 45,59 ммоль) в 2H розчині NaOH (50 мл) додавали хлорацетилхлорид (4,36 мл, 54,71 ммоль) по краплях протягом 15 хвилин. Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин перед додаванням 30% розчину NaOH (4,5 г в 15 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2,5 годин. Продукт охолоджували на льодяній бані перед додаванням концентрованого розчину HCl до $\text{pH} < 1$. Відбувалося осадження твердої речовини. Фільтрували. Суспендували в ізопропанолі та нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 10 хвилин. Фільтрували гарячим. Розчинник випарювали з одержанням біло-жовтої твердої речовини. Тритурували з Et_2O з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини кремових кольорів з виходом 29%. МС (API+): m/z 236,1 (MH+: 100%) при часі утримання 1,61 хвилин.

Опис 45

Етил-(3R)-5-оксо-4-(фенілметил)-3-морфолінкарбоксилат (D45)



Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до процедури, описаної Н.Н. Otto, Helvetica Chimica Acta, 2004, 87, 90, з використанням

(3R)-5-оксо-4-(фенілметил)-3-морфолінкарбонової кислоти (D44, 3,13 г, 13,33 ммоль) в EtOH (30 мл), при охолодженні на льодяній бані, перед додаванням тіонилхлориду (1,46 мл) по краплях, і потім перемішували при кімнатній температурі протягом 6 годин. Додавали ще тіонилхлорид (1 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали ще тіонилхлорид (1 мл) і перемішували протягом 4 годин, додавали наступну порцію тіонилхлориду (0,5 мл) і знову перемішували протягом ночі. Додавали тіонилхлорид (0,2 мл) і залишали для перемішування

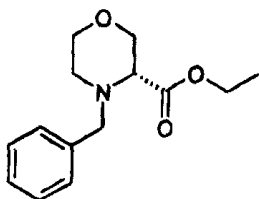
протягом 5 годин. Розчинник випарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді оранжевого масла з кількісним виходом.

МС (API+): m/z 264,1 (MH⁺; 100%) при часі утримання 2,28 хвилин

$[\alpha]_D^{25} = -11,4^\circ$, де $l=1$ см, $c=0,5$ в DCM

Опис 46

Етил-(3R)-4-(фенілметил)-3-морфолінкарбоксилат (D46)



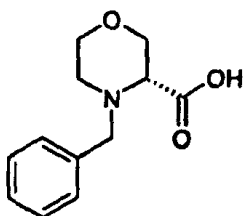
Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до процедури, використовуюваної G.R. Brown, J. Chem. Soc. Perkin Trans 1, 1985, 2577, з використанням етил-(3R)-5-оксо-4-(фенілметил)-3-морфолінкарбоксилату (D45, 3,64 г, 13,84 ммоль) у безводному ТГФ (70 мл), охолоджували на льодяній бані перед повільним додаванням комплексу боран-диметилсульфід (1,84 мл, 10M). Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури протягом ночі. Перемішували ще протягом шести годин, додавали ще комплекс боран-диметилсульфід і перемішували при кімнатній температурі протягом укенду. Реакцію обережно гасили водою, по краплях, до припинення спінювання. Розчинник випарювали. Залишок розчиняли у воді, підлугувували до pH ~10 з використанням 2N розчину NaOH, а потім екстрагували за допомогою Et₂O. Органічний шар потім екстрагували за допомогою 2N розчину HCl. Кислотний шар потім підлугувували з використанням 2N розчину NaOH, а потім екстрагували Et₂O ×3. Об'єднані екстракти сушили (MgSO₄). Фільтрували. Упарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла з виходом 68%.

МС (API+): m/z 250,1 (MH⁺; 100%) при часі утримання 1,88 хвилин

$[\alpha]_D^{25} = +103^\circ$, де $l=1$ см, $c=0,5$ в DCM

Опис 47

(3R)-4-(Фенілметил)-3-морфолінкарбонова кислота (D47)



Етил-(3R)-4-(фенілметил)-3-морфолінкарбоксилат (D46, 2,33 г, 9,36 ммоль)

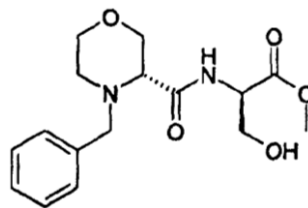
розчиняли в суміші ТГФ/EtOH/H₂O (1:1:1 45 мл), а потім обробляли моногідратом гідроксиду літію (0,432 г, 10,29 ммоль) і нагрівали при 50°C протягом ночі. Реакція не була завершена. Додавали ще моногідрат гідроксиду літію (0,200 г, 4,76 ммоль) і залишали для нагрівання ще протягом 24 годин. Додавали ще гідроксид літію (0,100 г, 2,38 ммоль) і нагрівали ще протягом 6 годин. Додавали ще гідроксид літію (0,100 г, 2,38 ммоль) і нагрівали ще протягом 16 годин. Охолоджували до кімнатної температури. Реакційну суміш нейтралізували з використанням 2N розчину HCl. Розчинник випарювали. Залишок розподіляли між DCM і водою. Водний шар екстрагували за допомогою 10% MeOH/DCM ×5. Об'єднані екстракти сушили (MgSO₄). Фільтрували. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни з виходом 94%.

МС (API+): m/z 222,1 (MH⁺; 100%) при часі утримання 0,96 хвилин

$[\alpha]_D^{25} = +73^\circ$, де $l=1$ см, $c=0,5$ в MeOH

Опис 48

Метил-N-[(3R)-4-(фенілметил)-3-морфолініл]карбоніл]-D-серинат (D48)



(3R)-4-(Фенілметил)-3-морфолінкарбонову кислоту (D47, 1,93 г, 8,73 ммоль) розчиняли в безводному DCM (20 мл) з невеликою кількістю ДМФ (2 мл). До суміші додавали TBUTU (3,62 г, 11,27 ммоль) з наступним додаванням DIPEA (3,02 мл, 17,29 ммоль) і перемішували протягом 40 хвилин при кімнатній температурі в атмосфері аргону перед додаванням розчину гідрохлориду D-Ser-метилового ефіру (2,70 г, 17,37 ммоль) і DIPEA (3,02 мл, 17,29 ммоль) у безводному DCM (15 мл). Одержану суміш перемішували протягом 45 хвилин, а потім давали вистоятися протягом ночі. Розбавляли за допомогою DCM (60 мл), промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2×60 мл). Сушили (Na₂SO₄). Фільтрували. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням оранжевого масла. Використовували неочищеним на наступній стадії.

МС (API+): m/z 323,1 (MH⁺; 100%) при часі утримання 1,17 хвилин

$[\alpha]_D^{25} = +11,8^\circ$, де $l=1$ см, $c=0,5$ в DCM

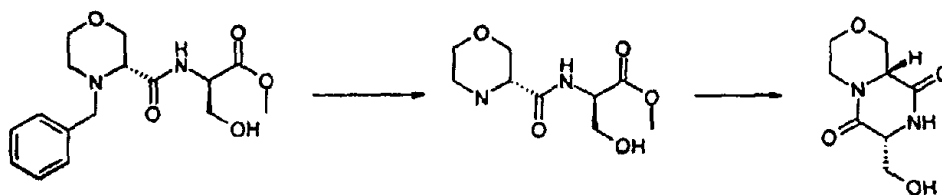
Опис 49

(7S,9aS)-Октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-ілметанол (D49)

77

95918

78



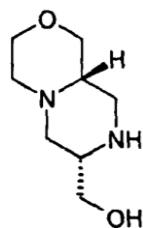
Метил-N-[[3(R)-4-(фенілметил)-3-морфолініл]карбоніл]-D-серинат (D48, 3,72 г, 11,55 ммоль) розчиняли в EtOH (50 мл), обробляли за допомогою 10% Pd на C (450 мг), потім поміщали в атмосферу водню протягом уїкенду. Залишали для перемішування ще протягом 6 годин. Додавали 10% Pd на C (200 мг) і залишали в атмосфері водню протягом ночі. Каталізатор видаляли фільтруванням через кізельгур, промивали кислотою, з ретельним промиванням за допомогою EtOH. Розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням безбарвного масла. Масло розчиняли в безводному MeOH (15 мл) і нагрівали при 50°C протягом ночі. Залишали при нагріванні ще протягом 3 годин перед охолодженням до кімнатної температури. Розчинник видаляли при зниженому тиску. Залишок тритурували з DCM з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини з виходом 35% від 2 стадій.

МС (ELSD+): 201,1 (МН⁺; 100%) при часі утримання 0,49 хвилини

$[\alpha]_D^{+37,6^\circ}$, де l=1 см, c=0,5 в MeOH

Опис 50

(7S,9aS)-Октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-ілметанол (D50)



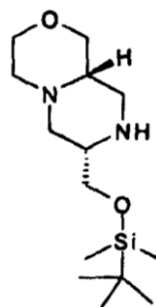
(7S,9aS)-Октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-ілметанол (D49, 800 мг, 4 ммоль) суспендували в безводному ТГФ (20 мл), а потім обробляли розчином комплексу 1М боран-ТГФ (40 мл) і нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Охолоджували до кімнатної температури, додавали по краплях MeOH (8 мл) з наступним додаванням концентрованого розчину HCl (3,2 мл). Одержану суміш нагрівали при 70°C протягом 2 годин. Охолоджували до кімнатної температури, розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок поміщали на 10 г SCX колонку в MeOH з деякою кількістю води. Колонку промивали за допомогою MeOH (3*25 мл), а потім елюювали сполуки за допомогою NH₃ в MeOH (4*25 мл). Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла з кількісним виходом.

МС (ELSD+): m/z 173,1 (МН⁺; 100%) при часі утримання 0,31 хвилин.

$[\alpha]_D^{+3,6^\circ}$, де l=1 см, c=0,5 в MeOH.

Опис 51

(7S,9aS)-7-[[[(1,1-диметил-етил)(диметил)силіл]окси]метил]октагідропіразино[2,1-c][1,4]-оксазин (D51)



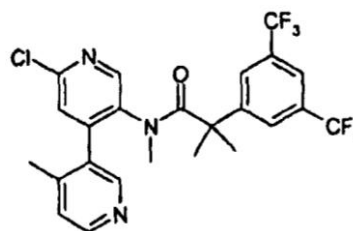
(7S,9aS)-Октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-ілметанол (D50, 680 мг, 3,95 ммоль) майже повністю розчиняли в безводному DCM (12 мл) перед додаванням Et₃N (1,10 мл, 7,90 ммоль) з наступним додаванням TBDMS-хлориду (894 мг, 5,93 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом уїкенду при кімнатній температурі в атмосфері аргону. Залишали для перемішування ще протягом 2 годин. Розбавляли за допомогою DCM, промивали насиченим розчином NaHCO₃ (2*20 мл). Сушили (MgSO₄). Фільтрували. Розчинник випарювали. Залишок очищали на колонці 25+M horizon, елюючи сумішшю 10% EtOAc/петролейний ефір→EtOAc→10% MeOH/EtOAc. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтого масла з виходом 62%.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 3,77-3,63 (3H, м), 3,50-3,40 (2H, м), 2,98 (1H, т), 2,71 (1H, шир.м), 2,61 (1H, дд), 2,42-2,28 (4H, м), 2,14-2,05 (2H, м), 1,96 (1H, м), 0,83 (9H, с), 0,01 (6H, с).

$[\alpha]_D^{+4,4^\circ}$, де l=1 см, c=0,5 в DCM.

Опис 52

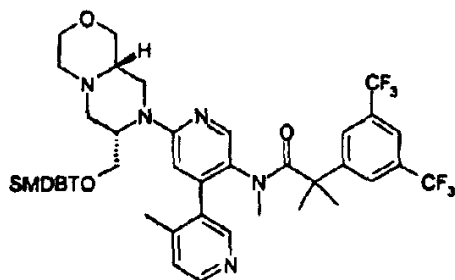
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6'-хлор-4-метил-3,4'-біпіридин-3'-іл)-N,2-диметилпропанамід (D52)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6-хлор-4-йод-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід (400 мг, 0,726 ммоль), 4-метилпіридин-3-боронову кислоту (130 мг, 0,944 ммоль), карбонат натрію (0,8 мл, 2М), тетракістрифенілфосфінпаладій (7,8 мг, 0,00726 ммоль) додавали до діоксану (4 мл) і перемішували в атмосфері аргону, а потім піддавали мікрохвильового нагріванню при 110°C протягом 30 хвилин, додавали ще 4-метилпіридин-3-боронову кислоту (67,5 мг, 0,49 ммоль) і тетракістрифенілфосфінпаладій (7,8 мг, 0,00726 ммоль) і нагрівали при 110°C протягом 30 хвилин, потім додавали ще 4-метилпіридин-3-боронову кислоту (51 мг, 0,37 ммоль), тетракістрифенілфосфінпаладій (7,8 мг, 0,00726 ммоль) і нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення при 110°C протягом 30 хвилин, після чого додавали 4-метилпіридин-3-боронову кислоту (47 мг, 0,34 ммоль), тетракістрифенілфосфінпаладій (7,8 мг, 0,00726 ммоль) і нагрівали при 110°C протягом 30 хвилин. Залишок розподіляли між EtOAc і насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc $\times 3$. Об'єднані екстракти сушили та розчинник випарювали. Залишок очищали на колонці 12+M horizon, елюючи петролейним ефіром $\rightarrow 1:1$ EtOAc:петролейний ефір. Виділити чисті фракції не представлялося можливим. Зразок посилали для очищення маса-керованою автопрепаративною (MDAP) хроматографією, було виявлено, що нерозчинна біла тверда речовина є речовиною, яку хотіли одержати. Її поєднували із продуктом, виділеним за допомогою MDAP, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини з виходом 83%. MC(API+):m/z 516,1 (MH⁺; 100%)

Опис 53

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6'-(7S,9aS)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-метил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-метил-3,4'-біпіридин-3'-іл)-N,2-диметилпропанамід (D53)



2-[3,5-Біс(фторметил)феніл]-N-(6'-хлор-4-метил-3,4'-біпіридин-3'-іл)-N,2-диметилпропанамід (D52, 77 мг, 0,15 ммоль), (7S,9aS)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин (D51, 51,5 мг, 0,18 ммоль), трет-бутоксид натрію (18 мг, 0,19 ммоль) дегазували разом у безводному толуолі (1,5 мл) протягом 5 хвилин перед додаванням біс(добензиленацетон)паладію (9 мг, 0,015 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N'-диметиламіно)-біфенілу (15 мг, 0,038 ммоль) і нагріванням в умо-

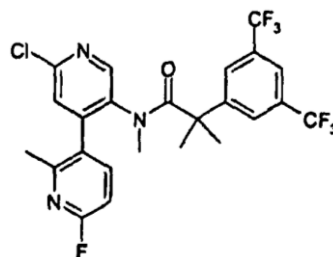
вах мікрохвильового опромінення при 130°C протягом 30 хвилин. Розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO₃ $\times 1$, насиченим сольовим розчином $\times 1$, сушили (MgSO₄). Фільтрували. Розчинник випарювали. Залишок очищали, елюючи Pent \rightarrow EtOAc. Ніяких чистих фракцій виділено не було. Змішані фракції поєднували, розчинник випарювали та залишок знову очищали на колонці з 2 г SCX, промиваючи за допомогою MeOH (2 \times 10 мл), а потім елюючи сполуку за допомогою NH₃ в MeOH (3 \times 10 мл). Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням смолистої твердої речовини (86 мг).

MC (API+): 766,4 (MH⁺; 100%) +652,2 (MH⁺; - TBDMS; 20%)

Неочищений продукт використовували безпосередньо без додаткового очищення.

Опис 54

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6'-хлор-6-фтор-2-метил-3,4'-біпіридин-3'-іл)-N,2-диметилпропанамід (D54)

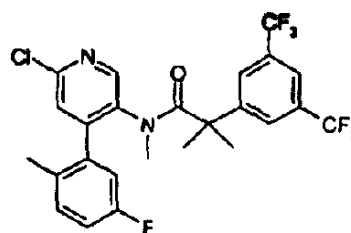


2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6-хлор-4-йод-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід (200 мг, 0,363 ммоль), 2-фтор-6-метилпіридин-5-боронову кислоту (73 мг, 0,472 ммоль), розчин карбонату натрію (0,4 мл, 2М), тетракістрифенілфосфінпаладій (4 мг, 0,00363 ммоль) у діоксані (2 мл) нагрівали разом в умовах мікрохвильового опромінення при 110°C протягом 30 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і насиченим розчином NaHCO₃. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc $\times 3$. Об'єднані екстракти сушили та упарювали. Залишок очищали на колонці 12+M horizon, елюючи сумішшю Pet Et₂O \rightarrow 60% EtOAc/Pet Et₂O. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з кількісним виходом.

MC (API+): m/z 534,2 (MH⁺; 100%).

Опис 55

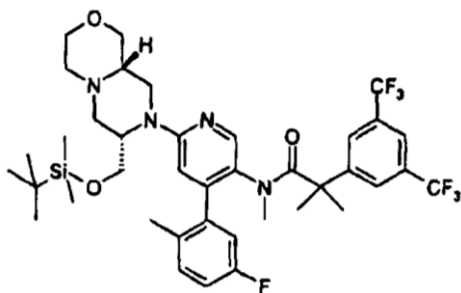
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D55)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6-хлор-4-йод-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід (200 мг, 0,363 ммоль), 2-метил-5-фторбензолборонову кислоту (73 мг, 0,472 ммоль), карбонат натрію (0,4 мл, 2М розчин), тетракістрифенілфосфінпаладій (4 мг, 0,00363 ммоль) у діоксані нагрівали разом в умовах мікрохвильового опромінення при 110°C протягом 30 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc $\times 3$. Об'єднані екстракти сушили та упарювали. Залишок очищали на колонці 12+M, елюючи Pet Et₂O \rightarrow 60% EtOAc/Pet Et₂O з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 27%. МС(API+): m/z 533,1 (MH⁺; 100%)

Опис 56

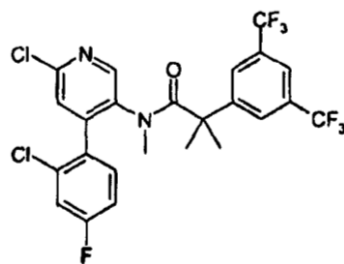
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D56)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D55, 50 мг, 0,094 ммоль), (7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин (D51, 34 мг, 0,116 ммоль) розчиняли в толуолі (1,5 мл). Додавали біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (12,5 мг, 0,0244 ммоль) з наступним додаванням хлориду гексадецилтриметиламонію (20 мкл, 25% водний розчин) і на закінчення розчин гідроксиду натрію (0,11 мл, 50% водний розчин). Суміш дегазували протягом 5 хвилин, а потім нагрівали при 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO₃, сушили (MgSO₄). Фільтрували. Розчинник випарювали з одержанням жовтої липкої твердої речовини. Використовували неочищеною на наступній стадії. МС (API+): 783,4 (MH⁺; 60%).

Опис 57

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D57)

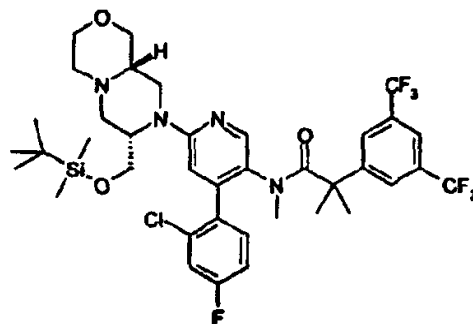


2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-(6-хлор-4-йод-3-піридиніл)-N,2-диметилпропанамід (200 мг, 0,363 ммоль), 2-хлор-4-фторбензолборонову кислоту (82 мг, 0,472 ммоль), карбонат натрію (0,4 мл, 2М розчин), тетракістрифенілфосфінпаладій (4 мг, 0,00363 ммоль) у діоксані (2 мл) нагрівали разом в умовах мікрохвильового опромінення при 110°C протягом 30 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc $\times 3$. Об'єднані екстракти сушили та упарювали. Залишок очищали на колонці 25+M, елюючи сумішшю 0-50% EtOAc/Pet Et₂O. Усе ще спостерігалися домішки. Одержану речовину піддавали MDAP для очищення з одержанням зазначеної в заголовку сполуки з виходом 96%.

МС (API+): m/z 553,1 (MH⁺; 100%).

Опис 58

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(2-хлор-4-фторфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D58)



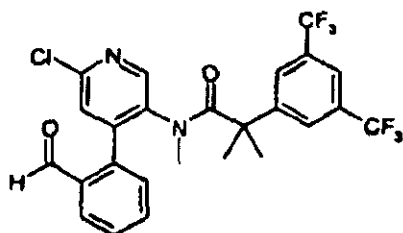
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-хлор-4-фторфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D57, 60 мг, 0,11 ммоль), (7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин (D51, 37 мг, 0,13 ммоль), трет-бутоксид натрію (13 мг, 0,1375 ммоль) дегазували разом у толуолі (1,2 мл) протягом 10 хвилин перед додаванням біс(добензіленацетон)паладію (6 мг, 0,011 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)-біфенілу (11 мг, 0,0275 ммоль) і нагрівали при 100°C протягом 30 хвилин в умовах мікрохвильового опромінення. Додавали ще біс(добензіленацетон)паладій (6 мг, 0,011 ммоль) і 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (11 мг, 0,0275 ммоль) і нагрівали ще протягом 30 хвилин при 100°C в умо-

вах мікрохвильового опромінення. Розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином $\text{NaHCO}_3 \times 1$, насиченим сольовим розчином $\times 1$, сушили (MgSO_4). Фільтрували. Розчинник випарювали при зниженому тиску. Залишок очищали, елюючи сумішшю 0-100% EtOAc/Pent. Розчинник випарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричневої смоли з виходом 25%.

МС (API+): m/z 803,4 (MH⁺; 40%)

Опис 59

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-формілфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D59)

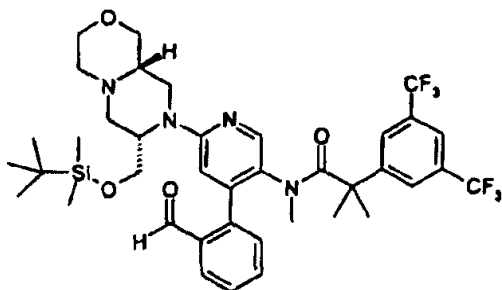


2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-йод-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (200 мг, 0,363 ммоль), бензальдегід-2-боронову кислоту (71 мг, 0,472 ммоль), карбонат натрію (0,4 мл, 2М розчин), тетракістрифенілфосфінпаладій (4 мг, 0,00363 ммоль) у діоксані (2 мл) нагрівали разом в умовах мікрохвильового опромінення при 110°C протягом 30 хвилин. Суміш розподіляли між EtOAc і насиченим сольовим розчином. Водний шар екстрагували за допомогою EtOAc $\times 3$. Об'єднані екстракти сушили та упарювали. Залишок очищали на колонці 25+M, елюючи сумішшю 0-50% EtOAc/Pet Et₂O, з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтої твердої речовини з виходом 55%.

МС (API+): m/z 529,1 (MH⁺; 100%)

Опис 60

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS)-7-([[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)-метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(2-формілфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D60)



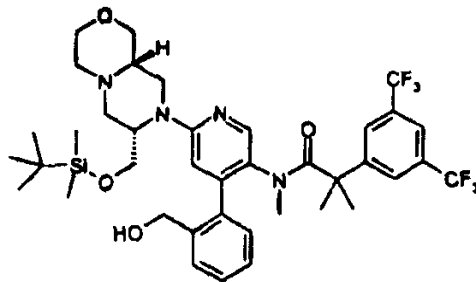
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-формілфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D59, 106 мг, 0,201 ммоль), (7S,9aS)-7-([[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)метил]-октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин (D51, 72 мг,

0,251 ммоль) розчиняли в толуолі (2 мл). Додавали біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (27 мг, 0,052 ммоль) з наступним додаванням хлориду гексадецилтриметиламонію (30 мкл, 25% водний розчин) і на закінчення розчину гідроксиду натрію (0,25 мл, 50% водний розчин). Суміш дегазували протягом 5 хвилин, а потім нагрівали при 90°C протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4). Фільтрували. Розчинник випарювали. Залишок очищали, елюючи сумішшю 0-50% EtOAc/Pent. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням блідо-жовтої твердої речовини з виходом 18%.

МС (API+): m/z 779,4 (MH⁺; 100%).

Опис 61

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS)-7-([[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)-метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-[2-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D61)

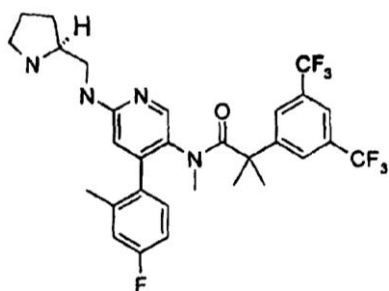


2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS)-7-([[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)-метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(2-формілфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D60, 27,7 мг, 0,0356 ммоль) суспендували в безводному ТГФ (1,5 мл) перед додаванням боргідриду натрію (3 мг, 0,078 ммоль) і перемішували протягом 1 години. Додавали ще боргідрид натрію (3 мг, 0,078 ммоль) і залишали для перемішування ще протягом 1,5 годин. Реакцію гасили водою, розбавляли за допомогою EtOAc. Органічний шар промивали водою, сушили (MgSO_4). Фільтрували. Розчинник випарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини з виходом 89%. Використовували неочищеним на наступній стадії.

МС (API+): m/z 781,4 (MH⁺; 100%).

Опис 62

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(2S)-2-піролідинілметил]-аміно]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D62)

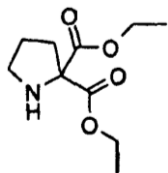


Суспензію 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (1,5 г, 2,81 ммоль), 1,1-диметилетил-(2R)-2-(амінометил)-1-піролідінкарбоксилату (N-Вос-пролінамін) (1,41 г, 7,025 ммоль) і карбонату калію (777 мг, 5,62 ммоль) в 6 мл ДМСО нагрівали протягом 18 годин при 150°C (була визначена температура 138°C). ВЕРХ/МС аналіз показав 50% конверсію із частковою втратою захисної групи Вос. Реакційну суміш нагрівали в умовах мікрохвильового опромінення до 160°C протягом 1 години та до 180°C протягом двох циклів, 1 година та 1,5 години, відповідно. Суспензію розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 , органічні шари сушили (Na_2SO_4) і розчин завантажували на SCX картридж, промивали дихлорметаном (100 мл) і метанолом (200 мл, в результаті цього промивання виділяли непрореагований хлорпіридин) і елюювали за допомогою 2M NH_3 в MeOH. Одержували, таким чином, неочищений продукт, що містив як Вос-захищені, так і незахищені сполуки, очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 80:20→EtOAc). Виділяли 350 мг Вос-захищеного аміну та 410 мг зазначеної в заголовку сполуки. Цю останню сполуку потім очищали за допомогою Вос-захисту, флеш-хроматографії, видалення захисту TFA і процедури виділення SCX. Кінцевий вихід: 165 мг.

О.А. ВЕРХ, пік при 5,20 хв., чистота >99% (УФ).

Опис 63

Діетил-2,2-піролідіндикарбоксилат (D63)



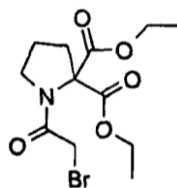
До розчину етоксиду натрію (5,14 г) в абсолютному етанолі (75 мл) при 0°C в атмосфері азоту повільно додавали розчин діетиламіномалонату (гідрохлоридна сіль, 8 г) в абсолютному етанолі (75 мл). Наприкінці додавання одержували жовту суспензію. Потім додавали 1,3-дибромпропан (7,7 мл) і одержану суміш перемішували при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 5 годин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури, потім етанол видаляли у вакуумі з одержанням жовтої твердої речовини. Цю речовину розчиняли в HCl (1M розчин, 20 мл) і потім про-

мивали етиловим ефіром (2×50 мл). Фази розділяли та водну фазу доводили до pH=9 шляхом додавання NaOH (1M розчин). Суміш потім екстрагували за допомогою етилового ефіру (3×50 мл) і промивали насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічну фазу сушили та концентрували у вакуумі з одержанням бажаної сполуки (2,35 г) у вигляді жовтого масла.

МС (ES/+) m/z =216 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Опис 64

Діетил-1-(бромацетил)-2,2-піролідіндикарбоксилат (D64)



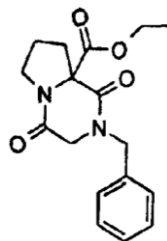
До розчину діетил-2,2-піролідіндикарбоксилату (D63, 900 мг) у дихлорметані (9 мл) при 0°C додавали карбонат калію (0,5M розчин, 12,5 мл) і бромацетилбромід (0,55 мл). Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Суміш потім розбавляли водою і потім давали досягти кімнатної температури. Додавали етилацетат (15 мл) і фази розділяли. Водну фазу потім екстрагували етилацетатом (2×10 мл) і промивали насиченим сольовим розчином (20 мл). Органічну фазу сушили та концентрували у вакуумі з одержанням бажаної сполуки (1,06 г) у вигляді оранжевого масла.

ТШХ: CH/AcOEt 1:1, R_f =0,47.

UPLC/MS: пік при R_t =0,63 хвилин з m/z =336,338 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Опис 65

Етил-1,4-діоксо-2-(фенілметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-8a(6H)-карбоксилат (D65)



До розчину діетил-1-(бромацетил)-2,2-піролідіндикарбоксилату (D64, 950 мг) в ацетонітрилі (10 мл) при кімнатній температурі додавали бензиламін (340 мкл). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3,5 годин: спостерігалось утворення білої твердої речовини. Суспензію потім фільтрували через ліжку Gooch. Органічний фільтрат розбавляли етилацетатом (15 мл) і промивали водою (2×10 мл). Органічну фазу сушили та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією (Cyc/ EtOAc від 50/50 до 35:65), з

одержанням бажаної сполуки (200 мг) у вигляді безбарвного масла.

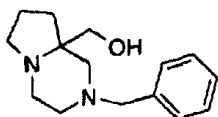
ТШХ: CH/AcOEt 7:3, $R_f=0,53$.

UPLC/MS: пік при $R_t=0,62$ хвилин з $m/z=317$ $[M+H]^+$.

1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ мл $^{-1}$ 7,34 (т, 1H), 7,32 (т, 2H), 7,23 (дд, 2H), 4,97 (д, 1H), 4,25 (д, 1H), 4,19-4,25 (м, 2H), 4,01 (д, 1H), 3,74 (д, 1H), 3,67-3,76 (м, 1H), 3,55-3,63 (м, 1H), 2,71-2,80 (м, 1H), 2,36-2,46 (м, 1H), 1,93-2,11 (м, 2H), 1,21 (т, 3H).

Опис 66

[2-(Фенілметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-8а(6H)-іл]метанол (D66)



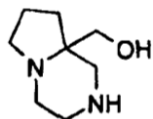
До розчину етил-1,4-діоксо-2-(фенілметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-8а(6H)-карбоксилату (D65, 450 мг) у безводному ТГФ (5 мл) в атмосфері азоту при 0°C додавали по краплях літійалюмінійгідрид (1M у ТГФ, 14 мл). Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин, потім давали досягти кімнатної температури та перемішували при цій температурі протягом 45 хвилин. Потім суміш нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3,5 годин і потім давали охолонути до кімнатної температури. Потім до розчину додавали воду (540 мкл), NaOH (1M розчин, 540 мкл) і воду (1,6 мл), і спостерігалось утворення білого осаду. Суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30-40 хвилин, потім фільтрували через лійку Gooch. Органічний фільтрат сушили та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією (DCM/MeOH від 100/0 до 90/10) з одержанням бажаної сполуки (162 мг) у вигляді оранжевого масла.

ТШХ: DCM/MeOH 9:1, $R_f=0,43$.

UPLC/MS: пік при $R_t=0,43$ хвилин з $m/z=247$ $[M+H]^+$.

Опис 67

Гексагідропіроло[1,2-а]піразин-8а(6H)-ілметанол (D67)



До розчину [2-(фенілметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-8а(6H)-іл]метанолу (D66, 180 мг) у безводному метанолі (5 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали форміат амонію (475 мг) і паладій (10% на вуглєці, 13 мг). Одержану суспензію нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 3,5 годин, потім давали охолонути до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Органічний екстракт сушили та концентрували у вакуумі з одержанням бажаної

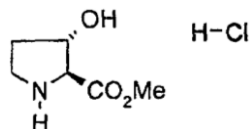
сполуки (120 мг) у вигляді оранжевої воскоподібної твердої речовини.

UPLC/MS: пік при $R_t=0,15$ хвилин з $m/z=157$ $[M+H]^+$.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d $_6$) δ мл $^{-1}$ 5,09 (ушир.с, 1H), 3,61 (д, 1H), 3,34 (ушир.с, 1H), 2,89-3,09 (м, 5H), 2,76-2,89 (м, 2H), 2,72 (д, 1H), 1,62-1,84 (м, 3H), 1,49-1,61 (м, 1H).

Опис 68

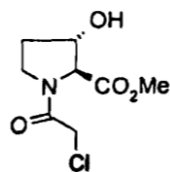
Гідрохлорид метил-(3S)-3-гідрокси-L-пролінату (D68)



Газоподібний хлористий водень барботували через суспензію транс-3-гідрокси-L-проліну (1,5 г, 11,4 ммоль) в 20 мл свіжоодержаного шляхом перегонки MeOH при 0°C протягом 30 хвилин. Одержаний прозорий розчин перемішували протягом ночі, потім концентрували при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (1,96 г). Вихід 94%. Посилання: патентна заявка США 200419063.

Опис 69

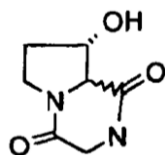
Метил-(3S)-1-(хлорацетил)-3-гідрокси-L-пролінат (D69)



До розчину гідрохлориду метил-(3S)-3-гідрокси-L-пролінату (D68, 1,8 г, 9,9 ммоль) і Et $_3$ N (3 мл, 21,8 ммоль) в 10 мл безводного бензолу при температурі 7-8°C додавали по краплях розчин хлорацетилхлориду (0,87 мл, 10,9 ммоль) в 5 мл безводного бензолу. Після витримування протягом 24 годин при кімнатній температурі осад відфільтрували та промивали за допомогою AcOEt. Фільтрат упарювали та неочищене масло очищали флеш-хроматографією на колонці (Cy/AcOEt 1/4 як елюент). Зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді безбарвного масла (1,48 г). Вихід 67%. Посилання: Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal 1984,18,1445-8; Eur. J. Org. Chem. 2000,657.

Опис 70

(8S)-8-Гідроксигексагідропіроло[1,2-а]піразин-1,4-діон (D70)



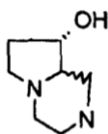
Суміш метил-(3S)-1-(хлорацетил)-3-гідрокси-L-пролінату (D69, 1,48 г, 6,7 ммоль) в 10 мл MeOH та 60 мл насиченого розчину NH $_3$ в MeOH перемішу-

вали протягом 48 годин при кімнатній температурі. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням твердої речовини. Аналіз показав, що це зазначена в заголовку сполука у вигляді пари діастереоізомерів. Після очищення на короткій хроматографічній колонці ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 8/2 як елюент) зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді пеноподібної твердої речовини (1 г). Вихід 88%.

Посилання: Khimiko-Farmatsevticheskii Zhurnal 1984,18,1445-8.

Опис 71

(8S)-Октагідропіроло[1,2-а]піразин-8-ол (D71)



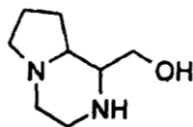
У перемішувану охолоджену (0°C) суспензію LiAlH_4 (3,3 г, 88 ммоль) в 60 мл безводного ТГФ вводили (8S)-8-гідроксигексагідропіроло[1,2-а]піразин-1,4-діон (D70, 750 мг, 4,4 ммоль) невеликими порціями. Суміші потім давали досягти кімнатної температури та перемішували протягом 48 годин, після чого продукт охолоджували до 0°C . Вводили ТГФ (70 мл), потім у колбу послідовно додавали по краплях насичений розчин Na-K-тартрату (5 мл) і 20% водний розчин NaOH (5 мл) при інтенсивному перемішуванні. Суспензію перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі та фільтрували. Блідий фільтрувальний корж промивали за допомогою 100 мл CHCl_3 і об'єднані фільтрати та промивні рідини упарювали у вакуумі з одержанням 500 мг зазначеної в заголовку сполуки. ГХ-МС аналіз усе ще показував 2 діастереомерних продукти. Вихід 80%.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 4,01 (с, 1H), 2,93 (т, 1H), 2,87 (д, 1H), 2,80 (д, 1H), 2,71 (д, 1H), 2,49-2,61 (м, 2H), 1,89-2,06 (м, 2H), 1,74-1,91 (м, 2H), 1,48-1,56 (м, 1H), 1,34-1,42 (м, 1H).

Посилання: J. Org. Chem. 1995,60, 3916.

Опис 72

цис-Октагідропіроло[1,2-а]піразин-1-ілметанол (D72)



До розчину цис-метил-3-оксооктагідропіроло[1,2-а]піразин-1-карбоксилату (одержаного відповідно до процедури, описаної в літературі: Heterocycles, 52(3), 2000) (270 мг) у безводному ТГФ (10 мл) в атмосфері азоту при 0°C додавали по краплях літійалюмінійгідрид (1М у ТГФ, 6,8 мл). Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, потім давали досягти кімнатної температури та перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім до розчину додавали воду (260 мкл), NaOH (1М розчин, 260 мкл) і воду (780 мкл), і спостерігалася утворення

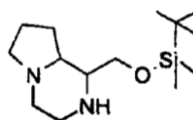
білого осаду. Суспензію фільтрували через лійку Gooch. Органічний фільтрат сушили та концентрували у вакуумі з одержанням бажаної сполуки (198 мг) у вигляді жовтого масла.

UPLC/MS: пік при $R_t=0,15$ хвилин з $m/z=157$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ мл $^{-1}$ 3,94-4,04 (м, 1H), 3,75 (дд, 1H), 3,19 (тд, 1H), 3,07-3,15 (м, 1H), 3,05 (т, 1H), 2,96-3,04 (м, 1H), 2,78-2,90 (м, 2H), 2,29-2,40 (м, 1H), 2,17 (тд, 1H), 2,02-2,15 (м, 1H), 1,58-1,86 (м, 4H).

Опис 73

цис-1-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіроло[1,2-а]піразин (D73)



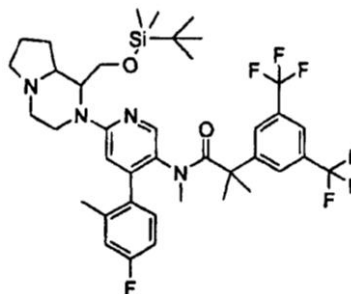
До розчину цис-октагідропіроло[1,2-а]піразин-1-ілметанолу (D72, 198 мг) у безводному DCM (10 мл) в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали триетиламін (350 мкл) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (286 мг). Одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, потім розбавляли водою (5 мл). Водну фазу екстрагували за допомогою DCM (2x10 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією ($\text{DCM}/0,5\text{M}$ NH_3 в MeOH від 100/0 до 90/10) з одержанням бажаної сполуки (195 мг) у вигляді жовтого масла.

UPLC/MS: пік при $R_t=0,80$ хвилин з $m/z=271$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ мл $^{-1}$ 3,84 (т, 1H), 3,61 (дд, 1H), 3,11-3,21 (м, 1H), 2,99 (дд, 2H), 2,82-2,88 (м, 1H), 2,71-2,79 (м, 1H), 2,41-2,50 (м, 1H), 2,19-2,35 (м, 2H), 1,71-1,85 (м, 1H), 1,94 (ушир.с, 1H), 1,53-1,73 (м, 3H), 0,90 (с, 9H), 0,07 (с, 6H).

Опис 74

цис-2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[1-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил]-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D74)



До розчину цис-1-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіроло[1,2-

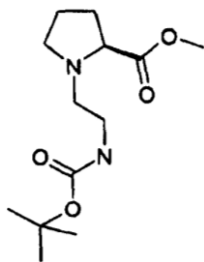
-a]-піразину (D73, 50 мг) у безводному толуолі (0,5 мл) додавали розчин 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (75 мг) у безводному толуолі (0,5 мл) при кімнатній температурі. Додавали хлорид гексадецилтриметиламонію (25% водний розчин, 132 мкл), біс(три-трет-бутилфосфін)паладій (19 мг) і NaOH (50% водний розчин, 245 мкл). Одержану суміш дегазували за допомогою 2 циклів заморожування-відкачування-відтавання та давали досягти кімнатної температури в атмосфері азоту. Суміш потім нагрівали при 90°C протягом 5 годин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли етилацетатом (1 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO₃ (1 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×2,5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією (Cycl/EtOAc 1:1), з одержанням бажаної сполуки (10,5 мг) у вигляді жовтого масла.

ТШХ: Cycl/EtOAc 1:1, R_f=0,49.

UPLC/MS: пік при Rt=0,87 хвилин з m/z=767 [M+H]⁺.

Опис 75

Метил-1-[2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)етил]-L-пролінат (D75)

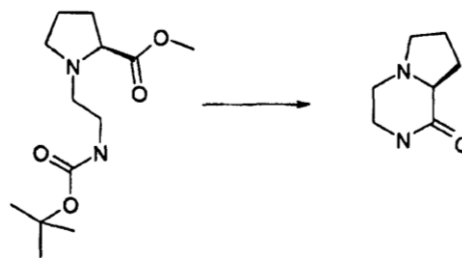


До розчину метил-L-пролінату (892 мг, 6,93 ммоль) у дихлоретані (20 мл) додавали при кімнатній температурі 1,1-диметилетил-(2-оксоетил)карбамат (1 г, 6,3 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (2,34 г, 12,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3 годин. Зазначену в заголовку сполуку (1 г) виділяли після очищення через SCX.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мн⁻¹ 5,11-5,49 (м, 1H), 3,59-3,88 (м, 4H), 3,05-3,41 (м, 4H), 2,71-2,90 (м, 1H), 2,54-2,73 (м, 1H), 2,34-2,51 (м, 1H), 2,03-2,30 (м, 1H), 1,27-2,04 (м, 11H).

Опис 76

(8aS)-Гексагідропіроло[1,2-a]піразин-1 (2H)-он (D76)



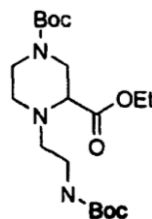
До розчину метил-1-[2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)етил]-L-пролінату (D75, 1 г) у дихлорметані (20 мл) додавали при кімнатній температурі TFA (5 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 1 години. Суміш розбавляли с MeOH і продукт фільтрували через SCX картридж. Фракції, які елюювали за допомогою розчину аміаку в метанолі, упарювали у вакуумі, підтримуючи температуру бані при 40°C.

Неочищений продукт очищали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, CH₂Cl₂:MeOH 95:5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (420 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мн⁻¹ 5,86-6,38 (м, 1H), 3,47-3,70 (м, 1H), 3,24-3,47 (м, 2H), 2,87-3,13 (м, 3H), 2,65-2,87 (м, 1H), 2,14-2,37 (м, 1H), 1,69-2,10 (м, 3H).

Опис 77

1-(1,1-Диметилетил)-3-етил-4-[2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно)етил]-1,3-піперазиндикарбоксилат (D77)

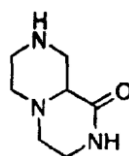


До розчину 1-(1,1-диметилетил)-3-етил-1,3-піперазиндикарбоксилату [EP1486498, 2004] (2,023 г, 8,28 ммоль) в 10 мл дихлоретану додавали розчин N-бос-2-аміноацетальдегіду (1,87 г, 12,42 ммоль) в 20 мл дихлоретану. Розчин перемішували при кімнатній температурі та в атмосфері азоту протягом 30 хвилин. Потім додавали триацетоксиборгідрид натрію (3,32 г, 16,56 ммоль) і реакційну суміш підтримували при кімнатній температурі протягом ночі. Продукт виділяли на SCX картриджі. 2,492 г.

PX/MS: пік при 2,16 хв., m/z=402 (M+1).

Опис 78

Гексагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-1(6H)-он (D78)

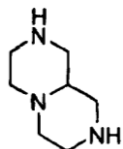


До розчину 1-(1,1-диметилетил)-3-етил-4-[2-(((1,1-диметилетил)окси)карбоніл)аміно]етил]-1,3-піперазиндикарбоксилату (D77, 2,492 г, 6,21 ммоль) у дихлорметані (30 мл), який підтримували при 0°C, додавали TFA (10 мл) по краплях. Розчин підтримували при 0°C протягом 2 годин і потім при кімнатній температурі протягом 6 годин. Продукт із видаленням захистом виділяли за допомогою SCX та одержаний розчин упарювали при 50°C, індуючи циклізацію. Зазначений у заголовку продукт очищали за допомогою обернено-фазової хроматографії (колонки Oasis HLB 6g×4, елюювали водою) з одержанням 372 мг зазначеної в заголовку сполуки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,65 (ушир.с, 1H), 3,20-3,30 (м, 2H), 2,98-3,07 (м, 1H), 2,84 (д, 1H), 2,72-2,80 (м, 2H), 2,68 (дт, 1H), 2,49-2,52 (м, 1H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,35 (дт, 1H), 2,12 (дт, 1H).

Опис 79

Октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин (D79)



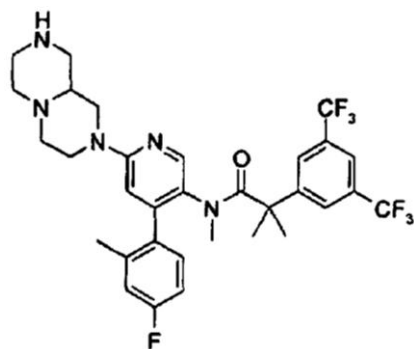
До суспензії гексагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-1(6H)-ону (D78, 339 мг, 2,184 ммоль) в 3,5 мл ТГФ, який підтримували при 0°C, додавали по краплях 21,84 мл 1M розчину боран-ТГФ. Реакційну суміш підтримували при 75°C в атмосфері азоту протягом 3 годин, потім гасили шляхом повільного додавання MeOH при 0°C. Після витримання протягом 30 хвилин при кімнатній температурі додавали 5 мл 37% водного розчину HCl, розведеного в 10 мл MeOH, і одержаний розчин нагрівали до 50°C протягом 2,5 годин. Розчинник видаляли та залишок очищали за допомогою SCX, залишаючи 251 мг зазначеної в заголовку сполуки.

МС (пряма): m/z=142(M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 2,44-2,77 (м, 8H), 2,17 (т, 2H), 1,97 (дт, 2H), 1,73-1,84 (м, 1H).

Опис 80

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D80)



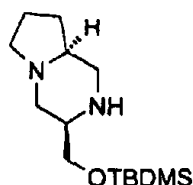
До розчину октагідро-2H-піразино[1,2-a]піразину (D79, 197 мг, 1,395 ммоль) в 6 мл DMSO додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (372 мг, 0,698 ммоль) і карбонат калію (289 мг, 2,09 ммоль) і реакційну суміш нагрівали при 130°C протягом 22 годин. Продукт виділяли за допомогою SCX та одержаний неочищений продукт (451 мг) використовували в наступних реакціях без додаткового очищення.

МС (пряма): m/z=638(M+1).

Опис 81

(3R,8aS)-3-(((1,1-

диметиле-тил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіроло[1,2-a]піразин (D81)



До розчину (3R,8aS)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-3-ілметанолу (Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7(7), 1999-2005), 220 мг, 1,41 ммоль) в 8 мл дихлорметану додавали триетиламін (262 мкл, 2,82 ммоль) та розчин трет-бутилдиметилсилілхлориду (170 мг, 1,7 ммоль) у дихлорметані (1 мл) і розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Додавали ще трет-бутилдиметилсилілхлорид (113 мг, 1,1 ммоль) і розчин залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Знов додавали триетиламін (261 мкл, 2,82 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (71 мг, 0,69 ммоль) і реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 5 годин. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Продукт виділяли флеш-хроматографією (дихлорметан→дихлорметан:0,5M NH₃ в MeOH 9:1), з одержанням 259 мг зазначеної в заголовку сполуки.

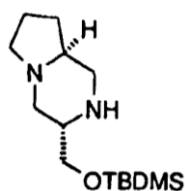
¹H ЯМР (500 МГц, хлороформ-d) δ мн⁻¹ 3,89 (т, 1H), 3,60 (дд, 1H), 3,01-3,10 (м, 3H), 2,95 (дт, 1H), 2,79 (дд, 1H), 2,75 (дд, 1H), 2,49 (дд, 1H), 2,23-2,40 (м, 2H), 1,66-1,89 (м, 3H), 1,43-1,57 (м, 1H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 6H).

PX/МС (аналіз в момент часу реакції 5 годин): пік при 0,49 хв., m/z=271 (M+1).

Опис 82

(3S,8aS)-3-(((1,1-

диметиле-тил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіроло[1,2-a]піразин (D82)

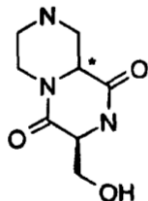


До розчину (3RS,8aS)-октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-ілметанолу (Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7(7), 1999-2005) (531,5 мг, 3,39 ммоль) в 20 мл дихлорметану додавали триетиламін (1,423 мл, 10,17 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (1,026 г, 6,78 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 2 днів. Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином. Продукт виділяли флеш-хроматографією (дихлорметан→дихлорметан:MeOH 99:1 до 90:10) з одержанням 157 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мл $^{-1}$ 3,60-3,70 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 1H), 2,90-3,28 (м, 3H), 2,50-2,73 (м, 1H), 2,09-2,30 (м, 1H), 1,79-2,09 (м, 2H), 1,37-1,80 (м, 5H), 0,87-0,97 (с, 9H), 0,03-0,13 (с, 6H).

Описи 83 та 84

(3S,9aR або 9aS)-3-(Гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D83-діастереоізомер 1) та (3S,9aR або 9aS)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D84-діастереоізомер 2)



До розчину N,N'-ди-бос-піперазин-2-карбонової кислоти (2 г) в 60 мл дихлорметану додавали HOBt (817 мг) і EDC (1,74 г). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Тим часом одержували розчин гідрохлориду метилового ефіру L-серину (1,413 г, ммоль) і діізопропілетиламіну (1,62 мл) в 20 мл дихлорметану і на завершення додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. UPLC-MS аналіз показав очікуваний продукт (пік при 0,67 хв., $m/z=432$ (M+1), 376 (M-t-Bu), 320 (M-Boc+1)). Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Неочищений продукт (2,75 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Продукт розчиняли в 30 мл дихлорметану та обробляли 10 мл TFA, який додавали при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1,5 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав очікуваний продукт із видаленим захистом при 0,20 хв., $m/z=232$ (M+1). Неочищений продукт очищали за

допомогою SCX. Основні фракції перемішували при 50°C та упарювали. Одержану в такий спосіб тверду речовину суспендували в 5 мл MeOH і фільтрували з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (D83-діастереоізомер 1) у вигляді білої твердої речовини, 333 мг.

D83:

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,99 (с, 1H), 5,07 (т, 1H), 4,15 (дд, 1H), 3,67-3,77 (м, 3H), 3,40-3,49 (м, 1H), 3,20 (дд, 1H), 2,82 (дд, 1H), 2,45-2,52 (м, 1H), 2,31-2,42 (м, 2H).

UPLC/MS: Пік при 0,16 хв., $m/z=200$ (M+1).

Розчин концентрували з одержанням другої твердої речовини (976 мг) у вигляді суміші зазначених в заголовку сполук: (суміш D83-діастереоізомеру 1 та D84-діастереоізомеру 2).

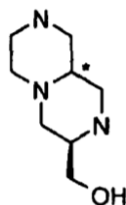
D83+D84:

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,93-8,08 (м, 1H), 5,06-5,19 (м, 1H), 4,14-4,33 (м, 1H), 3,67-3,77 (м, 3H), 3,40-3,49 (м, 1H), 3,11-3,23 (м, 1H), 2,75-2,90 (м, 1H), 2,45-2,52 (м, 1H), 2,31-2,42 (м, 2H).

UPLC/MS: Пік при 0,16 хв., $m/z=200$ (M+1).

Опис 85

(3R,9aR або 9aS)-Октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанол (D85-діастереоізомер 1)

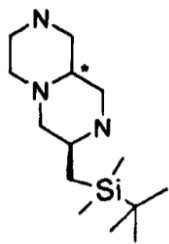


У колбу, що містить (3S,9aR або 9aS)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D83, 217 мг), додавали розчин 1M BH_3 -ТГФ (10,9 мл) і реакційну суміш доводили до температури кипіння зі зворотним холодильником (80°C) протягом ночі. Колбу з реакційною сумішшю охолоджували до 0°C та обробляли за допомогою 20 мл MeOH і концентрованої HCl (2,5 мл). Одержаний розчин нагрівали до 60°C протягом 4 годин. Реакційну суміш аналізували за допомогою прямої МС ($m/z=172$ (M+1), 184 (M+BH $_3$)). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX з одержанням 174 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 4,39-4,63 (м, 1H), 3,17-3,26 (м, 2H), 2,56-2,79 (м, 6H), 2,14-2,31 (м, 2H), 1,92-2,04 (м, 1H), 1,72-1,85 (м, 1H), 1,66 (т, 1H).

Опис 86

(3R,9aR або 9aS)-3-[(1,1-Диметилетил)(диметил)силіл]метил]октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин (D86-діастереоізомер 1)

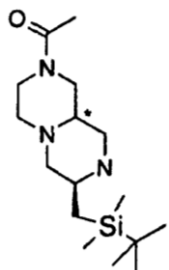


Вихідний (3R,9aR або 9aS)-октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанол (D85, 173 мг) розчиняли в 6 мл дихлорметану та обробляли за допомогою Et₃N (420 мкл) і TDBMSCl (305 мг). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 днів. Додавали ще TDBMSCl (144 мг, ммоль) і реакційну суміш перемішували знову протягом ночі. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав перетворення на продукт: пік при 0,47 хв., m/z=286 (M+1). Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:(0,5M NH₃ в MeOH) 90:10), з одержанням 218 мг очікуваного продукту.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 3,34-3,53 (м, 2H), 2,92-3,12 (м, 2H), 2,60-2,92 (м, 6H), 2,26-2,39 (м, 1H), 2,11-2,27 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 1H), 1,70-1,83 (м, 1H), 1,23 (т, 1H), 0,80-0,92 (м, 9H), -0,02-0,09 (м, 6H).

Опис 87 I

(7R,9aR або 9aS)-2-Ацетил-7-[[1,1-диметилетил](диметил)силіл]метил]октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D87-діастереоізомер 1)



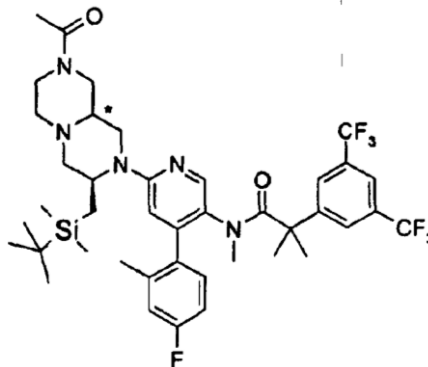
До розчину (3R,9aR або 9aS)-3-[[1,1-диметилетил](диметил)силіл]метил]октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразину (D86, 217 мг) в 9 мл дихлорметану додавали триетиламін (212 мкл) і суміш доводили до температури -10°C. Додавали по краплях розчин ацетилхлориду (54 мкл) в 2 мл дихлорметану. Через 15 хвилин реакційну суміш гасили додаванням MeOH. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, CH₂Cl₂→CH₂Cl₂:(0,5M NH₃ в MeOH) 95:5). Одержаний зразок розчиняли в CH₂Cl₂ та екстрагували насиченим розчином NaHCO₃. Органічні шари сушили та розчинник видаляли, приводячи до зазначеної в заголовку сполуки (128 мг).

PX/MS: m/z=328 (M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 4,25 (дд, 1H), 3,62 (дд, 1H), 3,36-3,46 (м, 2H), 2,83 (дд, 1H), 2,62-2,76 (м, 4H), 2,55-2,62 (м, 1H), 2,26-2,33 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,85-1,92 (м, 1H), 1,80 (т, 1H), 1,67 (т, 1H), 0,84 (с, 9H), 0,01 (с, 6H).

Опис 88

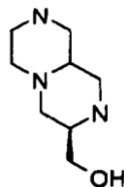
N-[6-((3R,9aR або 9aS)-8-ацетил-3-[[1,1-диметилетил](диметил)силіл]метил]октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (D88-діастереоізомер 1)



До розчину (7R,9aR або 9aS)-2-ацетил-7-[[1,1-диметилетил](диметил)силіл]метил]октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразину (D87, 125 мг, 5,72 ммоль) в 1,5 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (156 мг, n ммоль), біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (30 мг, n ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (19 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (35 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 3,75 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав піки для очікуваного продукту при 0,94 хвилин. (m/z=824 (M+1), 412 (M+2)/2). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO₃ і насиченим сольовим розчином. Продукт виділяли флеш-хроматографією (циклогексан:EtOAc 50:50 → 0:100) з одержанням 149 мг зазначеної в заголовку сполуки, яку безпосередньо використовували на наступній стадії.

Опис 89

(3R)-Октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанол (D89)



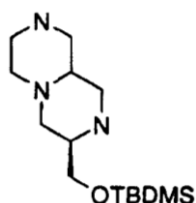
У колбу, що містить (3S,9aR або 9aS)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон та (3S,9aR або 9aS)-3-(гідроксиметил)тетрагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D83, діастереоізомер 1 плюс D84, діастереоізомер 2, 976 мг, 4,9 ммоль), додавали розчин 1M BH₃-ТГФ (49 мл) в атмосфері азоту та реакційну суміш доводили до температури

ри кипіння зі зворотним холодильником (80°C) протягом ночі. Колбу з реакційною сумішшю охолоджували до 0°C та обробляли за допомогою 25 мл MeOH. Додавали концентровану HCl та одержаний розчин нагрівали до 60°C протягом 5 годин. Реакційну суміш аналізували за допомогою прямої МС ($m/z=184$ ($M+BH_3$)). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX з одержанням 528 мг продукту.

Опис 90

(3R)-3-(((1,1-

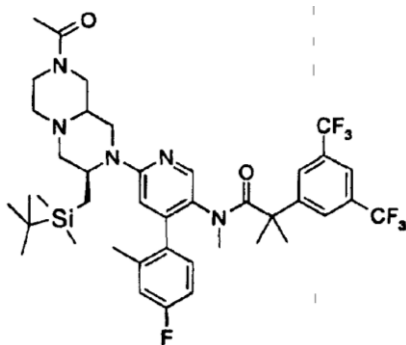
диметиле-
тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D90)



Вихідний (3R)-октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанол (D89, 528 мг, 3,08 ммоль) розчиняли в 20 мл дихлорметану та обробляли за допомогою Et_3N (1,29 мл, 9,25 ммоль) і TDBMSCl (929,5 мг, 6,17 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім ще протягом 24 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав перетворення на продукт: пік при 0,47 хв., $m/z=286$ ($M+1$), 172 ($M-TBDMs+1$). Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, $CH_2Cl_2:(0,5M NH_3$ в MeOH) 98:2 до 85:15). Залишок, одержаний в результаті упарювання фракцій, що містять продукт, розчиняли в дихлорметані:MeOH 90:10 і нерозчинні речовини відфільтровували. Розчин упарювали з одержанням 638 мг цільового продукту.

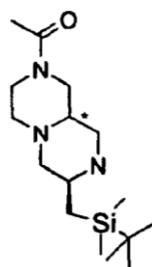
1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мн $^{-1}$ 4,02-4,15 (м, 1H), 3,82-3,95 (м, 1H), 3,52-3,67 (м, 2H), 3,30-3,49 (м, 3H), 3,03-3,19 (м, 1H), 2,91-3,03 (м, 1H), 2,66-2,89 (м, 6H), 1,50 (т, 1H), 0,85-0,96 (м, 9H), 0,05-0,16 (м, 6H).

Опис 91



До розчину (7R,9aR або 9aS)-2-ацетил-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразину (D91, 117 мг, 0,357 ммоль) в 1,5 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-

(7R,9aR або 9aS)-2-Ацетил-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D91-діастереоізомер 2)



До розчину (3R)-3-(((1,1-диметиле-
тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразину (D90, 635 мг, 2,224 ммоль) в 15 мл дихлорметану додавали триетиламін (620 мкл, 4,45 ммоль) і суміш доводили до температури -10°C. Додавали по краплях розчин ацетилхлориду (79 мкл, 1,11 ммоль, 0,5 екв.) в 0,5 мл дихлорметану. Реакційну суміш доводили до -45°C і додавали ще 0,25 екв. (39,5 мкл) ацетилхлориду, розведеного в 0,5 мл дихлорметану. Температуру знижували до -50°C і знову додавали 0,25 екв. (39,5 мкл) ацетилхлориду, розведеного в 0,5 мл дихлорметану. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, $CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2:(0,5M NH_3$ в MeOH) 95:5). Таким чином, одержували зразок чистої зазначеної в заголовку сполуки: 121 мг.

МС (пряма): $m/z=328$ ($M+1$).

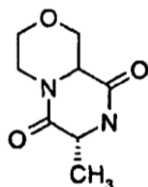
1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ мн $^{-1}$ 4,25 (д, 1H), 3,77 (т, 1H), 3,67-3,74 (м, 2H), 3,11 (т, 1H), 2,63-2,78 (м, 2H), 2,53-2,61 (м, 2H), 2,34-2,46 (м, 2H), 2,11 (дд, 1H), 1,95-2,03 (м, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,82-1,90 (м, 1H), 0,83-0,90 (м, 9H), 0,04 (с, 6H).

Опис 92

N-[6-((3R,9aR або 9aS)-8-Ацетил-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)метил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D92-діастереоізомер 2) метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (146,5 мг, 0,275 ммоль), біс-трет-бутилфосфінпаладій (28 мг, 0,055 ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (18 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (33 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 3 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав піки для очікуваного продукту при 1,21 хвилини ($m/z=824$ ($M+1$), 412 ($M+2$)/2). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином $NaHCO_3$ і насиченим сольовим розчином. Зазначену в заголовку сполуку виділяли флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан: EtOAc 50:50 \rightarrow 0:100), з одержанням 199 мг, і її використовували безпосередньо на наступній стадії.

Опис 93

(3R)-3-Метилтетрагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон (D93)



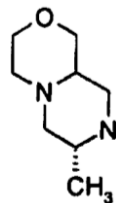
До розчину N-вос-морфолін-3-карбонової кислоти (2 г, 9,379 ммоль) в 60 мл дихлорметану додавали TBUTU (3,313 г, 10,32 ммоль) і діізопропілетиламін (1,96 мл, 11,25 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Тим часом одержували розчин гідрохлориду метилового ефіру D-аланіну (1,93 г, 18,76 ммоль) і діізопропілетиламіну (3,27 мл, 18,76 ммоль) в 20 мл дихлорметану і на завершення додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом 2 годин. UPLC-MS аналіз показав очікуваний продукт (пік при 0,60 хв., $m/z=317$ (M+1), 261 (M-t-Bu+1), 217 (M-Voc+1)). Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 , сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Неочищений продукт (5,56 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Продукт розчиняли в 50 мл дихлорметану та обробляли 50 мл TFA, який додавали при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав очікуваний продукт із видаленням захистом. Неочищений продукт очищали за допомогою SCX. Фракції, що містять продукт, концентрували та одержаний розчин перемішували при 50°C протягом 9 годин і при 80°C ще протягом 19 годин. UPLC/MS аналіз показав утворення циклізованого продукту: пік при 0,34 хв, $m/z=185$ (M+1). Розчин пропускали через SCX картридж і, таким чином, одержували зазначену в заголовку сполуку, 1,095 г.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,36 (ушир.с, 1H) 3,80-4,22 (м, 5H), 3,33-3,41 (м, 2H), 2,68-2,84 (м, 1H), 1,25-1,37 (м, 3H).

Описи 94 та 95

(7R,9aR або 9aS)-7-Метилוקтагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин (D94-діастереоізомер 1) та (7R,9aR або 9aS)-7-метилуктагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин (D95-діастереоізомер 2)



У колбу, що містить (3R)-3-метилтетрагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3H,6H)-діон, суміш діастереомерів, (D93, 923 мг, 5,01 ммоль), дода-

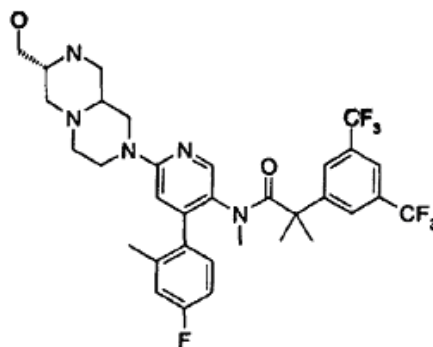
вали розчин 1M BH_3 -ТГФ (50 мл) і суміш нагрівали до 90°C протягом 14 годин. До суспензії додавали 30 мл 6M HCl і продукт нагрівали до 90°C протягом 2 годин. МС аналіз: $m/z=157$ (M+1 цільового продукту). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX з наступним очищенням флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан: (NH_3 в MeOH)=95:5 до 80:20. Виділяли дві зазначені в заголовку сполуки: Діастереоізомер 1 (D94) (102 мг):

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 3,65-3,73 (м, 1H), 3,53-3,60 (м, 1H), 3,43-3,52 (м, 1H), 3,02 (т, 1H), 2,68-2,81 (м, 1H), 2,52-2,68 (м, 3H), 2,25 (т, 1H), 2,07-2,19 (м, 1H), 1,88-2,00 (м, 1H), 1,68 (т, 1H), 0,91 (д, 3H). Діастереоізомер 2 (D95) (29 мг):

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 3,63-3,72 (м, 1H), 3,46-3,56 (м, 2H), 3,09 (т, 1H), 2,95-3,03 (м, 1H), 2,31-2,47 (м, 3H), 2,17-2,24 (м, 1H), 2,06-2,17 (м, 1H), 1,87-2,04 (м, 1H), 1,21-1,28 (т, 1H), 1,17 (д, 3H).

Опис 96

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R)-7-(гідроксиметил)-октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (D96)



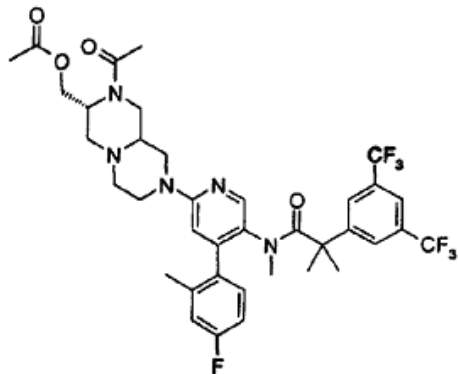
До розчину (3R)-октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-3-ілметанолу (D89, суміш діастереоізомерів при невідомому співвідношенні, 83,5 мг, 0,496 ммоль) в 1,6 мл DMCO додавали K_2CO_3 (78 мг) і 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (100 мг). Реакційну суміш залишали при 150°C протягом 23 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав пік для очікуваного продукту при 0,71 хв ($m/z=668$ (M+1), 334 (M+2)/2). Розчин розбавляли дихлорметаном, екстрагували водою та сушили (Na_2SO_4). Одержували зазначену в заголовку сполуку (113,5 мг), яку використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,02 (ушир.с, 1H), 7,88 (ушир.с, 1H), 7,71 (ушир.с, 2H), 7,01-7,25 (м, 3H), 6,62-6,75 (м, 1H), 4,38-4,58 (м, 1H), 4,14-4,30 (м, 1H), 4,00-4,15 (м, 1H), 3,58-3,70 (м, 1H), 3,49-3,59 (м, 1H), 3,20-3,36 (м, 2H), 2,79-2,93 (м, 2H), 2,63-2,79 (м, 4H), 2,02-2,35 (м, 6H), 1,83-2,02 (м, 1H), 1,13-1,58 (м, 6H).

Співвідношення діастереоізомерів не визначене.

Опис 97

((3R)-2-Ацетил-8-[5-[[2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-метилпропаноїл](метил)аміно]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-2-піридиніл]октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-3-іл]метилацетат (D97)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R)-7-(гідроксиметил)октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (D96, 56 мг, 0,0838 ммоль) в 10 мл дихлорметану додавали Et₃N (35 мкл) і розчин ацетилхлориду (15 мкл) у дихлорметані (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав пік для очікуваного продукту при 0,89 хв ($m/z=752$ (M+1), 376 (M+2)/2). Розчин розбавляли дихлорметаном, екстрагували водою та сушили (Na₂SO₄). Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (циклогексан→EtOAc), з одержанням 28,5 мг зазначеної в заголовку сполуки.

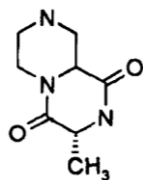
¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ мн⁻¹ 8,00 (ушир.с, 1H), 7,78 (ушир.с, 1H), 7,65 (ушир.с, 2H), 6,80-7,08 (м, 3H), 6,41-6,52 (м, 1H), 4,42-4,70 (м, 2H), 4,17-4,40 (м, 2H), 3,95-4,17 (м, 2H), 3,53-3,65 (м, 1H), 2,98-3,26 (м, 2H), 2,74-2,93 (м, 3H), 2,49-2,74 (м, 3H), 2,21-2,47 (м, 5H), 2,02-2,21 (м, 9H), 1,46-1,55 (м, 3H).

UPLC/MS: пік при 0,89 хв., $m/z=752$ (M+1), 376 (M+2)/2.

Співвідношення діастереоізомерів не визначене.

Опис 98

(3R)-3-Метилтетрагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3Н,6Н)-діон (D98)



До розчину N,N'-ди-вос-піперазин-2-карбонової кислоти (2 г, 6,06 ммоль) в 50 мл дихлорметану додавали TBUTU (2,138 г, 6,66 ммоль) і діізопропілетиламін (1,3 мл, 7,26 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 45 хвилин. Тим часом суспензію гідрохлориду метилового ефіру

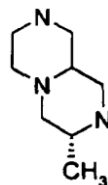
D-аланіну (1,249 г, 12,11 ммоль) і діізопропілетиламіну (3,27 мл, 18,76 ммоль) в 20 мл дихлорметану та 5 мл ДМФ перемішували і на завершення додавали до реакційної суміші. Реакційну суміш залишали для перемішування при кімнатній температурі протягом ночі. UPLC-MS аналіз показав очікуваний продукт (пік при 0,72 хв., $m/z=416$ (M+1), 360 (M-t-Bu+1)). Реакційну суміш розбавляли дихлорметаном та екстрагували насиченим розчином NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Неочищений продукт (4,242 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

Продукт розчиняли в 50 мл дихлорметану та до розчину додавали по краплях TFA (50 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS. Реакційну суміш упарювали та неочищений продукт очищали за допомогою SCX. Фракції, що містять продукт, збирали та їх об'єм зменшували і одержаний розчин перемішували при 60°C протягом ночі UPLC/MS аналіз показав утворення циклізованого продукту: пік при 0,17 хв., $m/z=184$ (M+1). Розчинник видаляли та залишок обробляли в метанолі. Білий осад збирали фільтруванням з одержанням 353 мг зазначеної в заголовку сполуки (додаткові 156 мг осаду, утвореного з розчину).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,24 (ушир.с, 0,5H), 7,96 (ушир.с, 0,5H), 3,79-4,29 (м, 2H), 3,10-3,31 (м, 1H), 2,73-3,11 (м, 2H), 2,52-2,73 (м, 2H), 1,30 (д, 1,5H), 1,21 (д, 1,5H).

Опис 99

(3R)-3-Метилтетрагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D99)

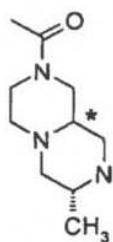


У колбу, що містить (3R)-3-метилтетрагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-1,4(3Н,6Н)-діон (D98, 353 мг, 1,927 ммоль), додавали розчин 1М ВН₃-ТГФ (20 мл) і суміш нагрівали до температури кипіння зі зворотним холодильником протягом 20 годин. MS аналіз: $m/z=156$ (M+1 цільового продукту). До реакційної суміші додавали при 0°C 10 мл 6М HCl і суміш нагрівали до 90°C протягом 20 годин. Реакційну суміш очищали за допомогою SCX з одержанням 243 мг цільової сполуки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) узгоджується із сумішшю діастереомерів цільової сполуки.

Описи 100 та 101

(7R,9aR або 9aS)-2-Ацетил-7-метилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D100, діастереоізомер 1) і (7R,9aR або 9aS)-2-ацетил-7-метилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин (D101, діастереоізомер 2)



До розчину (3R)-3-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразину (D99, 243 мг, 1,232 ммоль) в ДМФ (35 мл) додавали триетиламін (260 мкл, 1,848 ммоль). Розчин охолоджували до -60°C і додавали по краплях розчин оцтового ангідриду (95 мкл, 0,986 ммоль) в ДМФ (3 мл). Реакційній суміші давали повільно досягти -60°C UPLC/MS аналіз: піки при 0,18 та 0,24 хв., обидва $m/z=198$ ($M+1$ цільового продукту). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX з наступною флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан \rightarrow дихлорметан:MeOH 85:15) Були, таким чином, одержані два різних зразки:

Діастереоізомер 1 (D100) (101,5 мг):

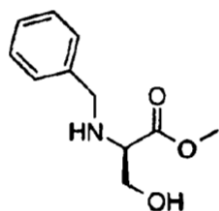
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 4,26 (дд, 1H) 4,16 (дд, 1H), 2,52-2,82 (м, 5H), 2,26-2,33 (м, 1H), 2,16 (т, 1H), 1,96 (с, 3H), 1,83-1,90 (м, 1H), 1,56-1,70 (м, 2H), 0,90 (д, 3H).

Діастереоізомер 1 та 2 (D100 плюс D101) (75 мг):

Зразок для ЯМР був сумішшю двох компонентів при співвідношенні приблизно 3:1. Основний компонент еквівалентний діастереоізомеру 1. Другорядний компонент узгоджується з його діастереоізомером 2.

Опис 102

Метил-N-(фенілметил)-D-серинат (D102)



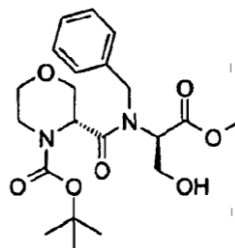
Зазначену в заголовку сполуку одержували відповідно до опису, відомого з літератури (посилання JOS, 1990, 55(1), 111-122), виходячи з гідрохлориду метилового ефіру (D)-серину (98%, від Aldrich). Гідрохлорид метилового ефіру (D)-серину (10 г, 0,065 моль) суспендували в 50 мл безводного метанолу та охолоджували до 0°C в атмосфері азоту. Додавали по краплях триетиламін (9 мл, 0,065 моль) з наступним додаванням бензальдегіду (6,6 мл, 0,065 моль). Реакційну суміш потім нагрівали та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Додавали боргідрід натрію (4,85 г, 0,13 моль) невеликими порціями протягом 2 годин. Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш потім повільно додавали до 50 мл HCl (20% розчин) при 0°C та одержаний розчин промивали за допомогою діетилового ефіру (50 мл). Водний шар потім до-

водили до лужного значення pH шляхом додавання твердого карбонату калію та екстрагували діетиловим ефіром (3x50 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (10,95 г).

$m/z=210[M+H]^+$.

Опис 103

1,1-Диметилетил-(3R)-3-[[[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-(метилокси)-2-оксоетил](фенілметил)-аміноікарбоніл]-4-морфолінкарбоксилат (D103)

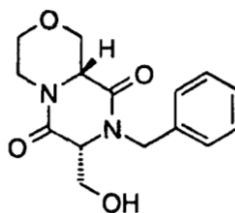


До перемішуваної суспензії (R)-4-Восморфолін-3-карбонової кислоти (30 г, 0,13 моль, від J&W PharmLab) в 500 мл безводного DCM при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали порціями гідрохлорид N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодііміду (37,4 г, 0,195 моль) і гідрат 1-гідроксибензотриазолу (19,3 г, 0,143 моль). По закінченні додавання суспензія перетворювалася на майже прозорий розчин. Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 45 хвилин і потім додавали невеликими порціями метил-N-(фенілметил)-D-серинат (D102, 28,6 г, 0,137 моль) і N,N-діізопропілетиламін (45,3 мл, 0,26 моль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 26 годин і потім додавали хлорид амонію (насичений розчин, 250 мл) і DCM (150 мл). Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3x150 мл) і EtAc (1x200 мл). Об'єднані органічні екстракти промивали насиченим сольовим розчином (2x500 мл), сушили (Na_2SO_4), концентрували у вакуумі та залишок очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю від 0 до 30% EtOAc/циклогексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтого масла (38,7 г).

UPLC/MS: пік при $R_t=0,62$ хв із $m/z=423,1$ $[M+H]^+$

Опис 104

(7R,9aR)-7-(Гідроксиметил)-8-(фенілметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-6,9-діон (D104)



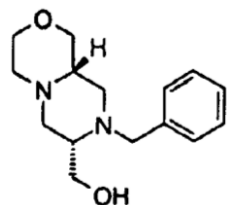
До перемішаного розчину 1,1-диметилетил-(3R)-3-([[(1R)-1-(гідроксиметил)-2-(метилокси)-2-оксоетил](фенілметил)аміно]карбоніл)-4-морфолінкарбоксилату (D103, 38,7 г, 0,092 моль) в 400 мл DCM при кімнатній температурі повільно додавали трифтороцтову кислоту (68,3 мл, 0,92 моль). Одержаний оранжевий розчин перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім суміш охолоджували за допомогою бані лід-вода та доводили до pH=7-8 шляхом додавання гідрокарбонату натрію (насичений розчин, 250 мл, та у вигляді твердої речовини). Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×300 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4), концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який розчиняли в 270 мл метанолу та нагрівали до 56-58°C протягом 2 годин. Суміші потім давали охолонути до кімнатної температури та розчинник видаляли у вакуумі з одержанням твердого залишку, який обробляли за допомогою 100 мл суміші циклогексан/EtOAc 8/2. Одержану суспензію перемішували при кімнатній температурі протягом 30-40 хвилин і потім тверді частинки відфільтровували та збирали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (18,7 г) у вигляді білої твердої речовини.

UPLC/MS: пік при $R_t=0,49$ хв із $m/z=291,09$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ мн $^{-1}$ 7,26-7,37 (м, 5H), 5,41 (т, 1H), 5,09 (д, 1H), 4,31 (дд, 1H), 4,23 (дд, 1H), 4,01-4,07 (м, 2H), 3,69-3,84 (м, 4H), 3,59 (т, 1H), 3,33 (тд, 1H), 2,85 (тд, 1H).

Опис 105

[(7S,9aS)-8-(Фенілметил)октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-іл]метанол (D105)



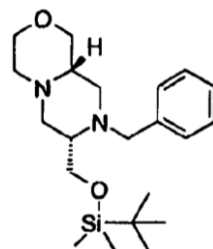
До перемішаної суспензії (7R,9aR)-7-(гідроксиметил)-8-(фенілметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-6,9-діону (D104, 18,7 г, 0,064 моль) в 190 мл безводного ТГФ при 0°C в атмосфері азоту додавали боран (розчин комплексу із ТГФ, 1M у ТГФ, 385 мл, 0,386 моль) протягом 45 хвилин, підтримуючи внутрішню температуру нижче 10°C. По закінченні додавання суміш була безбарвним розчином. Суміші потім давали нагрітися до кімнатної температури і потім нагрівали до 70°C протягом 28 годин. Суміші потім давали охолонути до кімнатної температури і потім до 0°C за допомогою бані лід-вода. Потім повільно додавали метанол (47 мл, 1,15 моль) і HCl 6M (32 мл, 0,128 моль), обережно контролюючи виділення газу. Одержаний суміші потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом ночі. Суміш потім нагрівали до 55°C протягом 8 годин і потім охолоджували до кімнатної температури. Білий осад відфі-

льтровували та фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який розчиняли в 50 мл води та 100 мл DCM. Білий осад, відфільтрований раніше, збирали та розчиняли в 70 мл води і додавали до попередньої суміші. Фази розділяли та водний шар екстрагували за допомогою DCM (3×150 мл). Водний шар потім доводили до pH=7 шляхом додавання 250 мл 3N розчину NaOH та екстрагували знову за допомогою DCM (3×100 мл) і етилацетату (3×200 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) і концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої піни (16,9 г).

UPLC/MS: пік при $R_t=0,40$ хв із $m/z=263,13$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Опис 106

(7S,9aS)-7-([[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси]метил)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин (D106)



Спосіб а):

До перемішаного розчину [(7S,9aS)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-c][1,4]оксазин-7-іл]метанолу (D105, 15,3 г, 0,058 моль) в 153 мл DCM при кімнатній температурі додавали імідазол (4,76 г, 0,070 моль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (8,35 г, 0,055 моль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Потім другий раз додавали імідазол (0,476 г, 5,8 ммоль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (8,35 г, 0,055 моль) і суміш перемішували протягом ночі. Потім третій раз додавали імідазол (0,476 г, 0,006 моль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (5,27 г, 0,035 моль) і суміш перемішували ще протягом 4 годин. Додавали DCM (153 мл) і потім четвертий раз додавали імідазол (2,4, 0,035 моль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (5,27 г, 0,035 моль). Суміш перемішували протягом ночі. Потім додавали воду (150 мл) та гідрокарбонат натрію (насичений розчин, 150 мл) і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (150 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na_2SO_4) та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 5 → 10% EtOAc/циклогексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді масла (22,2 г).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мн $^{-1}$ 7,32-7,36 (м, 4H), 7,24-7,29 (м, 1H), 4,00 (т, 1H), 3,90 (дд, 1H), 3,88 (д, 1H), 3,77 (дд, 1H), 3,70 (д, 1H), 3,52-3,58 (м, 1H), 3,48-3,56 (м, 1H), 3,07 (т, 1H), 2,75-2,83 (м, 2H), 2,25-2,37 (м, 4H), 2,12-2,23 (м, 2H), 0,90 (с, 9H), 0,08 (с, 3H), 0,06 (с, 3H).

ВЕРХ (висхідна): Rt=4,826 хвилин (% площі=98,69).

Спосіб b):

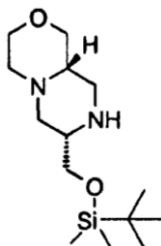
До перемішаного розчину [(7S,9aS)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-7-іл]метанолу (D105, 29,8 г, 0,114 моль) в 447 мл DCM при кімнатній температурі додавали імідазол (9,27 г, 0,136 моль) і трет-бутилдиметилсилілхлорид (42,7 г, 0,284 моль). Одержану суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім додавали воду (300 мл), гідрокарбонат натрію (насичений розчин, 300 мл) і DCM (150 мл) і фази розділяли. Водний шар екстрагували за допомогою DCM (300 мл) і об'єднані органічні екстракти сушили (Na₂SO₄) та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали хроматографією на силікагелі, елюючи сумішшю 5 до 10% EtOAc/циклогексан з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді світло-жовтого масла (50,95 г).

ВЕРХ (висхідна): Rt=4,865 хвилин (% площі=99,55).

Опис 107

(7S,9aS)-7-((1,1-

диметилетил)(диметил)силіл]окси)метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]-оксазин (D107)



До перемішаного розчину (7S,9aS)-7-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)метил)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D106, 22,2 г, 0,059 моль) в 660 мл метанолу при кімнатній температурі в атмосфері азоту додавали паладій на вугліці (10% мас, мокрий, 6,28 г, 0,006 моль) і форміат амонію (37,2 г, 0,59 моль). Одержану суміш перемішували при 80°C протягом 1-1,5 годин. Одержаній суміші потім давали охолонути до кімнатної температури та фільтрували через целіт. Фільтрат концентрували у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (16 г) у вигляді блідо-жовтого масла.

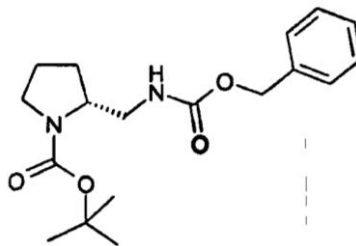
UPLC/MS: відсутність УФ-видимого піка. MS m/z=287,18 [M+H]⁺.

CASS ID 8341, ЯМР і РХ/МС.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 3,74 (т, 1H), 3,62-3,70 (м, 2H), 3,48 (дд, 1H), 3,39-3,46 (м, 1H), 2,98 (т, 1H), 2,67-2,73 (м, 1H), 2,60 (дд, 1H), 2,40 (дд, 1H), 2,26-2,37 (м, 2H), 2,23 (ушир.с, 1H), 2,12 (дд, 1H), 2,04-2,10 (м, 1H), 1,90-2,00 (м, 1H), 0,81 (с, 9H), -0,00 (с, 6H). Картина перекривання піків, одержана за допомогою ROESY, відповідала відносній стереохімії суп.

Опис 108

1,1-Диметилетил-(2R)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно)метил]-1-піролідінкарбоксилат (D108)



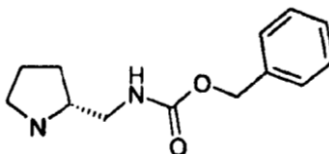
До розчину (R)-2-(амінометил)-1-N-Вос-піролідину (1,6 г, 8 ммоль) в 25 мл дихлорметану додавали DIPEA (2,09 мл, 12 ммоль) і при 0°C бензилхлорформіат (1,36 мл, 9,6 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували протягом 3 годин при цій температурі. До реакційної суміші додавали насичений сольовий розчин, водну фазу екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, циклогексан:EtOAc 9:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2,07 г, вихід=77%).

МС: m/z=357 (M+Na) і 235 (M-BOC+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 6,98-7,49 (м, 6H), 4,88-5,15 (м, 2H), 3,58-3,83 (м, 1H), 3,05-3,32 (м, 3H), 2,75-3,04 (м, 1H), 1,52-1,98 (м, 4H), 1,20-1,49 (м, 9H).

Опис 109

Фенілметил-[(2R)-2-піролідинілметил]карбамат (D109)

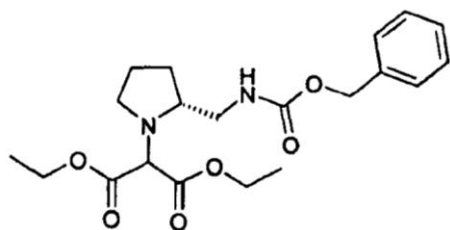


До розчину 1,1-диметилетил-(2R)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно)метил]-1-піролідінкарбоксилату (D108, 2,07 г, 6,1 ммоль) в 16 мл дихлорметану, охолодженого до 0°C, додавали 4 мл TFA. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і потім перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Зазначену в заголовку сполуку (1,06 г, вихід=88%) виділяли після очищення за допомогою SCX.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,00-7,66 (м, 5H), 4,90-5,20 (м, 2H), 3,12-3,24 (м, 1H), 2,97-3,09 (м, 1H), 2,84-2,97 (м, 2H), 2,61-2,82 (м, 2H), 1,44-1,83 (м, 3H), 1,14-1,40 (м, 1H).

Опис 110

Діетил-[(2R)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно)метил]-1-піролідиніл]пропандіоат (D110)



До суміші фенілметил-[(2R)-2-піролідинілметил]карбамату (D109, 1,26 г, 5,38 ммоль) і K_2CO_3 (1,48 г, 10,76 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл), охолоджену до $0^\circ C$, додавали по краплях діетилброммалонат (1,08 мл, 6,46 ммоль) протягом 2-3 хвилин. Потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували при цій температурі протягом 2,5 годин. Знов додавали діетилброммалонат (1,08 мл, 1,6 ммоль) і реакційну суміш перемішували ще протягом однієї години. Розчинник видаляли, додавали воду та продукт екстрагували за допомогою EtOAc. Неочищений продукт очищали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, циклогексан:EtOAc 95:5) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (1,07 г).

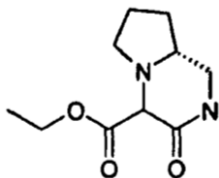
МС: $m/z=393$ (M+1) і 415 (M+Na).

UPLC/MS: $m/z=393$ (M+1) при $t=0,79$ хв.

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ мл $^{-1}$ 7,25-7,45 (м, 5H), 7,08-7,23 (м, 1H), 4,91-5,06 (м, 2H), 4,40-4,50 (м, 1H), 3,93-4,23 (м, 4H), 2,94-3,14 (м, 3H), 2,70-2,90 (м, 2H), 1,45-1,89 (м, 4H), 1,07-1,28 (м, 6H).

Опис 111

Етил-(8aR)-3-оксооктагідропіроло[1,2-a]піразин-4-карбоксилат (D111)



Розчин діетил-[(2R)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно]метил]-1-піролідинілпропандіоату (D110, 1,07 г, 2,72 ммоль) в EtOH (приблизно 20 мл) дегазували, додавали (10%) Pd/C (580 мг) і реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 2,5 годин. Каталізатор відфільтровували та об'єм відфільтрованого розчину зменшували у вакуумі. Розчин нагрівали до $50^\circ C$ та перемішували при цій температурі протягом 6 годин і при кімнатній температурі протягом 12 годин. Розчинник випарювали досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (617 мг) у вигляді суміші діастереоізомерів (співвідношення приблизно 70:30). Цей неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: $m/z=213$ (M+1).

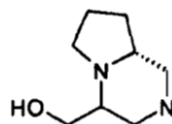
1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ мл $^{-1}$ 7,93-8,12 (м, 1H), 4,03-4,27 (м, 3H), 3,15-3,30 (м, 1H), 2,91-3,07 (м, 1H), 2,77-2,93 (м, 1H), 2,37-2,47 (м, 1H),

2,03-2,15 (м, 1H), 1,63-1,94 (м, 3H), 1,26-1,50 (м, 1H), 1,04-1,28 (м, 3H).

Співвідношення між двома діастереоізомерами визначали на основі інтегрального відношення характеристичних піків, таких як сигнали N-H лактаму, виявлені в діапазоні 7,93-8,12.

Опис 112

(8aR)-Октагідропіроло[1,2-a]піразин-4-ілметанол (D112)



До розчину етил-(8aR)-3-оксооктагідропіроло[1,2-a]піразин-4-карбоксилату (D111, 207 мг, 0,976 ммоль) у ТГФ (0,5 мл) додавали 2M $LiBH_4$ у ТГФ (1,46 мл) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 17 годин. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 9,7 мл 1M BH_3 -ТГФ і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин.

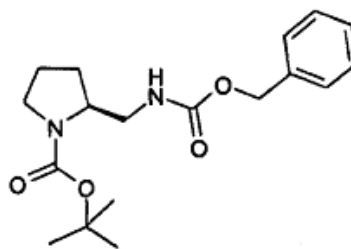
Реакційну суміш охолоджували до $0^\circ C$ і додавали 4 мл MeOH. Потім додавали 1,5 мл концентрованої HCl при $0^\circ C$ і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випарювали досуха та неочищений продукт очищали за допомогою SCX картриджа і потім хроматографією (діоксид кремнію, CH_2Cl_2 :2M NH_3 в MeOH 9:1 до 8:2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (73 мг) у вигляді суміші діастереоізомерів.

МС: $m/z=157$ (M+1).

1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ мл $^{-1}$ 4,2-4,4 (м, 1H), 3,44-3,63 (м, 1H), 3,04-3,22 (м, 2H), 2,54-2,97 (м, 4H), 2,05-2,31 (м, 1H), 1,84-2,03 (м, 1H), 1,40-1,85 (м, 3H), 0,99-1,32 (м, 1H).

Опис 113

1,1-Диметилетил-(2S)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно]метил]-1-піролідинкарбоксилат (D113)



До розчину (S)-2-(амінометил)-1-N-Вос-піролідину (1,65 г, 8,25 ммоль) в 25 мл дихлорметану додавали DIPEA (2,15 мл, 12,3 ммоль) і при $0^\circ C$ бензилхлорформіат (1,41 мл, 9,9 ммоль). Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури і потім перемішували протягом 3 годин при цій температурі. До реакційної суміші додавали насичений сольовий розчин, водний шар екстрагували дихлорметаном і об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очи-

шали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, циклогексан:EtOAc 9:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (2,23 г, вихід=80%).

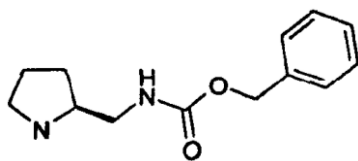
МС: $m/z=235$ (M-BOC+1)

UPLC/MS: $m/z=235$ (M-BOC+1); 335 (M+1) при $t=0,8$ хвилин

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 6,98-7,49 (м, 6H), 4,88-5,15 (м, 2H), 3,58-3,83 (м, 1H), 3,05-3,32 (м, 3H), 2,75-3,04 (м, 1H), 1,52-1,98 (м, 4H), 1,20-1,49 (м, 9H).

Опис 114

Фенілметил-[(2S)-2-піролідинілметил]карбамат (D114)



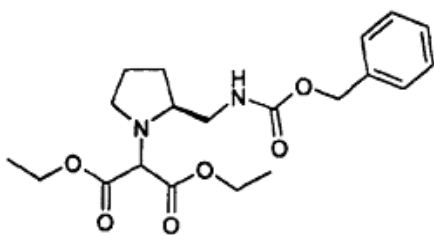
До розчину 1,1-диметилетил-(2S)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно]метил]-1-піролідін-карбоксилату (D113, 2,23 г, 6,67 ммоль) в 16 мл дихлорметану, охолодженого до 0°C, додавали 4 мл TFA. Реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури і потім перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Зазначену в заголовку сполуку виділяли у вигляді безбарвного масла після очищення за допомогою SCX (1,36 г).

МС: $m/z=235$ (M-BOC+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,04-7,47 (м, 6H), 4,82-5,16 (м, 2H), 3,11-3,46 (м, 1H), 2,97-3,09 (м, 1H), 2,84-2,97 (м, 2H), 2,61-2,82 (м, 2H), 1,40-1,83 (м, 3H), 1,10-1,37 (м, 1H).

Опис 115

Діетил-[(2S)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно]метил]-1-піролідініл]пропандіоат (D115)



До суміші фенілметил-[(2S)-2-піролідінілметил]карбамату (D114, 1,36 г, 5,81 ммоль) і K_2CO_3 (1,6 г, 11,62 ммоль) в ацетонітрилі (20 мл), охолодженому до 0°C, додавали по краплях діетилброммалонат (1,37 мл, 6,97 ммоль) протягом 2-3 хвилин. Потім реакційній суміші давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували протягом 4 годин.

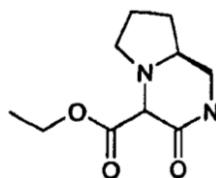
Об'єм розчинника зменшували, додавали насичений сольовий розчин і продукт екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, циклогексан:EtOAc 95:5 до 7:3) з одержан-

ням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (1,40 г, вихід=61%).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,23-7,48 (м, 5H), 7,09-7,21 (м, 1H), 4,87-5,08 (м, 2H), 4,40-4,50 (м, 1H), 3,98-4,23 (м, 4H), 2,93-3,16 (м, 3H), 2,62-2,91 (м, 2H), 1,43-1,92 (м, 4H), 1,00-1,30 (м, 6H).

Опис 116

Етил-(8aS)-3-оксооктагідропіроло[1,2-a]піразин-4-карбоксилат (D116)



Розчин

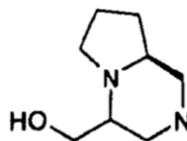
діетил-[(2S)-2-[[[(фенілметил)окси]карбоніл]аміно]метил]-1-піролідініл]пропандіоату (D115, 1,40 г, 3,67 ммоль) в EtOH (приблизно 20 мл) дегазували, додавали (10%) Pd/C (778 мг, 0,734 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 протягом 2,5 годин. Каталізатор відфільтровували та об'єм відфільтрованого розчину зменшували у вакуумі. Розчин нагрівали до 50°C і перемішували при цій температурі протягом 7 годин. Розчинник випарювали досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді жовтуватого масла (793 мг), у вигляді суміші діастереоізомерів. Цей неочищений продукт використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

МС: $m/z=213$ (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,90-8,11 (м, 1H), 4,02-4,43 (м, 3H), 3,15-3,30 (м, 1H), 2,79-3,07 (м, 2H), 2,36-2,56 (м, 1H), 2,0-2,2 (м, 1H), 1,63-2,18 (м, 3H), 1,26-1,51 (м, 1H), 1,13-1,27 (м, 3H).

Опис 117

(8aS)-Октагідропіроло[1,2-a]піразин-4-ілметанол (D117)



До розчину етил-(8aS)-3-оксооктагідропіроло[1,2-a]піразин-4-карбоксилату (D116, 403 мг, 1,88 ммоль) у ТГФ (прим. 3 мл) додавали 2M LiBH_4 у ТГФ (1,41 мл, 2,83 ммоль) і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом ночі. Реакційну суміш охолоджували до кімнатної температури, додавали 18,8 мл 1M BH_3 -ТГФ і суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і додавали 8 мл MeOH. Потім додавали 3 мл концентрованої HCl і реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом приблизно 2 годин. Розчинники випарювали досуха та неочищений продукт очищали за допомогою SCX з одержанням зазначеної в заголовку сполуки

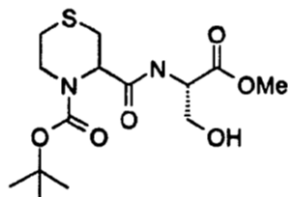
у вигляді безбарвного масла (220 мг). Продукт був сумішшю діастереоізомерів.

МС: $m/z=157$ ($M+1$).

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 4,29-4,47 (м, 1H), 3,46-3,64 (м, 1H), 3,10-3,45 (м, 2H), 2,82-2,96 (м, 1H), 2,50-2,81 (м, 3H), 1,44-2,38 (м, 5H), 1,01-1,31 (м, 1H).

Опис 118

1,1-Диметилетил-3-(((1S)-1-(гідроксиметил)-2-(метилокси)-2-оксоетил)аміно)карбоніл)-4-тіоморфолінкарбоксилат (D118)

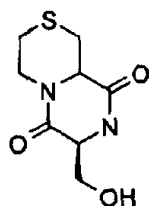


До розчину N-Вос-тіоморфолінкарбонової кислоти (1,36 г, 5,51 ммоль) у дихлорметані (13,6 мл) додавали в атмосфері N_2 при кімнатній температурі TBTU (1,95 г, 6,06 ммоль) та DIPEA (1,92 мл, 11,02 ммоль) і розчин перемішували протягом 30 хвилин. До суспензії гідрохлориду метилового ефіру L-серину (1,71 г, 11,02 ммоль) у дихлорметані (13,6 мл) додавали DIPEA (1,92 мл, 11,02 ммоль) і одержаний розчин перемішували протягом 30 хвилин. Потім розчин, що містить серинову вільну основу, додавали до реакційної суміші та продукт залишали для перемішування протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали воду та водний шар екстрагували дихлорметаном ($\times 3$) і об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4) та упарювали досуха. Неочищену зазначену в заголовку сполуку (3,87 г) використовували на наступній стадії без додаткового очищення.

UPLC/MS: $m/z=371$ ($M+\text{Na}$); 349 ($M+1$); 293 ($M-\text{tBu}$); 249 ($M-\text{BOC}+1$) при $t=0,59$ хвилин

Опис 119

(7S)-7-(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діон (D119)



До розчину неочищеного 1,1-диметилетил-3-(((1S)-1-(гідроксиметил)-2-(метилокси)-2-оксоетил)аміно)карбоніл)-4-тіоморфолінкарбоксилату (D118, 3,87 г) в 44 мл дихлорметану додавали в атмосфері N_2 при кімнатній температурі 22 мл TFA. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Розчинники видаляли при зниженому тиску і залишок очищали на SCX картриджі. Фракцію, що елюювали за допомогою 2М метанольного розчину аміаку, упарювали досуха та залишок розчиняли в MeOH і кип'ятили зі зворотним холодильни-

ком протягом 20 годин. Реакційну суміш упарювали досуха та бажаний продукт очищали за допомогою SCX, елюючи MeOH. Зазначену в заголовку сполуку (1,1 г, вихід=92% від 2 стадій) виділяли у вигляді суміші діастереоізомерів (співвідношення ~50/50).

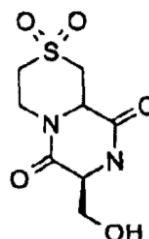
UPLC/MS: 1-й пік $m/z=217$ ($M+1$) при $t=0,35$ хв.; 2-й пік $m/z=217$ ($M+1$) при $t=0,36$ хвилин

^1H ЯМР (400 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,07-8,31 (м, 1H), 4,62-4,82 (м, 1H), 3,95-4,18 (м, 1H), 3,69-3,95 (м, 2H), 3,30-3,66 (м, 2H), 2,85-3,02 (м, 1H), 2,69-2,86 (м, 2H), 2,52-2,68 (м, 1H).

Співвідношення між двома діастереоізомерами визначали на основі інтегрального відношення характеристичних піків, таких як сигнали N-H лактаму, виявлені в діапазоні 8,07-8,31.

Опис 120

(7S)-7-(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діон-2,2-діоксид (D120)



До суспензії (7S)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-c][1,4]тіазин-6,9-діону (D119, 1,1 г, 5,09 ммоль) у дихлорметані (22 мл) додавали при кімнатній температурі 77% $m\text{-CPBA}$ (2,85 г, 12,73 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинник видаляли при зниженому тиску та неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:2\text{M NH}_3$ в MeOH 98:2 до 8:2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (900 мг, вихід=71%), у вигляді суміші діастереоізомерів (співвідношення ~60/40).

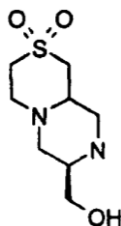
МС: $m/z=249$ ($M+1$) і 271 ($M+\text{Na}$).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,29-8,54 (м, 1H), 5,02-5,59 (м, 1H), 4,59-4,89 (м, 1H), 4,16-4,47 (м, 1H), 3,86-3,99 (м, 1H), 3,69-3,86 (м, 1H), 3,50-3,68 (м, 1H), 3,21-3,48 (м, 3H), 2,91-3,20 (м, 2H).

Співвідношення між двома діастереоізомерами визначали на основі інтегрального відношення характеристичних піків, таких як сигнали O-H спирту, виявлені в діапазоні 5,02-5,59.

Опис 121

[(7R)-2,2-Діоксидооктагідропіразин[2,1-c][1,4]тіазин-7-іл]метанол (D121)



До суспензії 2,2-діоксиду (7S)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-6,9-діону (D120, 900 мг, 3,63 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали в атмосфері N_2 при кімнатній температурі 36,3 мл розчину 1М BH_3 -ТГФ. Реакційну суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 16 годин. До реакційної суміші додавали 6Н розчин HCl (20 мл), охолоджували до $0^\circ C$ та одержану суміш кип'ятили зі зворотним холодильником протягом 2 годин. Потім реакційну суміш упарювали досуха та неочищений продукт очищали за допомогою SCX з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої піни (753 мг, вихід=94%).

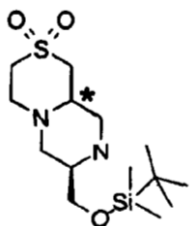
МС: $m/z=221$ ($M+1$) і 243 ($M+Na$).

1H ЯМР (300 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 4,40-4,63 (м, 1H), 3,33-3,48 (м, 1H), 2,95-3,27 (м, 4H), 2,72-2,95 (м, 3H), 2,53-2,72 (м, 2H), 2,20-2,41 (м, 2H), 1,98-2,18 (м, 1H), 1,65-1,85 (м, 1H).

Описи 122 та 123

(7R,9aR або 9aS)-7-(((1,1-

диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с]-[1,4]тіазин-2,2-діоксид (опис 122 - діастереоізомер 1) та (7R,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-2,2-діоксид (опис 123 - діастереоізомер 2)



До суспензії [(7R)-2,2-діоксидооктагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-7-іл]метанолу (D121, 753 мг, 3,42 ммоль) у дихлорметані (30 мл) додавали при кімнатній температурі Et_3N (1,9 мл, 13,68 ммоль) і TDBMSCl (1,5 г, 10,3 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 16 годин при кімнатній температурі.

Додавали насичений розчин $NaHCO_3$ і водну фазу екстрагували дихлорметаном ($\times 3$), об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, CH_2Cl_2 :MeOH 1:0 до 97:3) з одержанням зазначених у заголовку сполук:

D122 - діастереоізомер 1 (566 мг, безбарвне масло):

МС: $m/z=335$ ($M+1$).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 3,47-3,66 (м, 2H), 2,99-3,27 (м, 3H), 2,80-2,95 (м, 3H), 2,67-2,80 (м, 3H), 2,56-2,66 (м, 2H), 2,21-2,34 (м, 1H), 0,55-1,11 (с, 9H), -0,23-0,26 (с, 6H).

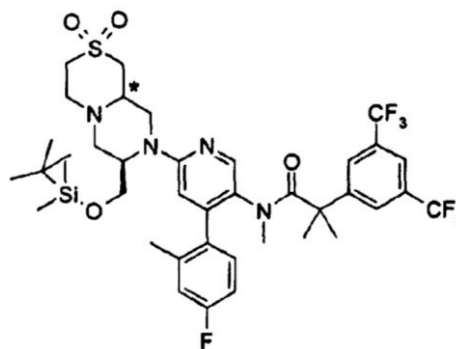
D123 - діастереоізомер 2 (382 мг, біла тверда речовина): МС: $m/z=335$ ($M+1$)

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 3,39-3,48 (м, 1H), 3,31-3,40 (м, 1H), 3,13 (т, 1H), 2,91-3,09 (м, 3H), 2,70-2,85 (м, 3H), 2,56-2,65 (м, 1H), 2,42-2,51

(м, 1H), 2,19-2,36 (м, 2H), 1,91-2,06 (м, 1H), 1,74 (т, 1H), 0,80 (с, 9H), -0,02 (с, 6H).

Опис 124

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7R,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D124 -діастереоізомер 1)



До розчину 2,2-діоксиду (7R,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазину (D122, 120 мг, 0,36 ммоль) в 2,2 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (147 мг, 0,28 ммоль), біс-трет-бутилфосфінпаладій (29 мг), хлорид гексадецилтриметиламонію (17,8 мкл 25% водного розчину) і розчин гідроксиду натрію (36 мкл 50% водного розчину). Реакційну суміш дегазували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання і потім перемішували при $90^\circ C$ протягом 4 годин.

До реакційної суміші додавали $EtOAc$ і насичений водний розчин $NaHCO_3$ і водну фазу екстрагували за допомогою $EtOAc$ ($\times 3$). Об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан: $EtOAc$ 7:3 до 0:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (201 мг).

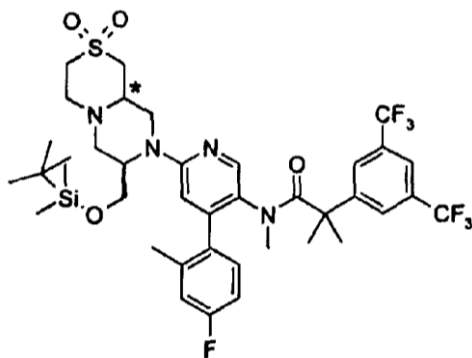
ВЕРХ/МС: $m/z=831$ ($M+1$) при $t=4,56$ хвилин.

МС: $m/z=831$ ($M+1$).

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,63-7,81 (м, 2H), 6,95-7,21 (м, 3H), 6,64 (с, 1H), 4,29-4,66 (м, 1H), 3,99-4,24 (м, 1H), 3,78-3,95 (м, 1H), 3,59-3,81 (м, 1H), 3,08-3,26 (м, 3H), 2,91-3,16 (м, 3H), 2,63-2,87 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,37-2,60 (м, 2H), 2,08-2,33 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,37 (с, 6H), 0,77 (с, 9H), 0,01 (с, 6H).

Опис 125

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7R,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D125-діастереоізомер 2)



До розчину 2,2-діоксиду (7R,9aR або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазину (D123, 120 мг, 0,36 ммоль) в 2,2 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (147 мг, 0,28 ммоль), біс-трет-бутилфосфінпаладій (29 мг), хлорид гексадецилтриметиламонію (18 мкл 25% водного розчину) і розчин гідроксиду натрію (36 ікл 50% водного розчину). Реакційну суміш дегазували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання та перемішували при 90°C протягом 5 годин. Потім додавали біс-трет-бутилфосфінпаладій (29 мг) і реакційну суміш перемішували при 90°C ще протягом однієї години та залишали в морозильнику протягом ночі.

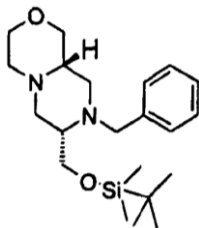
До реакційної суміші додавали EtOAc та насичений водний розчин NaHCO₃ і водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (×3). Об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 7:3 до 0:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (127,4 мг, вихід=55%).

MS: m/z=831 (M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,60-7,82 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,98-7,14 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,36-4,54 (м, 1H), 3,91-4,12 (м, 1H), 3,80-3,94 (м, 1H), 3,58-3,73 (м, 1H), 3,08-3,47 (м, 5H), 2,87-3,00 (м, 1H), 2,72-2,82 (м, 1H), 2,42-2,67 (м, 6H), 2,13-2,25 (м, 5H), 1,26-1,54 (м, 4H), 0,78 (с, 9H), 0,00 (с, 6H).

Опис 126

(7S,9aS)-7-(((1,1-Диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-8-(фенілметил)октагідропіразино-[2,1-с][1,4]оксазин (D126)



До розчину (7S,9aS)-7-(((1,1-диметиле-

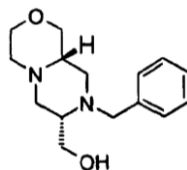
тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D22, 200 мг, 0,7 ммоль) у дихлоретані (3 мл) додавали в атмосфері N₂ при кімнатній температурі PhCHO (0,142 мл, 1,4 ммоль) та AcOH (79 мкл, 1,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Додавали триацетоксиборгідрид натрію (295 мг, 1,4 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 3,5 годин. До реакційної суміші додавали водний розчин NaHCO₃ і дві фази розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (3×) і об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали за допомогою SCX і хроматографією (діоксид кремнію, CH₂Cl₂:2M NH₃ в MeOH 1:0 до 95:5) з одержанням 276 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (276 мг, вихід=кількісний).

UPLC/MS: m/z=377 (M+1) при t=0,69 хвилин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,27-7,32 (м, 4H), 7,18-7,24 (м, 1H), 3,94 (т, 1H), 3,83 (д, 1H), 3,78-3,89 (м, 1H), 3,68-3,75 (м, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,42-3,54 (м, 2H), 3,02 (т, 1H), 2,74 (дд, 2H), 2,45-2,50 (м, 1H), 2,18-2,32 (м, 3H), 2,08-2,18 (м, 2H), 0,84 (с, 9H), 0,02 (с, 3H), 0,00 (с, 3H).

Опис 127

[(7S,9aS)-8-(Фенілметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-7-іл]метанол (D127)



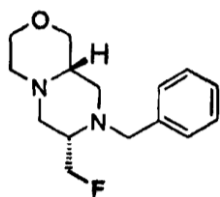
До розчину (7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)метил)-8-(фенілметил)-октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D126, 276 мг, 0,73 ммоль) в MeOH (24 мл), охолодженого до 0°C, додавали по краплях 12N розчин HCl (1,4 мл). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин при кімнатній температурі, потім продукт поміщали в морозильник на 12 годин. Реакційну суміш нагрівали до кімнатної температури, потім знову додавали HCl (0,7 мл) і реакційну суміш перемішували ще протягом 2 годин. Суміш фільтрували на SCX картриджі, промиваючи метанолом, а потім 2M метанольним розчином аміаку. Фракції, які елюювали аміаком, розднували та упарювали досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (150 мг, вихід=78%).

UPLC/MS: m/z=263 (M+1) при t=0,41 хвилин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,26-7,33 (м, 4H), 7,19-7,24 (м, 1H), 4,42 (ушир.с, 1H) 3,81 (д, 1H), 3,74-3,83 (м, 2H), 3,60-3,72 (м, 2H), 3,43-3,52 (м, 2H), 3,02 (т, 1H), 2,78 (д, 1H), 2,64-2,72 (м, 1H), 2,53 (дд, 1H), 2,18-2,29 (м, 3H), 2,08-2,17 (м, 2H).

Опис 128

(7S,9aS)-7-(Фторметил)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин (D128)



До розчину [(7S,9aS)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-7-іл]метанолу (D127, 125 мг, 0,477 ммоль) у дихлорметані (5 мл), охолодженого до -78°C , додавали DAST (0,187 мл, 1,431 ммоль) по краплях і реакційну суміш перемішували протягом 16 годин, даючи температурі підвищитися до кімнатної температури. До реакційної суміші додавали воду та дві фази розділяли. Водну фазу екстрагували дихлорметаном (3×) і об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:0 до 96:4) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (106 мг).

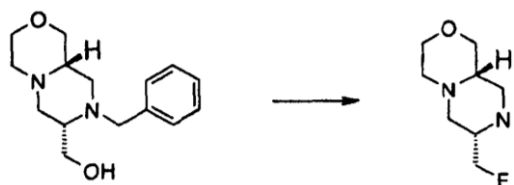
МС: $m/z=265$ ($M+1$).

UPLC/MS: $m/z=265$ ($M+1$) при $t=0,47$ хвилин.

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 7,26-7,34 (м, 4H), 7,19-7,26 (м, 1H), 4,82-4,99 (м, 1H), 4,59-4,76 (м, 1H), 3,85 (д, 1H), 3,70 (дд, 1H), 3,63 (д, 1H), 3,50 (дд, 1H), 3,43-3,51 (м, 1H), 3,02-3,09 (м, 1H), 3,03 (т, 1H), 2,68 (д, 1H), 2,54 (д, 1H), 2,29-2,36 (м, 2H), 2,24 (т, 1H), 2,08-2,16 (м, 2H).

Опис 129

(7S,9aS)-7-(Фторметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин (D129)



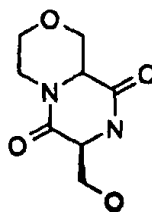
До розчину (7S,9aS)-7-(фторметил)-8-(фенілметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D128, 30 мг, 0,11 ммоль) в AcOH (30 мл) додавали паладієву чернь (12 мг, 0,11 ммоль) і реакційну суміш перемішували в атмосфері H_2 (5 атм.) протягом 1,5 годин. Реакційну суміш фільтрували на SCX картриджі, промиваючи метанолом, а потім 2М метанольним розчином аміаку. Фракції, які елюювали аміаком, поєднували та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, $\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH}$ 1:0 до 8:2) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (14,9 мг, вихід=78%).

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 4,55-4,65 (м, 1H), 4,42-4,53 (м, 1H), 3,65 (дд, 1H), 3,38-3,53 (м, 2H), 2,99 (т, 1H), 2,93-3,01 (м, 1H), 2,58 (дд, 1H), 2,42-2,45 (м, 1H), 2,37 (дд, 1H), 2,28-2,37 (м, 1H), 2,12-2,20 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 1H), 1,92-2,00 (м, 1H).

В цілому, картина перекривання піків, одержана за допомогою ROESY, відповідала відносній стереохімії syn.

Опис 130

(7S)-7-(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-6,9-діон (D130)



N-Вос-3-Морфолінкарбонову кислоту (1,038 г, 4,49 ммоль) суспендували в безводному дихлорметані (20 мл). До суміші додавали EDC (1,3 г, 6,78 ммоль) та HOBt (607 мг, 4,49 ммоль) і перемішували протягом 30 хвилин при кімнатній температурі, до цього часу спостерігалось повне розчинення вихідної речовини. Додавали розчин гідрохлориду L-Ser-метилового ефіру (1,10 г, 17,07 ммоль) і DIPEA (1,23 мл, 7,07 ммоль) у безводному дихлорметані (10 мл). Одержану суміш перемішували протягом ночі. Розбавляли дихлорметаном (50 мл), промивали насиченим розчином NaHCO_3 (2×50 мл) і насиченим сольовим розчином (50 мл). Сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли при зниженому тиску з одержанням неочищеного продукту, який використовували на наступній стадії.

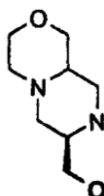
Продукт розчиняли в 20 мл дихлорметану та обробляли 10 мл TFA. Реакцію зупиняли через 4 години. Суміш пропускали через SCX колонку. Основні компоненти елюювали за допомогою 1М метанольного розчину аміаку. Розчинник видаляли, залишаючи маслянистий залишок, який знову розчиняли в MeOH і нагрівали для видалення розчинника. Відбувалося утворення осаду, який збирали фільтруванням у вигляді білої твердої речовини, що відповідає зазначеній в заголовку сполуці, з 70:30 діастереомерним надлишком.

МС (пряма): $m/z=201$ ($M+1$)

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ мл $^{-1}$ 8,15 (ушир.с, 1H), 5,16 (т, 1H), 4,22 (дд, 1H), 4,08-4,13 (м, 1H), 4,00 (дд, 1H), 3,84-3,88 (м, 1H), 3,77-3,83 (м, 1H), 3,71-3,80 (м, 1H), 3,44-3,51 (м, 1H), 3,41 (т, 1H), 3,30 (т, 1H), 2,77 (тд, 1H) (суміш діастереоізомерів, співвідношення близько 70:30).

Опис 131

(7R)-Октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-7-ілметанол (D131)



(7S)-7-(Гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-6,9-діон (D130, 151 мг, 0,75 ммоль) суспендували в розчині 1М боран-ТГФ комплексу (7,5 мл) і нагрівали при температурі кипіння зі зворотним холодильником протягом 24 годин. Суміш аналізували за допомогою МС, аналіз показав

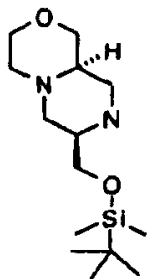
тільки продукт при $m/z=173$ ($M+1$). Реакційну суміш охолоджували до 0°C , додавали по краплях MeOH (5 мл) з наступним додаванням концентрованого розчину HCl (1 мл). Одержану суміш нагрівали при 50°C протягом 4 годин. Розчинник видаляли та залишок завантажували на SCX колонку, промивали за допомогою MeOH, а потім здійснювали елювання сполуки за допомогою 1M NH_3 в MeOH. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвного масла (125 мг).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 4,43 (т, 1H), 3,68 (дд, 1H), 3,62 (т, 1H), 3,40-3,58 (м, 4H), 3,02 (т, 1H), 2,66-2,74 (м, 1H), 2,62 (д, 1H), 2,42-2,51 (м, 1H), 2,31-2,39 (м, 1H), 2,15 (дд, 1H), 2,09 (тд, 1H), 1,92-2,03 (м, 1H).

Опис 132

(7R,9aR)-7-(((1,1-

диметиле-тил)(диметил)силіл)окси}метил)октагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин



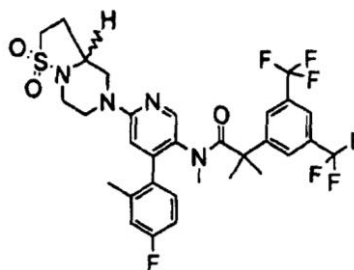
(7R)-Октагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин-7-ілметанол (D131, 93 мг, 0,54 ммоль, зразок, виділений при невдалій спробі силілування при одержанні Dnn) розчиняли в безводному дихлорметані (2 мл) і обробляли за допомогою Et_3N (0,15 мл, 1,08 ммоль) і TBDMSCl (122 мг, 0,81 ммоль). Одержану реакційну суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Продукт аналізували за допомогою прямої МС, що показала відсутність вихідної речовини, замість якої з'являвся очікуваний пік при $m/z=287$ ($M+1$ продукту). Продукт розбавляли дихлорметаном (20 мл) і промивали насиченим розчином NaHCO_3 (2×20 мл), сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Залишок очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан \rightarrow дихлорметан:MeOH 90:10), залишаючи продукт у вигляді прозорого масла.

МС (пряма): $m/z=287$ ($M+1$).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,48 (ушир.с, 1H), 7,07 (ушир.с, 1H), 3,82 (дд, 1H), 3,75 (дд, 1H), 3,69 (дд, 1H), 3,55 (дд, 1H), 3,42-3,49 (м, 1H), 3,03 (т, 1H), 2,86-2,93 (м, 1H), 2,68 (дд, 1H), 2,50-2,54 (м, 1H), 2,33-2,46 (м, 2H), 2,21 (дд, 1H), 2,04-2,16 (м, 2H), 0,86 (с, 9H), 0,04 (с, 6H) - протонізована форма.

Приклад 1

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(1,1-діоксидогексагідро-5H-ізотіазоло[2,3-а]піразин-5-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)піридин-3-іл]-N,2-диметилпропанамід



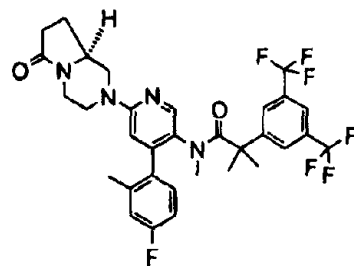
В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 98 мг (0,561 ммоль) 1,1-діоксиду гексагідро-2H-ізотіазоло[2,3-а]піразину (D10), 52 мг (0,374 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл DMCO . Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували дихлорметаном; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 9:1 \rightarrow циклогексан/етилацетат 1:1 з одержанням 44 мг (0,065 ммоль) зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 673 [$M+H$] $^+$.

ЯМР (DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,08-6,85 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 4,81-4,53 (м, 1H), 4,35-4,09 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,96 (т, 1H), 2,83 (т, 1H), 2,70-1,98 (м, 10H), 1,79-1,47 (м, 3H), 1,46-1,33 (с, 3H).

Приклад 2

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aS)-6-оксогоксагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E2)



В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 78,6 мг (0,561 ммоль) (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 52 мг (0,374 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл DMCO . Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували дихлорметаном; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 9:1 \rightarrow етилацетат 100% з одержанням

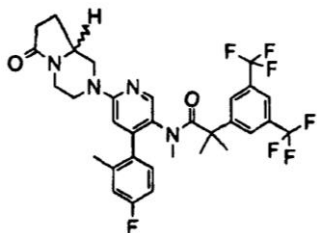
жанням 52 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,05-6,87 (м, 3H), 6,52 (с, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 4,14-4,10 (д, 1H), 3,77-3,64 (м, 1H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,61 (т, 1H), 2,48-2,44 (дд, 2H), 2,41-2,33 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 3

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(6-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E3)



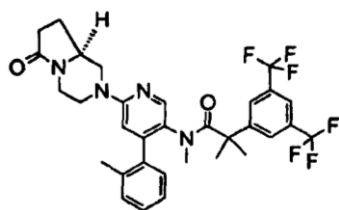
В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (WO 2005/002577), 78,6 мг (0,561 ммоль) гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 52 мг (0,374 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH₄Cl та знов екстрагували дихлорметаном; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 71 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,05-6,87 (м, 3H), 6,52 (с, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 4,14-4,10 (д, 1H), 3,77-3,64 (м, 1H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,61 (т, 1H), 2,48-2,44 (дд, 2H), 2,41-2,33 (с, 3H), 2,30-2,22 (м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 4

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметил-N-[4-(2-метилфеніл)-6-[(8aS)-6-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл]пропанамід (E4)



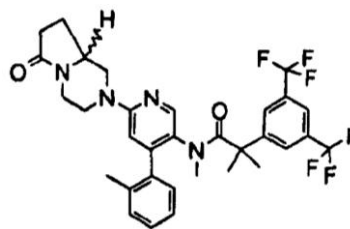
В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 100 мг (0,161 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (WO 2005/002577), 67 мг (0,483 ммоль) (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 44,5 мг (0,322 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH₄Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 56 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 619 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,07-8,00 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,37-7,21 (м, 4H), 6,61-6,56 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 1H), 4,33-4,19 (м, 1H), 4,18-4,08 (д, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,04-2,85 (м, 2H), 2,69-2,54 (т, 1H), 2,53-2,42 (дд, 1H), 2,42-2,33 (м, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 3H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 3H), 1,42-1,32 (м, 3H).

Приклад 5

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметил-N-[4-(2-метилфеніл)-6-(6-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)-3-піридиніл]пропанамід (E5)



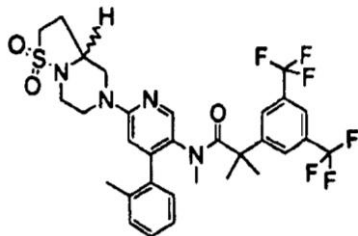
В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 100 мг (0,161 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (WO 2005/002577), 67 мг (0,483 ммоль) гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 44,5 мг (0,322 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH₄Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 45 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 619 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,07-8,00 (м, 1H), 7,81-7,77 (м, 1H), 7,73-7,63 (м, 2H), 7,37-7,21 (м, 4H), 6,61-6,56 (м, 1H), 4,68-4,54 (м, 1H), 4,33-4,19 (м, 1H), 4,18-4,08 (д, 1H), 3,78-3,67 (м, 1H), 3,04-2,85 (м, 2H), 2,69-2,54 (т, 1H), 2,53-2,42 (дд, 1H), 2,42-2,33 (м, 3H), 2,33-2,23 (м, 1H), 2,21-2,10 (м, 3H), 1,78-1,66 (м, 1H), 1,57-1,48 (м, 3H), 1,42-1,32 (м, 3H).

Приклад 6

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(1,1-діоксидогексагідро-5Н-ізотіазоло[2,3-а]піразин-5-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід(Е6)



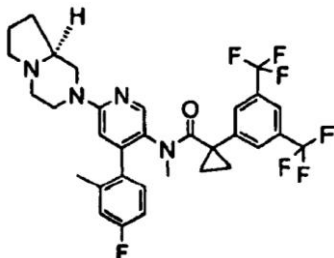
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 100 мг (0,161 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 85 мг (0,483 ммоль) 1,1-діоксиду гексагідро-2Н-ізотіазоло[2,3-а]піразину (D10), 44,5 мг (0,322 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 9:1 → циклогексан/етилацетат 1:1 з одержанням 80 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 655 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 8,08-8,00 (м, 1H), 7,82-7,76 (м, 1H), 7,71-7,64 (м, 2H), 7,37-7,22 (м, 4H), 6,62-6,57 (м, 1H), 4,80-4,60 (м, 1H), 4,36-4,12 (м, 1H), 3,58-3,46 (м, 1H), 3,39-3,27 (м, 1H), 3,25-3,16 (м, 1H), 3,17-3,08 (т, 1H), 3,05-2,91 (т, 1H), 2,90-2,78 (т, 1H), 2,54-2,44 (м, 3H), 2,44-2,31 (м, 2H), 2,20-2,12 (м, 3H), 2,31-2,01 (м, 1H), 1,58-1,50 (м, 3H), 1,44-1,31 (м, 3H).

Приклад 7

1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N-метилциклопропанкарбоксамід (Е7)



Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 100 мг (0,188 ммоль) 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]циклопропанкарбоксаміду (D2), 70 мг (0,554 ммоль) (8aS)-октагідропіроло[1,2-а]піразину, 52,2 мг (0,377 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до

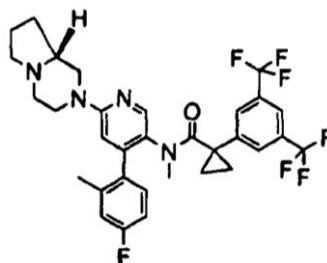
насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували дихлорметаном; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 1:1 → етилацетат 100%, з одержанням 72 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 7,93-7,89 (с, 1H), 7,86-7,82 (с, 1H), 7,67-7,62 (с, 2H), 7,06-7,01 (д, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 6,57-6,52 (м, 1H), 4,38-4,34 (д, 1H), 4,21-4,17 (д, 1H), 3,10-2,87 (м, 2H), 2,88-2,84 (с, 3H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,26-2,06 (м, 2H), 2,17-2,10 (с, 3H), 2,06-1,94 (с, 1H), 1,90-1,61 (м, 3H), 1,46-1,10 (м, 6H).

Приклад 8

1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N-метилциклопропанкарбоксамід (Е8)



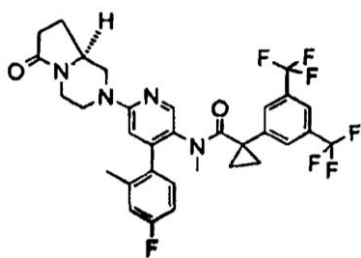
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 100 мг (0,188 ммоль) 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]циклопропанкарбоксаміду (D2), 70 мг (0,554 ммоль) (8aR)-октагідропіроло[1,2-а]піразину, 52,2 мг (0,377 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 1:1 → етилацетат 100% з одержанням 70 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 621 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 7,93-7,89 (с, 1H), 7,86-7,82 (с, 1H), 7,67-7,62 (с, 2H), 7,06-7,01 (д, 1H), 6,89-6,77 (м, 2H), 6,57-6,52 (м, 1H), 4,38-4,34 (д, 1H), 4,21-4,17 (д, 1H), 3,10-2,87 (м, 2H), 2,88-2,84 (с, 3H), 2,62-2,50 (м, 1H), 2,26-2,06 (м, 2H), 2,17-2,10 (с, 3H), 2,06-1,94 (с, 1H), 1,90-1,61 (м, 3H), 1,46-1,10 (м, 6H).

Приклад 9

1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aS)-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N-метилциклопропанкарбоксамід (Е9)



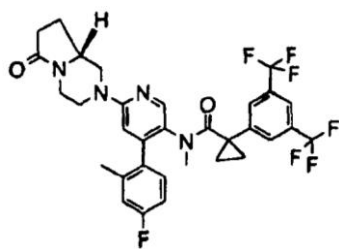
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 50 мг (0,094 ммоль) 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]циклопропанкарбоксаміду (D2), 39 мг (0,278 ммоль) (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 26,2 мг (0,189 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,4 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 1:1 → етилацетат 100% з одержанням 26 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 635 [M+H]⁺

ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн⁻¹ 8,03-7,99 (м, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 1H), 7,06-6,93 (м, 1H), 6,92-6,83 (м, 1H), 6,81-6,74 (м, 1H), 4,55-4,47 (д, 1H), 4,44-4,37 (д, 1H), 3,88-3,78 (д, 1H), 3,60-3,50 (д, 1H), 2,84-2,66 (м, 4H), 2,59-2,38 (м, 2H), 2,32-2,18 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 3H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 2H), 1,15-1,02 (м, 1H), 0,96-0,78 (1, H).

Приклад 10

1-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-6-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N-метилциклопропанкарбоксамід (E10)



Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 50 мг (0,094 ммоль) 1-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]циклопропанкарбоксаміду (D2), 39 мг (0,278 ммоль) (8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 26,2 мг (0,189 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,4 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 1:1 → етилацетат 100% з

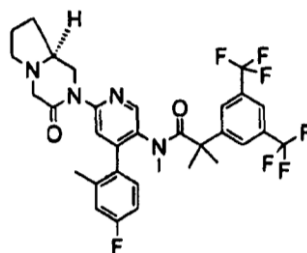
одержанням 12 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 635 [M+H]⁺

ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн⁻¹ 8,03-7,99 (м, 1H), 7,99-7,95 (м, 1H), 7,74-7,69 (м, 2H), 7,20-7,10 (м, 1H), 7,06-6,93 (м, 1H), 6,92-6,83 (м, 1H), 6,81-6,74 (м, 1H), 4,55-4,47 (д, 1H), 4,44-4,37 (д, 1H), 3,88-3,78 (д, 1H), 3,60-3,50 (д, 1H), 2,84-2,66 (м, 4H), 2,59-2,38 (м, 2H), 2,32-2,18 (м, 2H), 2,15-2,09 (м, 3H), 2,17-2,06 (м, 1H), 1,64-1,53 (м, 1H), 1,32-1,19 (м, 2H), 1,15-1,02 (м, 1H), 0,96-0,78 (1, H).

Приклад 11

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aS)-3-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E11)



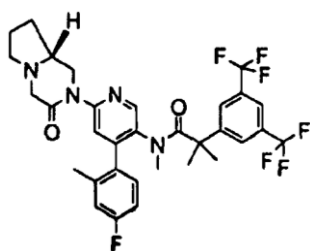
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 79 мг (0,563 ммоль) (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-3(4H)-ону (D12), 72 мг йодиду міді (0,378 ммоль), 40 мкл (0,375 ммоль) N,N-диметилметандіаміну, 112,4 мг (0,375 ммоль) карбонату цезію; реагенти розчиняли в 4 мл діоксану та нагрівали при 80°C протягом 4 годин і потім при 120°C протягом ночі. Неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 54 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 [M+H]⁺

ЯМР (ДМСО- d_6) δ млн⁻¹ 8,39-8,23 (ушир.с, 1H), 8,09-7,97 (с, 1H), 7,87-7,64 (м, 3H), 7,21 (д, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 4,62-4,15 (м, 2H), 4,09-3,65 (м, 2H), 3,19-3,00 (м, 1H), 2,87-2,53 (м, 2H), 2,42-2,24 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,46-1,23 (м, 6H).

Приклад 12

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-3-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E12)



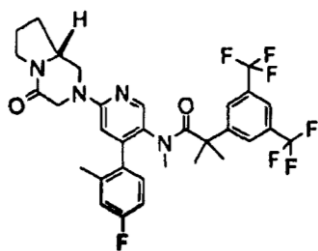
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 79 мг (0,563 ммоль) (8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-3(4H)-ону (D14), 72 мг йодиду міді (0,378 ммоль), 40 мкл (0,375 ммоль) N,N-диметилметандіаміну, 112,4 мг (0,375 ммоль) карбонату цезію; реагенти розчиняли в 4 мл діоксану та нагрівали при 80°C протягом 4 годин і потім при 120°C протягом ночі. Неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 60 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆) δ млн⁻¹ 8,39-8,23 (ушир.с, 1H), 8,09-7,97 (с, 1H), 7,87-7,64 (м, 3H), 7,21 (д, 1H), 7,17-7,06 (м, 2H), 4,62-4,15 (м, 2H), 4,09-3,65 (м, 2H), 3,19-3,00 (м, 1H), 2,87-2,53 (м, 2H), 2,42-2,24 (м, 1H), 2,20-2,04 (м, 6H), 2,00-1,88 (м, 1H), 1,88-1,76 (м, 1H), 1,75-1,59 (м, 1H), 1,59-1,47 (м, 1H), 1,46-1,23 (м, 6H).

Приклад 13

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-4-оксогексагідропіроло- [1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E13)



Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 250 мг (0,47 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), (8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-4(1H)-ону (D4), 164,4 мг (1,17 ммоль), 130 мг карбонату калію (0,94 ммоль); реагенти розчиняли в 1,5 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до насиченого розчину NH₄Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію), із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 115 мг зазначеної в

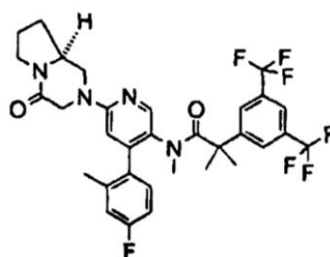
заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆) δ млн⁻¹ 8,05-7,98 (с, 1H), 7,95-7,89 (с, 1H), 7,80-7,69 (ушир.с, 2H), 7,74-7,64 (ушир.с, 1H), 7,19-7,11 (д, 1H), 6,71-6,65 (с, 1H), 4,77-4,64 (д, 1H), 4,45-4,32 (д, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,52-3,41 (дд, 1H), 3,39-3,31 (м, 1H), 2,83-2,73 (т, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,31-2,17 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,15-2,05 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,55-1,42 (с, 3H), 1,41-1,27 (с, 3H).

Приклад 14

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-4-оксогексагідропіроло- [1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E14)



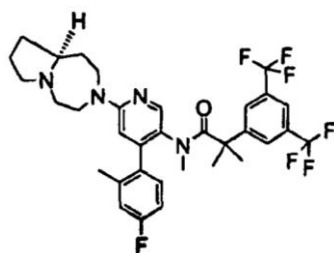
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 135 мг (0,253 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 70 мг (0,5 ммоль) (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-4(1H)-ону (EP 300189), 70 мг (0,5 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до насиченого розчину NH₄Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елююванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 24 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді блідо-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆) δ млн⁻¹ 8,05-7,98 (с, 1H), 7,95-7,89 (с, 1H), 7,80-7,69 (ушир.с, 2H), 7,74-7,64 (ушир.с, 1H), 7,19-7,11 (д, 1H), 6,71-6,65 (с, 1H), 4,77-4,64 (д, 1H), 4,45-4,32 (д, 1H), 3,72-3,59 (м, 1H), 3,52-3,41 (дд, 1H), 3,39-3,31 (м, 1H), 2,83-2,73 (т, 1H), 2,60-2,50 (м, 1H), 2,31-2,17 (с, 3H), 2,21-2,15 (м, 1H), 2,15-2,05 (с, 3H), 1,97-1,88 (м, 1H), 1,82-1,71 (м, 1H), 1,71-1,58 (м, 1H), 1,55-1,42 (с, 3H), 1,41-1,27 (с, 3H).

Приклад 15

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aS)-октагідро-3H-піроло[1,2-d][1,4]діазепін-3-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E15)



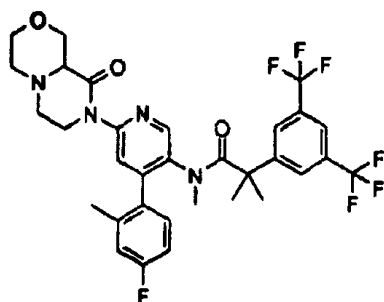
В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 60 мг (0,112 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 47 мг (0,335 ммоль) (9aS)-октагідро-1H-піроло[1,2-d][1,4]діазепіну (D6), 31 мг карбонату калію (0,224 ммоль); реагенти розчиняли в 0,5 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі і потім додавали до насиченого розчину NH_4Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 1:1 → етилацетат 100% з одержанням 32 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 637 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6): 8,02 (с, 1H), 7,93-7,82 (ушир.с, 1H), 7,79-7,70 (ушир.с, 2H), 7,73-7,64 (ушир.с, 1H), 7,15 (т, 1H), 7,13-7,03 (ушир.с, 1H), 6,66-6,52 (ушир.с, 1H), 4,28-3,98 (ушир.с, 1H), 3,80-3,51 (ушир.с, 4H), 3,51-3,39 (ушир.с, 1H), 3,26-3,03 (ушир.с, 1H), 2,60-2,45 (ушир.с, 1H), 2,22 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 2,07-1,77 (ушир.с, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,55-1,24 (м, 2H), 1,33 (с, 3H), 1,26-1,14 (м, 1H).

Приклад 16

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксогексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E16)



В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 150 мг (0,281 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 120 мг (0,768 ммоль) гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-9(6H)-ону (D7), 60 мкл (0,563 ммоль) N,N'-диметилетилендіаміну, 110 мг (0,578 ммоль) йодиду міді, 183 мг (0,562 ммоль) карбонату цезію; реагенти розчиняли в 4,5 мл діоксану. Реакційну суміш перемішували протягом ночі при 150°C. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан/EtOAc 90/10-30/70), з одержанням зазначеної

в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини: 73 мг, 0,111 ммоль, вихід 40%.

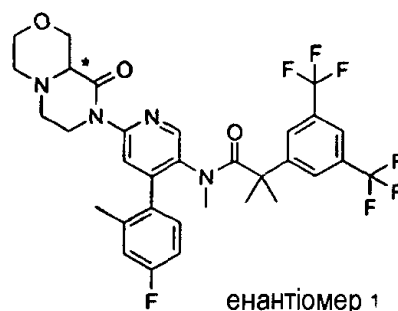
R_f : 0,55 (EtOAc)

МС (ES/+): 653 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 8,34-8,26 (с, 1H), 8,06-7,99 (с, 1H), 7,81-7,69 (ушир.с, 2H), 7,72-7,65 (ушир.с, 1H), 7,21-7,15 (д, 1H), 7,15-7,08 (с, 1H), 4,13-4,05 (дд, 1H), 4,03-3,82 (ушир.с, 2H), 3,80-3,72 (дд, 1H), 3,54-3,46 (дд, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 3,14-3,06 (дд, 1H), 3,02-2,95 (дд, 1H), 2,86-2,80 (дд, 1H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,36-2,28 (т, 1H), 2,39-2,22 (ушир.с, 3H), 2,19-2,04 (ушир.с, 3H), 1,61-1,44 (ушир.с, 3H), 1,45-1,30 (ушир.с, 3H).

Приклад 17

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксогексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E17) Енантіомер 1 сполуки E16



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксогексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E16; 42 мг) піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії, виділяли з використанням таких умов (20 мг, 100% е.н.).

Умови препаративної хроматографії

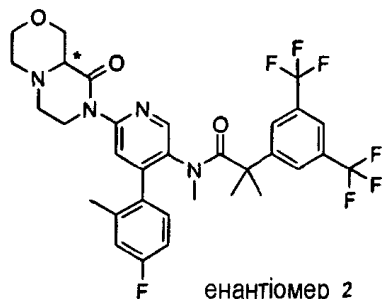
Кількість, що вводить	42 мг
Хіральна колонка	CHIRALCEL OD, (25×2) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 94/6% об./об.
Швидкість потоку	18 мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм
Час	17 хв

МС (ES/+): 653 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 8,34-8,26 (с, 1H), 8,06-7,99 (с, 1H), 7,81-7,69 (ушир.с, 2H), 7,72-7,65 (ушир.с, 1H), 7,21-7,15 (д, 1H), 7,15-7,08 (с, 1H), 4,13-4,05 (дд, 1H), 4,03-3,82 (ушир.с, 2H), 3,80-3,72 (дд, 1H), 3,54-3,46 (дд, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 3,14-3,06 (дд, 1H), 3,02-2,95 (дд, 1H), 2,86-2,80 (дд, 1H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,36-2,28 (т, 1H), 2,39-2,22 (ушир.с, 3H), 2,19-2,04 (ушир.с, 3H), 1,61-1,44 (ушир.с, 3H), 1,45-1,30 (ушир.с, 3H).

Приклад 18

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксогексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E18) Енантіомер 2 сполуки E16



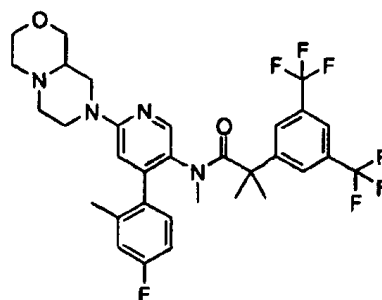
Зазначену в заголовку сполуку виділяли з використанням тих же умов, як для E17, з одержанням 17 мг, 100% е.н.

МС (ES/+): 653 [M+H]⁺.

ЯМР (DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 8,34-8,26 (с, 1H), 8,06-7,99 (с, 1H), 7,81-7,69 (ушир.с, 2H), 7,72-7,65 (ушир.с, 1H), 7,21-7,15 (д, 1H), 7,15-7,08 (с, 1H), 4,13-4,05 (дд, 1H), 4,03-3,82 (ушир.с, 2H), 3,80-3,72 (дд, 1H), 3,54-3,46 (дд, 1H), 3,40-3,31 (м, 1H), 3,14-3,06 (дд, 1H), 3,02-2,95 (дд, 1H), 2,86-2,80 (дд, 1H), 2,72-2,61 (м, 2H), 2,36-2,28 (т, 1H), 2,39-2,22 (ушир.с, 3H), 2,19-2,04 (ушир.с, 3H), 1,61-1,44 (ушир.с, 3H), 1,45-1,30 (ушир.с, 3H).

Приклад 19

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E19)



В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 124 мг (0,233 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577); 83 мг (0,584 ммоль) октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (EP 472826), 90 мг (0,701 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,5 мл ДМСО. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан/EtOAc 90/10-30/70) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини, 85 мг (0,133 ммоль).

Rf: 0,4 (EtOAc)

МС (ES/+): 639 [M+H]⁺

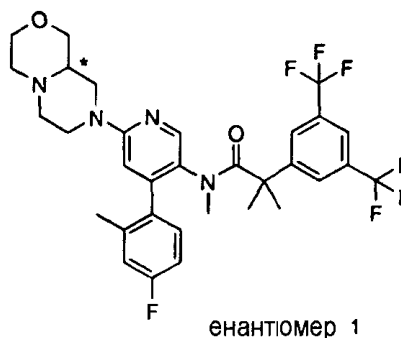
ЯМР (DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 8,05-7,98 (с, 1H), 7,91-7,85 (с, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,73-7,65 (ушир.с,

1H), 7,18-7,12 (д, 1H), 7,13-7,06 (ушир.с, 1H), 6,73-6,64 (с, 1H), 4,29-4,18 (д, 1H), 4,13-4,03 (д, 1H), 3,78-3,68 (т, 2H), 3,56-3,48 (т, 1H), 3,18-3,09 (т, 1H), 2,92-2,80 (т, 1H), 2,82-2,74 (д, 1H), 2,70-2,62 (д, 1H), 2,44-2,34 (т, 1H), 2,21-2,15 (с, 3H), 2,28-2,06 (м, 3H), 2,14-2,07 (с, 3H), 1,55-1,41 (с, 3H), 1,40-1,28 (с, 3H).

Приклад 20

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E20) Енантіомер 1 сполуки E19

[[α]_D]=1,8, c=1,0, MeOH]



Сполуку прикладу 19 (15 мг) піддавали хіральному поділу для виділення її енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії, виділяли з використанням таких умов (5 мг, 97,2% е.н.)

Умови препаративної хроматографії

Кількість, що вводится	15 мг
Хіральна колонка	CHIRALCEL OD, (25×2) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 94/6% об./об.
Швидкість потоку	18 мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм
Час	17 хв

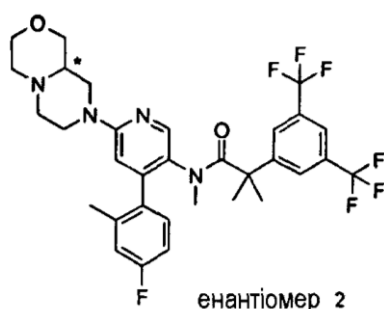
МС (ES/+): 639 [M+H]⁺.

ЯМР (DMSO-d₆) δ млн⁻¹ 8,05-7,98 (с, 1H), 7,91-7,85 (с, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,73-7,65 (ушир.с, 1H), 7,18-7,12 (д, 1H), 7,13-7,06 (ушир.с, 1H), 6,73-6,64 (с, 1H), 4,29-4,18 (д, 1H), 4,13-4,03 (д, 1H), 3,78-3,68 (т, 2H), 3,56-3,48 (т, 1H), 3,18-3,09 (т, 1H), 2,92-2,80 (т, 1H), 2,82-2,74 (д, 1H), 2,70-2,62 (д, 1H), 2,44-2,34 (т, 1H), 2,21-2,15 (с, 3H), 2,28-2,06 (м, 3H), 2,14-2,07 (с, 3H), 1,55-1,41 (с, 3H), 1,40-1,28 (с, 3H).

Приклад 21

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E21) Енантіомер 2 сполуки E19

[[α]_D]=-1,0]



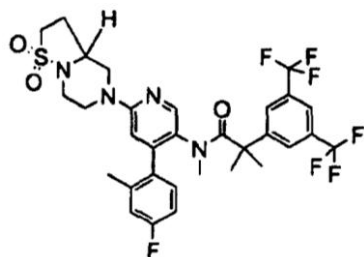
Зазначену в заголовку сполуку виділяли з використанням тих же умов, як для E20, з одержанням 5 мг, 99,8% е.н.

МС (ES/+): 639 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 8,05-7,98 (с, 1H), 7,91-7,85 (с, 1H), 7,79-7,68 (м, 2H), 7,73-7,65 (ушир.с, 1H), 7,18-7,12 (д, 1H), 7,13-7,06 (ушир.с, 1H), 6,73-6,64 (с, 1H), 4,29-4,18 (д, 1H), 4,13-4,03 (д, 1H), 3,78-3,68 (т, 2H), 3,56-3,48 (т, 1H), 3,18-3,09 (т, 1H), 2,92-2,80 (т, 1H), 2,82-2,74 (д, 1H), 2,70-2,62 (д, 1H), 2,44-2,34 (т, 1H), 2,21-2,15 (с, 3H), 2,28-2,06 (м, 3H), 2,14-2,07 (с, 3H), 1,55-1,41 (с, 3H), 1,40-1,28 (с, 3H).

Приклад 22

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(1,1-діоксидогексагідро-5H-ізотіазоло[2,3-а]піразин-5-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E22) Енантіомер 1 сполуки E1



Умови препаративної хроматографії

Кількість, що вводиться	37 мг
Хиральна колонка	CHIRALPAKAD-H, (25×2)см
Рухома фаза	н-гексан/етанол+0,1% ізопропіламіну 25/75% об./об.
Швидкість потоку	15 мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм

Виділяли: 4 мг; чистота енантіомера 1 становила 100%

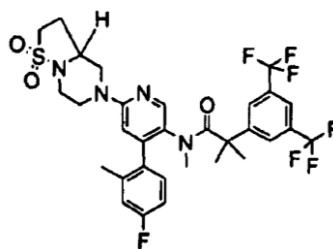
МС (ES/+): 673 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,08-6,85 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 4,81-4,53 (м, 1H), 4,35-4,09 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,96 (т, 1H), 2,83 (т, 1H), 2,70-1,98 (м, 10H), 1,79-1,47 (м, 3H), 1,46-1,33 (с, 3H).

Приклад 23

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(1,1-діоксидогексагідро-5H-ізотіазоло[2,3-а]піразин-5-

іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E23) Енантіомер 2 сполуки E1



Умови препаративної хроматографії

Хиральна колонка	CHIRALPAKAD-H, (25×2) см
Рухома фаза	н-гексан/етанол+0,1% ізопропіламіну 25/75% об./об.
Швидкість потоку	15 мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм

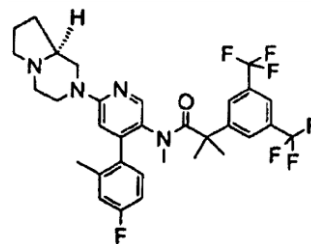
Виділяли: 6 мг; чистота енантіомера 2 становила 98,8% за даними УФ-аналізу

МС (ES/+): 673 [M+H]⁺.

ЯМР (ДМСО-d₆) δ млн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,08-6,85 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 4,81-4,53 (м, 1H), 4,35-4,09 (м, 1H), 3,53-3,50 (м, 1H), 3,38-3,25 (м, 1H), 3,16-3,09 (м, 1H), 2,96 (т, 1H), 2,83 (т, 1H), 2,70-1,98 (м, 10H), 1,79-1,47 (м, 3H), 1,46-1,33 (с, 3H).

Приклад 24

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]-піразин-2-(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E24)



В 10-мл пробірку для мікрохвильової печі завантажували 80 мг (0,150 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 47,4 мг (0,375 ммоль) (8aS)-октагідропіроло[1,2-а]піразину, 62,2 мг (0,450 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,6 мл ДМСО. Реакційну суміш піддавали мікрохвильовому опроміненню в мікрохвильовій печі (180°C, 300 Вт) протягом 1 години і потім неочищену речовину очищали з використанням устаткування для мас-керованої препаративної хроматографії від Waters (System Fraction Lynx TM), здійснюваної на колонці X Terra Prep MS C18 (30×150 мм; 10 мкм) (рухома фаза: від 99% [вода+0,1% HCO₂H] та 1% [CH₃CN+0,1% HCO₂H] до 100% [CH₃CN+0,1% HCO₂H] протягом 8 хвилин та

30 с; 100% [CH₃CN+0,1% HCO₂H] протягом 6 хв.; від 100% [CH₃CN+0,1% HCO₂H] до 99% [вода+0,1% HCO₂H] та 1% [CH₃CN+0,1% HCO₂H] протягом 30 с; 99% [вода+0,1% HCO₂H] та 1% [CH₃CN+0,1% HCO₂H] протягом 12 с); T = кімнатна температура; швидкість потоку = 40 мл/хв; УФ детекція: 210-400 нм; режим МС-детекції: ES (+)/ES (-), масовий діапазон: 100-900] з одержанням 45 мг цільової сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

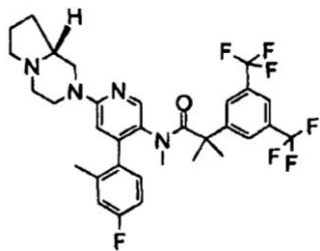
R_f=0,2 (етилацетат)

МС (ES/+): 623 [M+H]⁺.

ЯМР (CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71-7,60 (ушир.с, 2H), 7,27-7,22 (ушир.с, 1H), 7,05-6,85 (ушир.с, 2H), 6,52-6,45 (с, 1H), 4,63-3,98 (м, 2H), 3,74-2,94 (м, 4H), 2,42-2,29 (с, 3H), 2,67-1,86 (м, 3H), 2,17-2,07 (с, 3H), 1,56-1,48 (с, 3H), 1,81-1,12 (м, 4H), 1,41-1,33 (с, 3H).

Приклад 25

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]-піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E25)



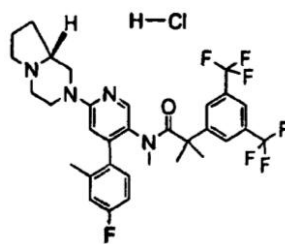
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 70 мг (0,554 ммоль) (8aR)-октагідропіроло[1,2-а]піразину, 52,2 мг карбонату калію (0,377 ммоль); реагенти розчиняли в 0,6 мл ДМСО і реакційну суміш нагрівали при 150°C протягом ночі. Після флеш-хроматографії одержували 52 мг бажаної сполуки.

МС (ES/+): 623 [M+H]⁺.

ЯМР (DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,00 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,71-7,60 (ушир.с, 2H), 7,27-7,22 (ушир.с, 1H), 7,05-6,85 (ушир.с, 2H), 6,52-6,45 (с, 1H), 4,63-3,98 (м, 2H), 3,74-2,94 (м, 4H), 2,42-2,29 (с, 3H), 2,67-1,86 (м, 3H), 2,17-2,07 (с, 3H), 1,56-1,48 (с, 3H), 1,81-1,12 (м, 4H), 1,41-1,33 (с, 3H).

Приклад 26

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E26)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]-піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E25; 39 мг, 0,063 ммоль) розчиняли в DCM і температуру знижували до 0°C; повільно додавали HCl (розчин 1M у Et₂O) 75 мкл (0,075 ммоль) і потім реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин. Потім розчинник видаляли та одержану тверду речовину тритурували з пентаном.

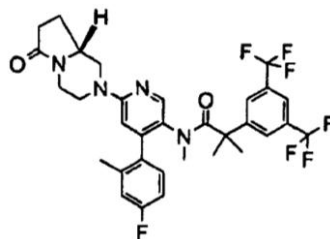
Одержували 41 мг бажаної сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 623 [M+H]⁺.

ЯМР (DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,63 (с, 1H), 8,02 (с, 1H), 7,96 (с, 1H), 7,81-7,65 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,15-7,07 (м, 1H), 6,90-6,84 (с, 1H), 4,88-4,66 (м, 1H), 4,12-1,08 (м, 24H).

Приклад 27

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-6-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід



В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 100 мг (0,187 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 78,6 мг (0,561 ммоль) (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-6(2H)-ону (WO 2003/066635), 52 мг (0,374 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 0,8 мл ДМСО. Реакційну суміш нагрівали при 180°C протягом 36-48 годин і потім додавали до насиченого розчину NH₄Cl та знов екстрагували за допомогою DCM; неочищену речовину очищали на SPE картриджі (діоксид кремнію) із градієнтним елюванням циклогексан/етилацетат 9:1 → етилацетат 100% з одержанням 23 мг бажаного з'єднання.

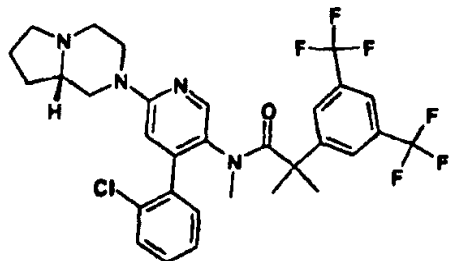
МС (ES/+): 637 [M+H]⁺.

ЯМР (DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,78 (с, 1H), 7,65 (с, 2H), 7,05-6,87 (м, 3H), 6,52 (с, 1H), 4,67-4,52 (м, 1H), 4,32-4,19 (м, 1H), 4,14-4,10 (д, 1H), 3,77-3,64 (м, 1H), 3,02-2,84 (м, 2H), 2,61 (т, 1H), 2,48-2,44 (дд, 2H), 2,41-2,33 (с, 3H), 2,30-2,22

(м, 1H), 2,13 (с, 3H), 1,79-1,65 (м, 1H), 1,53 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 28

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(2-хлорфеніл)-6-[(8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E28)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-хлорфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577; 0,11 ммоль) у безводному ДМСО (1 мл) додавали S-октагідропіроло[1,2-а]піразин (0,22 ммоль) і карбонат калію (0,22 ммоль) і одержану суміш струшували протягом 12 годин при 150°C. Після охолодження додавали дихлорметан (2 мл), а потім додавали зв'язаний на полімері ізоціанат (2,0 ммоль) і одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім смолу фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очищення здійснювали з використанням мас-керованої ВЕРХ:

Умови препаративної хроматографії

Колонка: X Terra MS C18, 5 мкм, 100×19 мм

Рухома фаза: А: розчин NH₄HCO₃ 10 mM, pH 10; В: CH₃CN

Гradient: 30% (В) протягом 1 хв., від 30% (В) до 95% (В) протягом 9 хв., 95% (В) протягом 3 хвилин

Швидкість потоку: 20 мл/хв

УФ діапазон довжин хвиль: 210-350 нм

Масовий діапазон: 100-900 аму (атомних одиниць маси)

Іонізація: ES+

Умови для аналітичної хроматографії

Колонка: X Terra MS C18, 5 мкм, 50×4,6 мм

Рухома фаза: А: розчин NH₄HCO₃ 10 mM, pH 10; В: CH₃CN

Gradient: 30% (В) протягом 1 хв., від 30% (В) до 95% (В) протягом 9 хв, 95% (В) протягом 3 хвилин

Швидкість потоку: 1 мл/хв

УФ діапазон довжин хвиль: 210-350 нм

Масовий діапазон: 100-900 аму

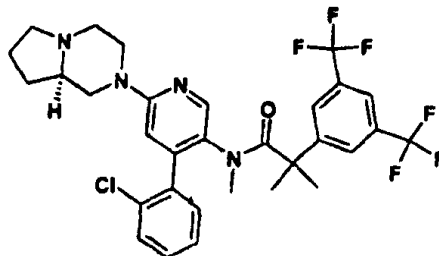
Іонізація: ES+

Одержували 44,6 мг бажаної сполуки.

ЯМР (CDCl₃) δ мн⁻¹ 8,03 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,27 (д, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,90-2,83 (т, 1H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,12 (т, 1H), 2,04 (кв, 1H), 1,97-1,61 (м, 4H), 1,45-1,19 (м, 7H).

Приклад 29

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(2-хлорфеніл)-6-[(8aR)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E29)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-хлорфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577; 0,11 ммоль) у безводному ДМСО (1 мл) додавали R-октагідропіроло[1,2-а]піразин (0,22 ммоль) та карбонат калію (0,22 ммоль) і одержану суміш струшували протягом 12 годин при 150°C. Після охолодження додавали дихлорметан (2 мл) і потім додавали зв'язаний на полімері ізоціанат (2,0 ммоль) та одержану суміш струшували при кімнатній температурі протягом ночі. Потім смолу фільтрували та фільтрат концентрували при зниженому тиску. Очищення здійснювали з використанням мас-керованої ВЕРХ:

Умови препаративної хроматографії

Колонка: X Terra MS C18, 5 мкм, 100×19 мм

Рухома фаза: А: розчин NH₄HCO₃ 10 mM, pH 10; В: CH₃CN

Gradient: 30% (В) протягом 1 хв, від 30% (В) до 95% (В) протягом 9 хв., 95% (В) протягом 3 хвилин

Швидкість потоку: 20 мл/хв

УФ діапазон довжин хвиль: 210-350 нм

Масовий діапазон: 100-900 аму

Іонізація: ES+

Умови для аналітичної хроматографії

Колонка: X Terra MS C18, 5 мкм, 50×4,6 мм

Рухома фаза: А: розчин NH₄HCO₃ 10 mM, pH 10; В: CH₃CN

Gradient: 30% (В) протягом 1 хв., від 30% (В) до 95% (В) протягом 9 хв., 95% (В) протягом 3 хвилин

Швидкість потоку: 1 мл/хв

УФ діапазон довжин хвиль: 210-350 нм

Масовий діапазон: 100-900 аму

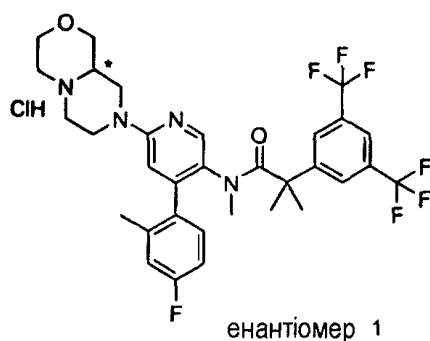
Іонізація: ES+

Одержували 26,3 мг бажаної сполуки.

ЯМР (DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,03 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,54 (д, 2H), 7,49-7,39 (м, 2H), 7,27 (д, 1H), 6,72 (с, 1H), 4,39 (д, 1H), 4,22 (д, 1H), 3,05-2,98 (м, 2H), 2,90-2,83 (т, 1H), 2,57-2,46 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,12 (т, 1H), 2,04 (кв, 1H), 1,97-1,61 (м, 4H), 1,45-1,19 (м, 7H).

Приклад 30

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E30) Енантіомер 1



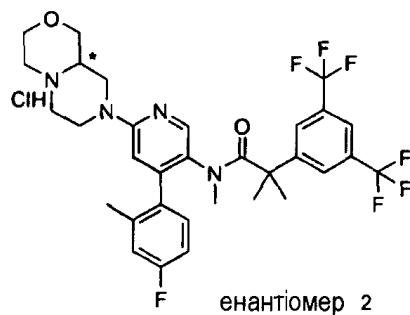
Зразок 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E20, 42 мг, 66 мкмоль) суспендували в 1 мл безводного діетилового ефіру та обробляли при 0°C протягом 30 хвилин за допомогою 79 мкл 1M HCl в діетиловому ефірі. Розчинник видаляли в потоці азоту та продукт тритурували з безводним пентаном з одержанням, після фільтрування, зазначеного гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини (44 мг, кількісний).

МС (ES/+): 639 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆) δ мн⁻¹ 10,99 (ушир.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,60 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,16-6,92 (м, 2H), 6,92-6,80 (с, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,81 (т, 1H), 3,59 (т, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,29-3,12 (м, 3H), 3,05-2,79 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,33-2,20 (ушир.с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 2,16-2,05 (ушир.с, 3H), 1,56-1,09 (м, 6H).

Приклад 31

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E31) Енантіомер 2



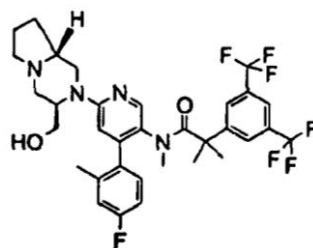
Зразок 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E21; 39 мг, 61 мкмоль) суспендували в 1 мл безводного діетилового ефіру та обробляли при 0°C протягом 30 хвилин за допомогою 73 мкл 1M HCl в діетиловому ефірі. Розчинник видаляли в потоці азоту та продукт тритурували з безводним пентаном з одержанням, після фільтрування, зазначеного гідрохлориду у вигляді білої твердої речовини 41 мг.

МС (ES/+): 639 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆) δ мн⁻¹ 10,99 (ушир.с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,95 (с, 1H), 7,85-7,60 (м, 2H), 7,19 (д, 1H), 7,16-6,92 (м, 2H), 6,92-6,80 (с, 1H), 4,56 (д, 1H), 4,43 (д, 1H), 4,12-3,93 (м, 2H), 3,81 (т, 1H), 3,59 (т, 1H), 3,52-3,45 (м, 1H), 3,29-3,12 (м, 3H), 3,05-2,79 (м, 1H), 2,60-2,52 (м, 1H), 2,33-2,20 (ушир.с, 3H), 2,22-2,14 (м, 1H), 2,16-2,05 (ушир.с, 3H), 1,56-1,09 (м, 6H).

Приклад 32

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3R,8aR)-3-(гідроксиметил)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E32)



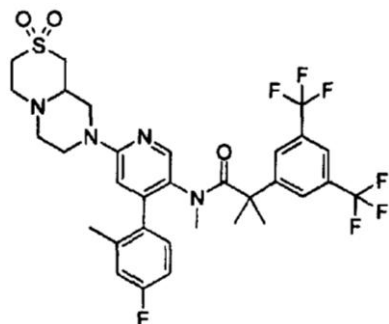
Зазначену в заголовку сполуку одержували, виходячи з 323 мг (0,608 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577), 1,216 мг (0,160 ммоль) (3R,9aR)-октагідро-2H-піридо[1,2-а]піразин-3-ілметанолу (Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7(7), 1999-2005), 35 мг біс(добензиліденацетон)паладію (0,061 ммоль), 57 мг 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (0,145 ммоль), 297 мг (0,912 ммоль) карбонату цезію; реагенти розчиняли в 10 мл толуолу та перемішували при 140°C у закритій посудині протягом 4 годин. Знов додавали дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (57 мг, 0,145 ммоль) та біс(добензиліденацетон)паладій (35 мг, 0,061 ммоль) і реакційну суміш витримували при 140°C ще протягом 4 годин. Неочищену речовину завантажували на SCX картридж, нейтральні фракції промивали метанолом, а основні елюювали за допомогою 2M аміаку в метанолі та збирали. Розчинник видаляли та залишок очищали хроматографією (діоксид кремнію), елюючи етилацетатом, з наступним використанням градієнта метиленхлорид → метиленхлорид:метанол 95:5. Самі чисті фракції потім очищали хроматографією на картриджі з NH₂-діоксидом кремнію з використанням градієнта циклогексан → циклогексан:етилацетат 70:30 з одержанням 29 мг зазначеної в заголовку сполуки у вигляді біло-жовтої твердої речовини.

МС (ES/+): 653 [M+H]⁺.

ЯМР (DMCO-d₆) δ мн⁻¹ 7,89-7,86 (с, 1H), 7,80-7,76 (с, 1H), 7,70-7,66 (с, 2H), 7,12-7,03 (м, 2H), 7,00-6,92 (м, 1H), 6,50-6,47 (с, 1H), 4,06-3,97 (м, 1H), 3,66-3,54 (м, 3H), 3,49-3,39 (м, 1H), 3,27-3,12 (м, 1H), 3,11-3,00 (м, 1H), 2,89-2,77 (м, 2H), 2,44-2,38 (с, 3H), 2,17-2,07 (с, 3H), 2,07-1,41 (м, 5H), 1,38-1,31 (с, 3H), 1,26-1,20 (с, 3H).

Приклад 33

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E33)



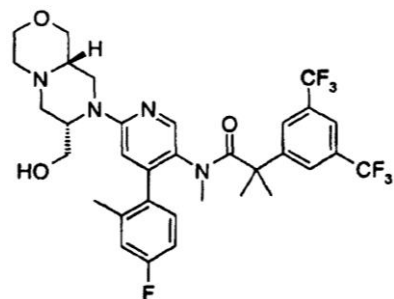
В 8-мл посудину, що герметично закривається, завантажували 180 мг (0,31 ммоль) 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (WO 2005/002577); 168 мг (0,62 ммоль) 2,2-діоксиду октагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазину (D19), 128 мг (0,701 ммоль) карбонату калію; реагенти розчиняли в 1 мл ДМСО і перемішували при 150°C протягом 18 годин. Реакційну суміш розбавляли водою та етилацетатом і водну фазу екстрагували етилацетатом. Об'єднані органічні фракції сушили та розчинник видаляли при зниженому тиску. Неочищений продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан/ЕтОАс 50/50(ЕтОАс) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини 105 мг.

МС (ES/+): [M+Na].

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 8,07-7,99 (с, 1H), 7,97-7,86 (с, 1H), 7,82-7,62 (м, 2H), 7,22-7,12 (д, 1H), 7,15-6,98 (м, 2H), 6,79-6,69 (с, 1H), 4,32-4,13 (м, 2H), 3,31-3,07 (м, 5H), 3,04-2,84 (м, 3H), 2,73-2,55 (м, 2H), 2,57-2,43 (м, 3H), 2,36-2,18 (м, 1H), 2,29-2,05 (м, 3H), 1,60-1,27 (м, 6H).

Приклад 34

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E34)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS)-7-[[[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси]-метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D24) (390 мг, 0,498 ммоль)

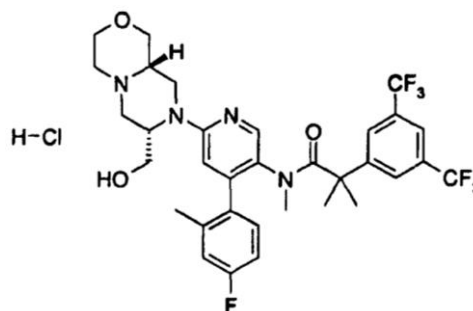
розчиняли 17 мл метанолу. До цього розчину додавали концентровану HCl (0,9 мл) при 0°C і перемішування продовжували при кімнатній температурі протягом 3 годин (повне перетворення). Реакційну суміш завантажували на SCX картридж і промивали за допомогою MeOH. Продукт елювали за допомогою 0,5M метанольного розчину аміаку. Фракції, що містять продукт, упарювали, залишаючи зазначену в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речовини: 310 мг, 0,464 ммоль, 93%.

UPLC/MS: $m/z=669$ (M+1).

ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 8,07-7,97 (с, 1H), 7,88-7,81 (с, 1H), 7,79-7,69 (ушир.с, 2H), 7,19-7,11 (д, 1H), 7,14-7,06 (ушир.с, 2H), 6,64-6,56 (с, 1H), 4,75-4,65 (м, 1H), 4,31-4,13 (ушир.с, 1H), 4,15-4,01 (ушир.с, 1H), 3,80-3,68 (м, 3H), 3,58-3,49 (т, 1H), 3,43-3,34 (м, 1H), 3,18-3,09 (т, 1H), 3,04-2,98 (д, 1H), 2,68-2,58 (д, 1H), 2,51-2,45 (с, 3H), 2,20-2,13 (с, 3H), 2,29-2,00 (м, 4H), 1,54-1,39 (с, 3H), 1,39-1,28 (с, 3H).

Приклад 35

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E35)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E34) (300 мг, 0,449 ммоль) в 2 мл діетилового ефіру додавали 0,6 мл розчину 1M HCl в діетиловому ефірі. Відбувалося утворення білого осаду. Розчинник і надлишок HCl видаляли в потоці азоту та залишок титрували з 1 мл суміші 1:1 пентан:Et $_2$ O. Білу тверду речовину збирали фільтруванням і залишали в умовах високого вакууму з одержанням зазначеної в заголовку сполуки 280 мг, 0,397 ммоль, вихід=88%.

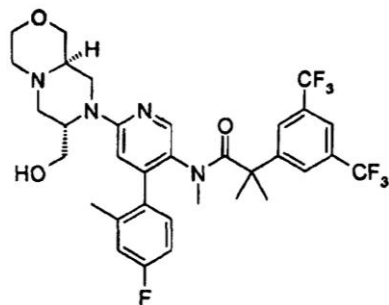
^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ мл $^{-1}$ 10,24 (ушир.с, 1H), 8,03 (ушир.с, 1H), 7,90 (ушир.с, 1H), 7,55-7,82 (м, 2H), 6,89-7,24 (м, 3H), 6,77 (ушир.с, 1H), 4,65 (ушир.с, 1H), 4,45 (ушир.с, 1H), 3,92-4,15 (м, 2H), 3,76-3,90 (м, 2H), 3,34-3,55 (м, 2H), 3,09-3,36 (м, 2H), 2,84-3,04 (м, 1H), 2,49-2,62 (м, 2H), 2,01-2,30 (м, 6H), 1,10-1,58 (м, 8H).

α_D (с=0,5 в MeOH)=-39,6, одержано з використанням поляриметра polAAR 3000, $\lambda=589,4$ нм, об'єм комірки=1,3 мл, довжина шляху, $l=1$ дм. Цю величину визначали на іншому зразку, спектроко-

лічно такому саме, як описаний вище, і одержано-
му аналогічним способом).

Приклад 36

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-
2-метилфеніл)-6-[(7S,9aR)-7-(гідроксиметил)-
гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-
піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E36)



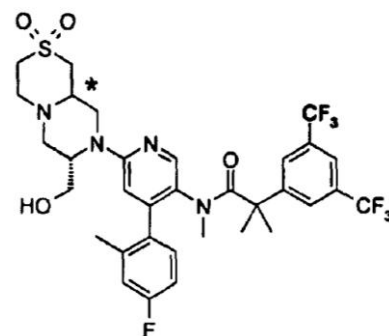
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aR)-
7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-
метил]гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-
іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-
диметилпропанамід (D25) (87 мг, 0,111 ммоль)
розчиняли в 4 мл метанолу. До цього розчину до-
давали концентровану HCl (0,2 мл) при 0°C і пе-
ремішували при кімнатній температурі протягом 1
години (повне перетворення). Реакційну суміш
завантажували на SCX картридж і промивали за
допомогою MeOH. Продукт елюювали за допомо-
гою 0,5М метанольного розчину аміаку. УФ-активні
основні фракції упарювали, залишаючи зазначену
в заголовку сполуку у вигляді білої твердої речо-
вини: 69 мг, 0,103 ммоль, 93%.

МС: $m/z=669$ ($M+1$).

^1H ЯМР (ДМСО- d_6) δ мл n^{-1} 8,07-7,97 (м, 1H),
7,95-7,89 (ушир.с, 1H), 7,81-7,67 (ушир.с, 2H), 7,20-
7,10 (д, 1H), 7,16-7,04 (ушир.с, 2H), 6,75-6,65
(ушир.с, 1H), 4,87-4,78 (ушир.с, 1H), 3,96-3,79
(ушир.с, 1H), 3,66-3,47 (м, 4H), 3,42-3,34 (м, 1H),
3,32-3,23 (м, 1H), 3,17-3,07 (дд, 1H), 2,71-2,63 (дд,
1H), 2,61-2,39 (м, 2H), 2,50-2,44 (с, 3H), 2,39-1,99
(м, 3H), 2,16-2,02 (ушир.с, 3H), 1,58-1,42 (с, 3H),
1,40-1,27 (с, 3H).

Приклад 37

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-
2-метилфеніл)-6-[(7S,9aB) або 9aS)-7-
(гідроксиметил)-2,2-
діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-
іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E37) Діа-
стереоізомер 1



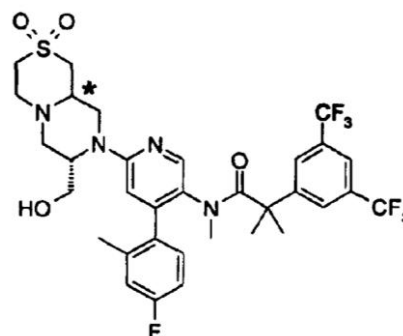
До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-
[6-[(7S,9aR) або 9aS)-7-(((1,1-диметилетил)-
(диметил)силіл)окси)метил]-2,2-
діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-
іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-
диметилпропанаміду (D31) (170 мг, 0,2 ммоль) в 8
мл метанолу додавали по краплях 12N розчин HCl
(0,4 мл) при 0°C. Реакційну суміш перемішували
при кімнатній температурі протягом 1,5 годин, по-
тім очищали за допомогою SCX картриджа з одержан-
ням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді
білої твердої речовини (120 мг, вихід=81%).

ВЕРХ: пік при $t=5,54$ хв.

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ мл n^{-1} 8,01 (с,
1H), 7,85 (с, 1H), 7,63-7,81 (м, 2H), 7,16 (д, 1H),
7,03-7,17 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,71 (т, 1H), 4,19-
4,36 (м, 1H), 4,02-4,19 (м, 1H), 3,65-3,80 (м, 1H),
3,36-3,53 (м, 1H), 3,24-3,36 (м, 2H), 3,15-3,29 (м,
2H), 3,10 (д, 1H), 2,86-3,01 (м, 1H), 2,72-2,84 (м,
1H), 2,65 (д, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,42-2,56 (м, 2H),
2,20 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 38

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-
2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS) або R)-7-
(гідроксиметил)-2,2-
діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-
іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E38) Діа-
стереомер 2

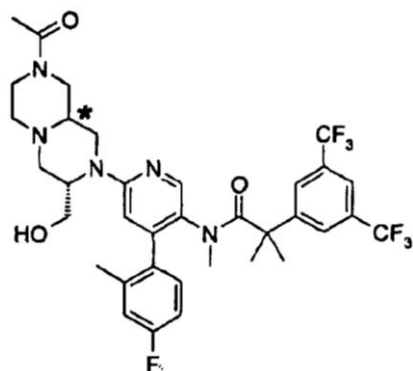


2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS
або R)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)-
окси)метил]-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-
с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-
піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D36) (158 мг,
0,190 ммоль) розчиняли в 10 мл метанолу. До цьо-
го розчину додавали по краплях концентровану
HCl (0,4 мл) при 0°C і перемішували при кімнатній
температурі протягом 1,5 годин (повне перетво-
рення за даними UPLC/MS, пік при 0,87 хв.,
 $m/z=717$ ($M+1$), 359 ($M/2+1$). Реакційну суміш очи-
щали за допомогою SCX картриджа, з одержанням
зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої
речовини: 107 мг, 0,149 ммоль, 78%.

МС: $m/z=669$ ($M+1$).

^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ мл n^{-1} 7,97-8,07
(м, 1H), 7,81-7,93 (м, 1H), 7,62-7,81 (м, 2H), 6,90-
7,24 (м, 3H), 6,57-6,71 (м, 1H), 4,65-4,76 (м, 1H),
4,09-4,38 (м, 1H), 3,65-3,79 (м, 1H), 3,30-3,49 (м,
2H), 3,05-3,28 (м, 5H), 3,00 (т, 1H), 2,65-2,79 (м,
1H), 2,37-2,50 (м, 1H), 2,01-2,33 (м, 7H), 1,10-1,55
(м, 6H).

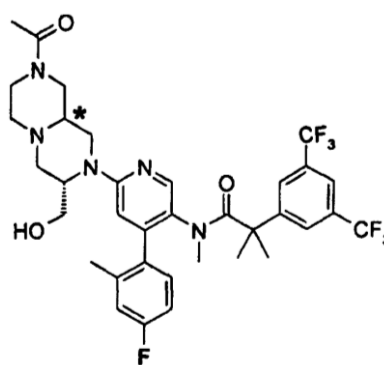
Приклад 39
N-[6-[(3S,9aR або S)-8-Ацетил-3-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E39) Діастереоізомер 1



N-[6-[(3S,9aR або 3)-8-Ацетил-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил]октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (D41) (1,168 г, 1,42 ммоль) розчиняли в 40 мл метанолу. До цього розчину додавали концентрований HCl (2,5 мл) при 0°C і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. UPLC/MS аналіз показав повне перетворення на очікуваний продукт (пік при 0,75 хв., $m/z=710$ ($M+1$), 355,7 ($M/2+1$)). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX картриджа з наступною флеш-хроматографією ($CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2:MeOH$ 92,5:7,5) з одержанням цільової сполуки у вигляді твердої речовини: 483 мг, - ммоль, 78%.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ мл $^{-1}$ 7,97-8,06 (м, 1H), 7,80-7,89 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 6,90-7,24 (м, 3H), 6,54-6,76 (м, 1H), 4,66-4,74 (м, 1H), 4,04-4,43 (м, 2H), 3,67-3,91 (м, 2H), 3,32-3,47 (м, 1H), 3,13-3,23 (м, 1H), 3,00-3,10 (м, 1H), 2,68-2,87 (м, 2H), 2,55-2,69 (м, 2H), 1,78-2,40 (м, 12H), 1,11-1,58 (м, 6H).

Приклад 40
N-[6-[(3S,9aS або R)-8-Ацетил-3-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E40) Діастереоізомер 2

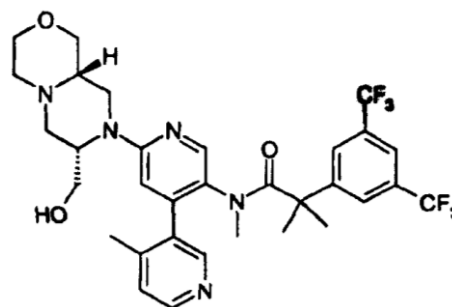


N-[6-[(3S,9aS або R)-8-Ацетил-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил]октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (D42) обробляли, як описано для N-[6-[(3S,9aR або S)-8-ацетил-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил]октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанаміду (D41) вище. UPLC/MS аналіз показав повне перетворення на очікуваний продукт (пік при 0,71 хв., $m/z=710$ ($M+1$), 355,7 ($M/2+1$)). Продукт очищали у такий саме спосіб з одержанням 700 мг.

1H ЯМР (500 МГц, $DMCO-d_6$) δ мл $^{-1}$ 7,97-8,06 (м, 1H), 7,86-7,94 (м, 1H), 7,61-7,82 (м, 2H), 6,92-7,21 (м, 3H), 6,64-6,79 (м, 1H), 4,75-4,84 (м, 1H), 4,05-4,17 (м, 1H), 3,90-4,05 (м, 1H), 3,45-3,69 (м, 4H), 3,33-3,45 (м, 1H), 3,18-3,30 (м, 1H), 3,05-3,18 (м, 2H), 2,69-2,83 (м, 1H), 2,51-2,64 (м, 2H), 2,32-2,45 (м, 2H), 2,05-2,29 (м, 5H), 1,93-2,01 (м, 3H), 1,09-1,56 (м, 6H).

Приклад 41

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6'-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл]-N,2-диметилпропанамід (E41)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6'-[(7S,9aS)-7-(((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)окси)-метил]гексагідропіразино[2,1-с]-[1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл]-N,2-диметилпропанамід (D53, 86 мг) розчиняли в безводному MeOH (4 мл), охолоджували на бані лід/сіль до $\sim 0^\circ C$ перед додаванням концентрованого розчину

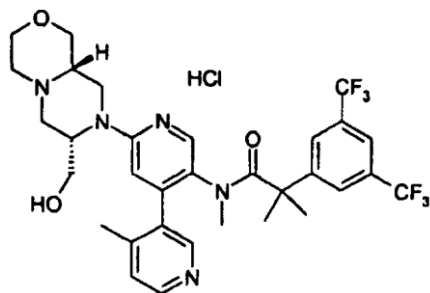
HCl. Суміш перемішували при $\sim 0^{\circ}\text{C}$ протягом 45 хвилин, а потім давали нагрітися до кімнатної температури та перемішували ще протягом 2 годин. Поміщали на колонку з 5 г SCX, промивали за допомогою MeOH $\times 3$, а потім сполуку елюювали за допомогою NH_3 в MeOH. Розчинник випарювали. Залишок очищали на колонці з 5 г Sek pak, елюючи за допомогою Pent \rightarrow EtOAc \rightarrow 10% MeOH/EtOAc. Розчинник випарювали досуха у вакуумі з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної смоли.

ЯМР (DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,44 (1H, д), 8,21 (1H, с), 8,04 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,73 (2H, с), 7,33 (1H, д), 6,70 (1H, с), 4,71 (1H, ушир.т), 4,23 (1H, ушир.с), 4,10 (1H, ушир.с), 3,76 (3H, м), 3,55 (1H, т), 3,41 (2H, м), 3,16 (1H, т), 3,02 (1H, д), 2,66 (1H, м), 2,33-2,05 (7H, м), 1,47-1,17 (6H, ушир.м).

МС (API+): $m/z=652,1$ (MH $^{+}$; 20%).

Приклад 42

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{6'-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл}-N,2-диметилпропанаміду (E42)

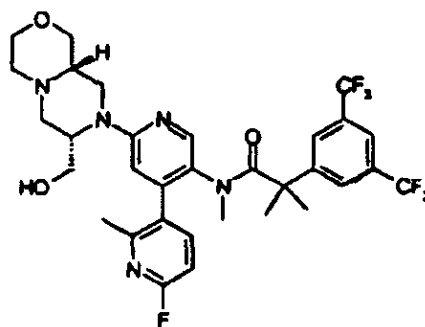


Зазначену в заголовку сполуку одержували шляхом розчинення 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{6'-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл}-N,2-диметилпропанаміду (E41, 33,8 мг) у мінімальній кількості DCM, додаючи розчин 1M HCl в Et $_2$ O, додаючи Et $_2$ O, тритуруючи до осадження твердої речовини. Рідини видаляли. Знов додавали Et $_2$ O і знову тритурували. Розчинник випарювали досуха з одержанням білої твердої речовини.

МС (API+): $m/z=652,3$ (MH $^{+}$; 20%).

Приклад 43

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6-фтор-6'-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино-[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-2-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл}-N,2-диметилпропанамід (E43)



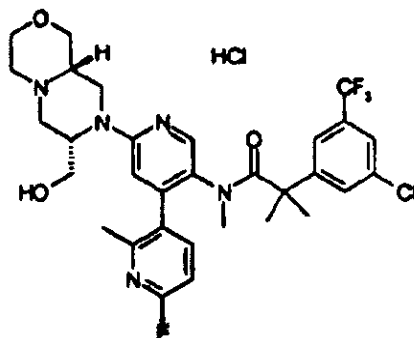
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6'-хлор-6-фтор-2-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл}-N,2-диметилпропанамід (D54, 53,5 мг, 0,1 ммоль), (7S,9aS)-7-([(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси)метил-октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин (D51, 37 мг, 0,13 ммоль) розчиняли в толуолі (1,5 мл). Додавали біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (13 мг, 0,026 ммоль) з наступним додаванням хлориду гексадецилтриметиламонію (10 мкл, 25% водний розчин) і, на завершення, розчину гідроксиду натрію (0,13 мл, 50% водний розчин). Суміш дегазували протягом 5 хвилин, а потім нагрівали при 90°C протягом 4,5 годин. Охолоджували до кімнатної температури, розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 , сушили (MgSO_4). Фільтрували. Розчинник випарювали. Залишок очищали на SCX колонці, промиваючи за допомогою MeOH, а потім елюювали NH_3 в MeOH. Розчинник випарювали. Залишок очищали на колонці хроматографією, елюючи Pent \rightarrow EtOAc \rightarrow 10% MeOH/EtOAc. Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної твердої речовини (11 мг).

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,98 (1H, с), 7,79 (1H, с), 7,73-7,70 (1H, ушир.м), 7,64 (1H, с), 6,82 (1H, с), 6,43 (1H, с), 4,55 (1H, д), 4,02 (2H, с), 3,90 (1H, д), 3,81 (2H, т), 3,67 (1H, м), 3,33 (1H, т), 3,12-3,06 (2H, м), 2,77 (1H, д), 2,54-2,30 (10H, м), 1,49 (3H, с), 1,35 (3H, с).

МС (API+): $m/z=670,3$ (MH $^{+}$; 100%).

Приклад 44

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{6-фтор-6'-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)-гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-2-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл}-N,2-диметилпропанаміду (E44)

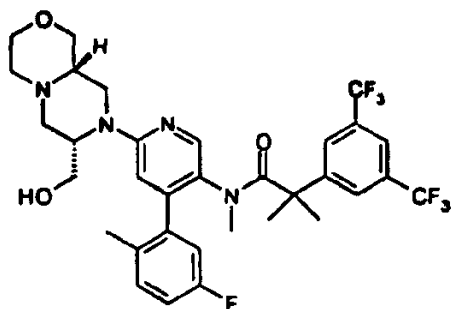


HCl сіль одержували, як описано в прикладі 41, виходячи з 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{6-фтор-6'-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-2-метил-3,4'-бипіридин-3'-іл]-N,2-диметилпропанаміду (E43, 11,3 мг) з одержанням не зовсім білої твердої речовини.

МС (API+): $m/z=670,3$ (MH⁺; 100%).

Приклад 45

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(5-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)-гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E45)



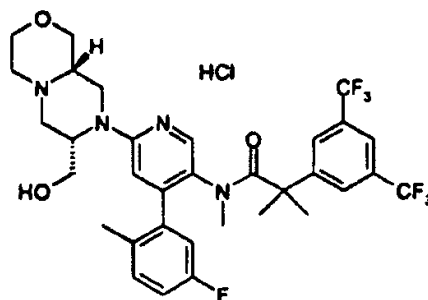
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6-[(7S,9aS)-7-({[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси}-метил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-(5-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D56, 110 мг) розчиняли в безводному MeOH (2 мл), охолоджували на бані лід-сіль перед додаванням концентрованого розчину HCl (~0,2 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Виливали безпосередньо на колонку з 5 г SCX. Промивали за допомогою MeOH (2×10 мл), а потім елюювали сполуку за допомогою NH₃ в MeOH (4×10 мл). Розчинник випарювали. Залишок очищали на колонці з 5 г sek-pak, елюючи за допомогою Pent → EtOAc → 10% MeOH/EtOAc. Розчинник випарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини.

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,98 (1H, ушир, с), 7,77 (1H, с), 7,67 (2H, с), 7,21 (1H, ушир, с), 7,00 (2H, м), 6,44 (1H, с), 4,57 (1H, ушир.с), 4,20-4,08 (1H, ушир.м), 4,02 (2H, с), 3,89 (1H, дд), 3,81 (2H, д), 3,70 (1H, м), 3,33 (1H, т), 3,11-3,05 (2H, м), 2,76 (1H, д), 3,63 (1H, д), 2,42-2,30 (4H, м), 2,29-2,05 (4H, м), 1,51-1,32 (6H, м).

МС (API+): $m/z=669,3$ (MH⁺; 100%).

Приклад 46

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(5-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E46)

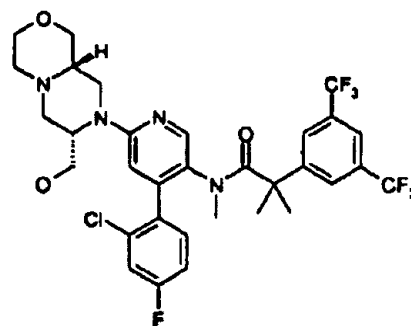


HCl сіль одержували у відповідності зі способом, описаним у прикладі 41, виходячи з 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(5-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E45, 11,5 мг), з одержанням блідо-жовтої твердої речовини.

МС (API+): $m/z=669,3$ (MH⁺; 100%).

Приклад 47

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(2-хлор-4-фторфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)-гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E47)



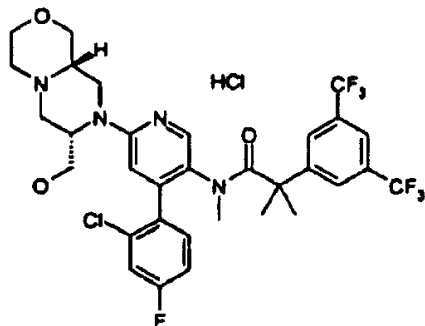
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(2-хлор-4-фторфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-({[(1,1-диметилетил)(диметил)силіл]окси}-метил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D58, 22 мг, 0,027 ммоль) розчиняли в безводному MeOH (2 мл), охолоджували на бані лід-сіль до ~0°C перед повільним додаванням концентрованого розчину HCl (~0,1 мл). Реакційну суміш перемішували при ~0°C протягом 1 години, а потім нагрівали та перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Поміщали безпосередньо на колонку з 2 г SCX, промиваючи за допомогою MeOH (2×5 мл), а потім елюювали сполуку за допомогою NH₃ в MeOH (4×5 мл). Розчинник випарювали при зниженому тиску з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді не зовсім білої твердої речовини (10 мг).

ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,03 (1H, с), 7,89 (1H, с), 7,71 (2H, с), 7,55 (1H, д), 7,34 (2H, м), 6,65 (1H, с), 4,71 (1H, т), 4,22 (1H, ушир.м), 4,07 (1H, ушир.м), 3,76 (2H, м), 3,55 (1H, т), 3,15 (1H, т), 3,03 (1H, м), 2,68-2,60 (2H, м), 2,50-2,40 (3H, м), 2,18-2,05 (3H, м), 1,45 (3H, с), 1,31 (3H, с).

МС (API+): $m/z=689,3$ (MH⁺; 100%).

Приклад 48

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(2-хлор-4-фторфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E48)

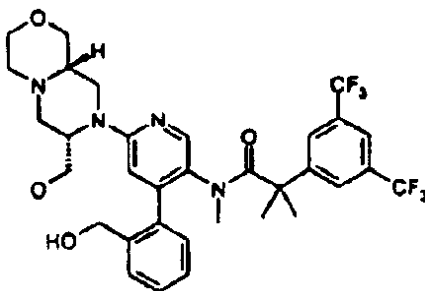


HCl сіль одержували у відповідності зі способом, описаним у прикладі 41, виходячи з 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(2-хлор-4-фторфеніл)-6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E47, 10 мг), з одержанням блідо-жовтої твердої речовини.

МС (API+): $m/z=689,2$ (MH⁺; 100%).

Приклад 49

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-[2-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E49)



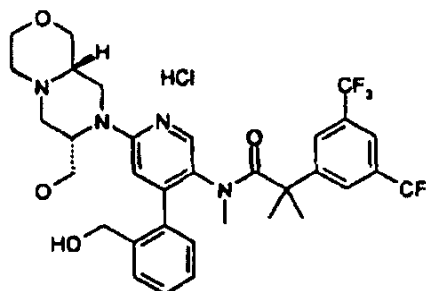
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6-[(7S,9aS)-7-{{{(1,1-диметилетил)(диметилсиліл)окси)-метил}гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-[2-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (D61, 24,6 мг, 0,0315 ммоль) суспендували в безводному MeOH (1 мл) перед додаванням концентрованого розчину HCl (5 крапель). Реакційну суміш потім перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Виливали безпосередньо на колонку з 5 г SCX, промиваючи за допомогою MeOH (2×10 мл), а потім елюювали сполуку за допомогою NH₃ в MeOH (4×10 мл). Розчинник випарювали. Залишок очищали на колонці з 5 г sek rak, елюючи за допомогою 0-100% EtOAc/Pent, а потім 0-10% MeOH/EtOAc. Розчинник випарювали з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді безбарвної смоли.

ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,94 (1H, д), 7,78 (1H, с), 7,66-7,59 (3H, м), 7,43 (1H, т), 7,28 (1H, м), 7,00-6,96 (1H, м), 6,46 (1H, д), 4,67 (1H, м), 4,53 (1H, д), 4,42-4,34 (1H, м), 4,05-3,98 (2H, м), 3,90-3,67 (6H, м), 3,35-3,30 (1H, м), 3,09-3,00 (2H, м), 2,72 (3H, д), 2,63 (1H, дд), 2,45-2,30 (3H, м), 1,30 (6H, с).

МС (API+): $m/z=667,3$ (MH⁺; 100%).

Приклад 50

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-[2-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду

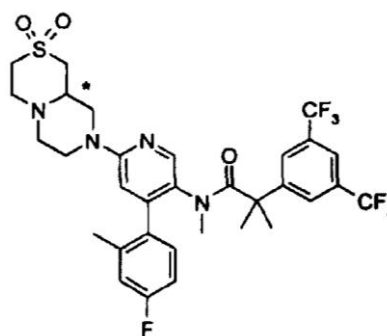


HCl сіль одержували у відповідності зі способом, описаним у прикладі 41, виходячи з 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{6-[(7S,9aS)-7-(гідроксиметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-4-[2-(гідроксиметил)феніл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E49, 10,2 мг), з одержанням жовтої твердої речовини.

МС (API+): 667,3 (MH⁺; 100%).

Приклад 51

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{6-[(9aR або 9aS)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E51 - енантіомер 1)



N-[6-(8-Ацетилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E33, 101 мг) піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії виділяли з використанням препаративних умов, описаних нижче (одержували 12 мг зазначеної в заголовку сполуки, >95% е.н., аналітичний час утримання 10,23 хвилин).

Умови напівпрепаративної SFC (Gilson)

Кількість, що вводиться	101 мг
Хиральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×2) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 94/6% об./об.
Швидкість потоку	18 мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм

Умови аналітичної SFC (Berger)

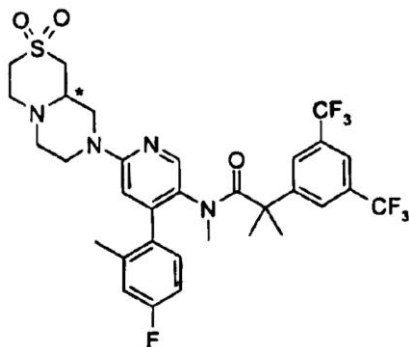
Хиральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×0,46) см
Рухома фаза	н-гексан/етанол 70/30% об./об.
Швидкість потоку	0,8 мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (ушир.с, 1H), 7,89 (ушир.с, 1H), 7,61-7,84 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,90-7,14 (м, 2H), 6,72 (ушир.с, 1H), 4,12-4,31 (м, 2H), 3,08-3,32 (м, 5H), 2,85-3,03 (м, 3H), 2,52-2,73 (м, 2H), 2,01-2,32 (м, 7H), 1,13-1,59 (м, 6H).

МС (пряма): 687 (M+1).

Приклад 52

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(9aR або 9aS)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]-тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E52 - енантіомер 2)



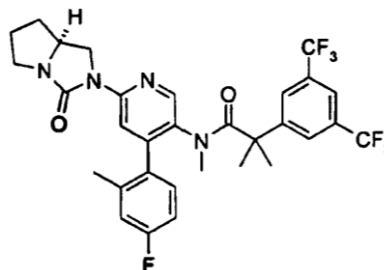
Зазначену в заголовку сполуку одержували як другу сполуку, позначену як енантіомер 2, в результаті хирального поділу 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E33), як описано для 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(9aR або 9aS)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E51) (одержували 70 мг, >95,5% е.н., аналітичний час утримання 14,56 хвилин).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (ушир.с, 1H), 7,89 (ушир.с, 1H), 7,61-7,84 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,90-7,14 (м, 2H), 6,72 (ушир.с, 1H), 4,12-4,31 (м, 2H), 3,08-3,32 (м, 5H), 2,85-3,03 (м,

3H), 2,52-2,73 (м, 2H), 2,01-2,32 (м, 7H), 1,13-1,59 (м, 6H). МС (пряма): 687 (M+1).

Приклад 53

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7aS)-3-оксотетрагідро-1H-піроло[1,2-с]імідазол-2(3H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E53)



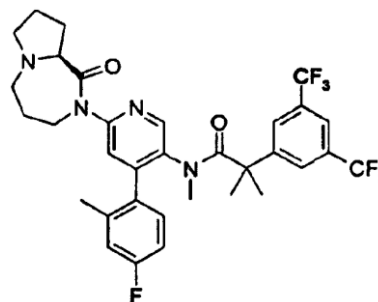
Вихідний 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(2S)-2-піролідиніл-метил]аміно]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (D62, 38 мг, 0,064 ммоль) розчиняли в 1 мл безводного дихлорметану та обробляли триетиламіном (20 мкл, 0,143 ммоль). Розчин доводили до 0°C і додавали трифосген (10 мг, 0,034 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 15 хвилин, потім доводили до кімнатної температури. Через 24 години реакційну суміш розбавляли дихлорметаном (10 мл) і екстрагували насиченим сольовим розчином. Органічні шари збирали та розчинник видаляли. Продукт виділяли флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 80:20 → EtOAc). Таким чином, одержували 8 мг цільової сполуки.

ВЕРХ/МС: m/z=623 (M+1).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,03 (с, 1H), 8,00 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,66-7,72 (м, 2H), 7,04-7,13 (м, 2H), 6,94-7,04 (м, 1H), 4,10 (т, 1H), 3,94 (дд, 1H), 3,74-3,84 (м, 1H), 3,47-3,59 (м, 1H), 2,90-3,08 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,09 (с, 3H), 1,97-2,10 (м, 1H), 1,74-1,98 (м, 2H), 1,47-1,73 (м, 1H), 1,36 (с, 6H).

Приклад 54

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aS)-1-оксогексагідро-1H-піроло[1,2-а][1,4]діазепін-2(3H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E54)



Розчин (9aS)-октагідро-1H-піроло[1,2-а][1,4]діазепін-1-ону (Polish Journal of Chemistry, 59(10-12), 1243-6; 1985) (31 мг, 0,201 ммоль), 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-

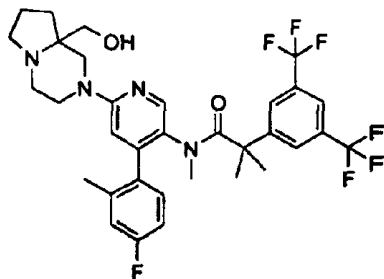
2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (53 мг, 0,0996 ммоль), N,N'-диметилетилендіаміну (22 мкл, 0,207 ммоль), йодиду міді(І) (38 мг, 0,200 ммоль) і карбонату цезію (65 мг, 0,199 ммоль) в 3 мл діоксану нагрівали до 100°C у герметично закритій посудині протягом ночі. Нагрівання продовжували ще протягом 2 днів. Продукт розбавляли за допомогою 10 мл EtOAc та екстрагували водою. Органічні шари сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Продукт виділяли флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 90:10 → 30:70). Таким чином, одержували 14 мг цільової сполуки.

ВЕРХ/МС: m/z=651 (M+1), >99% за даними УФ-аналізу.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,34 (с, 1H), 8,10 (с, 1H), 7,84 (ушир.с, 2H), 7,77 (ушир.с, 1H), 7,57 (с, 1H), 7,25 (д, 1H), 7,19 (ушир.с, 1H), 4,54 (ушир.с, 1H), 3,96 (т, 1H), 3,72 (дд, 1H), 3,25 (дд, 1H), 3,02-3,09 (м, 1H), 2,53-2,67 (м, 1H), 2,43 (с, 3H), 2,28-2,42 (м, 1H), 2,19 (с, 3H), 1,81-1,91 (м, 1H), 1,66-1,78 (м, 2H), 1,60 (с, 3H), 1,44 (с, 3H), 1,26-1,38 (м, 1H), 1,11-1,22 (м, 1H), 0,89-1,07 (м, 1H).

Приклад 55

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[8a-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E55)



До розчину гексагідропіроло[1,2-а]піразин-8a(6H)-ілметанолу (D67, 35 мг) у метилсульфоксиді (1,5 мл) додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (60 мг) і карбонат калію (63 мг). Одержану суміш нагрівали при 150°C протягом 24 годин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури і потім додавали D67 (17 мг) і карбонат калію (15 мг). Одержану суміш нагрівали при 150°C ще протягом 8 годин і потім давали охолонути до кімнатної температури та розбавляли водою (2 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×2,5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали два рази флеш-хроматографією (перше очищення: EtOAc/Cy₆ від 80/20 до 100:0, потім DCM/MeOH 95:5. Друге очищення: DCM/MeOH 98:2) з одержанням бажаної сполуки (7,7 мг) у вигляді жовтої піни.

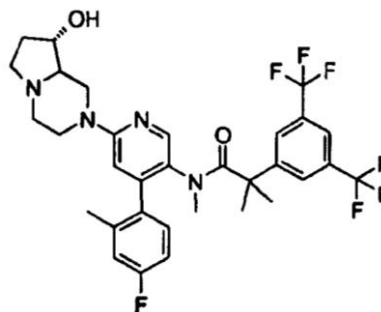
ТШХ: DCM/MeOH 9:1, R_f=0,29.

UPLC/MS: пік при Rt=0,673 хв із m/z=653 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,94 (с, 1H), 7,82 (ушир.с, 1H), 7,73 (с, 2H), 7,07-7,20 (м, 2H), 6,96-7,07 (м, 1H), 6,46 (с, 1H), 3,90 (д, 1H), 3,37-3,60 (м, 3H), 3,11-3,32 (м, 4H), 2,80-2,95 (м, 2H), 2,47 (с, 3H), 2,18 (с, 3H), 1,61-1,82 (м, 2H), 1,40 (с, 6H), 1,32-1,54 (м, 2H).

Приклад 56

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8S)-8-гідроксигексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E56)



До розчину (8S)-октагідропіроло[1,2-а]піразин-8-олу (D71, 32 мг) у метилсульфоксиді (1,2 мл) додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (60 мг) і карбонат калію (63 мг). Одержану суміш нагрівали при 150°C протягом 24 годин. Суміші давали охолонути до кімнатної температури та розбавляли водою (2 мл). Водну фазу екстрагували етилацетатом (3×2,5 мл). Об'єднані органічні екстракти сушили та концентрували у вакуумі з одержанням залишку, який очищали флеш-хроматографією (DCM/MeOH від 100:0 до 95:5), з одержанням бажаної сполуки (18,8 мг) у вигляді жовтої піни.

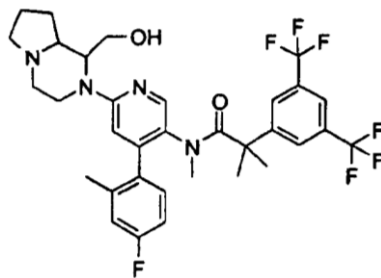
ТШХ: DCM/MeOH 9:1, R_f=0,48.

UPLC/MS: пік при Rt=0,71 хв із m/z=639 [M+H]⁺

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,95 (с, 1H), 7,86 (ушир.с, 1H), 7,74 (с, 2H), 7,07-7,20 (м, 2H), 6,98-7,08 (м, 1H), 6,59 (с, 1H), 4,12-4,35 (м, 3H), 2,82-2,99 (м, 3H), 2,48 (с, 3H), 2,43-2,66 (м, 2H), 2,24-2,39 (м, 1H), 2,18 (с, 3H), 2,06-2,24 (м, 1H), 1,91-2,03 (м, 1H), 1,77-1,89 (м, 1H), 1,51-1,70 (м, 1H), 1,41 (с, 6H).

Приклад 57

Цис-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[1-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E57)



До розчину цис-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[1-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)-окси]метил]гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (D74, 10,5 мг) у безводному метанолі (1 мл) при 0°C додавали одну краплю концентрованої HCl. Одержану суміш перемішували при 0°C протягом 1,5 годин і потім давали досягти кімнатної температури та перемішували при цій температурі протягом 2 годин. Розчин потім безпосередньо завантажували на SCX картридж (елюювали MeOH та аміаком, 0,5N розчин у метанолі) з одержанням бажаної сполуки (4,5 мг) у вигляді жовтого масла.

UPLC/MS: пік при Rt=0,73 хв із m/z=653 [M+H]⁺.

Наступні приклади одержували у спосіб, аналогічний наведеному нижче:

E58

Суспензію 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (100 мг), (8aS)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-1(2H)-ону (D76, 79 мг, 3 екв.), CuI (72 мг, 2 екв.), N,N'-

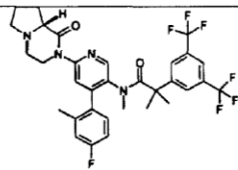

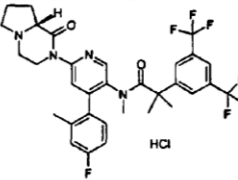

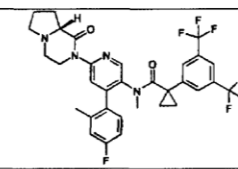

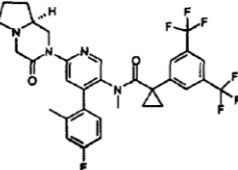
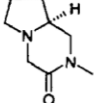
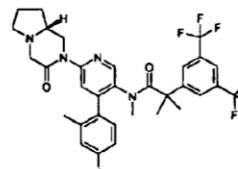
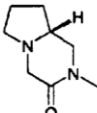
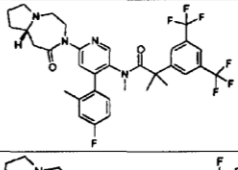
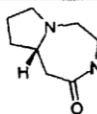
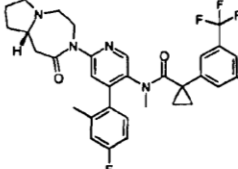
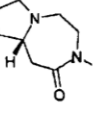
диметилетилендіаміну (40 мкл, 2 екв.) і CsCO₃ (122,4 мг, 2 екв.) у діоксані (3 мл) нагрівали в герметично закритій пробірці при 80°C протягом 4 годин і при 120°C протягом ночі. Реакційну суміш розводили в дихлорметані і продукт промивали за допомогою водного розчину NH₄Cl. Органічну фазу упарювали досуха та неочищений продукт очищали хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, циклогексан:EtOAc 1:1 до 0 :1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (39 мг).

Для одержання HCl солей використовували таку експериментальну процедуру:

E61

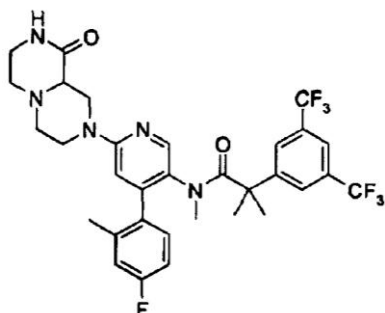
До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(8aR)-1-оксогексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E60, 47 мг, 0,074 ммоль) у дихлорметані (1,9 мл), охолодженого до 0°C, додавали по краплях 1N розчин HCl в Et₂O (88 мкл) і реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 30 хвилин. Розчинник випарювали та тверду речовину тритували з пентаном з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (50 мг).

Прикл. №	Структура	Характеристика	Мономер	Одержання мономера
E58				Опис 76 (8aS)-гексагідропіроло- [1,2-а]-піразин-1(2H)-он (D76)
E59				Такий же, як зазначено вище

E60				Описаний у літературі: Quinolinone compounds. Jpn. Kokai Tokkyo Koho (1985), 12, pp. CODEN: JKXXAF JP 60166681 A2 19850829 Showa, CAN 104: 109495 AN 1986: 109495 CAPLUS
E61		^1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 11,17 (ушир.с, 1H), 8,35 (с, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69-7,81 (м, 2H), 7,22 (д, 1H), 7,09- 7,17 (м, 2H), 3,09- 4,75 (м, 7H), 2,45- 2,56 (м, 3H), 2,13 (с, 3H), 1,76-2,45 (м, 4H), 1,11-1,71 (м, 6H)		Такий же, як зазначено вище
E62				Такий же, як зазначено вище
E63				Опис 12 (8aS)-гексагідропіроло- [1,2-a]-піразин-3(4H)-он (D12)
E64				Опис 14 (8aR)-гексагідропіроло- [1,2-a]-піразин-3(4A7)-он (D14)
E65				Опис 5 (9aS)-гексагідро-1H- піроло[1,2-d][1,4]- діазепін-2(3H)-он (D5)
E66				Опис 5 (9aS)-гексагідро-1H- піроло[1,2-d][1,4]- діазепін-2(3H)-он (D5)

Приклад 67

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксооктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E67)



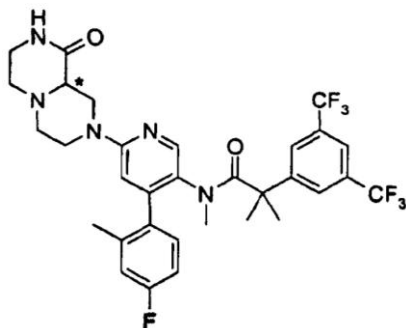
До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (50 мг, 0,092 ммоль) в 0,5 мл ДМСО додавали гексагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-1 (6H)-он (D78, 33 мг, 0,213 ммоль) і карбонат калію (39 мг, 0,28 ммоль) і реакційну суміш залишали при 150°C протягом 24 годин. Продукт обробляли шляхом розведення дихлорметаном та екстрагували насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Продукт очищали флеш-хроматографією: діоксид кремнію, циклогексан: EtOAc 50:50 → EtOAc. Одержували 37 мг зазначеної в заголовку сполуки.

МС (пряма): 652 (M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,01 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,66-7,78 (м, 2H), 6,92-7,20 (м, 3H), 6,64 (ушир.с, 1H), 4,57-4,70 (м, 1H), 3,25-3,32 (м, 1H), 3,01-3,13 (м, 1H), 2,83-2,96 (м, 3H), 2,52-2,68 (м, 2H), 2,40 (дт, 1H), 2,01-2,31 (м, 8H), 1,14-1,59 (м, 6H).

Приклад 68

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-9-оксоокта-гідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E68 - енантіомер 1)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксооктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E67, 30 мг) піддавали хиральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинар-

ної стереохімії виділяли з використанням таких умов (одержували 8,3 мг, 75% е.н., аналітичний час утримання 15,5 хвилин).

Препаративні умови

Кількість, що вводиться	30 мг
Хиральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×2,1) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 87/13% об./об.
Швидкість потоку	22 мл/хв
Тиск	182 бар
Температура	36°C
Детекція	УФ при 220 нм

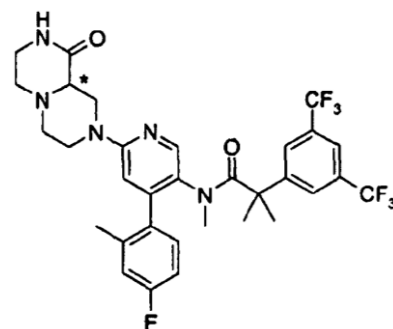
Умови для аналітичної SFC (Berger)

Хиральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×0,46) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.
Швидкість потоку	1,5 мл/хв
Тиск	180 бар
Температура	35°C
Детекція	УФ при 220 нм

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆) δ мн⁻¹ 8,03 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,82 (д, 1H), 7,50-7,78 (м, 2H), 6,90-7,21 (м, 3H), 6,66 (ушир.с, 1H), 4,48-4,78 (м, 1H), 4,05-4,21 (м, 1H), 3,21-3,46 (м, 1H), 3,04-3,11 (м, 1H), 2,79-2,96 (м, 3H), 2,55-2,67 (м, 2H), 2,38 (дд, 1H), 1,98-2,31 (м, 7H), 1,07-1,64 (м, 6H).

Приклад 69

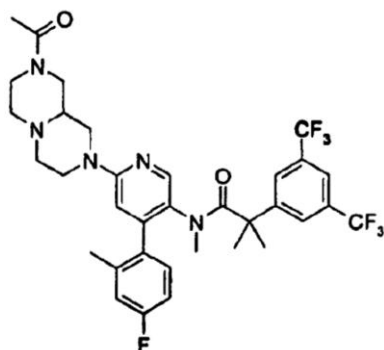
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-9-оксоокта-гідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E69 - енантіомер 2)



Зазначену в заголовку сполуку одержували як енантіомер за номером 2 в результаті хирального поділу 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(9-оксооктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E67), як описано для 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-9-оксооктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E68 - енантіомер 1). Одержували 3,8 мг, >95,5% е.н., аналітичний час утримання 17,7 хвилин).

Приклад 70

N-[6-(8-Ацетилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (Е70)



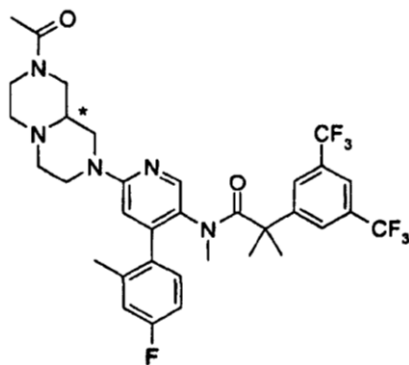
До розчину неочищеного 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(октагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (одержаний у такий саме спосіб, як описано для D80, 89 мг, 0,14 ммоль) в 5 мл дихлорметану додавали при 0°C триетиламін (197 мкл, 1,41 ммоль) і ацетилхлорид (75 мкл, 1,0 ммоль). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 2 годин. Продукт розбавляли дихлорметаном, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 , органічні шари сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан: EtOAc 50:50 \rightarrow EtOAc). Одержували 60 мг.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,61-7,83 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 6,92-7,21 (м, 2H), 6,65-6,80 (м, 1H), 4,05-4,53 (т, 3H), 3,81 (дд, 1H), 2,72-2,97 (м, 4H), 2,59-2,70 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,78-2,37 (м, 6H), 1,01-1,56 (м, 6H).

МС (пряма): m/z =680 ($M+1$), 340 ($2M+2$)/2.

Приклад 71

N-[6-[(9aR або 9aS)-8-Ацетилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (Е71 - енантіомер 1)



N-[6-(8-Ацетилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-

піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (Е70, 44,5 мг) піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії виділяли з використанням таких умов (одержували 12,8 мг, >99,5% е.н., аналітичний час утримання 13,1 хвилин).

Препаративні умови

Кількість, що вводитьься	44,5 мг
Хіральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×2,1) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.
Швидкість потоку	22 мл/хв
Тиск	182 бар
Температура	36°C
Детекція	УФ при 220 нм

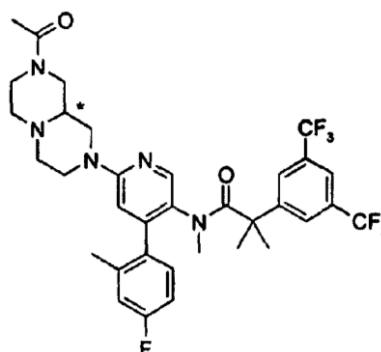
Умови для аналітичної SFC (Berger)

Хіральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×0,46) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.
Швидкість потоку	1,5 мл/хв
Тиск	180 бар
Температура	35°C
Детекція	УФ при 220 нм

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,61-7,83 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 6,92-7,21 (м, 2H), 6,65-6,80 (м, 1H), 4,05-4,53 (м, 3H), 3,81 (дд, 1H), 2,72-2,97 (м, 4H), 2,59-2,70 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,78-2,37 (м, 6H), 1,01-1,56 (м, 6H).

Приклад 72

N-[6-[(9aR або 9aS)-8-Ацетилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (Е72 - енантіомер 2)



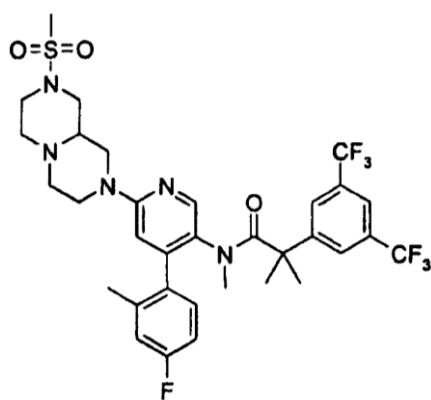
Зазначену в заголовку сполуку одержували як енантіомер за номером 2 в результаті хірального поділу N-[6-(8-ацетилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанаміду (Е70), як описано для N-[6-

[(9aR або 9aS)-8-ацетилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанаміду (E71 - енантіомер 1). Одержували 11,6 мг, >95,5% е.н., аналітичний час утримання 17,5 хвилин).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,61-7,83 (м, 2H), 7,14 (д, 1H), 6,92-7,21 (м, 2H), 6,65-6,80 (м, 1H), 4,05-4,53 (т, 3H), 3,81 (дд, 1H), 2,72-2,97 (м, 4H), 2,59-2,70 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,78-2,37 (м, 6H), 1,01-1,56 (м, 6H).

Приклад 73

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[8-(метилсульфоніл)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E73)



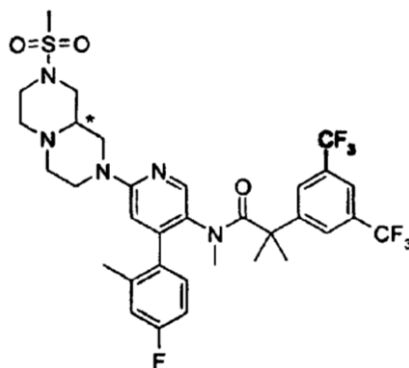
До розчину неочищеного 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (D80, 100 мг, 0,16 ммоль) в 5 мл дихлорметану додавали триетиламін (44 мкл, 0,32 ммоль, 2 екв.) і при 0°C додавали метансульфонілхлорид (18 мкл, 0,24 ммоль, 1,5 екв.). Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом ночі. Додавали додаткові 3 екв. метансульфонілхлориду. Потім суміш розбавляли дихлорметаном, екстрагували насиченим розчином NaHCO₃, органічні шари сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, EtOAc). Одержували 60 мг зазначеної в заголовку сполуки.

МС (пряма): m/z=716(M+1).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,63-7,81 (м, 2H), 6,92-7,22 (м, 3H), 6,77 (с, 1H), 4,25-4,41 (м, 1H), 4,13-4,31 (м, 1H), 3,51 (д, 1H), 3,45 (д, 1H), 2,88 (с, 3H), 2,81-2,92 (м, 2H), 2,50 (с, 3H), 2,40-2,62 (м, 3H), 2,18 (с, 3H), 2,05-2,28 (м, 4H), 1,49 (с, 3H), 1,35 (с, 3H).

Приклад 74

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-8-(метилсульфоніл)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E74-енантіомер 1)



N-[6-(8-Ацетилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E73, 55,5 мг) піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії виділяли з використанням таких умов (одержували 11,5 мг, >99,5% е.н., аналітичний час утримання 8,16 хвилин).

Препаративні умови

Кількість, що вводитьься	55,5 мг
Хіральна колонка	Chiralpak AD-H, (25×2,1) см
Рухома фаза	н-гексан/етанол 60/40% об./об.
Швидкість потоку	13мл/хв

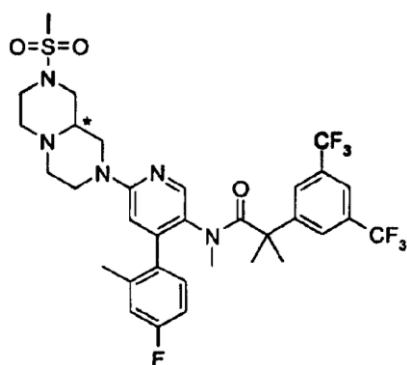
Аналітичні умови

Хіральна колонка	Chiralpak AD-H, (25 ×0,46) см
Рухома фаза	н-гексан/етанол 60/40% об./об.+1% ізопропіламіну
Швидкість потоку	0,8 мл/хв
Детекція	УФ 200-400 нм

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59-7,82 (м, 2H), 6,87-7,20 (м, 3H), 6,68-6,84 (м, 1H), 4,28-4,40 (м, 1H), 4,17-4,27 (м, 1H), 3,52 (д, 1H), 3,46 (д, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,80-2,93 (м, 4H), 2,44-2,57 (м, 5H), 2,01-2,27 (м, 6H), 1,24-1,60 (м, 6H).

Приклад 75

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-8-(метилсульфоніл)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E75 - енантіомер 2)

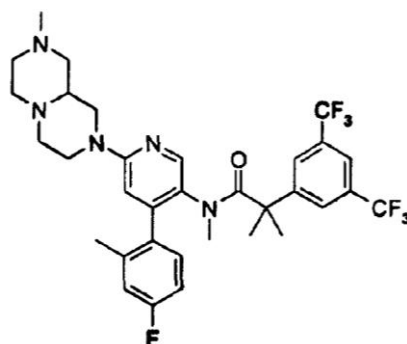


Зазначену в заголовку сполуку одержували як енантіомер за номером 2 в результаті хірального поділу 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[8-(метилсульфоніл)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E73), як описано для 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-8-(метилсульфоніл)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E74 енантіомер 1). Одержували 12,6 мг, >95,5% е.н., аналітичний час утримання 14,36 хвилин).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,90 (с, 1H), 7,59-7,82 (м, 2H), 6,87-7,20 (м, 3H), 6,68-6,84 (м, 1H), 4,28-4,40 (м, 1H), 4,17-4,27 (м, 1H), 3,52 (д, 1H), 3,46 (д, 1H), 2,90 (с, 3H), 2,80-2,93 (м, 4H), 2,44-2,57 (м, 5H), 2,01-2,27 (м, 6H), 1,24-1,60 (м, 6H).

Приклад 76

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(8-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E76)



До розчину неочищеного 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (D80, 100 мг, 0,16 ммоль) в 5 мл ацетонітрилу додавали 37% водний розчин формальдегіду (24 мкл, 0,32 ммоль). Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин і потім додавали триацетоксиборгідрід натрію (50 мг, 0,24 ммоль) та реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Розчинник випарювали і залишок розчиняли

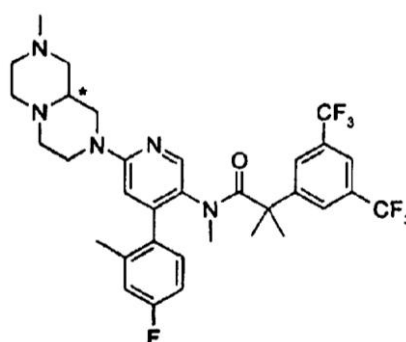
в дихлорметані та екстрагували водою і насиченим сольовим розчином. Продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан \rightarrow дихлорметан:MeOH 95:5). Одержували 58 мг зазначеної в заголовку сполуки.

МС (пряма): $m/z=652$ (M+1).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,96-8,08 (м, 1H), 7,81-7,93 (м, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 6,88-7,12 (м, 2H), 6,60-6,79 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,12 (д, 1H), 2,74-2,92 (м, 2H), 2,61-2,73 (м, 2H), 2,41-2,57 (м, 4H), 1,92-2,31 (м, 11H), 1,68 (т, 1H), 1,10-1,56 (м, 6H).

Приклад 77

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-8-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E77 - енантіомер 1)



N-[6-(8-ацетилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E76, 50 мг) піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії виділяли з використанням таких умов (одержували 13 мг, 70% е.н., аналітичний час утримання 10,7 хвилин).

Умови напівпрепаративної SFC (Gilson)

Кількість, що вводитьься	50 мг
Хіральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×2,1) см
Рухома фаза	н-гексан/(етанол+0,1% ізопропіламіну) 95/5% об./об.
Швидкість потоку	22 мл/хв
Тиск	182 бар
Температура	36°C
Детекція	УФ при 220 нм

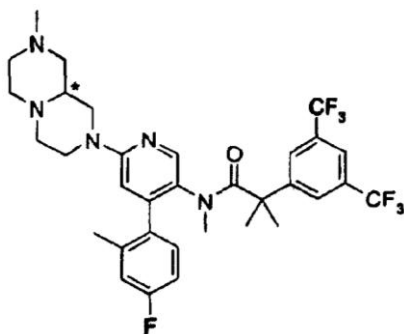
Умови для аналітичної SFC (Berger)

Хіральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×0,46) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.
Швидкість потоку	1,5 мл/хв
Тиск	180 бар
Температура	35°C
Детекція	УФ при 220 нм

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,96-8,07 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,61-7,81 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,99-7,13 (м, 2H), 6,65-6,73 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,13 (д, 1H), 2,73-2,94 (м, 2H), 2,62-2,75 (м, 2H), 2,37-2,58 (м, 4H), 1,95-2,33 (м, 11H), 1,69 (т, 1H), 1,25-1,56 (м, 6H).

Приклад 78

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-8-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E78 - енантіомер 2)

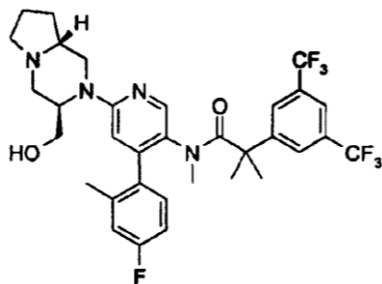


Зазначену в заголовку сполуку одержували як енантіомер за номером 2 в результаті хірального поділу 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-(8-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E76), як описано для 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(9aR або 9aS)-8-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E77 - енантіомер 1). Одержували 12 мг, >95,5% е.н., аналітичний час утримання 13,9 хвилини.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,96-8,07 (м, 1H), 7,84-7,91 (м, 1H), 7,61-7,81 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 6,99-7,13 (м, 2H), 6,65-6,73 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,13 (д, 1H), 2,73-2,94 (м, 2H), 2,62-2,75 (м, 2H), 2,37-2,58 (м, 4H), 1,95-2,33 (м, 11H), 1,69 (т, 1H), 1,25-1,56 (м, 6H).

Приклад 79

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3R,8aR)-3-(гідроксиметил)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E79)



(3R,8aR)-Октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-ілметанол (190 мг, 1,22 ммоль, Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7(7), 1999-2005) розчиняли в 10

мл толуолу з наступним додаванням 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (323 мг, 0,607 ммоль), 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (ліганд) (57 мг, 0,144 ммоль), $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (35 мг, 0,061 ммоль) і наприкінці карбонату цезію (297 мг, 0,912 ммоль). Суміш перемішували при 130°C. Через 3,5 години знову додавали ліганд (55 мг, 0,139 ммоль) і $\text{Pd}(\text{dba})_2$ (35 мг, 0,061 ммоль) і реакційну суміш залишали вистояватися протягом ночі. Суміші давали охолонути до кімнатної температури, розбавляли за допомогою 10 мл MeOH, завантажували на колонку з 10 г SCX, промивали за допомогою MeOH та елюювали 1M метанольним розчином аміаку. Пробу, що виходить із SCX-колонки, потім очищали флеш-хроматографією: 1-а колонка: діоксид кремнію, циклогексан: EtOAc 50:50 до 0:100; 2-а колонка, NH_2 -модифікований діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 100:0 до 0:100. Виділяли 29 мг зазначеної в заголовку речовини.

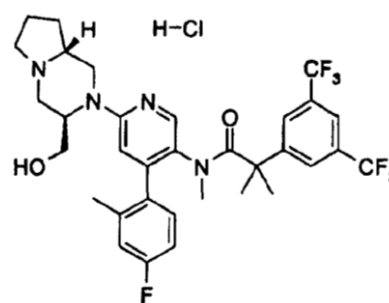
О.А. ВЕРХ, пік при 5,20 хв., >99% чистота (УФ).

PX/MC (аналізували після 1-ої колонки): $m/z=653$.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,05-7,13 (м, 2H), 6,53 (с, 1H), 3,94-4,02 (м, 2H), 3,58-3,67 (м, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,08-3,18 (м, 1H), 2,82-2,89 (м, 1H), 2,72-2,80 (м, 1H), 2,50-2,56 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,15-2,19 (м, 1H), 2,10 (с, 3H), 1,89 (с, 3H), 1,73-1,83 (м, 1H), 1,47 (с, 3H), 1,40-1,70 (м, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 80

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3R,8aR)-3-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E80)



Вихідну вільну основу (E79, 25 мг, 0,038 ммоль) розчиняли в 0,3 мл дихлорметану та додавали 1M HCl в Et $_2$ O (57 мкл, 0,057 ммоль) при 0°C у потоці азоту. Розчин перемішували протягом 15 хвилин при 0°C і розчинник видаляли в потоці азоту. Тверду речовину тритурували з Et $_2$ O і пентаном з одержанням продукту у вигляді не зовсім білої твердої речовини (25 мг).

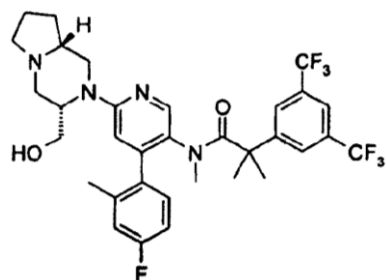
^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 10,14 (ушир.с, 1H), 8,03 (с, 1H), 7,92 (с, 1H), 7,75 (ушир.с, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,67 (с, 1H), 5,17 (ушир.с, 1H), 4,24-4,36 (м, 1H), 3,48-4,04 (м,

6H), 3,07-3,16 (м, 1H), 2,54-2,59 (м, 1H), 2,24 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,10 (с, 1H), 1,97-2,06 (м, 1H), 1,70-1,89 (м, 3H), 1,48 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

О.А. ВЕРХ, пік при 5,20 хв., >99% чистота (УФ).

Приклад 81

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3S,8aR)-3-(гідроксиметил)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диіетилпропанамід (E81)



(3S,8aR)-Октагідропіроло[1,2-а]піразин-3-ілметанол (Tetrahedron Asymmetry, 1996, 7(7), 1999-2005, 230 мг, 1,47 ммоль) і 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (570 мг, 1,07 ммоль) розчиняли в 12 мл толуолу. Додавали 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфеніл (ліганд) (78 мг, 0,20 ммоль), Pd(dba)₂ (45 мг, 0,08 ммоль) і наприкінці карбонат цезію (697 мг, 2,14 ммоль). Реакційну посудину герметично закривали та через розчин протягом 15 хвилин барботували азот. Реакційну суміш нагрівали до 140°C протягом 15 годин. Суміш розбавляли за допомогою 100 мл EtOAc та екстрагували водою. Водну фазу знову екстрагували дихлорметаном. Об'єднані органічні шари сушили та розчинник видаляли. Продукт очищали флеш-хроматографією: діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 50:50 до 0:100. Далі здійснювали очищення за допомогою ВЕРХ (Умови препаративної хроматографії: Колонка: Gemini C18, 5 мкм, 100×19 мм; Рухомі фази: А: розчин NH₄HCO₃ 10 мМ, рН 10; В: CH₃CN, Градієнт: 50% (В) протягом 1 хв., від 50% (В) до 65% (В) протягом 12 хв., 95% (В) протягом 6 хв.; Швидкість потоку: 17 мл/хв; УФ діапазон довжин хвиль: 210-350 нм; Масовий діапазон: 100-900 аму; Іонізація: ES+. Виділяли 31 мг зазначеної в заголовку сполуки.

О.А. ВЕРХ, пік при 5,17 хв., >99% чистота (УФ).

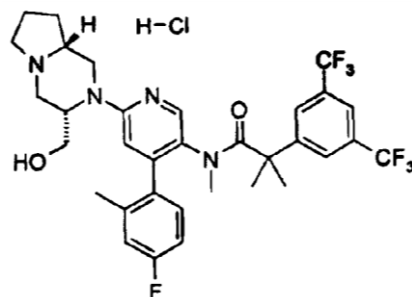
РХ/МС: m/z=653 (аналітичні дані ВЕРХ-розділення).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 7,90-8,02 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,07-7,23 (м, 2H), 7,03 (тд, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,20-4,34 (м, 1H), 3,75 (т, 1H), 3,49 (дд, 1H), 3,31 (д, 1H), 2,97-3,17 (м, 1H), 2,70 (т, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,12-2,21 (м, 1H), 1,95-2,14 (м, 1H), 1,86-2,07 (м, 1H), 1,61-1,99 (м, 4H), 1,41 (с, 6H).

Приклад 82

Гідрохлорид 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3S,8aR)-3-

(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E82)



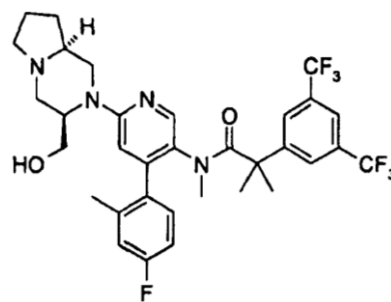
2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3S,8aR)-3-(гідроксиметил)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E81, 25 мг, 0,038 ммоль) перетворювали на його гідрохлорид, як зазначено вище в процедурі для гідрохлориду 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3R,8aR)-3-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E80). Одержували 26 мг зазначеної в заголовку сполуки.

О.А. ВЕРХ, пік при 5,13 хв., 98,6% чистота (УФ).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,31 (ушир.с, 1H), 8,07 (с, 1H), 7,90-7,98 (м, 1H), 7,63-7,87 (м, 2H), 6,97-7,31 (м, 3H), 6,74 (с, 1H), 4,48-4,95 (м, 2H), 4,02-4,32 (м, 1H), 2,92-4,01 (м, 4H), 2,27 (с, 3H), 2,12 (с, 3H), 1,38 (с, 6H), 0,66-2,76 (м, 7H).

Приклад 83

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3R,8aS)-3-(гідроксиметил)-гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E83)



До розчину (3R,8aS)-3-(((1,1-диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіроло[1,2-а]-піразину (D81, 200 мг, 0,739 ммоль) в 3 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (304 мг, 0,569 ммоль), (t-Bu₃P)₂Pd (58 мг, 0,114 ммоль), 25% водний розчин цетилтриметилхлориду амонію (35 мкл) і наприкінці 50% водний розчин NaOH (68 мкл). Реакційну суміш деоксигенували за до-

помогою 2 циклів заморожування-відкачування-відтавання і потім нагрівали до 90°C протягом ночі. Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином. Пробу очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 95:5 до 60:40). Виділяли 230 мг O-TBDMS-захищеної проміжної сполуки (UPLC/MS: пік при 0,89 хв., $m/z=767$ (M+1), 384 (M+2)/2).

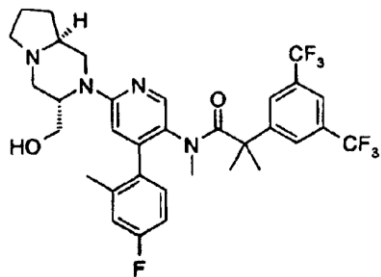
Проміжну сполуку розчиняли в 10 мл MeOH і додавали 0,5 мл концентрованого розчину HCl. Реакційну суміш залишали при кімнатній температурі протягом 1 години. Продукт виділяли за допомогою SCX картриджа. Виділяли 133 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,90-8,02 (м, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,70-7,77 (м, 2H), 7,07-7,23 (м, 2H), 7,03 (тд, 1H), 6,58 (с, 1H), 4,42 (дд, 1H), 4,20-4,34 (м, 1H), 3,75 (т, 1H), 3,49 (дд, 1H), 3,31 (д, 1H), 2,97-3,17 (м, 1H), 2,70 (т, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,12-2,21 (м, 1H), 1,95-2,14 (м, 1H), 1,86-2,07 (м, 1H), 1,61-1,99 (м, 4H), 1,41 (с, 6H).

UPLC/MS: пік при 0,71 хв., $m/z=653$ (M+1).

Приклад 84

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(3S,8aS)-3-(гідроксиметил)-гексагідропіроло[1,2-a]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E84)



До розчину (3S,8aS)-3-(((1,1-диметил-2-гидрокси-2-пропіл)окси)метил)октагідропіроло[1,2-a]піразину (D82,157 мг, 0,58 ммоль) в 2,5 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (238 мг, 0,45 ммоль), $(t\text{-Bu}_3\text{P})_2\text{Pd}$ (46 мг, 0,09 ммоль), 25% водний розчин цетилтриметилхлориду амонію (26 мкл) і наприкінці 50% водний розчин NaOH (54 мкл). Реакційну суміш деоксигенували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання і потім нагрівали до 90°C протягом 7 годин. Реакційну суміш аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав пік очікуваного продукту при 0,84 хв із $m/z=767$ (M+1) і 384 ((M+2)/2). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, промивали насиченим розчином NaHCO_3 і насиченим сольовим розчином. Зразок очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 90:10 до 0:100). Виділяли 251 мг O-TBDMS-захищеної проміжної сполуки.

Проміжну сполуку розчиняли в 11 мл MeOH і додавали 0,55 мл концентрованого розчину HCl. Реакційну суміш залишали при кімнатній темпера-

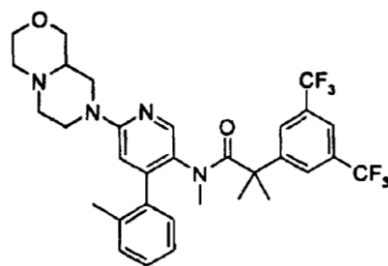
турі протягом 1 години. Продукт виділяли за допомогою SCX картриджа. Виділяли 140 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,86 (с, 1H), 7,75 (ушир.с, 2H), 17,15 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,52 (с, 1H), 4,83 (ушир.с, 1H), 3,94-4,03 (м, 1H), 3,57-3,69 (м, 1H), 3,50-3,58 (м, 2H), 3,33-3,46 (м, 1H), 3,18-3,27 (м, 1H), 3,10-3,18 (м, 1H), 2,81-2,89 (м, 1H), 2,73-2,81 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,84-1,94 (м, 1H), 1,73-1,82 (м, 1H), 1,55-1,68 (м, 1H), 1,46 (с, 3H), 1,36-1,47 (м, 1H), 1,33 (с, 3H).

O.A. ВЕРХ: пік при 5,20 хв., 98,9% чистота (УФ).

Приклад 85

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E85)



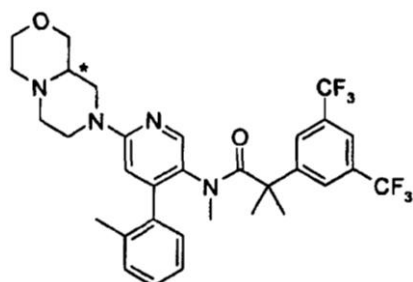
Розтвор 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2002/16324A1] (200 мг, 0,388 ммоль), октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (EP472826, 111 мг, 0,776 ммоль) і карбонату калію (161 мг, 1,165 ммоль) в 1 мл ДМСО нагрівали до 150°C протягом 47 годин. Продукт обробляли шляхом розведення дихлорметаном та екстрагували насиченим сольовим розчином. Органічні шари сушили (Na_2SO_4) і розчинник видаляли. Продукт очищали флеш-хроматографією: діоксид кремнію, дихлорметан \rightarrow дихлорметан:MeOH 95:5. Одержували 92 мг зазначеної в заголовку сполуки.

ВЕРХ/МС: пік при 2,11 хв., 621 (M+1).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 7,97 (с, 1H), 7,83 (с, 1H), 7,69 (ушир.с, 2H), 7,23 (с, 2H), 7,15 (ушир.с, 1H), 7,02 (ушир.с, 1H), 6,65 (с, 1H), 4,20 (д, 1H), 4,04 (д, 1H), 3,70 (т, 2H), 3,48 (т, 1H), 3,09 (т, 1H), 2,83 (т, 1H), 2,74 (д, 1H), 2,62 (д, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,36 (т, 1H), 2,09-2,24 (м, 3H), 2,07 (с, 3H), 1,39 (с, 3H), 1,25 (с, 3H).

Приклад 86

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(9aR або 9aS)-гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E86 - енантіомер 1)



2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E85, 87 мг) піддавали хіральному поділу для виділення його енантіомерів. Енантіомер за номером 1, невідомої, але одинарної стереохімії виділяли з використанням таких умов (одержували 41 мг, >99,5% е.н., аналітичний час утримання 5,84 хвилин).

Препаративні умови

Кількість, що вводиться	87 мг
Хіральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×2,1) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 94/6% об./об.
Швидкість потоку	18мл/хв
Детекція	УФ при 225 нм

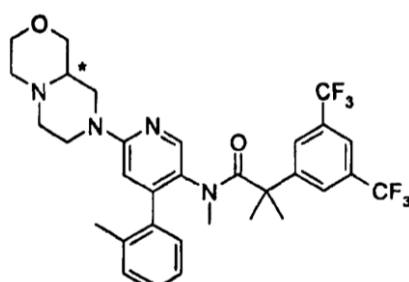
Аналітичні умови

Хіральна колонка	CHIRALCEL OD-H, (25×0,46) см
Рухома фаза	н-гексан/2-пропанол 85/15% об./об.
Швидкість потоку	1,0 мл/хв
Тиск	180 бар
Температура	35°C
Детекція	УФ при 220 нм

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,64-7,79 (м, 2H), 6,98-7,33 (м, 4H), 6,64-6,74 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,74 (т, 2H), 3,53 (т, 1H), 3,13 (т, 1H), 2,86 (т, 1H), 2,78 (д, 1H), 2,66 (д, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (т, 1H), 2,00-2,30 (м, 6H), 1,11-1,48 (м, 6H).

Приклад 87

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-((9aR або 9aR)-гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E87 - енантіомер 2)

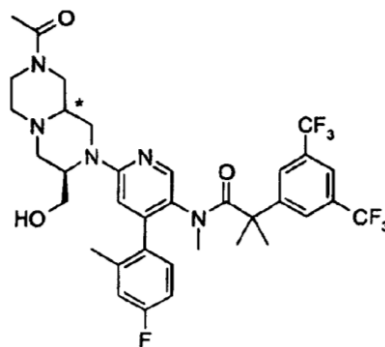


Зазначену в заголовку сполуку одержували як енантіомер за номером 2 в результаті хіального поділу 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-(гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E85), як описано для 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-((9aR або 9aS)-гексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл)-4-(2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (E86 - енантіомер 1). Одержували 35 мг зазначеної в заголовку сполуки, >95,5% е.н., аналітичний час утримання 8,80 хвилин.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,64-7,79 (м, 2H), 6,98-7,33 (м, 4H), 6,64-6,74 (м, 1H), 4,24 (д, 1H), 4,09 (д, 1H), 3,74 (т, 2H), 3,53 (т, 1H), 3,13 (т, 1H), 2,86 (т, 1H), 2,78 (д, 1H), 2,66 (д, 1H), 2,51 (с, 3H), 2,40 (т, 1H), 2,00-2,30 (м, 6H), 1,11-1,48 (м, 6H).

Приклад 88

N-[6-((3R,9aR або 9aS)-8-Ацетил-3-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E88-діастереоізомер 1)

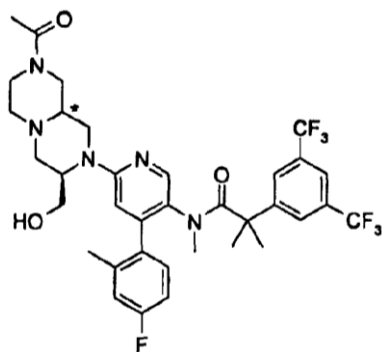


N-[6-((3R,9aR або 9aS)-8-ацетил-3-((1,1-диметилетил)(диметил)силіл)метил)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (D88,148 мг) розчиняли в 6 мл CH₂Cl₂. До цього розчину додавали концентрований розчин HCl (0,3 мл) при 0°C і перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. UPLC/MS аналіз показав повне перетворення на очікуваний продукт (пк при 0,70 хв., m/z=710 (M+1), 355,7 ((M+2)/2)). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX картриджа з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді твердої речовини: 106 мг.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 7,88 (с, 1H), 7,82 (с, 1H), 7,68 (с, 2H), 7,03-7,13 (м, 2H), 6,92-7,01 (м, 1H), 6,63 (с, 1H), 4,40-4,47 (м, 1H), 3,92-4,01 (м, 1H), 3,54-3,65 (м, 2H), 3,51 (дд, 1H), 3,41 (дд, 1H), 3,11 (дд, 1H), 2,72-2,81 (м, 1H), 2,47 (с, 3H), 2,34-2,53 (м, 7H), 2,11 (с, 3H), 1,94 (с, 3H), 1,35 (с, 6H).

Приклад 89

N-[6-F(3R,9aR або 9aS)-8-Ацетил-3-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E89 - діастереоізомер 2)

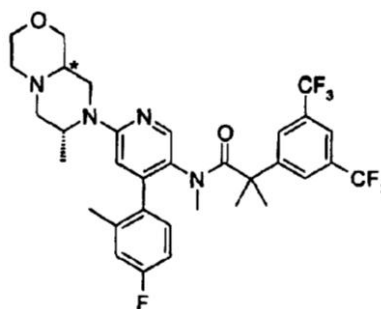


До розчину N-[(3R,9aR або 9aS)-8-ацетил-3-[[1,1-диметилетил](диметил)силіл]метил]-октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифтор-метил)феніл]-N,2-диметилпропанаміду (D92, 199 мг, 0,242 ммоль) в 8 мл MeOH додавали по краплях 0,4 мл концентрованого розчину HCl. Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. UPLC/MS аналіз показав перетворення на очікуваний продукт (пік при 0,75 хв., $m/z=710$ (M+1), 355,7 ((M+2)/2)). Реакційну суміш очищали за допомогою SCX картриджа з одержанням твердої речовини, яку потім очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, дихлорметан \rightarrow дихлорметан: (0,5M NH_3 в MeOH) 95:5). Одержували 121,6 мг зазначеної в заголовку сполуки.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,61 (ушир.с, 1H), 4,67-4,73 (м, 1H), 4,33 (т, 1H), 4,22 (ушир.с, 2H), 3,71-3,87 (м, 2H), 3,37-3,45 (м, 1H), 2,98-3,11 (м, 1H), 2,70-2,85 (м, 2H), 2,53-2,69 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,11 (ушир.с, 3H), 2,04-2,24 (м, 2H), 1,99 (с, 3H), 1,84-1,96 (м, 1H), 1,48 (с, 3H), 1,33 (с, 3H).

Приклад 90

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR або 9aS)-7-метилгексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E90-діастереоізомер 1)



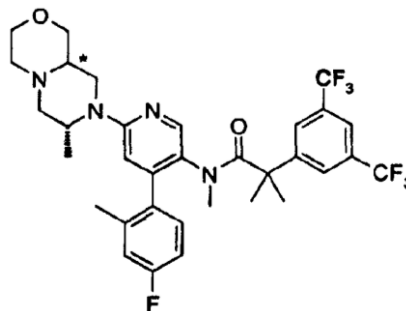
До розчину (7R,9aR або 9aS)-7-метилоктагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D94, 50 мг, 0,32 ммоль) в 2,1 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (131 мг, 0,246 ммоль), біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (25 мг, 0,0492 ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (16 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (29,5 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 2 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав піки для очікуваного продукту при 0,75 хв. ($m/z=653$ (M+1), 327 (M+2)/2). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і сушили (Na_2SO_4). Продукт виділяли флеш-хроматографією (циклогексан.EtOAc 70:30 (0:100, потім (EtOAc:MeOH 95:5), з одержанням 74 мг зазначеної в заголовку сполуки.

ВЕРХ: Пік при 5,30 хв., 98% чистота (УФ).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,03 (с, 1H), 8,01 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,77 (с, 1H), 3,72 (ушир.с, 1H), 3,65 (д, 1H), 3,55-3,62 (м, 1H), 3,53 (т, 1H), 3,37-3,48 (м, 1H), 3,20 (т, 1H), 2,94-3,01 (м, 1H), 2,77-2,91 (м, 1H), 2,64 (д, 1H), 2,59 (ушир.с, 3H), 2,40-2,46 (м, 1H), 2,30-2,38 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 2,03-2,13 (м, 1H), 1,33 (с, 3H), 1,13 (ушир.с, 6H).

Приклад 91

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR або 9aS)-7-метилгексагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E91 - діастереоізомер 2)



До розчину (7R,9aR або 9aS)-7-метилоктагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D95, 28 мг, 0,18 ммоль) в 1,2 мл толуолу додавали 2-

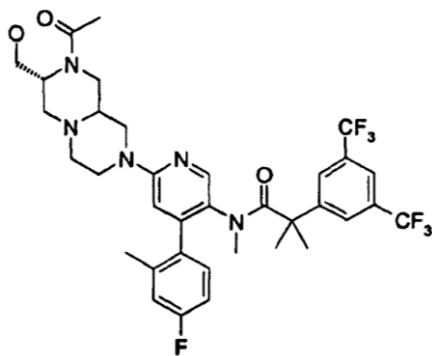
[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (73,5 мг, 0,138 ммоль), біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (14 мг, 0,028 ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (9 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (16,5 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 2 годин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав піки для очікуваного продукту при 0,78 хв. ($m/z=653$ ($M+1$), 327 ($M+2$)/2). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і сушили (Na_2SO_4). Продукт виділяли флеш-хроматографією (циклогексан:EtOAc 100:30 до 0:100) з одержанням 49,6 мг зазначеної в заголовку сполуки.

ВЕРХ: Пік при 5,35 хв., 98% чистота (УФ).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,60 (ушир.с, 1H), 4,49 (ушир.с, 1H), 3,89-4,01 (м, 1H), 3,70-3,80 (м, 2H), 3,55 (т, 1H), 3,17 (т, 1H), 2,59-2,69 (м, 2H), 2,54 (ушир.с, 3H), 2,25-2,38 (м, 1H), 2,23 (ушир.с, 3H), 2,00-2,19 (м, 3H), 1,34 (ушир.с, 3H), 1,16 (ушир.с, 3H), 1,14 (д, 3H).

Приклад 92

N-[6-[(7R)-8-Ацетил-7-(гідроксиметил)октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E92)



До розчину {(3R)-2-ацетил-8-[5-{2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-2-метилпропанойл}(метил)-аміно]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-2-піридиніл]октагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-3-іл}метилацетату (D97, 27 мг, 0,0472 ммоль) в 2 мл ТГФ та 0,5 мл води додавали 1М NaOH (1 мл) і одержаний розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Продукт аналізували за допомогою UPLC/MS, аналіз показав пік для очікуваного продукту при 0,76 хвилин. ($m/z=710$ ($M+1$), 355 ($M+2$)/2). Зазначену в заголовку сполуку виділяли за допомогою SCX з одержанням 21 мг зазначеної в заголовку сполуки.

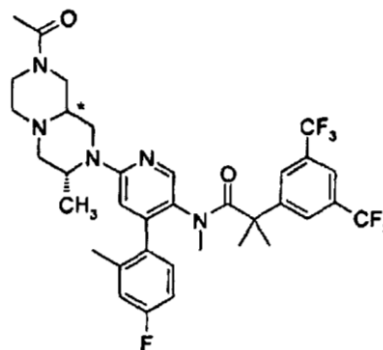
^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,63-7,79 (м, 2H), 6,99-7,18 (м, 3H), 6,76 (с, 1H), 4,84 (т, 1H), 4,13-4,42 (м, 3H),

3,78-3,91 (м, 1H), 3,63-3,77 (м, 1H), 3,51-3,65 (м, 1H), 2,72-2,95 (м, 2H), 2,49 (с, 3H), 2,08 (с, 3H), 2,03 (с, 3H), 1,90-2,67 (м, 6H), 1,33 (с, 6H).

Співвідношення діастереоізомерів 1 та 2 не визначено.

Приклад 93

N-[6-[(3R,9aR або 9aS)-8-Ацетил-3-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E93-діастереоізомер 1)



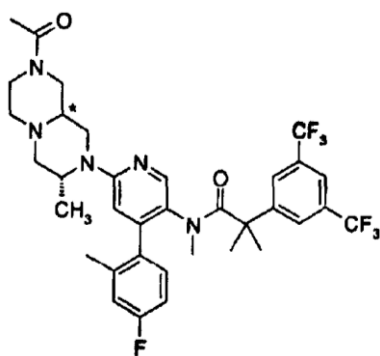
До розчину (7R,9aR або 9aS)-2-ацетил-7-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразину (D100, 50 мг, 0,253 ммоль) в 1,1 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (112,6 мг, 0,211 ммоль), біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (27 мг, 0,053 ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (14 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (25 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання, потім перемішували при 90°C протягом 2,5 годин. Продукт аналізували за допомогою ВЕРХ/МС, аналіз показав пік для очікуваного продукту при 2,07 хв. ($m/z=694$ ($M+1$)). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і сушили (Na_2SO_4). Продукт виділяли флеш-хроматографією (EtOAc \rightarrow EtOAc:MeOH 90:10) з одержанням 138 мг зазначеної в заголовку сполуки.

О.А. ВЕРХ: пік при 5,20 хв., 97% чистота (УФ).

^1H ЯМР (500 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ млн $^{-1}$ 8,03 (с, 1H), 7,98 (с, 1H), 7,75 (ушир.с, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,76 (с, 1H), 4,16 (д, 1H), 3,82-3,95 (м, 1H), 3,61 (т, 1H), 3,48 (ушир.с, 1H), 3,14-3,26 (м, 1H), 2,95-3,10 (м, 2H), 2,64-2,82 (м, 1H), 2,50 (ушир.с, 3H), 2,43-2,61 (м, 1H), 2,16-2,40 (м, 2H), 2,05-2,18 (м, 4H), 1,97 (с, 3H), 1,48 (ушир.с, 3H), 1,34 (ушир.с, 3H), 1,15 (д, 3H).

Приклад 94

N-[6-[(3R,9aR або 9aS)-8-Ацетил-3-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанамід (E94-діастереоізомер 2)



До розчину (7R,9aR або 9aS)-2-ацетил-7-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразину та (7R,9aR або 9aS)-2-ацетил-7-метилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразину (D100 плюс D101, 75 мг, 0,38 ммоль) в 1,1 мл толуолу додавали 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід [WO 2005/002577] (169 мг, 0,317 ммоль), біс-трет-бутилфосфінпаладій (40,5 мг, 0,079 ммоль), хлорид гексадецилтриметиламонію (20 мкл 25% водного розчину) і наприкінці розчин гідроксиду натрію (38 мкл 50% водного розчину). Розчин дегазували за допомогою 3 циклів заморожування-відкачування-відтавання, перемішували при 90°C протягом 6,5 годин. Продукт аналізували за допомогою ВЕРХ/МС, аналіз показав піки для очікуваних продуктів при 1,98 та 2,28 хв. ($m/z=694$ ($M+1$)). Розчин розбавляли за допомогою EtOAc, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 і сушили (Na_2SO_4). Продукт виділяли флеш-хроматографією (дихлорметан \rightarrow дихлорметан:MeOH 90:10). Одержували 32,4 мг зазначеної в заголовку сполуки.

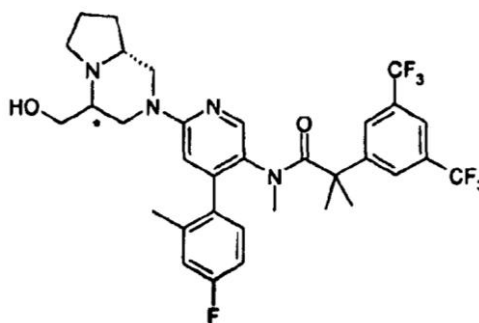
О.А. ВЕРХ: пік при 5,25 хв., 95% чистота (УФ).

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,61 (ушир.с, 1H), 4,52 (ушир.с, 1H), 4,34 (т, 1H), 4,08 (ушир.с, 1H), 3,81 (дд, 1H), 3,28-3,35 (м, 1H), 2,85 (т, 1H), 2,59-2,78 (м, 3H), 2,50 (ушир.с, 3H), 2,10-2,38 (м, 2H), 2,10 (ушир.с, 3H), 1,99 (с, 3H), 1,77-1,96 (м, 1H), 1,48 (ушир.с, 3H), 1,33 (ушир.с, 3H), 1,16 (д, 3H).

Приклади 95 та 96

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(4S або 4R,8aR)-4-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E95-діастереоізомер 1)

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(4R або 4S,8aR)-4-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E96-діастереоізомер 2)



До розчину (8aR)-октагідропіроло[1,2-а]піразин-4-ілметанолу (D112, 73 мг, 0,468 ммоль) і 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропан-аміду [WO 2005/002577] (124 мг, 0,234 ммоль) у ДМСО (0,75 мл) додавали K_2CO_3 (96 мг, 0,702 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 36 годин при 120/150°C.

Два діастереоізомери виділяли після очищення за допомогою SCX і хроматографією (діоксид кремнію, CH_2Cl_2 :MeOH 98:2).

E95 - діастереоізомер 1 (40 мг)

МС: $m/z=653$ ($M+1$) і 327 ($M/2+1$)

ВЕРХ: пік при $t=5,22$ хв.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,63 (ушир.с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,32-4,44 (м, 2H), 3,57-3,66 (м, 1H), 3,30-3,36 (м, 2H), 3,11-3,20 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,41-2,58 (м, 2H), 2,24 (ушир.с, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,10 (ушир.с, 1H), 1,73-1,83 (м, 1H), 1,60-1,70 (м, 4H), 1,33 (с, 3H), 1,10-1,54 (м, 2H).

E96 - діастереоізомер 2 (33 мг).

МС: $m/z=653$ ($M+1$) і 327 ($M/2+1$).

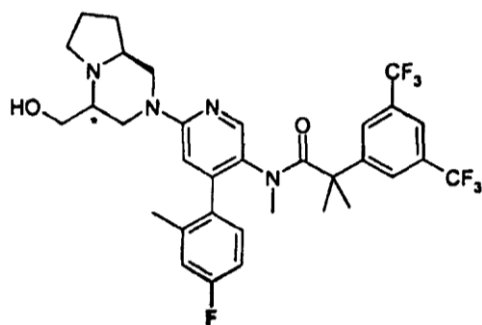
ВЕРХ: пік при $t=5,152$ хв.

^1H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6) δ мл $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,48-4,57 (м, 1H), 3,88-3,98 (м, 1H), 3,48-3,61 (м, 3H), 3,33-3,37 (м, 1H), 3,06-3,18 (м, 1H), 2,81-2,94 (м, 3H), 2,68-2,76 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,33 (с, 6H), 1,23-1,41 (м, 1H).

Приклади 97 та 98

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(4S або 4R,8aS)-4-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E97-діастереоізомер 1)

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(4R або 4S,8aS)-4-(гідроксиметил)гексагідропіроло[1,2-а]піразин-2(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E98-діастереоізомер 2)



До 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (375 мг, 0,705 ммоль) і K_2CO_3 (389 мг) додавали розчин (8aS)-октагідропіроло[1,2-a]піразин-4-ілметанолу (D117, 220 мг, 1,41 ммоль) у ДМСО (2,3 мл) і реакційну суміш перемішували протягом 30 годин при 150°C.

Два діастереоізомери виділяли після очищення за допомогою SCX і потім хроматографією (картридж із діоксидом кремнію, CH_2Cl_2 :MeOH 98:2).

E97 - діастереоізомер 1 (150 мг):

МС: $m/z=653$ (M+1) і 327 ($M/2+1$).

ВЕРХ: пік при $t=5,18$ хв.

UPLC/MS: $m/z=653$ (M+1) і 327 ($M/2+1$) при $t=0,70$ хв.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,63 (ушир.с, 1H), 4,62 (с, 1H), 4,32-4,44 (м, 2H), 3,57-3,66 (м, 1H), 3,30-3,36 (м, 2H), 3,11-3,20 (м, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,41-2,58 (м, 2H), 2,24 (ушир.с, 1H), 2,15 (с, 3H), 2,10 (ушир.с, 1H), 1,73-1,83 (м, 1H), 1,60-1,70 (м, 4H), 1,33 (с, 3H), 1,10-1,54 (м, 2H).

E98 - діастереоізомер 2 (75 мг):

МС: $m/z=653$ (M+1) і 327 ($M/2+1$).

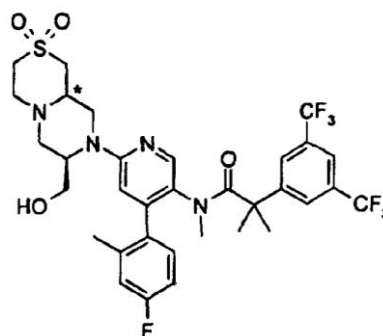
ВЕРХ: пік при $t=5,15$ хв.

UPLC/MS: $m/z=653$ (M+1) і 327 ($M/2+1$) при $t=0,72$ хв.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 8,02 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,73 (ушир.с, 2H), 7,14 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,51 (с, 1H), 4,48-4,57 (м, 1H), 3,88-3,98 (м, 1H), 3,48-3,61 (м, 3H), 3,33-3,37 (м, 1H), 3,06-3,18 (м, 1H), 2,81-2,94 (м, 3H), 2,68-2,76 (м, 1H), 2,49 (с, 3H), 2,11 (с, 3H), 1,79-1,90 (м, 1H), 1,70-1,79 (м, 1H), 1,56-1,69 (м, 1H), 1,33 (с, 6H), 1,23-1,41 (м, 1H).

Приклад 99

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR або 9aS)-7-(гідроксиметил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E99 - діастереоізомер 1)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7R,9aR або 9aS)-7-({[(1,1-диметилетил)-(диметил)силіл]окси}метил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (D124, 201 мг, 0,24 ммоль) у метанолі (8 мл), охолодженого до 0°C, додавали по краплях 12Н розчин НСІ (0,47 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, потім очищали за допомогою SCX картриджа. Фракції, які елюювали 2М метанольним розчином аміаку, поєднували та упарювали досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (155 мг, вихід=90%).

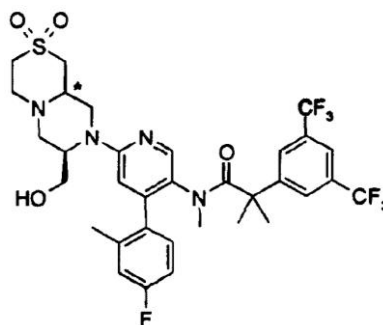
ВЕРХ: пік при $t=5,65$ хв.

ВЕРХ/МС: $m/z=717$ (M+1) при $t=2,88$ хв.

1H ЯМР (500 МГц, ДМСО- d_6) δ млн $^{-1}$ 7,95-8,10 (м, 1H), 7,80-7,93 (м, 1H), 7,59-7,81 (м, 2H), 6,86-7,24 (м, 3H), 6,49-6,76 (м, 1H), 4,63-4,79 (м, 1H), 3,94-4,42 (м, 2H), 3,55-3,84 (м, 1H), 2,86-3,52 (м, 7H), 1,00-2,83 (м, 16H).

Приклад 100

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR або 9aS)-7-(гідроксиметил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E100 - діастереоізомер 2)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7R,9aR або 9aS)-7-({[(1,1-диметилетил)-(диметил)силіл]окси}метил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду (D125, 127,4 мг, 0,153 ммоль) у метанолі (5 мл), охолодженого до 0°C, додавали по краплях 12Н розчин НСІ (0,3 мл). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі

протягом 2 годин, потім очищали за допомогою SCX картриджа. Фракції, які елюювали за допомогою 2М метанольного розчину аміаку, поєднували та упарювали досуха з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді білої твердої речовини (104 мг, вихід=95%).

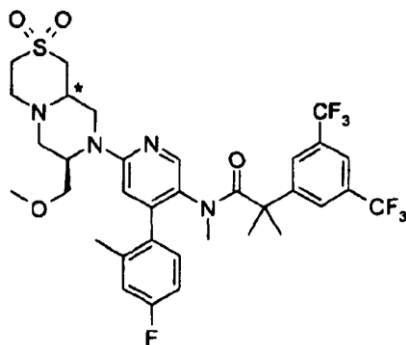
ВЕРХ: пік при $t=5,54$ хв.

ВЕРХ/МС: $m/z=717$ ($M+1$) при $t=2,91$ хв.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,01 (с, 1H), 7,85 (с, 1H), 7,63-7,81 (м, 2H), 7,16 (д, 1H), 7,03-7,17 (м, 2H), 6,67 (с, 1H), 4,71 (т, 1H), 4,19-4,36 (м, 1H), 4,02-4,19 (м, 1H), 3,65-3,80 (м, 1H), 3,36-3,53 (м, 1H), 3,15-3,36 (м, 4H), 3,10 (д, 1H), 2,86-3,01 (м, 1H), 2,72-2,84 (м, 1H), 2,65 (д, 1H), 1,10-2,56 (м, 14H).

Приклад 101

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR або 9aS)-7-[(метилокси)метил]-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E101-діастереоізомер 1)



До розчину 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR або 9aS)-7-(гідроксиметил)-2,2-діоксидогексагідропіразино[2,1-с][1,4]тіазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанаміду (E99, 15 мг, 0,021 ммоль) у ТГФ (1 мл) додавали в атмосфері N_2 при кімнатній температурі 60% NaH (1 мг, 0,023 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин. Потім додавали MeI (2 мкл, 0,021 ммоль) і реакційну суміш перемішували протягом 6 годин. У процесі реакції додавали порціями додаткові кількості NaH (2 мг, 0,046 ммоль) і MeI (4 мкл, 0,042 ммоль).

До реакційної суміші додавали воду та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні фази сушили та упарювали досуха. Неочищений продукт очищали два рази хроматографією (діоксид кремнію, CH_2Cl_2 :MeOH 1:0 до 8:2 1-ий раз та CH_2Cl_2 :MeOH 1:0 до 9:1 2-й раз) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки (12,4 мг, вихід=81%).

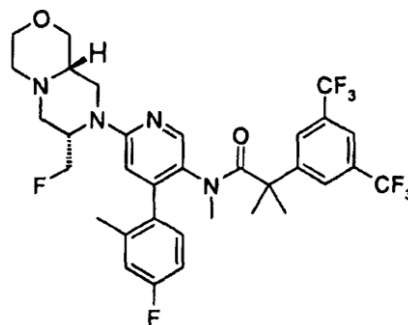
МС: $m/z=731$ ($M+1$); 753 ($M+\text{Na}$); 366 ($M/2+1$).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,01 (с, 1H), 7,87 (с, 1H), 7,63-7,81 (м, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,02-7,19 (м, 2H), 6,66 (с, 1H), 4,44-4,77 (м, 1H), 3,99-4,27 (м, 1H), 3,67 (т, 1H), 3,37-3,50 (м, 1H), 3,23 (с, 3H), 2,91-3,39 (м, 7H), 2,68-2,85 (м, 1H),

2,51 (с, 3H), 2,40-2,66 (м, 1H), 2,11-2,29 (м, 1H), 2,11 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Приклад 102

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-[6-[(7S,9aS)-7-(фторметил)гексагідропіразино[2,1-с][1,4]-оксазин-8(1H)-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанамід (E102)



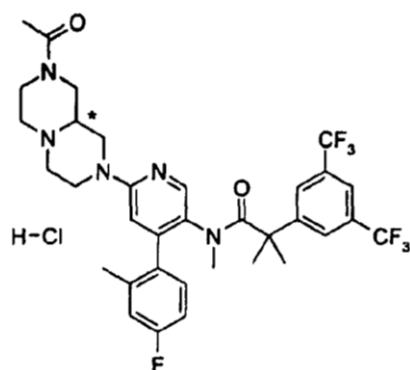
До розчину (7S,9aS)-7-(фторметил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]оксазину (D129, 14,9 мг, 0,086 моль) у толуолі (1 мл) додавали в атмосфері N_2 при кімнатній температурі 2-хлорпіридин (35 мг, 0,066 моль) і потім хлорид гексадецилтриметиламонію (4 мкл 25% водного розчину), біс-три-трет-бутилфосфінпаладій (7 мг) і розчин гідроксиду натрію (8 мкл 50% водного розчину). Реакційну суміш дегазували за допомогою циклів заморожування-відкачування-відтавання і потім перемішували при 90°C протягом 1 години. До реакційної суміші додавали EtOAc та NaHCO_3 , дві фази розділяли та водну фазу екстрагували за допомогою EtOAc (3×). Об'єднані органічні фази сушили (Na_2SO_4) і упарювали досуха. Неочищений продукт очищали хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 7:3 до 0:1) з одержанням зазначеної в заголовку сполуки у вигляді коричнюватої піни (30 мг, вихід=68%).

UPLC/MS: $m/z=671$ ($M+1$) при $t=0,93$ хв.

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6) δ млн $^{-1}$ 8,01 (с, 1H), 7,88 (с, 1H), 7,60-7,80 (м, 2H), 6,99-7,23 (м, 3H), 6,69 (с, 1H), 4,66-4,89 (м, 1H), 4,56-4,73 (м, 1H), 3,96-4,09 (м, 1H), 3,67-3,79 (м, 2H), 3,54 (т, 1H), 3,14 (т, 1H), 2,89 (д, 1H), 2,49-2,69 (м, 1H), 2,50 (с, 3H), 2,04-2,38 (м, 2H), 2,09 (с, 3H), 1,53-1,74 (м, 1H), 1,34 (с, 6H), 1,11-1,46 (м, 1H), 1,03-1,43 (м, 1H).

Приклад 103

Гідрохлорид N-[6-[(9aR або 9aS)-8-ацетилоктагідро-2H-піразино[1,2-а]піразин-2-іл]-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанаміду (E103 - енантіомер 2)

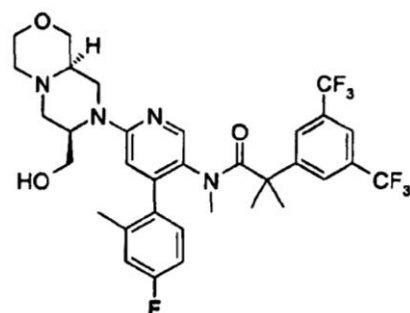


До розчину N-[6-(8-ацетилоктагідро-2Н-піразино[1,2-а]піразин-2-іл)-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N,2-диметилпропанаміду, енантіомер 2 (E72, 19 мг, зразок з іншого синтезу, який має порівнянні аналітичні характеристики із зазначеним) в діетиловому ефірі при 0°C додавали 33,5 мкл 1М розчину HCl в діетиловому ефірі. Розчин перемішували протягом 10 хвилин і розчинник видаляли в потоці азоту. Залишок тритурували з діетиловим ефіром та пентаном і збирали фільтруванням. Одержували 20 мг цільової сполуки.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 10,27-10,61 (м, 1H), 8,04 (с, 1H), 7,94 (с, 1H), 7,62-7,81 (м, 2H), 7,17 (д, 1H), 7,04-7,16 (м, 2H), 6,86 (с, 1H), 4,44-4,76 (м, 3H), 3,97-4,26 (м, 1H), 2,73-3,91 (м, 7H), 2,48 (с, 3H), 2,09-2,54 (м, 2H), 2,11 (с, 3H), 2,05 (с, 3H), 1,49 (с, 3H), 1,38 (с, 3H).

Приклад 104

2-[3,5-Біс(трифторметил)феніл]-N-{4-(4-фтор-2-метилфеніл)-6-[(7R,9aR)-7-(гідроксиметил)-гексагідропіразино-[2,1-с][1,4]оксазин-8(1H)-іл]-3-піридиніл}-N,2-диметилпропанамід (E104)



(7R,9aR)-7-(((1,1-

Диметиле-тил)(диметил)силіл)окси)метил)октагідропіразино[2,1-с][1,4]-оксазин (D132, 85 мг, 0,297 ммоль) розчиняли в 1 мл толуолу при перемішуванні при кімнатній температурі. Додатково додавали 1 мл толуолу для досягнення повного розчинення. Додавали зразок 2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-N-[6-хлор-4-(4-фтор-2-метилфеніл)-3-піридиніл]-N,2-диметилпропанаміду [WO 2005/002577] (143 мг, 0,268 ммоль) з наступним додаванням розчину 2-дициклогексилфосфіно-2'-(N,N-диметиламіно)біфенілу (ліганд) (13 мг, 0,033

ммоль) і Pd(dba)₂ (8 мг, 0,014 ммоль) в 1 мл толуолу. Додавали трет-бутоксид калію (39 мг, 0,406 ммоль) і реакційну посудину закривали, створюючи в ній вакуум і знову заповнювали аргонном. Суміш піддавали взаємодії в умовах мікрохвильового опромінення при 140°C протягом 15 хвилин і потім ще протягом 30 хвилин. Суміш розбавляли за допомогою 30 мл EtOAc та екстрагували насиченим розчином NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) і розчинник видаляли. Продукт очищали флеш-хроматографією: діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 100:0 до 80:20. Одержували частково очищений зразок: аналізували за допомогою UPLC/MS (чистота: 24% за даними УФ-детекції, 58% за даними МС-детекції), використовували безпосередньо на стадії видалення захисту.

UPLC/MS: пік при 1,21 хв., m/z=783 (M+1), 392 (M+2/2).

Проміжну сполуку (55 мг) розчиняли в 2 мл метанолу та додавали 0,1 мл концентрованого розчину HCl. Розчин перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Продукт завантажували на SCX картридж, промивали за допомогою MeOH та елюювали за допомогою 1М аміаку в MeOH. UPLC/MS аналіз показав пік очікуваного продукту при 0,75 хв (m/z=669, M+1; 335, (M+2)/2). Потім продукт очищали флеш-хроматографією (діоксид кремнію, циклогексан:EtOAc 50:50 до 0:100). Одержували 12 мг.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ мн⁻¹ 8,02 (с, 1H), 7,84 (с, 1H), 7,74 (ушир.с, 2H), 7,15 (д, 1H), 7,10 (ушир.с, 2H), 6,60 (с, 1H), 4,65-4,75 (м, 1H), 4,22 (ушир.с, 1H), 4,08 (ушир.с, 1H), 3,68-3,80 (м, 3H), 3,53 (т, 1H), 3,34-3,43 (м, 1H), 3,14 (т, 1H), 3,01 (д, 1H), 2,63 (д, 1H), 2,48 (с, 3H), 2,17 (с, 3H), 2,00-2,29 (м, 4H), 1,46 (с, 3H), 1,34 (с, 3H).

Біологічні дані

Сполуки за даним винаходом можуть бути випробувані на *in vitro* біологічну активність у відповідності з такими аналізами:

Вимірювання афінності зв'язування з NK

Афінність зв'язування з NK для сполуки за даним винаходом визначали з використанням такого сцинтиляційного аналізу близькості (SPA) (див. H.M. Sarau et al., J. Pharmacol. Experimental Therapeutics 1997, 281(3), 1303-1311; H.M. Sarau et al., J. Pharmacol. Experimental Therapeutics 2000, 295(1), 373-381; G. A. M. Giardina et al., J. Med. Chem. 1999, 42, 1053-1065). ¹²⁵I-Речовину Р, ¹²⁵I-NKA та ¹²⁵I-[MePhe7]-NKВ використовували при SPA-зв'язуванні NK1, NK2 та NK3 рецепторів, відповідно. Полістирольні гранули Leadseeker WGA-SPA (Amersham Biosciences) змішували із плазматичними мембранами, одержаними із клітинної лінії CHO, експресуючої NK1, NK2 або NK3, у співвідношенні гранули/мембрани 20:1 (мас/мас.) в буфері для аналізу (75 mM Tris pH 7,8, 75 mM NaCl, 4 mM MnCl₂, 1 mM EDTA, 0,05% Chaps, 1 mM PMSF). Суміш поміщали на лід на 20 хвилин для утворення комплексу мембрана/гранула, а потім додавали BSA до кінцевої концентрації 1%. Ще через 20 хвилин інкубації на льоді комплекс мембрана/гранула промивали два рази та суспендували в буфері для аналізу. ¹²⁵I-мічені ліганди потім додавали до комплексу мембрана/гранула. По 10

мкл одержаної суміші потім розподіляли в кожну лунку 384-лункового планшета малого об'єму Greiner з 100 нл сполуки, попередньо диспергованої в 100% ДМСО. Планшети потім герметично закривали та піддавали вібраційному обертанню при 1100 об./хв. Після 2-3 годин інкубації при кімнатній температурі при струшуванні планшети піддавали обертанню протягом 2 хвилин при 1100 об./хв і вимірювали в пристрої для візуалізації Viewlux (PerkinElmer) протягом 5 хвилин з використанням 618-нм фільтра. Інгібування зв'язування радіоактивного ліганду з його відповідним рецептором вимірювали по зменшенню сигналу. рК_d розраховували з використанням K_d кожного радіоактивного ліганду, що визначали в окремому експерименті.

Вимірювання функціональної афінності з NK:

Аналіз мобілізації кальцію в (FLIPR): NK рецептори, експресовані Васман

Сполуки за даним винаходом потім були охарактеризовані шляхом функціонального аналізу з використанням FLIPR технології для визначення їх ефекту інгібування внутрішньоклітинного вивільнення кальцію, індукованого взаємодією NK рецепторів з їх відповідними лігандами. У цьому дослідженні використовували клітини U2OS людини, транзійтно трансдуковані рекомбінантним вірусом ВасМан, експресуючим NK1, NK2 та NK3 рецептори (див. J.P. Condreay et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1999, 96(1): 127-132). Стисло, U2OS клітини збирали з колб із культурою тканини, ресуспендували до щільності клітин 200-300 К/мл і змішували з рекомбінантним вірусом ВасМан, що несе NKR ген, у співвідношенні вірус/клітини 1% (об./об.). 10К-15К клітин/лунку потім висівали в 384-лунковий планшет Greiner bio-one в культуральне середовище (DMEM з 10% FBS), інкубували протягом ночі в CO₂ при 37°C. Після того як середовище аспірували, клітини навантажували через 18-24 години індикатором Calcium 3 dye (Molecular Devices Co.) цитоплазматичного кальцію в 30 мкл/лунку буфера (збалансовані солі Хенка з 20 мМ Нерес) та інкубували в CO₂ при 37°C протягом 60 хвилин. Потім додавали до клітин 10 мкл/лунку буфера для аналізу (збалансовані солі Хенка з 20 мМ Нерес), що містить різні концентрації сполук, для 30-хвилинної інкубації при 37°C. На завершення, 10 мкл/лунку NKR лігандів в буфері для аналізу, що містить 0,1% BSA, додавали до клітин і сигнал флуоресценції зчитували на системі FLIPR. Речовину Р, NKA та NKB пептиди використовували як ліганди для NK1, NK2 та NK3 рецепторів, відповідно. Значення ІК₅₀ для кожної сполуки визначали за допомогою 11-точкової кривої інгібування для 3-кратного розведення. Активність кожного антагоніста (рК_i) розраховували з рІК₅₀ за рівнянням Cheng-Prusoff з використанням EC₅₀ ліганду, визначеного в окремому експерименті.

Вимірювання функціональної афінності з NK3

Аналіз мобілізації кальцію в (FLIPR): стабільно експресовані NK рецептори

Клоновані рецептори нейрокініну 3 (NK₃) людини, стабільно експресовані в клітинах нирки ембріона людини (HEK 293), підтримували в мінімальному основному середовищі (MEM, 31095-029

Invitrogen Life Technologies, Paisley, UK), доповненому 5% фетальної бичачої сироватки, 1% L-глутаміну та 400-500 мкг генетцину, і субкультивували з використанням Accutase (PAA Labs, Austria). Клітини підтримували при 37°C 5% CO₂/O₂ у зволоженому інкубаторі. Зміни внутрішньоклітинного Ca²⁺ визначали з використанням флуоресцентного планшет-рідера (FLIPR) (Molecular Devices, Sunnyvale CA, USA) у спосіб, аналогічний описаному Jerman et al, (2001). HEK 293 клітини, стабільно експресуючі NK₃ рецептор людини, висівали в покриті полі-d-лізином 96-лункові планшети з темними стінками та прозорою основою (Costar, UK) при щільності 25000 клітин на лунку та інкубували протягом ночі. Клітини інкубували (37°C протягом 60 хвилин) з використанням реагенту Calcium Plus (Molecular Devices) в буфері Tyrodes (NaCl, 145 мМ; KCl, 2,5 мМ; HEPES, 10 мМ; глюкоза, 10 мМ; MgCl₂, 1,2 мМ; CaCl₂, 1,5 мМ), що містить пробенецид (2,5 мМ), а потім інкубували (30 хвилин при 37°C) або з буфером, або з антагоністом (50 мкл). Планшети потім поміщали на FLIPR та додавали 50 мкл NKB (кінцева концентрація 10 пМ - 1 мкм) і відслідковували зміни флуоресценції. Максимальні зміни флуоресценції відбувалися протягом перших 5 секунд, і дані були представлені після віднімання базової лінії. Криві концентрація-відповідь аналізували з використанням 4-параметричного логістичного рівняння (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc.) для одержання значень рEC₅₀ (-log EC₅₀), значення рA₂ одержували за допомогою аналізу Schild. Дані позначають середнє значення ± середня стандартна помилка від трьох окремих експериментів.

Аналіз акумуляції [³H] інозитфосфату

Акумуляцію [³H]інозитфосфату вимірювали за методом Brandish et al., (2003). Стисло, клітини остеосаркоми людини (клітини U-2OS) культивували в модифікованому за Дюльбекко середовищі Ігла (DMEM) з 10% фетальної телячої сироватки. Клітини підтримували при 5% CO₂/O₂ у зволоженому інкубаторі при 37°C. Всі реагенти для клітинних культур одержували від Invitrogen, Paisley, UK. Клітини U-2OS вирощували до конфлюентності, збирали та суспендували в живильному середовищі до щільності 250000 клітин на мл. Потім додавали вірус NK₃ Васман людини при концентрації 50 бляшкоутворюючих одиниць на клітину. 25000 клітин на лунку висівали в 96-лункові планшети з темними стінками та прозорою основою (Corning Costar, UK) та інкубували протягом ночі.

Після аспірації живильного середовища клітини промивали за допомогою 2×200 мкл середовища для аналізу, що не містить інозиту (IF), 3% бичачого сироваткового альбуміну, 2 мкм L-глутаміну. Клітини інкубували протягом 16 годин з DMEM, що не містить інозиту, в присутності [³H]-міоінозиту 1 мкМ на лунку (Amersham U.K.).

Потім живильне середовище аспірували та клітини промивали за допомогою 2×200 мкл IF DMEM. Клітини попередньо інкубували (30 хв., 37°C) за відсутності або в присутності випробовуваних сполук перед додаванням різних концентрацій NKB (0,1 нМ -10 мМ) в присутності LiCl (5 мМ). Після 30 хвилин інкубації з агоністом аналіз заве-

ршували шляхом аспірації середовища для аналізу та додавання до клітин 200 мкл 0,1М мурашиної кислоти. Після інкубації протягом однієї години 20 мкл аліквоти змішували з 80 мкл гранул силікату ітрію в планшетах з білим твердим рісо-середовищем (PerkinElmer). Планшети обережно струшували протягом 1 години, а потім давали суміші гранул осісти протягом 2 годин. Планшети підраховували з використанням пристрою TopCount (PerkinElmer). Дані представлені як проценти від максимальної відповіді НКВ. Криві концентрація-відповідь аналізували з використанням 4-х параметричного логістичного рівняння для розрахунку (GraphPad Prism, GraphPad Software Inc.). Значення pA_2 одержували за допомогою аналізу Schild. Дані позначають середні значення \pm середня стандартна помилка від трьох окремих експериментів.

Результати

Сполуки прикладів E1-E33 були випробовані в аналізі афінності зв'язування с НК1 і показали афінність зв'язування $>8,0$ pK_i .

Сполуки прикладів E34-E40 та E72 показали афінність зв'язування в аналізі афінності зв'язування с НК1 $>8,5$ pK_i .

Сполуки прикладів E41-E71 та E73-E104 показали афінність зв'язування в аналізі афінності зв'язування с НК1 $>8,0$ pK_i .

Сполуки прикладів E1-E33 також були випробовані в аналізі афінності зв'язування с НК3 і показали афінність зв'язування в аналізі афінності зв'язування $>5,5$ pK_i .

Сполуки прикладів E34-E40 та E72 показали афінність зв'язування в аналізі афінності зв'язування с НК3 $>8,0$ pK_i .

Сполуки прикладів E41-E71 та E73-E104 показали афінність зв'язування в аналізі афінності зв'язування с НК3 $>5,0$ pK_i .