



(19)

Евразийское
патентное
ведомство

(11) 023768

(13) В1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

- (45) Дата публикации и выдачи патента: 2016.07.29
(21) Номер заявки: 201390609
(22) Дата подачи: 2011.12.06

- (51) Int. Cl. C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
A61K 31/4178 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61P 27/16 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

-
- (54) ПРОИЗВОДНЫЕ ГИДАНТОИНА, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ Kv3-КАНАЛОВ
-

- (31) 1020607.6; 1109508.0; 1113757.7;
PCT/EP2010/068946
(32) 2010.12.06; 2011.06.07; 2011.08.10; 2010.12.06
(33) GB; GB; GB; EP
(43) 2014.01.30
(86) PCT/GB2011/052414
(87) WO 2012/076877 2012.06.14
(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ОТИФОНИ ТЕРАПЕУТИКС ЛИМИТЕД (GB)

- (56) WO-A1-2011069951
WO-A1-2011073114
WO-A1-2010072598

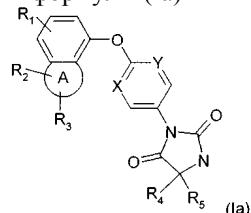
- (72) Изобретатель:
Альваро Джузеппе, Дамбруосо Паоло,
Мараско Агостино, Томмаси Симона,
Декор Анне, Лардж Чарльз (IT)

- (74) Представитель:
Поликарпов А.В. (RU)

023768

B1

-
- (57) В изобретении предложены соединения формулы (Ia)



где R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, A, X и Y являются такими, как определено в описании, которые являются ингибиторами Kv3-каналов, и их применения в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики связанных с ними заболеваний или расстройств.

B1

023768

Область техники

Данное изобретение относится к новым соединениям, содержащим их фармацевтическим композициям и их применению в терапии, в частности в профилактике или лечении нарушений слуха, включая потерю слуха и шум в ушах, а также шизофрении, биполярного расстройства и расстройств сна.

Предшествующий уровень техники

Семейство потенциалзависимых калиевых каналов Kv3 включает четыре члена: Kv3.1, Kv3.2, Kv3.3 и Kv3.4. Гены каждого из этих подтипов могут образовывать множественные изоформы путем альтернативного спlicesинга, продуцируя варианты с различными С-концевыми доменами. На данное время было идентифицировано тринадцать изоформ у животных, однако токи, экспрессируемые этими вариантами, по-видимому, являются идентичными (Rudy and McBain, 2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526). Kv3-каналы активируются деполяризацией плазматической мембранны до значений разности потенциалов выше чем -20 мВ; кроме того, эти каналы быстро деактивируются при реполаризации мембранны. Эти биофизические свойства обеспечивают открытие каналов около пика фазы деполяризации нейронального потенциала действия, инициируя реполаризацию. Быстрое окончание потенциала действия, опосредованного Kv3-каналами, дает нейронам возможность быстрее восстановиться для достижения подпороговых значений мембранных потенциалов, от которых могут запускаться следующие потенциалы действия. В результате, присутствие Kv3-каналов в некоторых нейронах вносит вклад в их способность к возбуждению с высокой частотой (Rudy and McBain, 2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526). Подтипы Kv3.1-3 преобладают в ЦНС, в то время как Kv3.4-каналы, как обнаружено, преобладают в скелетных мышцах и симпатических нейронах (Weiser et al., 1994, J. Neurosci. 14, 949-972). Подтипы Kv3.1-3-каналов дифференцированно экспрессируются подклассами промежуточных нейронов в коре головного мозга и гиппокампе (например, Chow et al., 1999, J. Neurosci. 19, 9332-9345; Martina et al., 1998, J. Neurosci. 18, 8111-8125; McDonald and Mascagni, 2006, Neurosci. 138, 537-547, Chang et al., 2007, J. Comp. Neurol. 502, 953-972), в таламусе (например, Kasten et al., 2007, J. Physiol. 584, 565-582), мозжечке (например, Sacco et al., 2006, Mol. Cell. Neurosci. 33, 170-179) и ядрах слухового нерва в стволе головного мозга (Li et al., 2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218).

Исследование мышей, у которых были удалены один или более Kv3-подтипов, показало, что отсутствие Kv3.1 приводит к повышению двигательной активности, изменению электроэнцефалографической активности и фрагментированной структуре сна (Joho et al., 1999, J. Neurophysiol. 82, 1855-1864). Удаление Kv3.2 приводит к снижению судорожного порога и изменению электроэнцефалографической активности коры головного мозга (Lau et al., 2000, J. Neurosci. 20, 9071-9085). Удаление Kv3.3 ассоциировано с умеренным нарушением координации движений и двигательными дефектами (McMahon et al., 2004, Eur. J. Neurosci. 19, 3317-3327). Двойное удаление Kv3.1 и Kv3.3 приводит к тяжелому фенотипу, характеризующемуся спонтанными судорожными припадками, нарушением координации движений и повышенной чувствительностью к воздействию этанола (Espinosa et al., 2001, J. Neurosci. 21, 6657-6665; Espinosa et al., 2008, J. Neurosci. 28, 5570-5581).

Известная фармакология Kv3-каналов ограничена. Было показано, что тетраэтиламмоний (TEA) ингибирует каналы в низких миллимолярных концентрациях (Rudy and McBain, 2001, Trends in Neurosci. 24, 517-526), и было показано, что токсины BDS (вещества, угнетающие кроветворение) из актинии *Anemonia sulcata* (Diochot et al., 1998, J. Biol. Chem. 273, 6744-6749) избирательно ингибируют Kv3-каналы с высокой аффинностью (Yeung et al., 2005, J. Neurosci. 25, 8735-8745). Было показано, что помимо соединений, прямо действующих на Kv3-каналы, агонисты рецепторов, которые активируют протеинкиназу А (РКА) и протеинкиназу С (РКС), модулируют Kv3-опосредованные токи в специфических областях головного мозга, приводя к снижению способности нейронов к возбуждению с высокой частотой (Atzori et al., 2000, Nat. Neurosci. 3, 791-798; Song et al., 2005, Nat Neurosci. 8, 1335-1342); эти исследования подтверждают, что РКА и РКС могут специфически фосфорилировать Kv3-каналы специфическим для нейронов образом, вызывая снижение Kv3-опосредованных токов.

Биполярное расстройство, шизофрения, тревога и эпилепсия являются тяжелыми расстройствами центральной нервной системы, которые ассоциированы с пониженной функцией ингибиторных промежуточных нейронов и передачи сигнала гамма-аминомасляной кислоты (GABA) (Reynolds et al., 2004, Neurotox. Res. 6, 57-61; Benes et al., 2008, PNAS, 105, 20935-20940; Brambilla et al., 2003, Mol. Psychiatry. 8, 721-37, 715; Aroniadou-Anderjaska et al., 2007, Amino Acids 32, 305-315; Ben-Ari, 2006, Crit. Rev. Neurobiol. 18, 135-144). Парвальбумин-положительные миоэпителиоциты, которые экспрессируют Kv3-каналы в коре головного мозга и гиппокампсе, играют ключевую роль в генерировании ингибирования по типу обратной связи в пределах локальных цепей (Markram et al., 2004, Nat. Rev. Neurosci. 5, 793-807). Принимая во внимание относительное преобладание возбуждающего синаптического входа над тормозящим входом для глутаматергических пирамидальных нейронов в этих цепях, быстрое возбуждение промежуточных нейронов, обеспечивающих тормозящий вход, является существенным для обеспечения сбалансированного торможения. Кроме того, точное определение времени тормозящего входа необходимо для поддержания синхронизации сети, например при генерировании колебаний потенциала поля с частотой в гамма-диапазоне, которые ассоциированы с когнитивной функцией (Fisahn et al., 2005, J. Physiol. 562, 65-72; Engel et al., 2001, Nat. Rev. Neurosci. 2, 704-716). Примечательно, что уменьшение гамма-колебаний

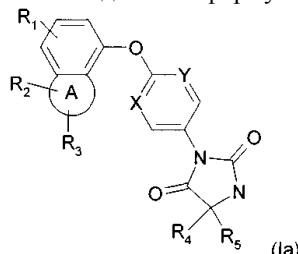
наблюдалось у пациентов с шизофренией (Spencer et al., 2004, PNAS 101, 17288-17293). Следовательно, можно ожидать, что положительные модуляторы Kv3-каналов усиливают возбуждающие способности конкретных групп быстровозбуждающих нейронов в головном мозге. Эти эффекты могут быть благоприятными при расстройствах, ассоциированных с аномальной активностью этих нейрональных групп.

Кроме того, было показано, что Kv3.2-каналы экспрессируются нейронами супрахиазматического ядра (SCN) главного циркадианного пейсмейкера в ЦНС (Schulz and Steimer, 2009, CNS Drugs 23 Suppl 2, 3-13).

Потеря слуха представляет собой распространенное заболевание, которое поражает приблизительно 16% населения в Европе и США (Goldman and Holme, 2010, Drug Discovery Today 15, 253-255), причем уровень распространения оценивают как 250 млн человек по всему миру (B.Shield, 2006, Evaluation of social and economic costs of hearing impairment. Report for Hear-It AISBL: www.hear-it.org/multimedia/Hear It Report October 2006.pdf). Поскольку средняя продолжительность жизни продолжает расти, также растет число людей, страдающих расстройствами слуха. Кроме того, полагают, что современный образ жизни может усугублять тяжесть этого состояния в равной степени у более молодого поколения. Нарушения слуха, в том числе шум в ушах, чрезвычайно сильно влияют на качество жизни, вызывая социальную изоляцию, депрессию, трудности в работе и взаимоотношениях, низкую самооценку и предрассудки. Потенциалзависимые ионные каналы семейства Kv3 экспрессируются в высоких уровнях в слуховых ядрах ствола головного мозга (Li et al., 2001, J. Comp. Neurol. 437, 196-218), где они обеспечивают быстрое возбуждение нейронов, которые передают слуховую информацию от улитковой области в высшие отделы головного мозга. Утрата экспрессии Kv3.1-канала в центральных слуховых нейронах наблюдается у мышей с нарушениями слуха (von Hehn et al., 2004, J. Neurosci. 24, 1936-1940), и снижение Kv3.1-экспрессии может быть ассоциировано с потерей слуха у старых мышей (Jung et al. 2005 Neurol. Res. 27, 436-440). Кроме того, патологическая пластичность слуховых сетей ствола головного мозга, вероятно, вносит вклад в симптомы, которые испытывают многие люди, страдающие потерей слуха различного рода. Последние исследования показали, что регуляция функции и экспрессии Kv3.1-канала играет главную роль в контролировании возбудимости слуховых нейронов (Kaczmarek et al., 2005, Hearing Res. 206, 133-145), подтверждая, что этот механизм может отвечать за некоторые пластические изменения, которые приводят к шуму в ушах. Более конкретно, снижение в Kv3-подобных калиевых потоках в нейронах дорсального кохлеарного ядра наблюдалось после акустической травмы у крыс, подтверждая, что пониженная Kv3-функция может вносить вклад в патологический процесс, который запускается при шумовом повреждении (Pilati et al., 2011, Hearing Res., doi: 10.1016/j.hearingres.2011.10.008), и подтверждая гипотезу, что положительная модуляция Kv3-каналов в слуховых ядрах ствола головного мозга может оказывать терапевтическую пользу у пациентов, страдающих вызванной шумом потерей слуха. Наконец, синдром ломкой X-хромосомы и аутизм часто ассоциированы с гиперчувствительностью к сенсорному входу, в том числе слуховому стимулу. Последние обнаружения подтверждают, что белок, кодируемый геном FMR-I, мутация или отсутствие которого приводит к синдрому ломкой X-хромосомы, может непосредственно регулировать экспрессию Kv3.1-каналов в слуховых ядрах ствола головного мозга (Strumbos et al., 2010, J. Neuroscience, в печати), подтверждая, что ошибочная регуляция Kv3.1-каналов может привести к гиперакуции у пациентов, страдающих синдромом ломкой X-хромосомы или аутизмом. Следовательно, авторы изобретения предположили, что низкомолекулярные модуляторы Kv3-каналов в слуховых ядрах ствола головного мозга могут оказывать благоприятный эффект при лечении расстройств слуха, включая шум в ушах и повышенную остроту слуха, ассоциированных с синдромом ломкой X-хромосомы и аутизмом.

Краткое изложение сущности изобретения

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (Ia)



где R₁ представляет собой H или C₁₋₄алкил, галоген, галоген-C₁₋₄алкил, CN, C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄алкокси;

R₂ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₃₋₄спирокарбоцикл, галоген-C₁₋₄алкил или галоген;

R₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген-C₁₋₄алкил, галоген;

А представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл по меньшей мере с одним атомом O, возможно конденсированный с циклопропильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

X представляет собой C или N;

Y представляет собой С или N;
 R_4 представляет собой C_{1-4} алкил;
 R_5 представляет собой H, дейтерий, C_{1-4} алкил, или
 R_4 и R_5 могут быть конденсированы с образованием C_{3-4} спирокарбоцикла;
где R_2 и R_3 могут быть присоединены к одному и тому же или разным кольцевым атомам и
 R_2 может быть присоединен к атому конденсированного кольца,
или их фармацевтически приемлемые соли.

Предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где R_1 представляет собой H или метил. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где R_2 представляет собой H, метил или C_3 спирогруппу. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где R_3 представляет собой H или метил. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где X представляет собой С и Y представляет собой C. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где X представляет собой С и Y представляет собой N. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где X представляет собой N и Y представляет собой N. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где R_4 представляет собой метил или этил. Также предпочтительными являются соединения формулы (Ia), где R_5 представляет собой H или метил.

Кроме того, предпочтительными являются соединения формулы (Ia), выбранные из группы, состоящей из

(5R)-3-[4-(1,3-дигидро-2-бензофуран-4-илокси)фенил]-5-метил-2,4-имидазолидиниона;
(5R)-5-метил-3-{4-[3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}фенил}-2,4-имидазолидиниона;
(5R)-3-{4-[3,6-диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}фенил}-5-метил-2,4-имидазолидиниона;
5,5-диметил-3-{4-[3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}фенил}-2,4-имидазолидиниона;
(5R)-5-этил-3-{6-[3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона;
(5R)-5-этил-3-(6-{3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил}окси}-3-пиридинил)-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-3-{4-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}фенил}-5-метил-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-3-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-5-метил-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-3-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-5-этил-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-3-{2-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-5-пиrimидинил}-5-этил-2,4-
имидазолидиниона;
7-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-5,7-диазаспиро[3.4]октан-
6,8-диона;
6-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-
5,7-диона;
3-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-3-{2-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}-5-пиrimидинил}-5-(1,1-
диметилэтил)-2,4-имидазолидиниона;
(5R)-5-этил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-
имидазолидиниона;
5,5-диметил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-
имидазолидиниона;
(5R)-5-этил-3-(6-{[(3S/R)-3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил)-2,4-
имидазолидиниона (диастереоизомерной смеси);
(5R)-5-этил-3-{6-[3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-2,4-
имидазолидиниона (диастереоизомеров 1 и 2);
(5R)-5-этил-3-{6-[3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-2,4-
имидазолидиниона (диастереоизомерной смеси);
(5R)-5-этил-3-{6-[3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил}-2,4-
имидазолидиниона (диастереоизомеров 1 и 2);
5,5-диметил-3-{6-[3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил]окси}-3-пиридинил}-2,4-
имидазолидиниона (рацемической смеси);
5,5-диметил-3-{6-[3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил]окси}-3-пиридинил}-2,4-
имидазолидиниона (энантиомера 1 и энантиомера 2);
5,5-диметил-3-{6-[1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексап[с]хромен-7-ил]окси}-3-пиридинил}-
2,4-имидазолидиниона (рацемической смеси);
5,5-диметил-3-{6-[1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексап[с]хромен-7-ил]окси}-3-пиридинил}-

2,4-имиазолидиндиона (энантиомера 1 и энантиомера 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имиазолидиндиона;

3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имиазолидиндиона;

(5R)-3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-(1-метилэтил)-2,4-имиазолидиндиона;

(5R)-3-{6-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-имиазолидиндиона;

5,5-диметил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имиазолидиндиона;

(5R)-3-[2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил]-5-этил-5-метил-2,4-имиазолидиндиона;

5,5-диметил-3-{6-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имиазолидиндиона (рацемической смеси, энантиомера 1, энантиомера 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имиазолидиндиона (диастереоизомерной смеси, диастереоизомера 1, диастереоизомера 2);

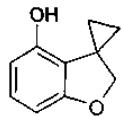
(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапент-3-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имиазолидиндиона (диастереоизомерной смеси, диастереоизомера 1, диастереоизомера 2) и

3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имиазолидиндиона (рацемической смеси, энантиомера 1, энантиомера 2).

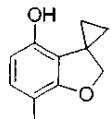
В настоящем изобретении также предложено применение соединения формулы (Ia) в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1 или Kv3.2 или Kv3.1 и Kv3.2 каналов.

Также предложено применение соединения формулы (Ia) в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения нарушений слуха, шизофрении, биполярного расстройства или расстройств сна. Предпочтительно, когда указанное применение относится к применению в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения нарушений слуха. Более предпочтительно, когда нарушение слуха выбрано из группы, состоящей из невропатии слухового нерва, расстройства слуховой обработки информации, потери слуха, которая включает внезапную потерю слуха, вызванную шумом потерю слуха, вызванную приемом веществ потерю слуха, потерю слуха у взрослых старше 60 лет (старческая тугоухость), и шума в ушах. Также предпочтительно, когда указанное применение относится к применению в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения шизофрении.

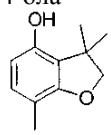
Кроме того, в настоящем изобретении предложено соединение, выбранное из спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола



7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола

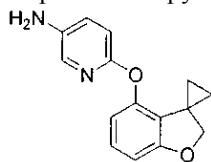


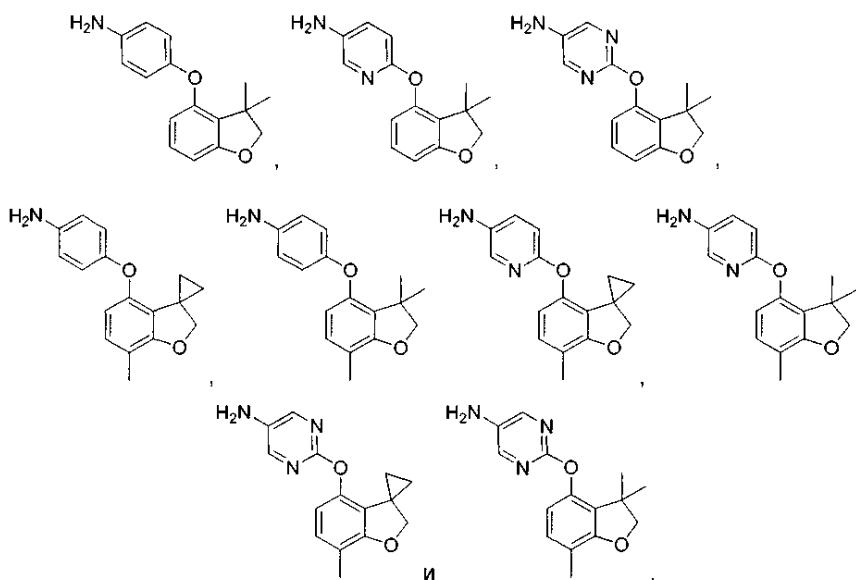
3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ола



или его соль.

Кроме того, предложено соединение, выбранное из группы, состоящей из



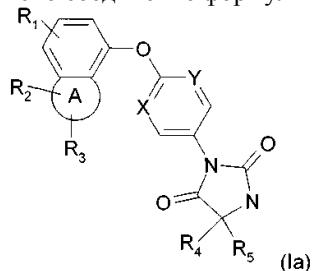


или его соль.

Соединения формулы (Ia) могут быть предложены в виде фармацевтически приемлемой соли.

Подробное описание изобретения

В настоящем изобретении предложено соединение формулы (Ia)



где R₁ представляет собой H или C₁₋₄алкил, галоген, галоген-C₁₋₄алкил, CN, C₁₋₄алкокси, галоген-C₁₋₄алкокси;

R₂ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₃₋₄спирокарбоцикл, галоген-C₁₋₄алкил или галоген;

R₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген-C₁₋₄алкил, галоген;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл с по меньшей мере одним атомом O, возможно конденсированный с циклопропильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

X представляет собой C или N;

Y представляет собой C или N;

R₄ представляет собой C₁₋₄алкил;

R₅ представляет собой H, дейтерий, C₁₋₄алкил, или

R₄ и R₅ могут быть конденсированы с образованием C₃₋₄спирокарбоцикла;

где R₂ и R₃ могут быть присоединены к одному и тому же или разным кольцевым атомам и

R₂ может быть присоединен к атому конденсированного кольца,

или его фармацевтически приемлемая соль.

Подходящим образом, R₁ представляет собой H или метил. В одном воплощении изобретения R₁ представляет собой H. Во втором воплощении изобретения R₁ представляет собой C₁₋₄алкил, в частности R₁ представляет собой метил.

Подходящим образом, R₂ представляет собой H, F, метил, этил, изопропил или C₃спирогруппу. В одном воплощении изобретения R₂ представляет собой H. Во втором воплощении изобретения R₂ представляет собой C₁₋₄алкил, в частности в одном примере этого воплощения R₂ представляет собой метил, в другом примере этого воплощения R₂ представляет собой этил и в еще одном примере этого воплощения R₂ представляет собой пропил (например, изопропил). В третьем воплощении изобретения R₂ представляет собой C₃спирогруппу. В четвертом воплощении изобретения R₂ представляет собой C₄спирогруппу. В пятом воплощении изобретения R₂ представляет собой галоген, в частности фтор.

Подходящим образом, R₃ представляет собой H, F, метил или этил. В одном воплощении изобретения R₃ представляет собой H. Во втором воплощении изобретения R₃ представляет собой C₁₋₄алкил, в частности в одном конкретном примере этого воплощения R₃ представляет собой метил, в другом примере этого воплощения R₃ представляет собой этил. В третьем воплощении изобретения R₃ представляет собой галоген, в частности фтор.

Специалисту в данной области техники понятно, что, в зависимости от размера, присутствия гетероатомов и степени ненасыщенности кольца, R₃ может отсутствовать. Соответственно, в другом воплощении изобретения R₃ отсутствует.

Подходящим образом, R₃ может представлять собой H, F, метил или этил и R₂ может представлять собой H, F, метил, этил, изопропил или C₃₋₄спирокарбоцикл. В частности, R₃ может представлять собой H, F, метил или этил и R₂ может представлять собой H, F, метил, этил, изопропил или C₃спирокарбоцикл. В некоторых воплощениях R₃ представляет собой H и R₂ представляет собой H, метил, этил, изопропил или C₃₋₄спирокарбоцикл. В других воплощениях R₃ представляет собой метил или этил и R₂ представляет собой метил или этил, в одном примере этого воплощения R₃ и R₂ оба представляют собой метил (например, присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода), во втором примере этого воплощения R₃ и R₂ оба представляют собой этил (например, присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода). В другом воплощении R₃ и R₂ оба представляют собой фтор (например, присоединены к одному и тому же кольцевому атому углерода).

В одном воплощении изобретения A представляет собой 5-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл с по меньшей мере одним атомом O, возможно конденсированный с циклопропильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом. Во втором воплощении изобретения A представляет собой 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл с по меньшей мере одним атомом O, возможно конденсированный с циклопропильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом.

В некоторых воплощениях кольцо A содержит один гетероатом. В других воплощениях кольцо A содержит два гетероатома (например, два атома кислорода, альтернативно, один атом кислорода и один атом азота).

Подходящим образом, A представляет собой дигидрофuran, изоксазол, дигидропиран, 1,3-диоксолан, 1,3-оксазин или дигидропиран, конденсированный с циклопропильной группой. В одном воплощении изобретения A представляет собой дигидрофuran. Во втором воплощении изобретения A представляет собой дигидропиран. В третьем воплощении изобретения A представляет собой дигидрофuran, конденсированный с циклопропильной группой. В четвертом воплощении изобретения A представляет собой дигидропиран, конденсированный с циклопропильной группой. В пятом воплощении изобретения A представляет собой дигидрофuran, изоксазол или дигидропиран. В шестом воплощении изобретения A представляет собой дигидрофuran, изоксазол или дигидропиран, конденсированный с циклопропильной группой. В седьмом воплощении изобретения A представляет собой 1,3-оксазин. В восьмом воплощении изобретения A представляет собой 1,3-диоксолан.

Когда A представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, подходящим образом этот атом кислорода находится в мета-положении относительно фенильного кольца.

Когда A представляет собой 5-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, подходящим образом этот гетероцикл представляет собой дигидрофuran.

Когда A представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, подходящим образом этот атом кислорода находится в мета-положении относительно фенильного кольца.

Когда A представляет собой 6-членный гетероцикл, содержащий один гетероатом, подходящим образом этот гетероцикл представляет собой дигидропиран.

Когда A представляет собой пятичленное кольцо, в конкретных воплощениях изобретения один из R₂ и R₃ представляет собой H, а другой представляет собой метил. Альтернативно, когда A представляет собой пятичленное кольцо, R₂ представляет собой C₃спирогруппу, а R₃ представляет собой H.

Когда A представляет собой пятичленное кольцо, конденсированное с циклопропильной группой, подходящим образом, R₂ и R₃ оба представляют собой H.

Когда A представляет собой шестичленное кольцо, в конкретных воплощениях изобретения один из R₂ и R₃ представляет собой метил, а другой представляет собой H. Альтернативно, когда A представляет собой шестичленное кольцо, R₂ представляет собой C₃спирогруппу, а R₃ представляет собой H.

Когда A представляет собой шестичленное кольцо, конденсированное с циклопропильной группой, подходящим образом, R₂ и R₃ оба представляют собой H.

В одном воплощении изобретения X представляет собой C, и Y представляет собой C. Во втором воплощении изобретения X представляет собой N, и Y представляет собой C. В третьем воплощении изобретения X представляет собой N, и Y представляет собой N.

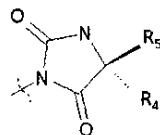
Подходящим образом, R₄ представляет собой метил, этил, изопропил или трет-бутил. В одном воплощении изобретения R₄ представляет собой метил. В другом воплощении изобретения R₄ представляет собой этил. В еще одном воплощении изобретения R₄ представляет собой пропил, такой как изопропил. В еще одном воплощении изобретения R₄ представляет собой бутил, такой как трет-бутил.

Подходящим образом, R₅ представляет собой H или метил. В одном воплощении изобретения R₅ представляет собой H. Во втором воплощении изобретения R₅ представляет собой C₁₋₄алкил, в частности R₅ представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения R₄ и R₅ вместе образуют C₃спирокарбоцикл. Во втором воплощении изобретения R₄ и R₅ вместе образуют C₄спирокарбоцикл. В еще одном воплощении изобретения

R_4 представляет собой метил и R_5 представляет собой метил. В воплощении, представляющем особый интерес, R_4 представляет собой этил и R_5 представляет собой метил.

Подходящим образом, R_4 и R_5 имеют следующее стереохимическое расположение:

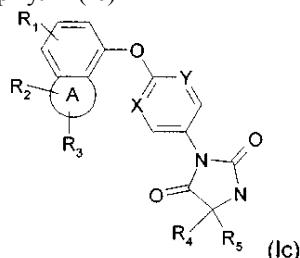


В одном воплощении изобретения R_5 представляет собой H и заместитель R_4 находится в S-конфигурации.

В одном воплощении изобретения R_4 представляет собой метил, R_5 представляет собой метил, X представляет собой N и Y представляет собой C, например, когда A представляет собой дигидрофuran, в частности когда A представляет собой дигидрофuran и R_1 представляет собой H, особенно когда A представляет собой дигидрофuran, R_1 представляет собой H и R_2 представляет собой C₃спирогруппу.

Соединения формулы (Ia) или их любое подсемейство, включающее соединения формулы (Ic), могут возможно быть предложены в виде фармацевтически приемлемой соли. В одном воплощении изобретения соединение формулы (Ia) предложено в виде фармацевтически приемлемой соли. Во втором воплощении изобретения соединение формулы (Ia) не находится в виде соли.

Также предложено соединение формулы (Ic)



где R_1 представляет собой H или C₁₋₄алкил;

R_2 представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₃₋₄спирокарбоцикл, галоген-C₁₋₄алкил или галоген;

R_3 представляет собой H, C₁₋₄алкил, галоген-C₁₋₄алкил, галоген;

A представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл с по меньшей мере одним атомом O, возможно конденсированный с циклопропильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

X представляет собой C или N;

Y представляет собой C или N;

R_4 представляет собой C₁₋₄алкил;

R_5 представляет собой H, дейтерий, C₁₋₄алкил, или

R_4 и R_5 могут быть конденсированы с образованием C₃₋₄спирокарбоцикла;

где R_2 и R_3 могут быть присоединены к одному и тому же или разным кольцевым атомам и

R_2 может быть присоединен к атому конденсированного кольца,

или его фармацевтически приемлемая соль.

В отношении соединений формулы (Ia) и (Ic) рассмотрено следующее.

В одном воплощении изобретения R_1 представляет собой H.

В одном воплощении изобретения R_1 представляет собой C₁₋₄алкил. В другом воплощении изобретения R_1 представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения R_2 представляет собой H.

В одном воплощении изобретения R_2 представляет собой C₁₋₄алкил. В другом воплощении R_2 представляет собой метил. В еще одном воплощении R_2 представляет собой этил. В еще одном воплощении R_2 представляет собой пропил.

В одном воплощении изобретения R_2 представляет собой C₃спирогруппу.

В одном воплощении изобретения R_3 представляет собой H.

В одном воплощении изобретения R_3 представляет собой C₁₋₄алкил. В другом воплощении изобретения R_3 представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения A представляет собой тетрагидрофуран, изоксазол или тетрагидропиран.

В одном воплощении изобретения A представляет собой тетрагидрофуран, изоксазол или тетрагидропиран, конденсированный с циклопропильной группой.

В одном воплощении изобретения X представляет собой C и Y представляет собой C.

В одном воплощении изобретения X представляет собой N и Y представляет собой C.

В одном воплощении изобретения X представляет собой N и Y представляет собой N.

В одном воплощении изобретения R_4 представляет собой метил. В другом воплощении изобретения R_4 представляет собой этил. В дополнительном воплощении изобретения R_4 представляет собой пропил.

В еще одном воплощении изобретения R₄ представляет собой бутил.

В одном воплощении изобретения R₅ представляет собой Н.

В одном воплощении изобретения R₅ представляет собой C₁₋₄алкил. В другом воплощении изобретения R₅ представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения R₄ и R₅ вместе образуют C₃спирокарбоцикль.

В одном воплощении изобретения R₄ и R₅ вместе образуют C₄спирокарбоцикль.

В одном воплощении изобретения R₅ представляет собой Н и заместитель R₄ находится в S-конфигурации.

В одном воплощении изобретения R₄ представляет собой метил и R₅ представляет собой метил.

В одном воплощении изобретения R₄ представляет собой метил, R₅ представляет собой метил, X представляет собой N и Y представляет собой C.

В одном воплощении изобретения R₄ представляет собой метил, R₅ представляет собой метил, X представляет собой N, Y представляет собой C и A представляет собой тетрагидрофуран.

В одном воплощении изобретения R₄ представляет собой метил, R₅ представляет собой метил, X представляет собой N, Y представляет собой C, A представляет собой тетрагидрофуран и R₁ представляет собой Н.

В одном воплощении изобретения R₄ представляет собой метил, R₅ представляет собой метил, X представляет собой N, Y представляет собой C, A представляет собой тетрагидрофуран, R₁ представляет собой Н и R₂ представляет собой C₃спирогруппу.

В одном воплощении изобретения соединение выбрано из группы, состоящей из

(5R)-3-[4-(1,3-дигидро-2-бензофуран-4-илокси)фенил]-5-метил-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-метил-3-{4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-3-{4-[(3,6-диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-5-метил-2,4-имидазолидиниона;

5,5-диметил-3-{4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-(6-{[3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил)-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{4-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]фенил}-5-метил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-метил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-

имидазолидиниона;

7-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

6-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-диона;

3-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-(1,1-диметилэтил)-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидиниона;

5,5-диметил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-{6-[(3S/R)-3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил)-2,4-имидазолидиниона (диастереоизомерная смесь);

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (диастереоизомеры 1 и 2);

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (диастереоизомерная смесь);

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (диастереоизомеры 1 и 2);

5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (рацематная смесь);

5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (энантиомер 1 и энантиомер 2);

5,5-диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексопа[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил}-

2,4-имидаэолидиндиона;

5,5-диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексапа[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (энантиомер 1 и энантиомер 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексапан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона;

3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-(1-метилэтил)-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-3-{6-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-имидаэолидиндиона;

5,5-диметил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексапан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-3-[2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексапан]-5-илокси)-5-пиридинил]-5-этил-5-метил-2,4-имидаэолидиндиона;

5,5-диметил-3-{6-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (рацематная смесь, энантиомер 1, энантиомер 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомерная смесь, диастереоизомер 1, диастереоизомер 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексапа[с]хромен-7-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомерная смесь, диастереоизомер 1, диастереоизомер 2);

3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имидаэолидиндиона (рацематная смесь, энантиомер 1, энантиомер 2)

или их фармацевтически приемлемых солей.

Также раскрыты следующие соединения:

(5R)-5-этил-5-метил-3-[2-(4-метилхроман-5-ил)окси-пиридин-5-ил]имидаэолидин-2,4-дион (диастереоизомерная смесь, диастереоизомер 1, диастереоизомер 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-пиридин-5-ил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-3-[2-(3,3-диметилизохроман-5-ил)окси-пиридин-5-ил]-5-этил-5-метил-имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[2-(7-метилспиро[1Н-изобензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-пиридин-5-ил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-5-этил-5-метил-3-{2-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндион;

(5R)-3-{2-[(2,2-дифтор-7-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-этил-5-метил-2,4-имидаэолидиндион;

(5R)-3-{2-[(2,2-дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-этил-5-метил-2,4-имидаэолидиндион;

(5R)-5-этил-5-метил-3-{2-[(2,4,4-триметил-4Н-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]-5-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндион;

5,5-диметил-3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-пиридин-5-ил]имидаэолидин-2,4-дион;

3-[2-(3,3-диметилизохроман-5-ил)окси-пиридин-5-ил]-5,5-диметил-имидаэолидин-2,4-дион;

5,5-диметил-3-[2-(7-метилспиро[1Н-изобензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-пиридин-5-ил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-5-этил-3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-пиридин-5-ил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-5-этил-3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-3-пиридинил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-5-этил-3-{6-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндион;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексапан]-4-ил)окси-3-пиридинил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-3-[6-(3,3-диметилизохроман-5-ил)окси-3-пиридинил]-5-этил-5-метил-имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-3-[6-(3,3-диэтил-1Н-изобензофуран-4-ил)окси-3-пиридинил]-5-этил-5-метил-имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-[(2,4,4-триметил-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]-3-пиридинил]имидаэолидин-2,4-дион;

(5R)-3-{6-[(3,3-диметил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-5-метил-2,4-

имидаэолидиндион;

5,5-диметил-3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]имидаэолидин-2,4-дион

и их фармацевтически приемлемые соли.

Во избежание сомнений, воплощения любого аспекта соединений по изобретению можно объединять с любым воплощением другого аспекта соединений по изобретению для создания дополнительного воплощения.

Термин "галогено" или "галоген", как он использован здесь, относится к атому фтора, хлора, брома или йода. Конкретные примеры галогена представляют собой фтор и хлор, особенно фтор.

Когда соединение содержит C₁₋₄алкильную группу, отдельно или как часть большей группы, например C₁₋₄алкокси, алкильная группа может быть прямой, разветвленной, циклической или представлять их комбинацию. Примеры C₁₋₄алкила представляют собой метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, циклопропил и циклобутил. Конкретная группа репрезентативных C₁₋₄алкильных групп включает метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил. Пример C₁₋₄алкокси представляет собой метокси.

Термин "галоген-C₁₋₄алкил", как он использован здесь, включает прямые, разветвленные или циклические алкильные группы, содержащие 1-4 атома углерода, замещенные одним или более чем одним атомом галогена, например фторметил, дифторметил и трифторметил. Конкретная репрезентативная группа галоген-C₁₋₄алкокси включает метильные и этильные группы, замещенные атомами галогена в количестве от одного до трех, в частности атомами фтора в количестве от одного до трех.

Термин "галоген-C₁₋₄алкокси", как он использован здесь, включает прямые, разветвленные или циклические алкоксигруппы, содержащие 1-4 атома углерода, замещенные одним или более чем одним атомом галогена, например фторметокси, дифторметокси и трифторметокси. Конкретная репрезентативная группа галоген-C₁₋₄алкокси включает группы метокси и этокси, замещенные атомами галогена в количестве от одного до трех, в частности атомами фтора в количестве от одного до трех.

Термин "5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероцикл с по меньшей мере одним атомом O" включает, например, фуран, оксазол, изоксазол, оксадиазол, тетрагидрофуран, пиран, тетрагидропиран, диоксолан, диоксан, морфолин и оксазолин.

Следует понимать, что для применения в медицине соли соединений формулы (Ia) должны быть фармацевтически приемлемыми. Подходящие фармацевтически приемлемые соли очевидны специалистам в данной области техники. Фармацевтически приемлемые соли включают те, которые описаны Berge, Bighley and Monkhouse J. Pharm. Sci. (1977), 66, p.1-19. Такие фармацевтически приемлемые соли включают соли присоединения кислоты, образованные с неорганическими кислотами, например соляной, бромисто-водородной, серной, азотной или фосфорной кислотой, и органическими кислотами, например янтарной, малеиновой, уксусной, фумаровой, лимонной, винной, бензойной, паратолуолсульфоновой, метансульфоновой или нафталинсульфоновой кислотой. Другие соли, например, оксалаты или формиаты, могут быть использованы, например, при выделении соединений формулы (Ia) и включены в объем данного изобретения.

Некоторые соединения формулы (Ia) могут образовывать соли присоединения кислоты с одним или более чем одним эквивалентом кислоты. Настоящее изобретение включает в своем объеме все возможные стехиометрические и нестехиометрические формы.

Соединения формулы (Ia) могут быть получены в кристаллической или некристаллической форме и, в случае кристаллической формы, могут быть возможно сольватированы, например, в виде гидрата.

Следует понимать, что в изобретении раскрыты фармацевтически приемлемые производные соединений формулы (Ia).

"Фармацевтически приемлемое производное", как используют здесь, включает любые фармацевтически приемлемые сложный эфир или соль такого сложного эфира соединения формулы (Ia), которые после введения реципиенту способны давать (прямо или опосредованно) соединение формулы (Ia) или его активные метаболит или остаток.

Следует понимать, что настоящее изобретение охватывает все изомеры формулы (Ia) и их фармацевтически приемлемые производные, включая все геометрические, таутомерные и оптические формы и их смеси (например, рацемические смеси). Когда в соединениях формулы (Ia) присутствуют дополнительные хиальные центры, настоящее изобретение включает в своем объеме все возможные диастереоизомеры, в том числе их смеси. Разные изомерные формы могут быть выделены или отделены друг от друга общепринятыми способами, или любой данный изомер может быть получен общепринятыми способами синтеза либо стереоспецифическим или асимметрическим синтезом.

Изобретение также включает меченные изотопами соединения, которые идентичны описанным в формуле (Ia), но фактически один или более атомов заменены атомом, имеющим атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, наиболее часто обнаруживаемых в природе. Примеры изотопов, которые могут быть введены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фтора, йода и хлора, такие как ³H, ¹¹C, ¹⁴C, ¹⁸F, ¹²³I или ¹²⁵I. Еще одним изотопом, представляющим интерес, является ¹³C.

Соединения по настоящему изобретению и фармацевтически приемлемые соли указанных соединений, которые содержат указанные выше изотопы и/или другие изотопы других атомов, входят в объем настоящего изобретения. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению, например в которые включены радиоактивные изотопы, такие как ^3H или ^{14}C , полезны в анализах распределения лекарственного средства и/или вещества в тканях. Тритированные, т.е. ^3H , и углерод-14, т.е. ^{14}C , изотопы являются особенно предпочтительными благодаря легкости их получения и обнаружения. Изотопы ^{11}C и ^{18}F особенно полезны в PET (позитронно-эмиссионной томографии).

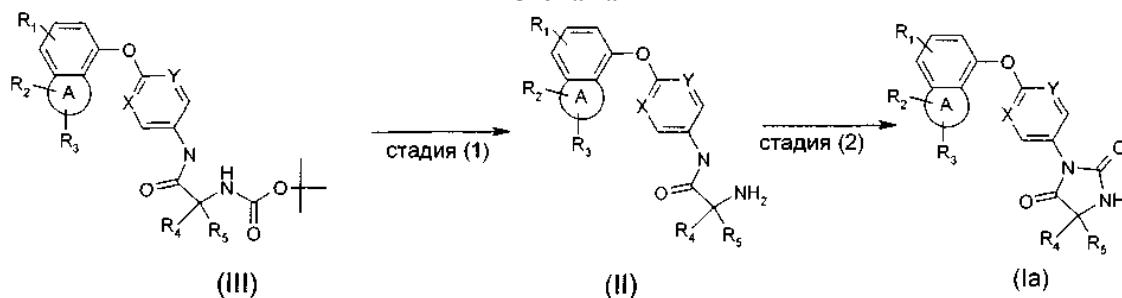
Поскольку соединения формулы (Ia) предназначены для применения в фармацевтических композициях, следует понимать, что каждое из них предложено в по существу чистой форме, например со степенью чистоты по меньшей мере 60%, более подходящим образом по меньшей мере 75% и предпочтительно по меньшей мере 85%, особенно по меньшей мере 98% (% даны по массе). Неочищенные препараты соединений могут быть использованы для получения более чистых форм, использованных в фармацевтических композициях.

Согласно дополнительному аспекту настоящего изобретения, раскрыт способ получения соединений формулы (Ia) и его производных. Следующие схемы описывают подробности некоторых путей синтеза соединений по изобретению. На следующих схемах реакционноспособные группы могут быть защищены с помощью защитных групп и подвергнуты снятию защиты согласно хорошо известным методикам.

В общем, соединения формулы (Ia) могут быть получены согласно методикам органического синтеза, хорошо известным специалистам в данной области техники, а также репрезентативными способами, изложенными ниже в примерах и их модификациях.

Соединения формулы (Ia) и его соли и сольваты могут быть получены общими способами, изложенными ниже. В следующем описании группы A, R₁, R₂, X, Y, R₃, R₄ и R₅ имеют значения, как они определены выше для соединений формулы (Ia), если не указано иное.

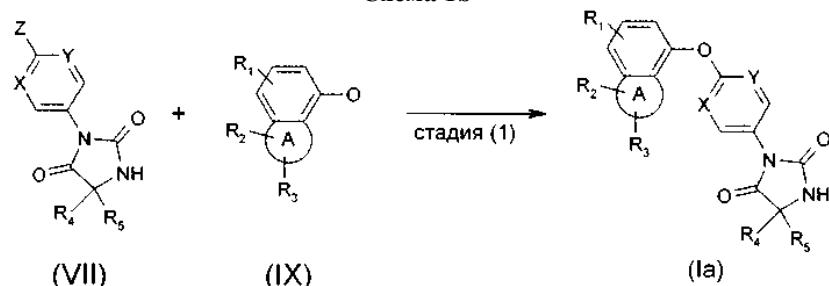
Схема 1а



Стадия (2): соединения формулы (Ia) могут быть получены путем циклизации соединений формулы (II) в растворителе, например дихлорметане, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе и добавленным во второй раз при 0°C в присутствии основания, например триэтиламина. В некоторых случаях этилацетат может быть использован в качестве растворителя. Возможно, катализитическое количество DMAP может быть добавлено.

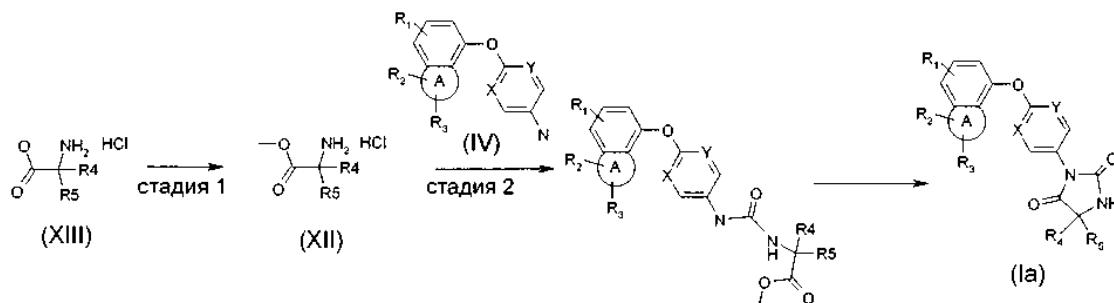
Стадия (1): соединения формулы (II) могут быть получены из соединения формулы (III) путем удаления ВОС-защитной группы в кислых условиях, например ТФУ в растворителе, например дихлорметане, при приблизительно 0°C или комнатной температуре (RT).

Схема 1б



Соединения формулы (Ia), где X и Y оба представляют собой N, или X представляет собой C и Y представляет собой N, или X представляет собой N и Y представляет собой C, а R₄ и R₅ оба не представляют собой H, могут быть получены путем нуклеофильного ароматического замещения. В данной реакции галоген-пиридильное или галоген-пиrimидильное производное формулы (VII), где, как правило, Z представляет собой Cl, и фенол формулы (IX) подвергают взаимодействию в присутствии основания, такого как карбонат калия, в подходящем растворителе, например в N,N-диметилформамиде или в ацетонитриле, при обычном нагревании или микроволновом нагревании.

Схема 1с

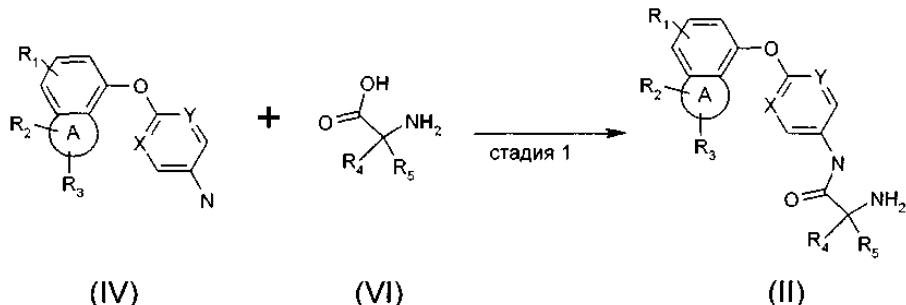


Стадия (3): соединения формулы (Ia), где R₄ и R₅ оба не представляют собой H, могут быть получены путем взаимодействия мочевины типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, и основания, такого как метилат натрия, в растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне от 0 до 60°C.

Стадия (2): мочевинный продукт стадии (2), как показано выше, может быть получен путем взаимодействия анилинов формулы (IV) и аминоэфиров (гидрохлоридная соль) формулы (XII) в подходящем растворителе, например дихлорметане или этилацетате, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе при 0°C в присутствии основания, например триэтиламина или дизопропилэтамина, при температуре в диапазоне от 0 до 60°C, возможно с добавлением катализитического или стехиометрического количества DMAP.

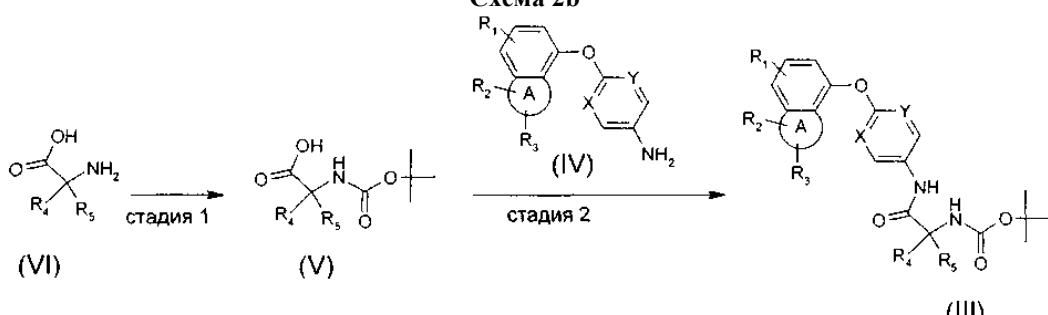
Стадия (1): аминоэфиры (гидрохлоридная соль) формулы (XII) (если не имеются в продаже) могут быть получены из имеющихся в продаже аминокислот (гидрохлоридная соль) формулы (XIII) путем взаимодействия с метанолом в присутствии катализитического или стехиометрического количества тионилхлорида при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

Схема 2а



Стадия (1): соединения формулы (II) могут быть получены из анилинов формулы (IV) и аминокислот (в виде свободного основания или гидрохлоридной соли) формулы (VI) путем амидного сочетания в присутствии агента сочетания, например T3P, в растворителе, таком как этилацетат, ацетонитрил или их смесь.

Схема 2б



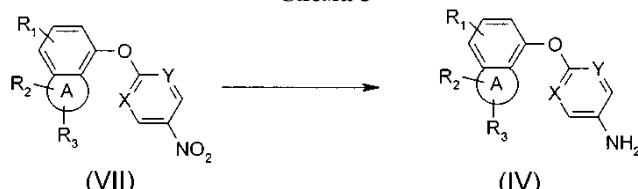
Стадия (2): соединения формулы (III) могут быть получены из анилинов формулы (IV) и N-захищенных аминокислот формулы (V) путем амидного сочетания в присутствии основания, например DIPEA, и агента сочетания, например HATU, TBTU, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид.

Стадия (1): некоторые N-Вос-захищенные аминокислоты формулы (V) имеются в продаже, например N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил]-2-метилаланин, например от Aldrich, N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-аланин, например от Aldrich, (2R)-2-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановая кислота, например от Bachem UK Ltd, N-[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-изовалин, например от Nagase & Co Ltd.

N-захищенные аминокислоты формулы (V) также могут быть получены из соединений формулы (VI), например с Вос-ангидрилом, в присутствии основания, например водного NaHCO₃, водного гидроксида натрия, в растворителе, таком как THF, метанол, диоксан. Многие описания доступны из литературы.

туры (например, Tetrahedron, 2006, 62(42), 9966-9972).

Схема 3

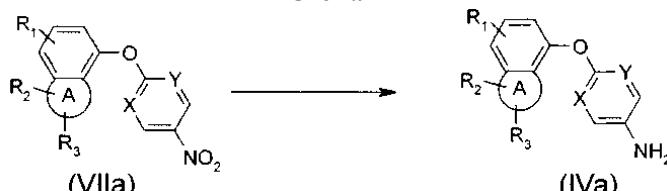


Анилины формулы (IV) могут быть получены из нитросоединений (VII). Подходящие условия взаимодействия для превращения (VII) в (IV) представляют собой, например

восстановление в присутствии порошка Fe и хлорида аммония в растворителе, таком как смесь THF/вода, например при комнатной температуре;

восстановление гидратом хлорида олова в растворителе, таком как этанол, при нагревании, например при дефлегмации.

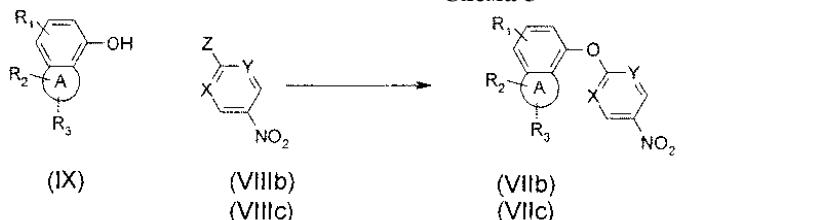
Схема 4



Анилины формулы (IVa), где R₂ представляет собой H, C₁₋₄алкил, C₃-C₄спирокарбоцикл и R₃ представляет собой H, C₁₋₄алкил, и (X,Y) не представляют собой (N,N), могут быть получены из нитросоединений (VIIa) при условиях, описанных на схеме 3, или также при следующих условиях:

восстановление гидратом гидразина и каталитическим количеством Pd/C в растворителе, таком как этанол, при нагревании, например при дефлегмации.

Схема 5



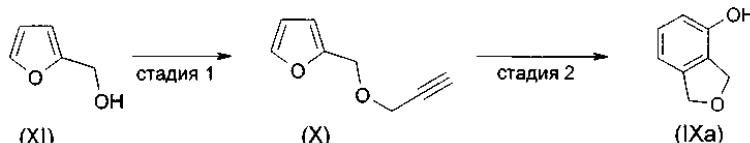
(VIIb), (VIIIb): X=Y=C или (X=C, Y=N) или (X=N, Y=C)

(VIIc), (VIIIc): X=Y=N

Соединения формулы (VIIb), где X и Y оба представляют собой C или (X представляет собой C, Y представляет собой N) или (X представляет собой N, Y представляет собой C), могут быть получены путем нуклеофильного ароматического замещения. В этом взаимодействии используют нитропроизводное формулы (VIIIb), где Z представляет собой F (обычно когда [X представляет собой C, Y представляет собой C]) или Z представляет собой Cl (обычно когда [X представляет собой N, Y представляет собой C] или [X представляет собой C, Y представляет собой N]) и фенол формулы (IX) в присутствии основания, такого как карбонат калия в растворителе, например в N,N-диметилформамиде или в ацетонитриле, при обычном или микроволновом нагревании.

Соединения формулы (VIIc), где X и Y оба представляют собой N, могут быть получены путем нуклеофильного ароматического замещения из фенола (IX) и нитросоединения (VIIIc), где обычно Z представляет собой Cl, при комнатной температуре с использованием основания, такого как карбонат калия, в растворителе, таком как N,N-диметилформамид. Еще один подходящий растворитель представляет собой ацетонитрил.

Схема 6

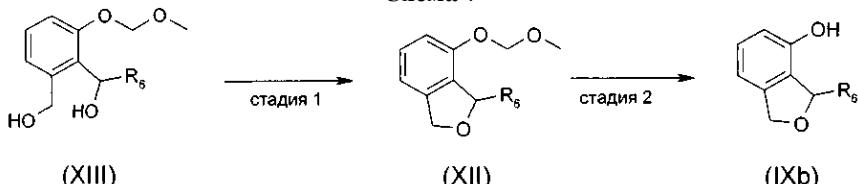


Стадия (3): фенол формулы (IXa), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H и A представляет собой гетероциклический кольцо, показанный на схеме 6, может быть получен путем внутримолекулярной реакции из соединений формулы (X) в присутствии каталитического количества AuCl₃ в ацетонитриле при комнатной температуре или каталитическом количестве PtCl₂ в ацетоне при нагревании (как описано в Journal of American Chemical Society 2003, 125, 5757-5766).

Стадия (2): соединение формулы (X) может быть получено из соединения формулы (XI) способом,

аналогичным описанному в Journal of American Chemical Society 2003, 125, 5757-5766, путем нуклеофильтального замещения в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, например DMF, при добавлении во второй раз электрофилла, например 3-бром-1-пропина.

Схема 7

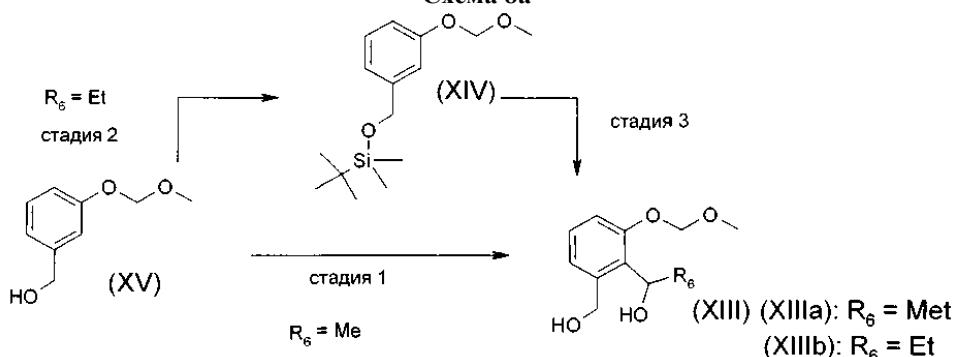


Стадия (2): фенолы формулы (IXb), соответствующие соединениям формулы (IX), где R₁ представляет собой H и A представляет собой гетероциклы, показанные на схеме 7 (R₆ означает Me или Et), могут быть получены с использованием соответствующих соединений формулы (XII) в присутствии кислых условий, таких как водный раствор HCl в растворителе, таком как метанол.

Стадия (1): соединения формулы (XII) могут быть получены путем циклизации соединений формулы (XIII) с использованием основания, такого как nBuLi, в растворителе, таком как THF, например при 0°C, добавления во второй раз 4-метилбензосульфонилхлорида, например при 0°C, а затем второго эквивалента основания, такого как nBuLi, например при температуре от 0°C до комнатной температуры, и остановки реакции добавлением разбавленной протонсодержащей кислотой, такой как HCl.

Возможно, две стадии (1) и (2) могут быть осуществлены в однореакторном процессе.

Схема 8а



Стадия (1): соединение формулы (XIIIa), где R₆ представляет собой Met, могут быть получены непосредственно из соединения формулы (XV):

путем литиирования с использованием, например, nBuLi, в растворителе, таком как гексан, в присутствии TMEDA при температуре от комнатной температуры до 60°C;

путем добавления во второй раз ацетальдегида, например при -78°C, и нагревания этой реакционной смеси, например, до комнатной температуры.

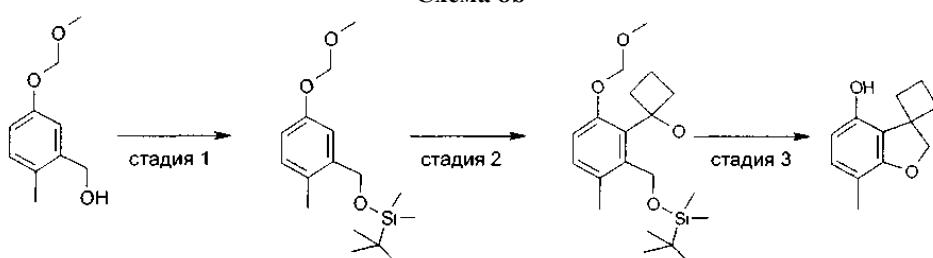
Стадия (3): соединение формулы (XIIIb), где R₆ представляет собой Et, могут быть получены из защищенного соединения (XIV):

путем литиирования с использованием, например, nBuLi, в растворителе, таком как гексан, при комнатной температуре;

путем добавления во второй раз пропаналя, например при 0°C, и нагревания этой реакционной смеси, например, до комнатной температуры.

Стадия (2): соединения формулы (XIV) могут быть получены из соединения формулы (XV) путем силилирования с использованием, например, хлор(1,1-диметилэтил)диметилсилан-1Н-имидазола в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре.

Схема 8б



Стадия (3): фенол типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получен из спирта типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, после обработки подходящей кислотой, такой как H₂SO₄ или пара-толилсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, метанол или этанол.

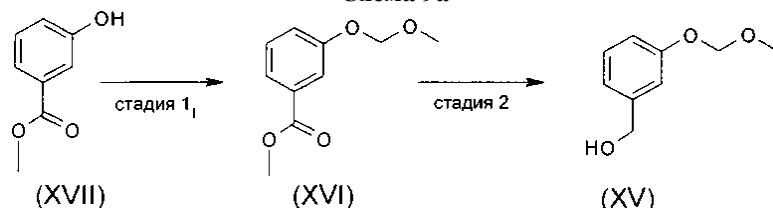
Стадия (2): продукт стадии (2), как показано выше, может быть получен из защищенного соединения типа, образуемого на стадии (2), как показано выше:

путем литирирования с использованием, например $nBuLi$, в растворителе, таком как гексан, при комнатной температуре (возможно с добавлением $CeCl_3$, предварительно перемешанного в безводном THF при комнатной температуре в атмосфере аргона или водорода);

путем добавления на второй стадии циклобутанона, например при $0^\circ C$, и нагревания реакционной смеси, например до комнатной температуры.

Стадия (1): продукт стадии (1), как показано выше, может быть получен из исходного спирта путем силилирования с использованием, например, хлор(1,1-диметилэтил)диметилсилан-1Н-имидазола в растворителе, таком как дихлорметан, при комнатной температуре.

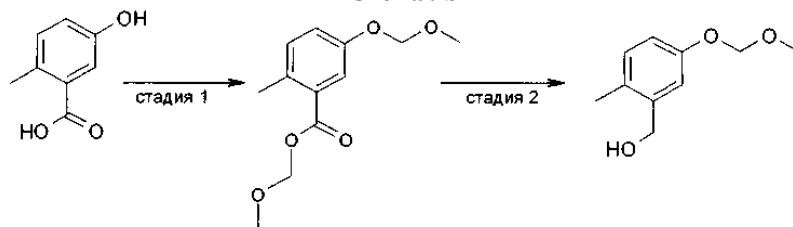
Схема 9а



Стадия (2): соединения формулы (XV) могут быть получены из сложных эфиров формулы (XVI) с использованием подходящего восстановителя, типично $LiAlH_4$, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, такой как $0^\circ C$.

Стадия (1): соединения формулы (XVI) могут быть получены из фенолов формулы (XVII) с использованием хлор(метилокси)метана, основания, такого как DIPEA, в растворителе, таком как дихлорметан, при температуре, например, от $0^\circ C$ до комнатной температуры.

Схема 9б

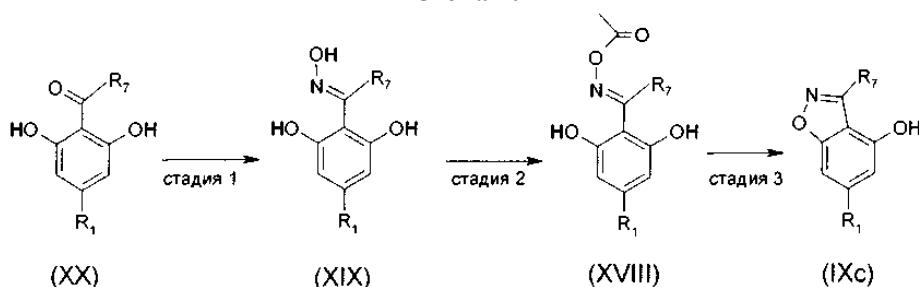


Стадия (2): продукт стадии (2), как показано выше, может быть получен из сложных эфиров типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, с использованием подходящего восстановителя, типично $LiAlH_4$, в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, такой как $0^\circ C$ или комнатная температура.

Стадия (1): продукт стадии (1), как показано выше, может быть получен из исходного фенола с использованием хлор(метилокси)метана, основания, такого как NaH , в растворителе, таком как DMF или THF, при температуре, например от $0^\circ C$ до комнатной температуры.

Возможно, две стадии (1) и (2) могут быть осуществлены в однореакторном сосуде.

Схема 10

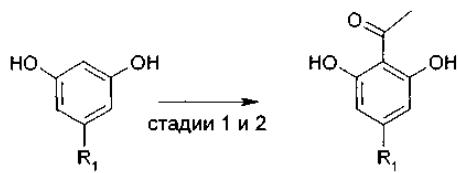


Стадия (3): фенолы формулы (IXc), соответствующие соединениям формулы (IX), где А представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 10, R_1 представляет собой Н или метил, R_7 представляет собой метил, этил или изопропил, могут быть получены из соединения (XVIII) путем циклизации в присутствии избытка основания, такого как пиридин, при нагревании, например при дефлегмации.

Стадия (2): соединения формулы (XVIII) могут быть получены из соединений формулы (XIX) путем ацилирования, например, уксусным ангидридом при комнатной температуре.

Стадия (1): соединения формулы (XIX) могут быть получены из соединений формулы (XX) с гидрохлоридом гидроксиламина с использованием основания, такого как ацетат натрия, при нагревании, например при дефлегмации, в растворителе, таком как смесь этанол/вода, или с использованием пиридина в качестве растворителя и основания.

Схема 11



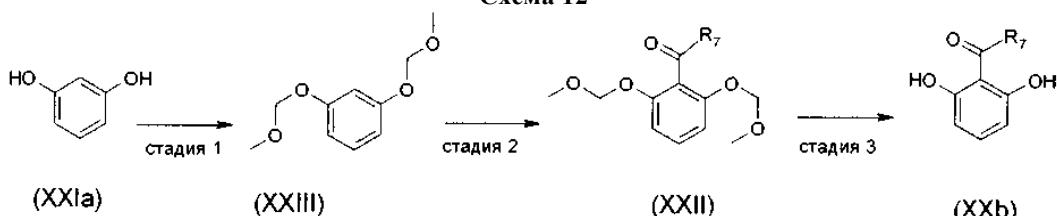
(XXI) (XXa)

Из числа кетонов формулы (XX), 1-(2,6-дигидроксифенил)этанон имеется в продаже, например от Aldrich. Кетоны формулы (XXa), соответствующие кетонам формулы (XX), где R₁ представляет собой Me, могут быть получены из соединений формулы (XXI). Соединения формулы (XXI) подвергают:

сначала бис-ацилированию с использованием, например, уксусного ангидрида в присутствии основания, например триэтиламина, в растворителе, например дихлорметан;

затем ацилированию Фриделя-Крафтса с внутримолекулярным переносом ацила в присутствии кислоты Льюиса, такой как AlCl₃, в растворителе, таком как хлорбензол, при нагревании, например при 90°C.

Схема 12



(XXIa)

(XXIII)

(XXII)

(XXb)

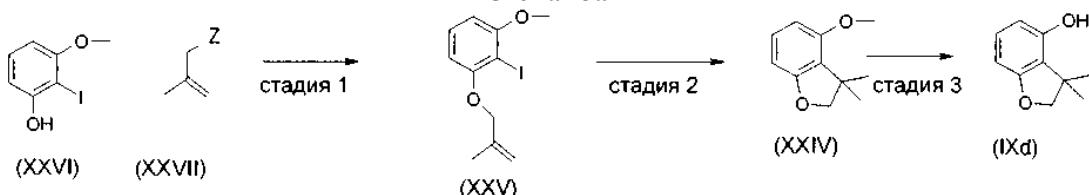
Стадия (3): кетоны формулы (XXb), соответствующие кетонам формулы (XX), где R₁ представляет собой Et или iPr, и R₁ представляет собой H, могут быть получены из соединений формулы (XXII) путем удаления двух защитных групп в кислых условиях, таких как водный раствор HCl, при нагревании, например при дефлегмации, в растворителе, таком как метанол.

Стадия (2): соединения формулы (XXII) могут быть получены из соединений формулы (XXIII) путем литиирования с использованием, например, BuLi в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при, например, комнатной температуре;

добавления во второй раз подходящего ангидрида или ацилхлорида, например при -78°C.

Стадия (1): соединение формулы (XXIII) может быть получено из соединения формулы (XXIa), соответствующего соединению формулы (XXI), где R₁ представляет собой H, с использованием основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, таком как DMF, например при 0°C, с добавлением во второй раз хлор(метилокси)метана, например при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Схема 13а

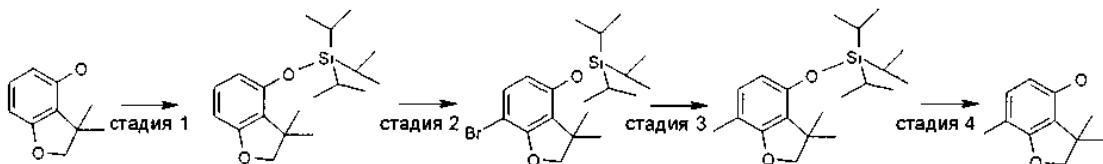


Стадия (3): фенол формулы (IXd), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H и A представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 13а, может быть получен из О-метокси-предшественника (XXIV) путем реакции деметилирования с использованием, например, BBr₃ в растворителе, таком как дихлорметан, при 0°C.

Стадия (2): соединение формулы (XXIV) может быть получено путем циклизации из соединения формулы (XXV) с использованием, например, трибутилстаннана и AIBN в растворителе, таком как толуол, например при дефлегмации.

Стадия (1): соединение формулы (XXV) может быть получено из соединения формулы (XXVI) в присутствии основания, такого как гидрид натрия, в растворителе, таком как DMF, при добавлении во второй раз соединения формулы (XXVII), где Z представляет собой Cl или Br, например при комнатной температуре.

Схема 13б



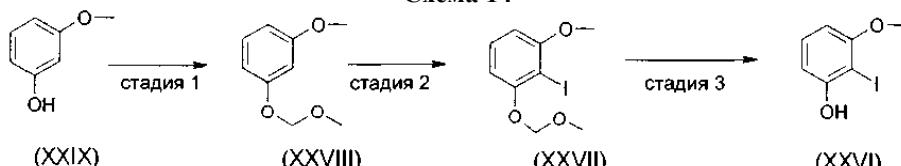
Стадия (4): фенол типа, образуемого на стадии (4), как показано выше, может быть получен из TiPS-защищенных соединений типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, путем удаления защитной группы в присутствии источника фторида, такого как фторид тетрабутиламмония, в подходящем растворителе, таком как THF, при комнатной температуре.

Стадия (3): соединение типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получено путем обмена металла-галоген с использованием бутиллития, или втор-бутиллития, или трет-бутиллития в подходящем растворителе, таком как THF, или Et₂O, или н-гексан, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры и путем добавления на второй стадии метилирующего агента, такого как йодметан, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры.

Стадия (2): соединение типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получено из защищенного фенола типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, путем использования бромирующего агента, такого как NBS, в подходящем растворителе, таком как DMF, или ацетонитрил, или THF, при комнатной температуре.

Стадия (1): соединение типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получено из исходного фенола путем силирования с использованием, например, хлортриизопропилсилана в присутствии основания, такого как бутиллитий, в растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

Схема 14

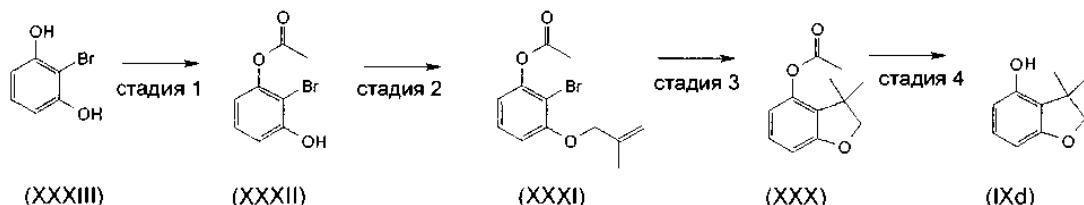


Стадия (3): соединение формулы (XXVI) может быть получено из соединения формулы (XXVII) путем удаления защитной группы в кислых условиях с использованием, например, газообразного HCl в растворителе, таком как дихлорметан.

Стадия (2): соединение формулы (XXVII) может быть получено из соединения формулы (XXVIII) путем литирования с использованием, например, BuLi в растворителе, таком как тетрагидрофуран, при температуре, например, -78°C; путем добавления во второй раз раствора йода, например при -70°C, и оставления реакционной смеси при комнатной температуре.

Стадия (1): соединение формулы (XXVIII) может быть получено из соединения формулы (XXIX) путем защиты фенола с использованием основания, например гидрида натрия, в растворителе, например тетрагидрофуре, и добавления во второй раз бромметилметилового эфира, например при комнатной температуре.

Схема 15



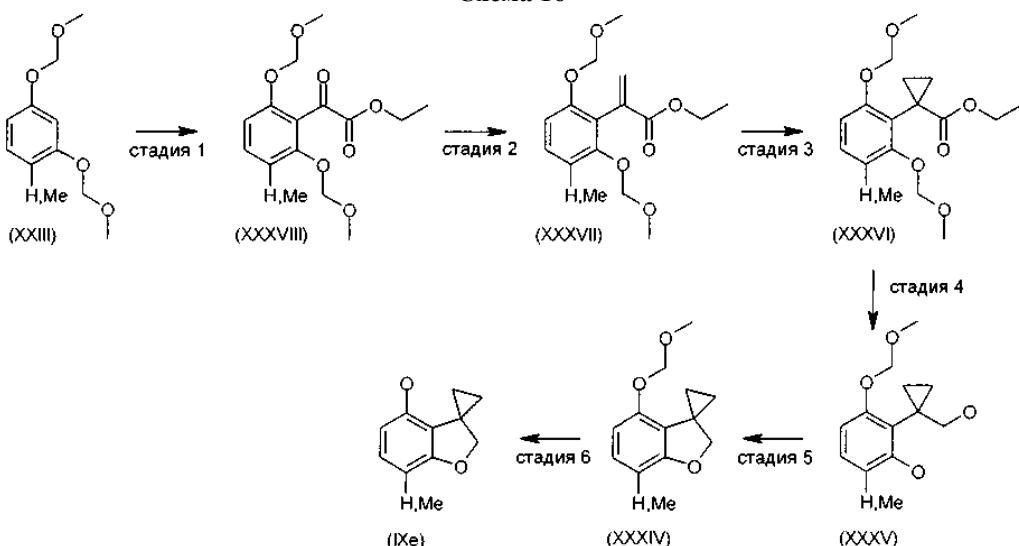
Стадия (4): альтернативно, фенол формулы (IXd), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H и A представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 15, может быть получен из соединения формулы (XXX) с использованием гидроксидного основания, например гидроксида натрия, в растворителе, таком как метанол, например, при комнатной температуре.

Стадия (3): соединение формулы (XXX) может быть получено из соединения формулы (XXXI) путем циклизации в условиях, показанных на схеме 13а на стадии (2).

Стадия (2): соединение формулы (XXXI) может быть получено из соединения формулы (XXXII) с использованием основания, такого как карбонат калия, и электрофила, такого как 3-бром-2-метил-1-пропен, в растворителе, таком как ацетонитрил, например, при комнатной температуре.

Стадия (1): соединение формулы (XXXII) может быть получено из соединения формулы (XXXIII) путем ацетилирования с использованием, например, уксусного ангидрида, основания, например триэтиламина, в растворителе, например дихлорметане, например, при комнатной температуре.

Схема 16



Стадия (6): фенол формулы (IXe), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H или метил, и A представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 16, может быть получен из соединения формулы (XXXIV) путем удаления МОМ-защитной группы в кислых условиях с использованием, например, водной HCl в растворителе, таком как метанол, при нагревании, например при 50°C.

Стадия (5): соединение формулы (XXXIV) может быть получено из соединения формулы (XXXV) путем реакции Мицунобу с использованием трифенилfosфина в растворителе, таком как тетрагидрофуран, и с добавлением диизопропилкарбонатата при комнатной температуре.

Стадия (4): соединение формулы (XXXV) может быть получено из соединения формулы (XXXVI) с последующим снятием защиты в кислых условиях, таких как 2н. HCl в воде в этаноле,

выпариванием растворителя и использования сильного основания, такого как NaH, в растворителе, таком как THF, при 0°C,

добавлением МОМ-Cl при 0°C,

восстановлением алюмогидридом лития при 0°C.

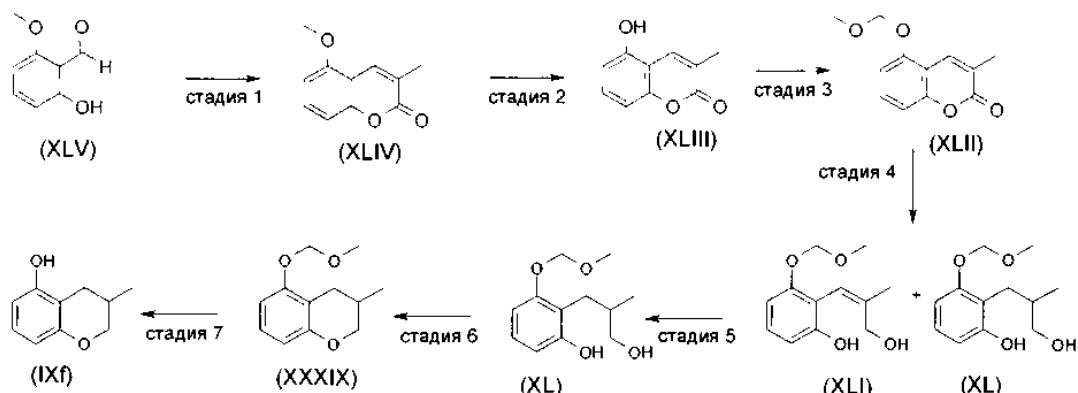
Стадия (3): соединение формулы (XXXVI) может быть получено из соединения формулы (XXXVII) с использованием реакции циклопропанирования Кори-Чайковского, осуществляющейся при комнатной температуре. Для предварительного образования метилида диметилоксосульфония может быть использован йодид триметилсульфоксония в присутствии основания, такого как NaH, в растворителе, таком как DMSO, причем соединение формулы (XXXVII) (предварительно разбавленное в DMSO) добавляют во второй раз.

Стадия (2): соединение формулы (XXXVII) может быть получено из соединения формулы (XXXVIII) с использованием реакции Виттига. С целью предварительного образования илида, соль фосфония, такая как бромид метилтрифенилфосфония, и сильное основание, такое как KHMDS, могут быть использованы в растворителе, таком как THF, при температуре от 0°C до комнатной температуры. Соединение формулы (XXXVIII), предварительно разбавленное в растворителе, таком как THF, может быть добавлено во второй раз при 0°C.

Стадия (1): соединение формулы (XXXVIII) может быть получено из соединения (XXIII) путем лигирования с использованием BuLi в растворителе, таком как гексан, при комнатной температуре, причем этот раствор добавляют во второй раз при -78°C к электрофилю, например этилхлор(оксо)ацетату (предварительно разбавленному, например в THF).

Соединения формулы (XXIII) могут быть получены способом, аналогичным показанному на схеме 12 (стадия 1).

Схема 17а



Стадия (7): фенол формулы (IXf), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H, и A представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 17а, может быть получен из соединения формулы (XXXIX) путем удаления МОМ-защитной группы в кислых условиях с использованием, например, водного HCl в растворителе, таком как метанол, при нагревании, например при 60°C.

Стадия (6): соединение формулы (XXXIX) может быть получено путем циклизации соединений формулы (XL) с использованием основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как THF, например при 0°C, с добавлением во второй раз метансульфонилхлорида и в третий раз сильного основания, такого как 2-метил-2-пропанолат калия.

Стадия (5): соединение формулы (XL) может быть получено путем гидрирования смеси соединений формулы (XLI) и (XL) в присутствии катализатора, такого как Pd/C, при комнатной температуре.

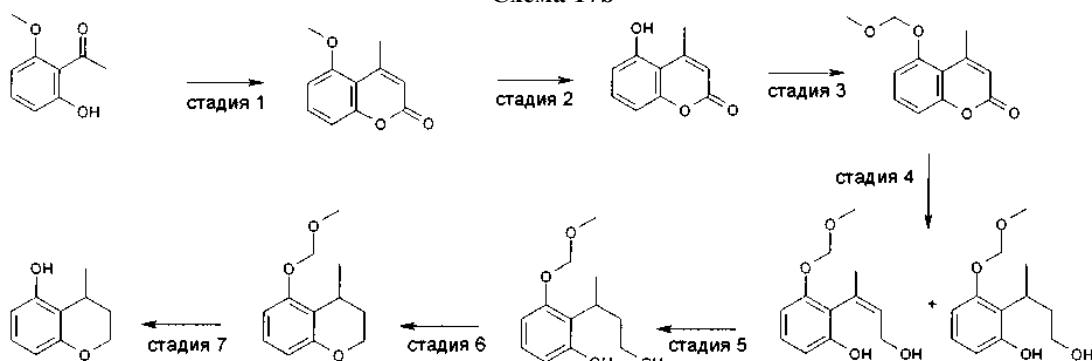
Стадия (4): Смесь соединения формулы (XLI) и (XL) может быть получена из соединения формулы (XLII) путем взаимодействия с восстановителем, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как THF, при 0°C.

Стадия (3): соединение формулы (XLII) может быть получено из фенола формулы (XLIII) с использованием основания, такого как NaH, и хлор(метилокси)метана, в растворителе, таком как DMF, например при температуре от 0°C до комнатной температуры. Альтернативно, используемый растворитель может представлять собой DCM и с основанием, таким как DIPEA или TEA.

Стадия (2): фенол формулы (XLIII) может быть получен из соединения формулы (XLIV) путем деметилирования с использованием, например, трибромида бора в растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Стадия (1): соединение формулы (XLIV) может быть получено из соединения формулы (XLV) путем взаимодействия с пропионовым ангидридом в присутствии основания, такого как карбонат калия, при нагревании, например при 70°C, в растворителе, таком как DMF, с последующим добавлением воды и нагреванием, например при 120°C.

Схема 17б



Стадия (7): фенол типа, образуемого на стадии (7), как показано выше, где R₁ представляет собой H, и A представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 17б, может быть получен из соединения типа, образуемого на стадии (6), как показано выше, путем удаления МОМ-защитной группы в кислых условиях с использованием, например, водной HCl в растворителе, таком как метанол, при нагревании, например при 60°C.

Стадия (6): соединение типа, образуемого на стадии (6), как показано выше, может быть получено путем циклизации соединения типа, образуемого на стадии (v), как показано выше, с использованием основания, такого как триэтиламин, в растворителе, таком как THF, например при 0°C, с добавлением во второй раз метансульфонилхлорида и в третий раз сильного основания, такого как 2-метил-2-пропанолат калия.

Альтернативно, могут быть использованы условия Мицунобу.

Стадия (5): соединение типа, образуемого на стадии (v), как показано выше, может быть получено путем гидрирования смеси соединения типа, образуемого на стадии (iv), как показано выше, в присутствии катализатора, такого как Pd/C, при комнатной температуре.

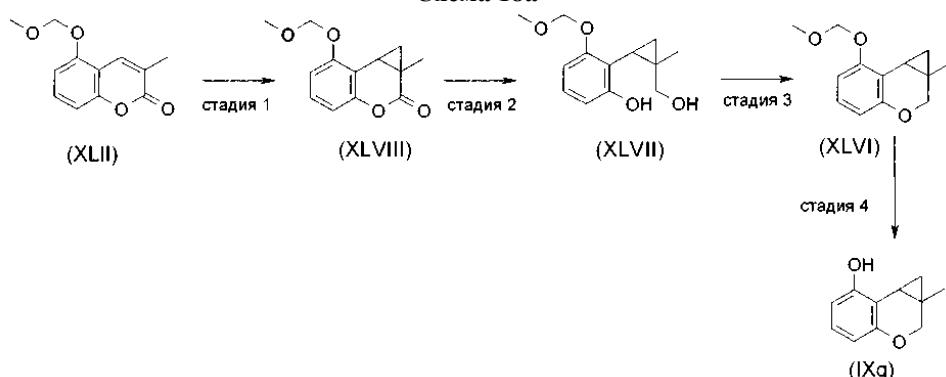
Стадия (4): Смесь соединений типа, образуемого на стадии (4), как показано выше, может быть получена из соединения типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, путем взаимодействия с восстановителем, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как THF, при 0°C.

Стадия (3): соединение типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получено из фенола типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, с использованием основания, такого как NaN₃, и хлор(метилокси)метана в растворителе, таком как DMF или THF, например при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Стадия (2): фенол типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получен из соединения типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, путем деметилирования с использованием, например, трибромида бора в растворителе, таком как дихлорметан, при температуре от 0°C до температуры дефлегмации.

Стадия (1): соединение типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получено из исходного спирта путем взаимодействия с уксусным ангидридом в присутствии основания, такого как карбонат калия, при нагревании, например при 70°C, в растворителе, таком как DMF, с последующим добавлением воды и нагреванием, например при 120°C.

Схема 18a



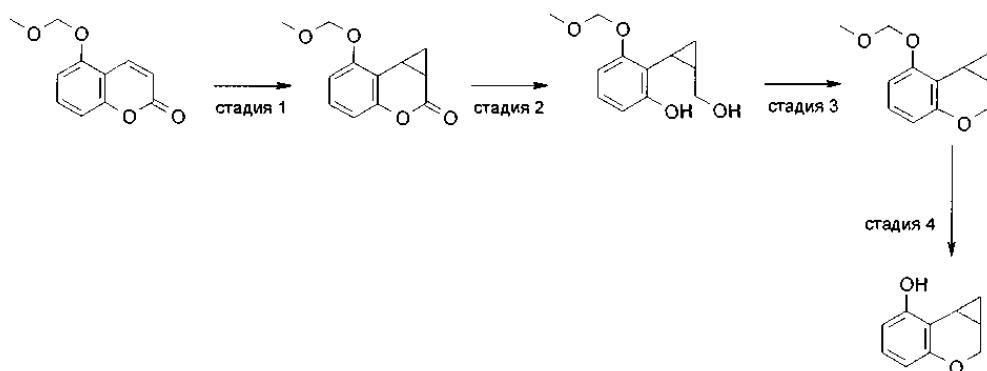
Стадия (4): фенол формулы (IXg), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H, и A представляет собой гетероцикл, показанный на схеме 18a, может быть получен из соединения (XLVI) путем удаления МОМ-защитной группы, как описано выше на схеме 16 (стадия 6).

Стадия (3): соединение формулы (XLVI) может быть получено из соединения формулы (XLVII) путем реакции Мицунобу с использованием трифенилfosфина в растворителе, таком как тетрагидрофуран, и добавления бис-(1-метилэтил)-(E)-1,2-диазендикарбоксилата при комнатной температуре.

Стадия (2): соединение формулы (XLVII) может быть получено из соединения формулы (XLVIII) путем взаимодействия с восстановителем, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как THF, при 0°C.

Стадия (1): соединение формулы (XLVIII) может быть получено из соединения формулы (XLII) путем реакции циклопропанирования Кори-Чайковского, осуществляемой при комнатной температуре, как описано выше на схеме 16 (стадия (3)).

Схема 18b



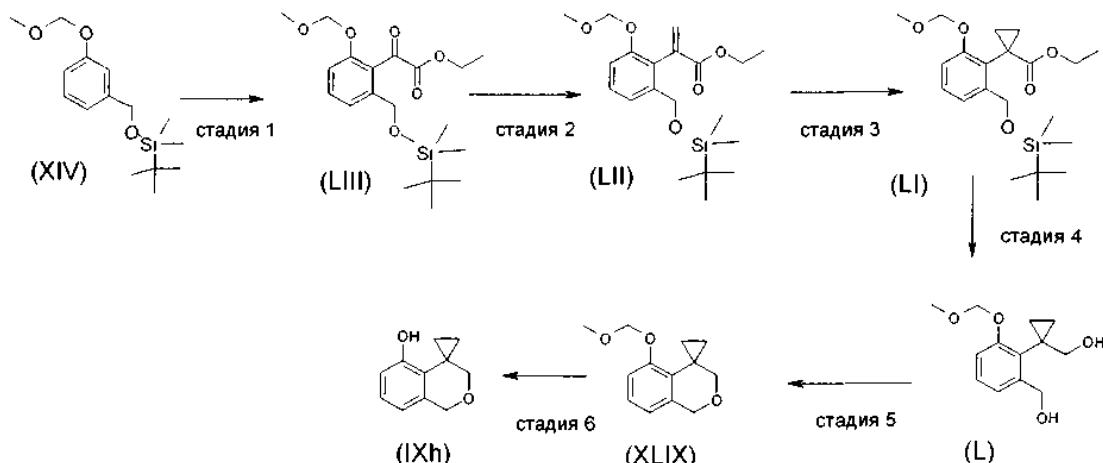
Стадия (4): фенол типа, образуемого на стадии (iv), как показано выше, может быть получен из соединения типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, путем удаления МОМ-защитной группы, как описано выше на схеме 16 (стадия 6).

Стадия (3): соединение типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получено из соединения типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, путем реакции Мицунобу с использованием трифенилfosфина в растворителе, таком как тетрагидрофуран, и добавления бис-(1-метилэтил)-(E)-1,2-диазендикарбоксилата при комнатной температуре.

Стадия (2): соединение типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получено из соединения типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, путем взаимодействия с восстановителем, таким как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как THF, при 0°C.

Стадия (1): соединение типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получено из исходного соединения путем реакции циклопропанирования Кори-Чайковского, осуществляющейся при комнатной температуре, как описано выше на схеме 16 (стадия (3)).

Схема 19а



Стадия (6): фенол формулы (IXh), соответствующий соединению формулы (IX), где R₁ представляет собой H, и A представляет собой гетероциклический атом, показанный на схеме 19а, может быть получен из соединения (XLIX) путем удаления МОМ-защитной группы, как показано выше на схеме 16 (стадия 6).

Стадия (5): соединение формулы (XLIX) может быть получено путем циклизации соединения формулы (L) с использованием основания, такого как BuLi, в растворителе, таком как гексан, например при 0°C, добавления во второй раз 4-метилбензосульфонилхлорида, например при 0°C, затем в третий раз второго эквивалента основания, такого как nBuLi, например при 0°C.

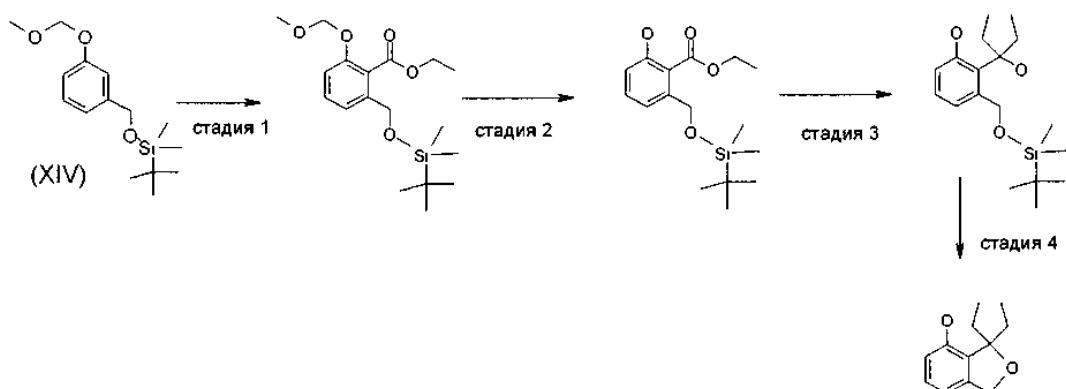
Стадия (4): соединение формулы (L) может быть получено из соединения формулы (LI) последовательно путем добавления восстановителя, такого как алюмогидрид лития, в растворителе, таком как THF, например при 0°C, добавления, после обработки и выпаривания растворителя, десилирующего агента, такого как TBAF, в растворителе, таком как THF.

Стадия (3): соединение формулы (LI) может быть получено из соединения формулы (LII) путем реакции циклопропанирования Кори-Чайковского, осуществляющейся при комнатной температуре, как описано выше на схеме 16 (стадия (3)).

Стадия (2): соединение формулы (LII) может быть получено из соединения формулы (LIII) путем олефинизации, например, раствором диметилтитаноцена, в растворителе, таком как толуол (например, 9% мас./мас.), при нагревании, например при 90°C, в растворителе, таком как толуол. Раствор диметилтитаноцена в толуоле может быть получен путем взаимодействия дихлорида титаноцена с, например, раствором метиллития при -10°C.

Стадия (1): соединение формулы (LIII) может быть получено из соединения (XIV) путем литирования с использованием BuLi в растворителе, таком как гексан, при комнатной температуре, причем этот раствор добавляли во второй раз при -78°C к электрофилу, например этилхлор(оксо)ацетату (предварительно разбавленному, например в THF).

Схема 19b



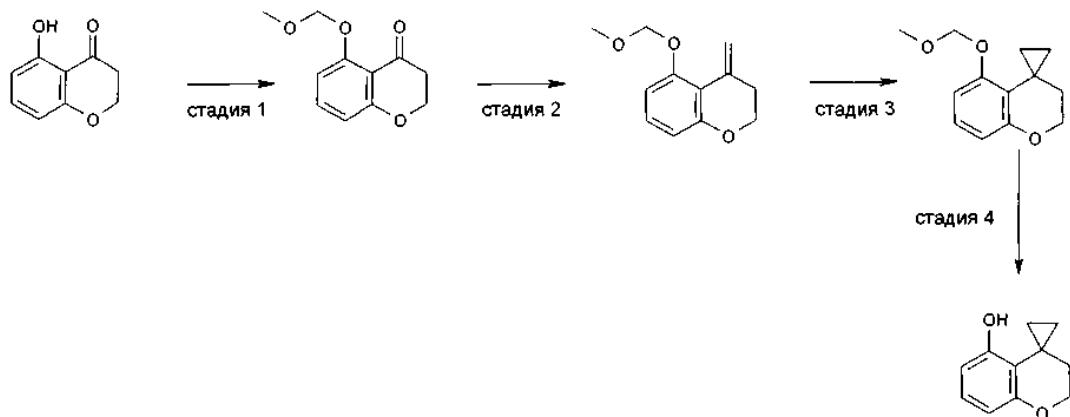
Стадия (4): фенол типа, образуемого на стадии (4), как показано выше, может быть получен из спирта типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, после обработки подходящей кислотой, такой как H_2SO_4 или пара-толилсульфоновая кислота, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, ацетонитрил, метанол или этанол.

Стадия (3): соединение типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получено из соединений типа, образуемых на стадии (2), как показано выше, путем взаимодействия с этилбромидом магния в количестве от 2 до 10 эквивалентов в подходящем растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от $-78^{\circ}C$ до комнатной температуры.

Стадия (2): фенол типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получен из соединения типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, путем удаления МОМ-защитной группы с использованием TFA в подходящем растворителе, таком как DCM, при температуре в диапазоне от $0^{\circ}C$ до комнатной температуры.

Стадия (1): Ссоединение типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получено из исходного соединения путем литиирования с использованием BuLi в растворителе, таком как гексан, при комнатной температуре, причем этот раствор добавляли во второй раз при $-78^{\circ}C$ к электрофилу, например этилхлорформиату (предварительно разбавленному, например в THF).

Схема 20



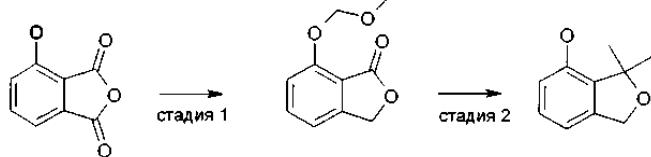
Стадия (4): фенол типа, образуемого на стадии (4), как показано выше, может быть получен из соединения типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, путем удаления МОМ-защитной группы, как описано выше на схеме 16 (стадия 6).

Стадия (3): соединение типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получено путем циклопропанирования (условия Симмонса-Смита) ненасыщенного соединения типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, с использованием диэтилцинка и дийодметана (возможно добавляют 2,4,6-трихлорфенол) в растворителе, таком как дихлорметан, при температуре в диапазоне от $-40^{\circ}C$ до комнатной температуры.

Стадия (2): соединение типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получено с использованием реакции типа Виттига, как показано на схеме 16 (стадия 2).

Стадия (1): соединение типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получено из исходного фенола с использованием основания, такого как NaH , и хлор(метилокси)метана в растворителе, таком как DMF или THF, например от $0^{\circ}C$ до комнатной температуры.

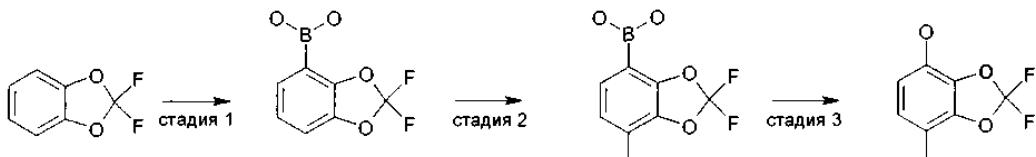
Схема 21



Стадия (2): фенол типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получен из лактона типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, с использованием бромида метилмагния в подходящем растворителе, таком как THF или диэтиловый эфир, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры. Полученное соединение может быть обработано подходящей кислотой, такой как H₂SO₄ или TsOH, в подходящем растворителе, таком как этилацетат, или ацетонитрил, или метанол, или этанол.

Стадия (1): лактон типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получен путем взаимодействия имеющегося в продаже исходного ангидрида с восстановителем, таким как K-селектрид, в растворителе, таком как THF, при 0°C; с последующей МОМ-защитой с использованием основания, такого как DIPEA, и хлор(метилокси)метана, в растворителе, таком как DCM, например при температуре от 0°C до комнатной температуры.

Схема 22



Стадия (3): фенол типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получен из бороновой кислоты типа, образуемой на стадии (2), как показано выше, с использованием H₂O₂ и NaOH в подходящем растворителе, таком как THF, или комбинации растворителей, такой как смесь вода/THF, при комнатной температуре.

Стадия (2): бороновая кислота типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получена из бороновой кислоты типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, путем литиирования с использованием втор-BuLi в растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры, с последующим добавлением во второй раз метилирующего агента, такого как йодметан, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры.

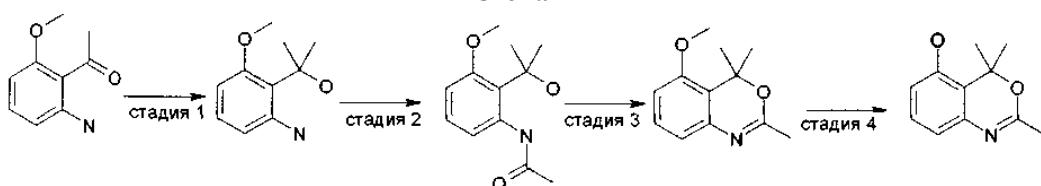
Стадия (1): бороновая кислота типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получена из имеющегося в продаже 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксолана путем литиирования с использованием втор-BuLi в растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры, с последующим добавлением во второй раз триметилбората.

Схема 23



Стадия (1): фенол типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получен из имеющегося в продаже 2,2-дифтор-1,3-бензодиоксолана путем литиирования с использованием втор-BuLi в растворителе, таком как THF, при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры, с последующим добавлением во второй раз триметилбората при температуре в диапазоне от -78°C до комнатной температуры и с последующим добавлением в третий раз H₂O₂ и NaOH при комнатной температуре.

Схема 24



Стадия (4): фенол типа, образуемого на стадии (4), как показано выше, может быть получен из соединения типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, путем обработки деметилирующим агентом, таким как BBr₃, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан или дихлорэтан, при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

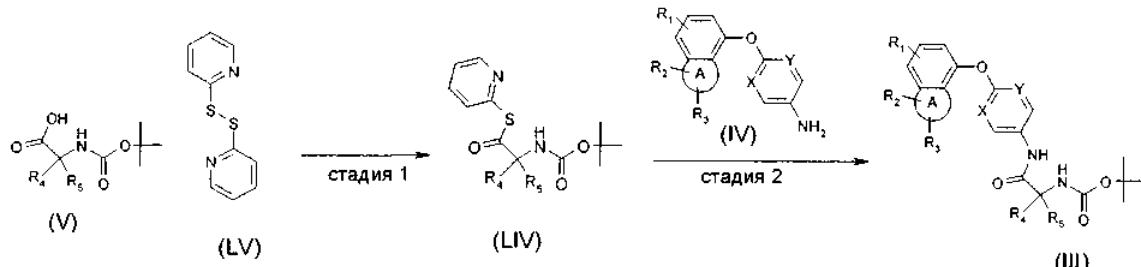
Стадия (3): соединение типа, образуемого на стадии (3), как показано выше, может быть получено из соединения типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, путем обработки подходящей кисло-

той, такой как полифосфорная кислота, приблизительно при подходящей температуре, такой как 110°C.

Стадия (2): соединение типа, образуемого на стадии (2), как показано выше, может быть получено из аминоспирта типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, путем обработки ацилирующим агентом, таким как ацетилхлорид, в присутствии основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как дихлорметан, при подходящей температуре, например 0°C.

Стадия (1): спирт типа, образуемого на стадии (1), как показано выше, может быть получен из имеющегося в продаже исходного кетона путем обработки бромидом метилмагния в подходящем растворителе, таком как THF или диэтиловый эфир, при температуре в диапазоне от 0°C до комнатной температуры.

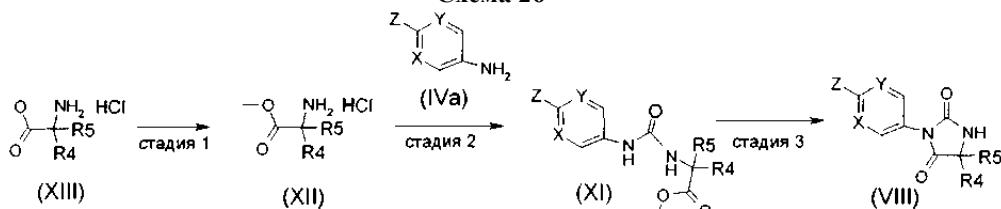
Схема 25



Стадия (2): альтернативно пути, описанному на схеме 2b (стадия 2), соединения формулы (III) могут быть получены путем сочетания анилина (IV) и предшественника (LIV) при нагревании, например при 150°C, в растворителе, таком как толуол.

Стадия (1): соединения формулы (LIV) могут быть получены из N-защищенной аминокислоты (V) и 2,2'-дитиодипиридина (LV) в присутствии трифенилfosфина при комнатной температуре в растворителе, таком как THF.

Схема 26



Стадия (3): соединения формулы (VIII) могут быть получены путем взаимодействия мочевины формулы (XI) и основания, такого как метилат натрия, в растворителе, таком как метанол, при температуре в диапазоне от 0 до 60°C.

Стадия (2): соединения формулы (XI) могут быть получены путем взаимодействия имеющихся в продаже анилинов формулы (IVa), где Z представляет собой Cl, и аминоэфиров (гидрохлоридной соли) формулы (XII) в растворителе, например дихлорметане или этилацетате, с карбонилирующим агентом, например трифосгеном, предпочтительно предварительно разбавленным в том же растворителе, в присутствии основания, например триэтиламина или дизопропилэтамина, при температуре в диапазоне от 0 до 60°C, возможно с добавлением катализитического или стехиометрического количества DMAP.

Стадия (1): аминоэфиры (гидрохлоридной соли) формулы (XII) могут быть получены из имеющихся в продаже аминокислот (гидрохлоридной соли) формулы (XIII) путем взаимодействия с метанолом в присутствии катализитического или стехиометрического количества тионилхлорида при температуре в диапазоне от комнатной температуры до температуры дефлегмации.

В настоящем изобретении предложены соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли для применения в терапии.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1 или Kv3.2 или Kv3.1 и Kv3.2 каналов. Модулятор Kv3.1 или Kv3.2 или Kv3.1 и Kv3.2 каналов, как используют здесь, представляет собой соединение, которое изменяет свойства этих каналов, либо положительно, либо отрицательно. Измененное свойство канала может служить шкалой наблюдаемого ответа или временного поведения канала.

Соединения по изобретению могут быть протестированы в анализе биологического примера 1 для определения их модулирующих свойств.

Заболевания или состояния, которые могут быть опосредованы модуляцией Kv3.1 и/или Kv3.2 каналов, могут быть выбраны из перечня, приведенного ниже. Номера в скобках после перечисленных заболеваний ниже указывают классификационный код согласно 4-ому изданию Руководства по диагностике и статистике психических расстройств (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)), опубликованного Американской психиатрической ассоциацией, и/или 10-му изданию Международной

классификации болезней (МКБ-10).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики депрессии и расстройств настроения, включая эпизод глубокой депрессии, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивных расстройств, включая большое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство неуточненное (311); биполярных расстройств, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа (рекуррентные эпизоды глубокой депрессии с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство неуточненное (296.80); других расстройств настроения, включая расстройство настроения, обусловленное somатическим заболеванием (293.83), которое включает подтипы с депрессивными симптомами, с эпизодами подобно глубокой депрессии, с маниакальными симптомами и со смешанными симптомами), вызванное приемом веществ расстройство настроения (включая подтипы с депрессивными симптомами, с маниакальными симптомами и со смешанными симптомами) и расстройство настроения неуточненное (296.90); сезонного аффективного расстройства.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики шизофрении, включая подтипы, такие как параноидальный тип (295.30), дезорганизованный тип (295.10), кататонический тип (295.20), недифференцированный тип (295.90) и остаточный тип (295.60); шизофреноформного расстройства (295.40); шизоаффективного расстройства (295.70), включая подтипы, такие как биполярный тип и депрессивный тип; бредового расстройства (297.1), включая подтипы, такие как эротоманический тип, тип с манией величия, ревностный тип, персекуторный тип, somатический тип, смешанный тип и неуточненный тип; кратковременного психотического расстройства (298.8); индуцированного психотического расстройства (297.3); психотического расстройства, обусловленного somатическим заболеванием, включая подтипы с бредом и с галлюцинациями; вызванного приемом веществ психотического расстройства, включая подтипы с бредом (293.81) и с галлюцинациями (293.82); и психотического расстройства неуточненного (298.9).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики тревожных расстройств, включая паническую атаку; паническое расстройство, включая паническое расстройство без агорафобии (300.01) и паническое расстройство с агорафобией (300.21); агорафобию; агорафобию без панического расстройства в анамнезе (300.22), специфическую фобию (300.29, ранее простая фобия, в том числе подтипы, такие как фобия животных, фобия естественных явлений окружающего мира, фобия вида крови, инъекции и травмы, фобия определенной ситуации и другие типы), социальную фобию (социальное тревожное расстройство, 300.23), обсессивно-компульсивное расстройство (300.3), посттравматическое стрессовое расстройство (309.81), острое стрессовое расстройство (308.3), генерализованное тревожное расстройство (300.02), тревожное расстройство, обусловленное somатическим заболеванием (293.84), вызванное приемом веществ тревожное расстройство, вызванное разлукой тревожное расстройство (309.21), нарушения адаптации с тревогой (309.24) и тревожное расстройство неуточненное (300.00).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики связанных с приемом психоактивных веществ расстройств, включая вызванные приемом веществ расстройства, такие как зависимость от вещества, пристрастие к веществу и злоупотребление веществом; вызванные приемом веществ расстройства, такие как интоксикация веществом, синдром отмены вещества, вызванный приемом веществ делирий, вызванная приемом веществ персистирующая деменция, вызванное приемом веществ персистирующее амнестическое расстройство, вызванное приемом веществ психотическое расстройство, вызванное приемом веществ расстройство настроения, вызванное приемом веществ тревожное расстройство, вызванную приемом веществ сексуальную дисфункцию, вызванное приемом веществ расстройство сна и галлюциногенное персистирующее расстройство восприятия (вспышки прошлого); связанные с приемом алкоголя расстройства, такие как алкогольная зависимость (303.90), злоупотребление алкоголем (305.00), алкогольная интоксикация (303.00), алкогольная абstinенция (291.81), интоксикация алкоголем с делирием, алкогольная абstinенция с делирием, вызванная приемом алкоголя персистирующая деменция, вызванное приемом алкоголя персистирующее амнестическое расстройство, вызванное приемом алкоголя психотическое расстройство, вызванное приемом алкоголя расстройство настроения, вызванное приемом алкоголя тревожное расстройство, вызванная приемом алкоголя сексуальная дисфункция, вызванное приемом алкоголя расстройство сна и связанное с приемом алкоголя расстройство неуточненное (291.9); связанные с приемом амфетамина (или амфетаминподобных веществ) расстройства, такие как зависимость от амфетамина (304.40), злоупотребление амфетамином (305.70), интоксикация амфетамином (292.89), синдром отмены амфетамина (292.0), интоксикация амфетамином с делирием, вызванное приемом амфетамина психотическое расстройство, вызванное приемом амфетамина расстройство настроения, вызванное приемом амфетамина тревожное расстройство, вызванная приемом амфетамина сексуальная дисфункция, вызванное приемом амфетамина расстройство сна и связанное с амфетамином расстройство неуточненное (292.9); связанные с кофеином расстройства, такие как интоксикация кофеином (305.90), вызванное приемом кофеина тревожное расстройство, вызванное приемом кофеина расстройство сна и связанное с кофеином

расстройство неуточненное (292.9); связанные с приемом каннабиноидов расстройства, такие как зависимость от каннабиноидов (304.30), злоупотребление каннабиноидами (305.20), интоксикация каннабиноидов (292.89), интоксикация каннабиноидами с делирием, вызванное приемом каннабиноидов психотическое расстройство, вызванное приемом каннабиноидов тревожное расстройство и связанное с каннабиноидами расстройство неуточненное (292.9); связанные с кокаином расстройства, такие как зависимость от кокаина (304.20), злоупотребление кокаином (305.60), интоксикация кокаином (292.89), синдром отмены кокаина (292.0), интоксикация кокаином с делирием, вызванное приемом кокаина психотическое расстройство, вызванное приемом кокаина расстройство настроения, вызванное приемом кокаина тревожное расстройство, вызванная приемом кокаина сексуальная дисфункция, вызванное приемом кокаина расстройство сна и связанное с кокаином расстройство неуточненное (292.9); связанные с галлюциногенами расстройства, такие как зависимость от галлюциногенов (304.50), злоупотребление галлюциногенами (305.30), интоксикация галлюциногенами (292.89), галлюциногенное персистирующее расстройство восприятия (вспышки прошлого) (292.89), интоксикация галлюциногенами с делирием, вызванное приемом галлюциногенов психотическое расстройство, вызванное приемом галлюциногенов расстройство настроения, вызванное приемом галлюциногенов тревожное расстройство и связанное с галлюциногенами расстройство неуточненное (292.9); связанные с ингалянтами расстройства, такие как зависимость от ингалянтов (304.60), злоупотребление ингалянтами (305.90), интоксикация ингалянтами (292.89), интоксикация ингалянтами с делирием, вызванная вдыханием ингалянтов персистирующая деменция, вызванное вдыханием ингалянтов психотическое расстройство, вызванное вдыханием ингалянтов расстройство настроения, вызванное вдыханием ингалянтов тревожное расстройство и связанное с вдыханием ингалянтов расстройство неуточненное (292.9); связанные с никотином расстройства, такие как никотиновая зависимость (305.1), синдром отмены никотина (292.0) и связанное с никотином расстройство неуточненное (292.9); связанные с опиоидами расстройства, такие как опиоидная зависимость (304.00), злоупотребление опиоидами (305.50), интоксикация опиоидами (292.89), синдром отмены опиоидов (292.0), интоксикация опиоидами с делирием, вызванное приемом опиоидов психотическое расстройство, вызванное приемом опиоидов расстройство настроения, вызванная приемом опиоидов сексуальная дисфункция, вызванное приемом опиоидов расстройство сна и связанное с опиоидами расстройство неуточненное (292.9); связанные с фенциклидином (или фенциклидинподобными веществами) расстройства, такие как зависимость от фенциклидина (304.60), злоупотребление фенциклидином (305.90), интоксикация фенциклидином (292.89), интоксикация фенциклидином с делирием, вызванное приемом фенциклидина психотическое расстройство, вызванное приемом фенциклидина расстройство настроения, вызванное приемом фенциклидина тревожное расстройство и связанное с фенциклидином расстройство неуточненное (292.9); связанные с седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройства, такие как зависимость от седативных, снотворных или анксиолитических средств (304.10), злоупотребление седативными, снотворными или анксиолитическими средствами (305.40), интоксикация седативными, снотворными или анксиолитическими средствами (292.89), синдром отмены седативных, снотворных или анксиолитических средств (292.0), интоксикация седативными, снотворными или анксиолитическими средствами с делирием, синдром отмены седативных, снотворных или анксиолитических средств с делирием, вызванная приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств персистирующая деменция, вызванное приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств персистирующее амнестическое расстройство, вызванное приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств психотическое расстройство, вызванное приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств расстройство настроения, вызванное приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств тревожное расстройство, вызванная приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств сексуальная дисфункция, вызванное приемом седативных, снотворных или анксиолитических средств расстройство сна и связанное с седативными, снотворными или анксиолитическими средствами расстройство неуточненное (292.9); связанное с несколькими веществами расстройство, такое как зависимость от нескольких веществ (304.80); и связанные с приемом других (или неизвестных) веществ расстройства, таких как анаболические стероиды, летучие нитраты и закись азота.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для улучшения познавательной способности, включая лечение нарушения познавательной способности при других заболеваниях, таких как шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, другие психиатрические расстройства и психотические состояния, ассоциированные с нарушением познавательной способности, например болезнь Альцгеймера.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики расстройств сна, включая диссомнию, такие как первичная бессонница (307.42), первичная гиперсомния (307.44), нарколепсия (347), связанные с дыханием расстройства сна (780.59), связанное с нарушением циркадных ритмов расстройство (307.45) и диссомния неуточненная (307.47); первичные расстройства сна, такие как парасомни, такие как расстройство в виде кошмарных сновидений (307.47), расстройство в видеочных ужасов (307.46), снохождение (307.46) и парасомния неуточненная (307.47); расстройства сна, связанные с другим психическим заболеванием, такие как бес-

сонница, связанная с другим психическим заболеванием (307.42), и гиперсomnia, связанная с другим психическим заболеванием (307.44); расстройство сна, обусловленное соматическим заболеванием, в частности нарушения сна, ассоциированные с такими заболеваниями, как неврологические расстройства, невропатическая боль, синдром беспокойных ног, заболевания сердца и легких; и вызванное приемом веществ расстройство сна, включая подтипы, такие как типа бессонницы, типа гиперсomnia, типа парасomnia и смешанного типа; апноэ во сне и расстройство суточных биоритмов из-за смены часовых поясов.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики расстройств приема пищи, таких как нервная анорексия (307.1), включая подтипы, такие как ограничительный тип и тип с приступами переедания и искусственным опрощением кишечника; нервная булимия (307.51), включая подтипы, такие как тип с искусственным выведением пищи и тип без искусственного выведения пищи; ожирение; компульсивное расстройство приема пищи; приступы переедания; и расстройство приема пищи неуточненное (307.50).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики расстройств аутического спектра, включая аутизм (299.00), синдром Аспергера (299.80), синдром Рettta (299.80), дезинтегративное расстройство детского возраста (299.10) и общее расстройство развития неуточненное (299.80, в том числе атипичный аутизм).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики синдрома дефицита внимания и гиперактивности, включая подтипы, такие как синдром дефицита внимания и гиперактивности по комбинированному типу (314.01), синдром дефицита внимания и гиперактивности с преобладанием дефицита внимания (314.00), синдром дефицита внимания и гиперактивности по гиперактивно-импульсивному типу (314.01) и синдром дефицита внимания и гиперактивности неуточненный (314.9); гиперкинетического расстройства; расстройств социального поведения, таких как расстройство поведения, включая подтипы, такие как начинающийся в детском возрасте тип (321.81), начинающийся в подростковом возрасте тип (312.82) и без уточнения момента появления (312.89), вызывающее оппозиционное расстройство (313.81) и расстройство социального поведения неуточненное; и тики, такие как синдром де ла Туретта (307.23).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики расстройств личности, включая подтипы, такие как параноидное расстройство личности (301.0), шизоидное расстройство личности (301.20), шизотипическое расстройство личности (301.22), антисоциальное расстройство личности (301.7), пограничное расстройство личности (301.83), истерическое расстройство личности (301.50), нарциссическое расстройство личности (301.81), уклоняющееся расстройство личности (301.82), расстройство типа зависимой личности (301.6), обсессивно-компульсивное расстройство личности (301.4) и расстройство личности неуточненное (301.9).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики сексуальных дисфункций, включая расстройства сексуального влечения, такие как гипоактивное расстройство сексуального влечения (302.71) и аверсивное сексуальное расстройство (302.79); расстройства полового возбуждения, такие как расстройства полового возбуждения у женщин (302.72) и расстройство эрекции у мужчин (302.72); оргазмические расстройства, такие как женское оргазмическое расстройство (302.73), мужское оргазмическое расстройство (302.74) и преждевременная эякуляция (302.75); расстройство в виде боли при половом контакте, такое как диспареуния (302.76) и вагинизм (306.51); сексуальная дисфункция неуточненная (302.70); половые извращения, такие как эксгибиционизм (302.4), фетишизм (302.81), фроттеризм (302.89), педофилия (302.2), сексуальный мазохизм (302.83), сексуальный садизм (302.84), трансвестический фетишизм (302.3), вуайеризм (302.82) и половое извращение неуточненное (302.9); расстройства половой идентификации, такие как расстройство половой идентификации в детском возрасте (302.6) и расстройство половой идентификации в юношеском возрасте или у взрослых (302.85); и сексуальное расстройство неуточненное (302.9).

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики расстройства привычек и влечений, включая: интермиттирующие эксплозивное расстройство (312.34), клептоманию (312.32), патологическое вление к азартным играм (312.31), пироманию (312.33), трихотилломанию (312.39), расстройство привычек и влечений неуточненное (312.3), компульсивное переедание, непреодолимое вление к покупкам, сексуальное поведение навязчивого характера и патологическое накопительство.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики нарушений слуха, включая невропатию слухового нерва, расстройство слуховой обработки информации, потерю слуха, которая включает внезапную потерю слуха, вызванную шумом потерю слуха, вызванную приемом веществ потерю слуха и потерю слуха у взрослых старше 60 лет (старческая тугоухость), и шум в ушах.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики болезни Меньера, нарушений равновесия и заболеваний внутреннего уха.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики гиперакузии и нарушений восприятий громкости, включая синдром ломкой

Х-хромосомы и аутизм.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут найти применение для лечения или профилактики эпилепсии (включая, без ограничения, локализационно-обусловленные формы эпилепсии, генерализованные формы эпилепсии, эпилепсии как с генерализованными припадками, так и с локальными припадками, и подобные им), припадков, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто, припадков как осложнений заболевания или состояния (таких как припадки, ассоциированные с энцефалопатией, фенилкетонурой, ювенильной формой болезни Гоше, прогрессирующей миоклонической эпилепсией Лундборга, инсультом, травмой головы, стрессом, гормональными изменениями, использованием лекарств или синдромом отмены, употреблением алкоголя или синдромом его отмены, лишением сна, лихорадкой, инфекцией и тому подобное), эссенциального тремора, синдрома беспокойных ног, парциальных и генерализованных припадков (включая тонические, клонические, тонические-клонические, атонические, миоклонические, малые эпилептические припадки), вторичных генерализованных припадков, височной эпилепсии, малых эпилептических форм эпилепсии (включая детскую, ювенильную, миоклоническую, фотоиндуцированную и индуцированную зрительными картинами), тяжелых эпилептических энцефалопатии (включая связанные с гипоксией и синдромом Расмуссена), фебрильных судорог, эпилепсии парциальной непрерывной, прогрессирующих миоклонических эпилепсии (включая болезнь Унферрихта-Лундборга и болезнь Лафора), посттравматических припадков/эпилепсии, включая связанные с повреждением головы, простых рефлекторных эпилепсии (включая фотосенситивную, соматосенсорную и проприоцептивную, аудиогенную и вестибулярную), метаболических расстройств, часто ассоциированных с эпилепсией, таких как пиридоксин-зависимая эпилепсия, синдром курчавых волос при болезни Менкеса, болезнь Краббе, эпилепсии вследствие злоупотребления алкоголем и наркотиками (например, кокаином), кортикальных мальформаций, ассоциированных с эпилепсией (например, синдром "двойной коры" или субкортикальной линейной гетеротопии), хромосомных аномалий, ассоциированных с припадками или эпилепсией, например частичная моносомия (15Q)/синдром Ангельмана), и т.п.

В одном воплощении изобретения предложено соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль для лечения или профилактики депрессии и расстройств настроения, нарушений слуха, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии.

Термин "лечение" или "лечить", как он использован здесь, включает контроль, облегчение, ослабление или модуляцию болезненного состояния или его симптомов.

Термин "профилактика" использован здесь для обозначения предупреждения симптомов заболевания или расстройства у субъекта или предупреждения возвращения симптомов заболевания или расстройства у пораженного субъекта и не ограничен полным предупреждением поражения.

Также раскрыт способ лечения или предупреждения заболевания или расстройства, при которых требуется модулятор Kv3, например тех заболеваний и расстройств, которые упомянуты выше, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества соединения формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли.

Также раскрыто соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или профилактике заболевания или расстройства, при которых требуется модулятор Kv3, например тех заболеваний и расстройств, которые упомянуты выше.

В изобретении также предложено применение соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при которых требуется модулятор Kv3, например тех заболеваний и расстройств, которые упомянуты выше.

Также раскрыт способ лечения депрессии и расстройств настроения, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии, например тех показаний, которые упомянуты выше, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества модулятора Kv3 или его фармацевтически приемлемой соли.

Для применения в терапии соединения по изобретению обычно вводят в виде фармацевтической композиции. В изобретении также предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли могут быть введены любым традиционным способом, таким как пероральное, парентеральное, трансбуккальное, сублингвальное, интраназальное, ректальное или трансдермальное введение, и фармацевтические композиции адаптированы соответственно.

Соединения формулы (Ia) или их фармацевтически приемлемые соли, которые являются активными при пероральном введении, могут быть изготовлены в виде жидкостей или твердых форм, например, сиропов, супензий, эмульсий, таблеток, капсул или лепешек.

Жидкая композиция, как правило, состоит из супензии или раствора активного ингредиента в поддающемся (их) жидкому(их) носителю(я), например водном растворителе, таком как вода, этанол или глицерин, или неводном растворителе, таком как полиэтиленгликоль или масло. Композиция также может содержать супенсирующий агент, консервант, корригент и/или краситель.

Композиция в форме таблетки может быть изготовлена с использованием любого(ых) подходящего(их) фармацевтического(их) носителя(ей), обычно используемых для изготовления твердых препаратов, например, стеарата магния, крахмала, лактозы, сахарозы и целлюлозы.

Композиция в форме капсулы может быть изготовлена с использованием традиционных методик инкапсулирования, например, пилюли, содержащие активный ингредиент, могут быть получены с использованием стандартных носителей и затем заполнены в твердую желатиновую капсулу; альтернативно, дисперсия или суспензия может быть получена с использованием любого(ых) подходящего(их) фармацевтического(их) носителя(ей), например водные полимеры, целлюлозы, силикаты или масла, и этой дисперсией или суспензией затем наполняют мягкую желатиновую капсулу.

Типичные парентеральные композиции состоят из раствора или суспензии активного ингредиента в стерильном водном носителе или парентерально приемлемом масле, например, полиэтиленгликоле, поливинилпирролидоне, лецитине, арахисовом масле или кунжутном масле. Альтернативно, раствор может быть лиофилизирован и затем восстановлен подходящим растворителем непосредственно перед введением.

Композиции для интраназального введения могут удобным образом быть изготовлены в виде аэрозолей, капель, гелей и порошков. Аэрозольные препараты обычно содержат раствор или тонкую суспензию активного ингредиента в фармацевтически приемлемом водном или неводном растворителе и обычно представлены в однодозовых или многодозовых количествах в стерильной форме в герметизированном контейнере, который может принимать форму картриджа или дозаполнен для применения с распыляющим устройством. Альтернативно, герметизированный контейнер может представлять собой одноразовое распределяющее устройство, такое как однодозовый назальный ингалятор или аэрозольный диспенсер, снабженный отмеривающим клапаном. Когда дозированная форма представляет аэрозольный диспенсер, он содержит пропеллент, который может представлять собой сжатый газ, например воздух, или органический пропеллент, такой как фторхлоруглеводород или гидрофторуглерод. Аэрозольные лекарственные формы также могут принимать форму помповых распылителей.

Композиции, подходящие для трансбукирального или сублингвального введения, включают таблетки, лепешки и пастилки, в которых активный ингредиент изготовлен вместе с носителем, таким как сахар и аравийская камедь, трагакант или желатин и глицерин.

Композиции для ректального введения обычно представлены в форме суппозиториев, содержащих традиционную основу суппозиториев, такую как масло какао.

Композиции, подходящие для трансдермального введения, включают мази, гели и поастыри.

В одном воплощении композиция находится в стандартной лекарственной форме, такой как таблетка, капсула или ампула.

Композиция может содержать от 0,1 до 100% мас./мас., например от 10 до 60% мас./мас., активного вещества, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0 до 99% мас./мас., например от 40 до 90% мас./мас., носителя, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 0,05 до 1000 мг, например от 1,0 до 500 мг, активного вещества, в зависимости от способа введения. Композиция может содержать от 50 до 1000 мг, например от 100 до 400 мг носителя, в зависимости от способа введения. Доза соединения, используемого в лечении вышеупомянутых расстройств, будет варьировать, как правило, в зависимости от тяжести расстройства, массы тела пациента и других подобных факторов. Однако, в качестве общего руководства, подходящие стандартные дозы могут составлять от 0,05 до 1000 мг, более подходящим образом от 1,0 до 500 мг, и такие стандартные дозы могут быть введены более одного раза в сутки, например дважды или трижды в сутки. Такая терапия может продолжаться несколько недель или месяцев.

Также раскрыта комбинация, содержащая соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемое производное вместе с дополнительным терапевтическим агентом или агентами.

Также раскрыто применение соединения формулы (Ia) в комбинации с дополнительным терапевтическим агентом или агентами.

Когда соединения используют в комбинации с другими терапевтическими агентами, соединения могут быть введены либо раздельно, либо одновременно любым стандартным путем.

Упомянутые выше комбинации могут быть традиционным образом представлены для применения в форме фармацевтической композиции, и таким образом, фармацевтические композиции, содержащие комбинацию, как она определена выше, вместе с фармацевтически приемлемым носителем или экскрапиентом, образуют дополнительный аспект изобретения. Индивидуальные компоненты таких комбинаций могут быть введены либо раздельно, либо одновременно в раздельных или объединенных фармацевтических композициях. Индивидуальные компоненты комбинаций также могут быть введены раздельно тем же самым или другим путем.

Когда соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемое производное используют в комбинации со вторым терапевтическим агентом, активным против того же самого болезненного состояния, доза каждого соединения может отличаться от той дозы, в которой это соединение используют в отдельности. Соответствующие дозы легко могут быть определены специалистами в данной области техники.

Фармацевтическая композиция по изобретению, которая может быть получена путем смешивания подходящим образом при температуре окружающей среды и атмосферном давлении, обычно адаптирована для перорального, парентерального или ректального введения и, как таковая, может быть представлена в форме таблеток, капсул, пероральных жидких препаратов, порошков, гранул, лепешек, растворимых порошков, инъецируемых или инфузируемых растворов или суспензий или суппозиториев. Перорально вводимые композиции обычно являются предпочтительными.

Также раскрыты модуляторы Kv3 или их фармацевтически приемлемые соли для применения в лечении или профилактике депрессии и расстройств настроения, нарушений слуха, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии.

В частности, модуляторы Kv3 или их фармацевтически приемлемые соли могут быть особенно полезны в лечении или профилактике депрессии и расстройств настроения, включая эпизод глубокой депрессии, маниакальный эпизод, смешанный эпизод и гипоманиакальный эпизод; депрессивных расстройств, включая большое депрессивное расстройство, дистимическое расстройство (300.4), депрессивное расстройство неуточненное (311); биполярных расстройств, включая биполярное расстройство I типа, биполярное расстройство II типа (рекуррентные эпизоды глубокой депрессии с гипоманиакальными эпизодами) (296.89), циклотимическое расстройство (301.13) и биполярное расстройство неуточненное (296.80); других расстройств настроения, включая расстройство настроения, обусловленное соматическим заболеванием (293.83), которое включает подтипы с депрессивными симптомами, с эпизодами подобно глубокой депрессии, с маниакальными симптомами и со смешанными симптомами), вызванное приемом веществ расстройство настроения (включая подтипы с депрессивными симптомами, с маниакальными симптомами и со смешанными симптомами) и расстройство настроения неуточненное (296.90); сезонного аффективного расстройства.

Также раскрыт способ лечения депрессии и расстройств настроения, нарушений слуха, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии, включая, например, те расстройства, которые упомянуты выше, включающий введение субъекту, нуждающемуся в этом, эффективного количества модулятора Kv3 или его фармацевтически приемлемой соли.

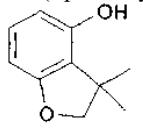
Также раскрыт модулятор Kv3 или его фармацевтически приемлемая соль для применения в лечении или профилактике депрессии и расстройств настроения, нарушений слуха, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии, включая, например, те расстройства, которые упомянуты выше.

В изобретении также раскрыто применение модулятора Kv3 или его фармацевтически приемлемой соли в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики депрессии и расстройств настроения, нарушений слуха, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии, включая, например, те расстройства, которые упомянуты выше.

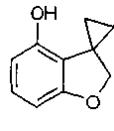
Для применения в терапии модуляторы Kv3 обычно вводят в виде фармацевтической композиции, например композиции, содержащей модулятор Kv3 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель. Примеры таких композиций и способы их введения, где композиции содержат соединение формулы (Ia) или его фармацевтически приемлемую соль, описаны выше. Такие композиции и способы введения также могут быть использованы в отношении других модуляторов Kv3 или их фармацевтически приемлемых солей в лечении депрессии и расстройств настроения, нарушений слуха, шизофрении, связанных со злоупотреблением веществ расстройств, расстройств сна или эпилепсии, включая, например, те расстройства, которые упомянуты выше.

Кроме того, изобретение относится к способу получения соединений формулы (Ia), к новым промежуточным соединениям, используемым в получении соединений формулы (Ia), и к получению таких промежуточных соединений.

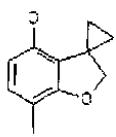
Конкретные промежуточные соединения, представляющие интерес, включают
3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ол (промежуточное соединение 50)



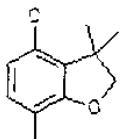
спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ол (промежуточное соединение 85)



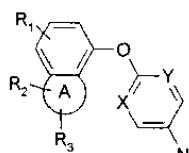
7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ол (промежуточное соединение 156)



3,3,7- trimethyl-2,3-dihidro-1-benzoфuran-4-ол (промежуточное соединение 184)

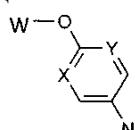


Другие промежуточные соединения, представляющие интерес, представляют собой анилиды формулы (IV)



(IV)

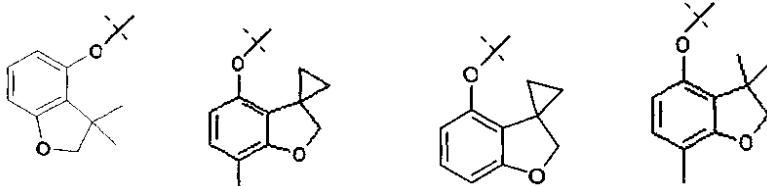
Особенный интерес представляют анилиды



где X представляет собой С или N;

Y представляет собой С или N;

группа W выбрана из



Все цитированные в данном описании публикации, включая патенты и патентные заявки, без ограничения, включены путем ссылки, как если бы каждая индивидуальная публикация была конкретно и отдельно указана ссылкой, как полностью изложенная здесь.

Краткое описание графических материалов

Настоящее изобретение проиллюстрировано только в качестве примера со ссылкой на следующие графические материалы, на которых:

на фиг. 1а показаны токи hKv3.2, регистрируемые при использовании анализа, описанного в Биологическом примере 1. Показанные данные представляют собой индивидуальные токи в течение периода деполяризации потенциала до -15 мВ, регистрируемые от 4 различных клеток при двух концентрациях соединения из референсного примера RE1. Данные описаны с помощью единой экспоненциальной кривой (сплошные линии) при использовании метода подбора эмпирической кривой в программе Prism, версия 5 (Graphpad Software Inc);

на фиг. 1б показаны токи hKv3.2, регистрируемые при использовании анализа, описанного в Биологическом примере 1. Показанные данные представляют собой индивидуальные токи в течение периода деполяризации потенциала до -15 мВ, регистрируемые от 2 различных клеток при двух концентрациях соединения из референсного примера RE1. Данные описаны с помощью единой экспоненциальной кривой (сплошные линии) при использовании метода подбора эмпирической кривой в программе Prism, версия 5 (Graphpad Software Inc);

на фиг. 2 показаны регистрационные записи, полученные от идентифицированных "быстро возбуждающих" интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши;

на фиг. 3 показаны частоты потенциалов действия, регистрируемых от парвальбумин-позитивных интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши, вызванных с помощью ступеней деполяризующего тока;

на фиг. 4 показана полуширина вызванных потенциалов действия от парвальбумин-позитивных интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши;

на фиг. 5 показаны активируемые высоким напряжением калиевые токи, регистрируемые от визу-

ально идентифицированных нейронов MNTB (медиального ядра трапециевидного тела) у мыши, *in vitro*; на фиг. 6а показана экспрессия Kv3.1 мРНК в супрахиазматическом ядре мыши, умешленной в различные циркадные моменты времени на протяжении 24-часового цикла свет-темнота; на фиг. 6б показана экспрессия Kv3.2 мРНК в супрахиазматическом ядре.

Экспериментальная часть

Изобретение проиллюстрировано описанными ниже соединениями. В следующих Примерах описан лабораторный синтез конкретных соединений по изобретению, которые не предназначены ограничить объем изобретения каким-либо образом в отношении соединений или способов. Следует понимать, что хотя используют конкретные реагенты, растворители, температуры и периоды времени, имеется много возможных эквивалентных альтернатив, которые могут быть использованы для получения аналогичных результатов. Подразумевается, что данное изобретение включает такие эквиваленты.

Аналитическое оборудование

Исходные материалы, реагенты и растворители получали от коммерческих поставщиков и использовали без дополнительной очистки, если не указано иное. Если не указано иное, все соединения с хиральными центрами являются рацемическими. Когда реакции описаны как осуществляемые способом, аналогичным ранее описанному, с более подробно описанными реакциями, используемые общие реакционные условия являются по существу такими же. Используемые условия обработки являются стандартными для уровня техники, но могли быть адаптированы от одной реакции к другой. Исходный материал не обязательно мог быть получен из партии, на которую ссылаются. Синтезированные соединения могут иметь разные степени чистоты в интервале, например, от 85 до 98%. Расчеты количества молей и выход в некоторых случаях приведены к этим значениям.

Спектры ядерного магнитного резонанса (ЯМР) записывали либо на оборудовании Varian при 300, 400, 500 или 600 МГц, либо на оборудовании Bruker при 400 МГц. Химические сдвиги записаны в миллионных долях (м.д.) (δ) с использованием линии остаточного растворителя как внутреннего стандарта. Картинны расщепления выражены в виде s (синглет), br.s (широкий синглет), d (дублет), t (триплет), q (квартет), dd (дублет дублетов), dt (дублет триплетов) и m (мультиплет). Спектры ЯМР регистрировали при температурах, изменяющихся в пределах от 25 до 30°C.

ВЭЖХ-анализы, указанные как ВЭЖХ (подход): t_{r} (время удерживания)=x мин, осуществляли на оборудовании Agilent 1100 series с использованием колонки Luna 3u C18(2) 100A ($50 \times 2,0$ мм, размер частиц 3 мкм) [Подвижная фаза, растворитель А: (вода + 0,05% TFA), растворитель В: (акетонитрил + 0,05% TFA), Градиент: от 100% (А) до 95% (В) за 8 мин. Температура колонки равна 40°C. Скорость потока равна 1 мл/мин. Длина волны УФ-детектирования равна 220 нм]. Использование этой методологии обозначено как "ВЭЖХ" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Масс-спектры при прямом вводе пробы (MC) записывали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD, работающем в режиме положительной или отрицательной ионизации электрораспылением (ЭР (+) и ЭР (-)): [ЭР (+): интервал масс: 100-1000 а.е.м. Пропускаемый растворитель: вода плюс 0,1% $\text{HCO}_2\text{H}/\text{CH}_3\text{CN}$ 50/50. ЭР (-): интервал масс: 100-1000 а.е.м. Пропускаемый растворитель: вода плюс 0,05% $\text{NH}_4\text{OH}/\text{CH}_3\text{CN}$ 50/50]. Использование этой методологии обозначено как "MC 1 (ИЭР)" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Альтернативно, масс-спектры (MC) записывали на масс-спектрометре, работающем в ЭР (+) и ЭР (-) режиме ионизации, соединенном с ВЭЖХ-оборудованием Agilent 1100 Series [ЖХ/МС-ИЭР(+)] анализ осуществляли на Supelcosil ABZ+Plus ($33 \times 4,6$ мм, 3 мкм) (подвижная фаза: от 10% [$\text{CH}_3\text{CN}+0,05\%\text{TFA}$] до 90% [$\text{CH}_3\text{CN}+0,05\%\text{TFA}$] и 10% [вода] за 2,2 мин, при этих условиях за 2,8 мин. Т равна 45°C, скорость потока равна 0,9 мл/мин)]. Использование этой методологии обозначено как "MC 2 (ИЭР)" при аналитической характеристике желаемых соединений.

ВЭЖХ-масс-спектры (ВЭЖХ-МС) снимали на масс-спектрометре Agilent 1100 Series LC/MSD, соединенном с ВЭЖХ-оборудованием Agilent 1100 Series, работающем в режиме положительной или отрицательной ионизации электрораспылением и в условиях как кислотного, так и основного градиента. Кислотный градиент: ЖХ/МС-ЭР (+ или -) анализы осуществляли на колонке Supelcosil ABZ + Plus ($33 \times 4,6$ мм, 3 мкм). Подвижная фаза: А: (вода + 0,1% HCO_2H)/В: CH_3CN . Градиент (стандартный метод): $t=0$ мин 0% (В), от 0% (В) до 95% (В) за 5 мин, продолжая в течение 1,5 мин, от 95% (В) до 0% (В) за 0,1 мин, время окончания 8,5 мин. Т колонки равна комнатной температуре (к.т.). Скорость потока равна 1 мл/мин. Использование этой методологии обозначено как "ЖХ-МС А" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Основный градиент: ЖХ/МС-ЭР (+ или -) анализы осуществляли на колонке XTerra MC C18 ($30 \times 4,6$ мм, 2,5 мкм). Подвижная фаза: А: (5 мМ водн. NH_4HCO_3 + аммиак (рН 10))/В: CH_3CN . Градиент: $t = 0$ мин 0% (В), от 0% (В) до 50% (В) за 0,4 мин, от 50% (В) до 95% (В) за 3,6 мин, продолжая в течение 1 мин, от 95% (В) до 0% (В) за 0,1 мин, время окончания 5,8 мин. Т колонки равна к.т. Скорость потока равна 1,5 мл/мин]. Интервал масс ЭР (+ или -): 100-1000 а.е.м. Интервал УФ-детектирования: 220-350 нм. Использование этой методологии обозначено как "ЖХ-МС-В" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Контроль качества: ЖХ/МС-ЭР+ в кислых условиях осуществляли на колонке Zorbax SB C18 (1,8 мкм, 3×50 мм). Подвижная фаза: А: (H₂O + 0,05% TFA по объему)/В: (CH₃CN + 0,05% TFA по объему). Градиент: t = 0 мин 0% (В), от 0 до 95% (В) за 2,5 мин, 95% (В) за 0,2 мин, от 95 до 100% (В) за 0,2 мин, 100% (В) за 0,4 мин, от 100% до 0% (В) за 0,1 мин. Время окончания 4 мин. Т колонки равна 60°C. Скорость потока: 1,5 мл/мин. Интервал масс ЭР+: (100-1000 а.е.м., F=60). Длины волн УФ-детектирования: DAD 1A = 220,8, DAD 1B = 254,8. Использование этой методологии обозначено как "ЖХ/МС: QC-3-MIN" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Ультраэффективная жидкостная хроматография с кислотным градиентом.

Суммарный ионный ток (TIC) и DAD (диодно-матричный детектор)-УФ хроматографические следы вместе с МС- и УФ-спектрами, соответствующими пикам, получали на УЭЖХ/МС системе Acquity™, оснащенной PDA (фотодиодным матричным) детектором 2996 и соединенной с масс-спектрометром Waters Micromass ZQ™, работающим в режиме положительной или отрицательной ионизации электрораспылением [ЖХ/МС-ЭР (+ или -): анализы проводили с использованием колонки C18 Acquity™ UPLC BEH (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм). Общая методика: Подвижная фаза: А: (вода + 0,1% HCO₂H)/В: (CH₃CN + 0,06% HCO₂H). Градиент: t = 0 мин 3% (В), t = 0,05 мин 6% (В), t = 0,57 мин 70% (В), t = 1,06 мин 99% (В), продолжая в течение 0,389 мин, t = 1,45 мин 3% (В), время окончания 1,5 мин. Т колонки равна 40°C. Скорость потока равна 1,0 мл/мин. Интервал масс: ЭР(+): 100-1000 а.е.м. ЭР(-): 100-800 а.е.м. Интервал УФ-детектирования: 210-350 нм. Использование этой методологии обозначено как "УЭЖХ" при аналитической характеристике желаемых соединений. Первая специализированная методика: Подвижная фаза: А: (вода + 0,1% HCO₂H)/В: (CH₃CN + 0,1% HCO₂H). Градиент: t = 0 мин 3% (В), t = 1,06 мин 99% (В), t = 1,45 мин 99% (В), t = 1,46 мин 3% (В), время окончания 1,5 мин. Т колонки равна 40°C. Скорость потока равна 1,0 мл/мин. Интервал масс: ЭР(+): 100-1000 а.е.м. ЭР(-): 100-800 а.е.м. Интервал УФ-детектирования: 210-350 нм. Использование этой методологии обозначено как "УЭЖХ-s" при аналитической характеристике желаемых соединений. Вторая специализированная методика: Подвижная фаза: А: (вода + 0,1% HCO₂H)/В: (CH₃CN + 0,1% HCO₂H). Градиент: t = 0 мин 3% (В), t = 1,5 мин 100% (В), t = 1,9 мин 100% (В), t = 2 мин 3% (В), время окончания 2 мин. Т колонки равна 40°C. Скорость потока равна 1,0 мл/мин. Интервал масс: ЭР(+): 100-1000 а.е.м. ЭР(-): 100-800 а.е.м. Интервал УФ-детектирования: 210-350 нм. Использование этой методологии обозначено как "УЭЖХ-ipqc" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Ультраэффективная жидкостная хроматография с основным градиентом.

Суммарный ионный ток (TIC) и DAD УФ хроматографические следы вместе с МС- и УФ-спектрами, соответствующими пикам, получали на УЭЖХ/МС системе Acquity™, оснащенной PDA детектором и соединенной с масс-спектрометром Waters SQD, работающим в режиме положительной или отрицательной ионизации электрораспылением (ЖХ/МС-ЭР+/-): анализы проводили с использованием колонки C18 Acquity™ UPLC BEH (50×2,1 мм, размер частиц 1,7 мкм). Подвижная фаза: А: (10 mM водный раствор NH₄HCO₃ (значение pH доведено до 10 аммиаком))/В: CH₃CN. Градиент: t = 0 мин 3% (В), t = 1,06 мин 99% (В), продолжая в течение 0,39 мин, t = 1,46 мин 3% (В), время окончания 1,5 мин. Т колонки равна 40°C. Скорость потока равна 1,0 мл/мин. Интервал масс: ЭР(+): 100-1000 а.е.м. ЭР(-): 100-1000 а.е.м. Интервал УФ-детектирования: 220-350 нм. Использование этой методологии обозначено как "УЭЖХ-B" при аналитической характеристике желаемых соединений.

Для реакций, включающих микроволновое излучение, использовали оптимизатор Personal Chemistry Emrys™ или инициатор Biotage.

В ряде получений очистку осуществляли с использованием неавтоматизированной флюш-хроматографии (Флюш+) Biotage, автоматизированной флюш-хроматографии (Horizon, SP1 и SP4) Biotage, автоматизированной флюш-хроматографии Companion CombiFlash (ISCO), систем Flesh-Master Personal или Vac Master.

Флюш-хроматографию осуществляли на силикагеле 230-400 меш (поставляемом Merck AG Darmstadt, Germany) или на силикагеле 300-400 меш (поставляемом Sinopharm Chemical Reagent Co., Ltd.), предварительно упакованных картриджах Varian Mega Be-Si, предварительно упакованных картриджах диоксида кремния Biotage (например, картридж Biotage SNAP), предварительно упакованных флюш-картриджах KP-NH, предварительно упакованных картриджах ISOLUTE NH₂ или картриджах диоксида кремния ISCO RediSep.

Картриджи SPE-SCX представляют собой ионообменные колонки для твердофазной экстракции, поставляемые Varian. Элюент, используемый с картриджами SPE-SCX, представляет собой DCM и MeOH или только MeOH с последующим раствором аммиака в MeOH. Собранные фракции представляют собой те, которые элюировали раствором аммиака в MeOH, если не указано иное.

Картриджи SPE-Si представляют собой колонки для твердофазной экстракции на основе диоксида кремния, предоставляемые компанией Varian.

В ряде получений очистку осуществляли на системе масс-направленной автопрепартивной очистки (MDAP) Fractionlynx™, оборудованной детектором Waters 2996 PDA и соединенной с масс-спектрометром ZQ™ (Waters), работающим в режиме положительной и отрицательной ионизации элек-

тровераспылением ЭР+, ЭР- (интервал масс 100-1000 или 100-900).

Использовали следующий ряд градиентов для полупрепартивной хроматографии:

Способ А. Основные условия хроматографии.

Колонка: XTerra Prep MC C18 OBD (150 мм×30 мм, размер частиц 10 мкм) при комнатной температуре.

Подвижная фаза: А: (вода + 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония (значение pH доведено до 10 аммиаком)), В: ацетонитрил.

Скорость потока: 40 мл/мин.

Градиент: 10% (В) за 0,5 мин, от 10% (В) до 95% (В) за 12,5 мин, от 95% (В) до 100% (В) за 3 мин.

Способ В. Основные условия хроматографии.

Колонка: XTerra Prep MC C18 OBD (150 мм×30 мм, размер частиц 10 мкм) при комнатной температуре.

Подвижная фаза: А: вода + 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония (значение pH доведено до 10 аммиаком), В: ацетонитрил.

Скорость потока: 40 мл/мин.

Градиент: от 20% до 25% (В) за 1 мин, от 25% (В) до 65% (В) за 12 мин, от 65% (В) до 100% (В) за 0,5 мин.

Способ С. Основные условия хроматографии.

Колонка: Waters Xbridge C18 OBD (50 мм×19 мм, размер частиц 5 мкм) при комнатной температуре.

Подвижная фаза: А: вода + 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония (значение pH доведено до 10 аммиаком), В: ацетонитрил.

Скорость потока: 17 мл/мин.

Градиент: от 20% (В) до 25% (В) за 1 мин, от 25% (В) до 55% (В) за 9 мин, от 55% (В) до 100% (В) за 2 мин, возвращение к 20% (В) за 0,1 мин.

Способ Д. Кислые условия хроматографии.

Колонка: Waters Xbridge C18 OBD (50 мм×19 мм, размер частиц 5 мкм) при комнатной температуре.

Подвижная фаза: А: (вода + 0,1% муравьиная кислота в воде); В: ацетонитрил.

Скорость потока: 17 мл/мин.

Градиент: от 20% (В) до 25% (В) за 1 мин, от 25% (В) до 55% (В) за 9 мин, от 55% (В) до 100% (В) за 2 мин, возвращение к 20% (В) через 0,1 мин.

Способ Е. Основные условия хроматографии.

Колонка: Waters Xbridge C18 OBD (50 мм×19 мм, размер частиц 5 мкм) при комнатной температуре.

Подвижная фаза: А: (вода + 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония (значение pH доведено до 10 аммиаком)), В: ацетонитрил.

Скорость потока: 17 мл/мин.

Градиент: от 10% (В) до 15% (В) за 1 мин, от 15% (В) до 70% (В) за 7 мин, от 70% (В) до 100% (В) за 1 мин, 100% (В) за 2 мин, возвращение к 10% (В) через 0,1 мин.

Способ F. Основные условия хроматографии.

Колонка: Phenomenex Gemini AXIA C18 (50×21,2 мм, размер частиц 5 мкм).

Подвижная фаза: А: вода + 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония (значение pH доведено до 10 аммиаком), В: ацетонитрил.

Скорость потока: 17 мл/мин.

Градиент: от 10% (В) до 15% (В) за 1 мин, от 15% (В) до 65% (В) за 8 мин, от 65% (В) до 100% (В) за 1 мин, возвращение к 10% (В) через 1 мин.

Способ G. Основные условия хроматографии.

Колонка: Phenomenex Gemini AXIA C18 (50×21,2 мм, размер частиц 5 мкм).

Подвижная фаза: А: вода + 10 мМ водный раствор бикарбоната аммония (значение pH доведено до 10 аммиаком), В: ацетонитрил.

Скорость потока: 17 мл/мин.

Градиент: от 10% (В) до 15% (В) за 1 мин, от 15% (В) до 70% (В) за 7 мин, от 70% (В) до 100% (В) за 1 мин, 100% (В) в течение 2 мин, возвращение к 10% (В) через 0,1 мин.

Сокращения:

CDCl₃ - дейтерированный хлороформ;

cHex - циклогексан;

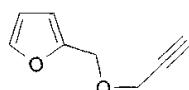
CV - объем колонки;

DCM - дихлорметан;

DIPEA - N,N-диизопропилэтиламин;

DMAP - 4-диметиламинопиридин;

DMF - N,N-диметилформамид;
 DMSO - диметилсульфоксид;
 DMSO-d₆ - дейтерированный диметилсульфоксид;
 EDC.HCl - гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида;
 Et₂O - диэтиловый эфир;
 EtOAc - этилацетат;
 h - часы;
 H₂ - газообразный водород;
 HATU - гексафторфосфат (O-7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония;
 HBTU - гексафторфосфат O-бензотриазол-1-ил-тетраметилурония;
 HCO₂H - муравьиная кислота;
 HCl - хлористый водород;
 HNO₃ - азотная кислота;
 HOBr.H₂O - 1-гидроксибензилтриазолгидрат;
 H₂SO₄ - серная кислота;
 K₂CO₃ - карбонат калия;
 KHMS -гексаметилдисилазид калия;
 KOH - гидроксид калия;
 MeCN/CH₃CN - ацетонитрил;
 MeOH - метанол;
 MeOD - дейтерированный метанол;
 MDAP - масс-направленная автопрепартивная очистка;
 MOM - метоксиметил;
 N₂ - газообразный азот;
 NaBH(OAc)₃ - триацетоксиборогидрид натрия;
 NaHCO₃ - гидрокарбонат натрия;
 NaNO₂ - нитрит натрия;
 Na₂CO₃ - карбонат натрия;
 NaOH - гидроксид натрия;
 NH₄OH - гидроксид аммония;
 NH₄HCO₃H - бикарбонат аммония;
 ЯМР - ядерный магнитный резонанс;
 Pd/C - палладий на углероде;
 PE - петролейный эфир;
 к.т. - комнатная температура;
 SCRC - химический реагент Sinopharm Co., Ltd;
 T3P - пропилфосфоновый ангидрид;
 tBuOK - трет-бутилат калия;
 TBTU - тетрафторборат о-бензотриазол-1-ил-N,N,N',N'-тетраметилурония;
 TEA - триэтиламин;
 TFA - трифтормуксусная кислота;
 THF - тетрагидрофуран;
 TsOH·H₂O -гидрат 4-метилбензолсульфоновой кислоты, гидрат пара-толуолсульфоновой кислоты.
 Промежуточное соединение 1.
 2-[(2-Пропин-1-илокси)метил]фуран



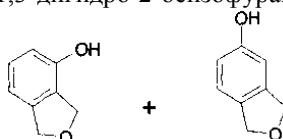
К суспензии гидрида натрия (1,570 г, 39,2 ммоль) в DMF (46 мл), перемешиваемой под аргоном при 0°C, добавляли по каплям раствор 2-фуранилметанола (3,5 г, 35,7 ммоль) в DMF (4 мл) в течение 20 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. 80%-ный 3-бром-1-пропин (4,24 г, 35,7 ммоль) в толуоле добавляли по каплям в течение 10 мин при 0°C, затем смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и затем смесь 3 раза экстрагировали эфиrom. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали фланш-хроматографией на диокside кремния (оборудование Biotage SP1), элюируя градиентом циклогексан/этилацетат от 95/5 до 85/15. Упаривание дало указанное в заголовке соединение (1,63 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.66 (1H, d), 6.41-6.49 (2H, m), 4.46 (2H, s), 4.12 (2H, d), 3.48 (1H, t);

УЭЖХ-МС: 0,66 мин.

Промежуточное соединение 2, 3.

1,3-Дигидро-2-бензофuran-4-ол и 1,3-дигидро-2-бензофuran-5-ол



К раствору [2-[(2-пропин-1-илокси)метил]фурана] (промежуточное соединение 1, 1,63 г) в ацетонитриле (60 мл), перемешиваемому под аргоном при комнатной температуре, добавляли неразбавленный трихлорид золота (0,182 г, 0,599 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли трихлорид золота (120 мг) и через 2 ч добавляли дополнительное количество трихлорида золота (226 мг). Через 1 ч смесь концентрировали и неочищенную смесь очищали фланш-хроматографией (Biotage SP1), элюируя смесью циклогексан/этилацетат 90/10. Упаривание двух фракций дало соответственно указанные в заголовке соединения: 1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ол (100 мг) и 1,3-дигидро-2-бензофuran-5-ол (356 мг).

Промежуточное соединение 2: 1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ол:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.59 (1H, s), 7.15-7.00 (1H, m), 6.78-6.60 (2H, m), 5.03-4.84 (4H, m);

УЭЖХ-МС: 0,41 мин, 135 [M-H]⁺.

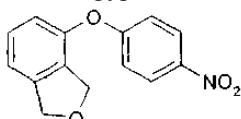
Промежуточное соединение 3: 1,3-дигидро-2-бензофuran-5-ол:

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.36 (1H, s), 7.11-7.02 (1H, m), 6.70-6.61 (2H, m), 4.89 (4H, m);

УЭЖХ-МС: 0,42 мин, 135 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 4.

4-[(4-Нитрофенил)окси]-1,3-дигидро-2-бензофuran



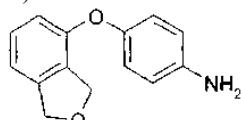
Суспензию карбоната калия (670 мг, 4,85 ммоль), 1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ола (промежуточное соединение 2, 110 мг) и 1-фтор-4-нитробензола (114 мг, 0,808 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (5 мл) нагревали при микроволновом излучении при 100°C в течение 3×30 мин. Смесь концентрировали. Добавляли 2 мл воды и затем дихлорметан. Фазы разделяли и водную fazу дважды экстрагировали дихлорметаном. Органическую fazу сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения, которое использовали непосредственно на следующей стадии.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.30-8.20 (2H, m), 7.46-7.36 (1H, m), 7.32-7.22 (m, 1H), 7.18-7.10 (2H, m), 7.09-7.04 (1H, m), 5.14-4.79 (4H, m);

УЭЖХ-МС: 0,98 мин.

Промежуточное соединение 5.

4-(1,3-Дигидро-2-бензофuran-4-илокси)анилин



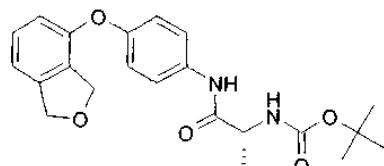
Раствор 4-[(4-нитрофенил)окси]-1,3-дигидро-2-бензофурана (промежуточное соединение 4, 208 мг), гидрата гидразина (0,051 мл, 1,618 ммоль) и Pd/C (172 мг, 0,162 ммоль) в этаноле (6 мл) перемешивали под аргоном при 90°C. Через 1,5 ч смесь охлаждали до комнатной температуры и затем фильтровали через целин. Целин промывали метанолом. Органическую fazу концентрировали с получением указанного в заголовке соединения (136 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.20 (1H, s), 6.96 (1H, d), 6.79-6.73 (2H, m), 6.62-6.55 (3H, m), 5.00 (4H, s), 4.88 (2H, s);

УЭЖХ-МС: 0,72 мин, 228 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение 6.

1,1-Диметилэтил-((1R)-2-{{[4-(1,3-дигидро-2-бензофuran-4-илокси)фенил]амино}-1-метил-2-оксоэтил)карбамат



Суспензию N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-аланина (97 мг, 0,515 ммоль), DIPEA (0,138

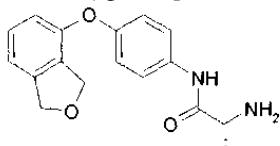
мл, 0,792 ммоль) и ТВТУ (191 мг, 0,594 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (3 мл) перемешивали под аргоном при комнатной температуре в течение 45 мин. Добавляли 4-(1,3-дигидро-2-бензофуран-4-илокси)анилин (промежуточное соединение 5, 90 мг) и эту смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли рассол и смесь разделяли в разделительном сосуде. Водную фазу экстрагировали дважды дихлорметаном. Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией (Biotage SP1), используя в качестве элюентов градиент циклогексан/этилацетат от 100:0 до 85:15 с получением указанного в заголовке соединения (109 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.97 (1H, m), 7.67-7.57 (2H, m), 7.32-7.23 (1H, m), 7.11-7.04 (2H, m), 7.04-6.96 (2H, m), 6.79-6.71 (1H, m), 5.08-4.99 (2H, m), 4.93-4.83 (2H, m), 4.15-4.05 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.29-1.22 (3H, m);

УЭЖХ-МС: 0,85 мин, 399 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 7.

N¹-[4-(1,3-Дигидро-2-бензофуран-4-илокси)фенил]-D-аланинамид



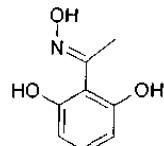
Раствор 1,1-диметилэтил-((1R)-2-{[4-(1,3-дигидро-2-бензофуран-4-илокси)фенил]амино}-1-метил-2-оксоэтил)карбамата (промежуточное соединение 6, 108 мг) и TFA (1 мл) в дихлорметане (4 мл) перемешивали под аргоном при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Смесь концентрировали и остаток очищали посредством SCX с получением указанного в заголовке соединения (81 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д.: 7.66 (2H, d), 7.31-7.24 (1H, m), 7.09-7.04 (1H, m), 6.99 (2H, d), 6.71-6.77 (1H, m), 5.03 (2H, s), 4.87 (2H, s), 3.40-3.47 (1H, m), 1.21 (3H, d);

УЭЖХ-МС: 0,67 мин, 299 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 8.

1-(2,6-Дигидроксифенил)этаноноксим

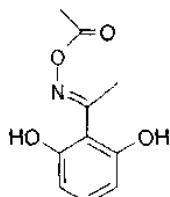


Раствор гидрохлорида гидроксиламина (756 мг, 10,9 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (1,71 г, 12,6 ммоль), растворенного в 23 мл смеси EtOH/H₂O (7/3) добавляли к раствору 2',6'-дигидроксиацетофенона (1,5 г, 9,9 ммоль) в 12 мл смеси 7/3 EtOH/H₂O. После кипячения с обратным холодильником и перемешивания в атмосфере N₂ в течение 2 ч добавляли дополнительное количество гидрохлорида гидроксиламина (340 мг, 4,9 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (570 мг, 4,19 ммоль), растворенного в 7 мл воды, и кипячение с обратным холодильником продолжали в течение дополнительных 30 мин. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли. Затем добавляли воду и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 1,3 г указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.99 (1H, br. s), 9.63 (2H, br. s), 7.01-6.81 (1H, m), 6.44-6.19 (2H, m), 2.11 (3H, s).

Промежуточное соединение 9.

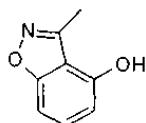
1-(2,6-Дигидроксифенил)этанон-O-ацетилоксим



К 1-(2,6-дигидроксифенил)этаноноксому (промежуточное соединение 8, 588 мг) добавляли уксусный ангидрид (1,97 мл, 20,8 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. После удаления летучих веществ добавляли воду и полученное твердое вещество отфильтровывали и сушили в глубоком вакууме с получением 437 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.62 (2H, br. s), 7.07-6.96 (1H, m), 6.37 (2H, d), 2.19 (6H, s).

Промежуточное соединение 10.
3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ол

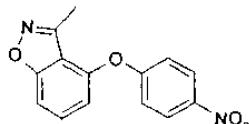


К 1-(2,6-дигидроксифенил)этанон-D-ацетилоксиму (промежуточное соединение 9, 437 мг) добавляли пиридин (4,0 мл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч. После добавления HCl (4,0 мл 5 М водного раствора) смесь экстрагировали 3 раза Et₂O и собранные органические слои промывали HCl (1 М водный раствор). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия и фильтровали. Упаривание дало указанное в заголовке соединение (137 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.67 (1H, br. s), 7.48-7.33 (1H, m), 7.08-6.99 (1H, m), 6.69-6.62 (1H, m), 2.58 (3H, s).

Промежуточное соединение 11.

3-Метил-4-[(4-нитрофенил)окси]-1,2-бензизоксазол



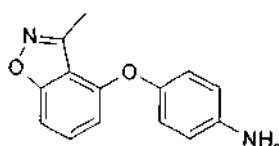
3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ол (промежуточное соединение 10, 137 мг) перемешивали с 1-фтор-4-нитробензолом (130 мг, 0,92 ммоль) в DMF (3,0 мл) с карбонатом калия (381 мг, 2,8 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч при микроволновом излучении. После удаления летучих веществ остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя CyHex/EtOAc (от 100%/0% до 0%/100%) с получением указанного в заголовке соединения (100 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.41-8.25 (2H, m), 7.78-7.57 (2H, m), 7.35-7.24 (2H, m), 7.09-6.98 (1H, m), 2.45 (3H, s);

УЭЖХ-МС: 0.83 мин, 271 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 12.

4-[(3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]анилин

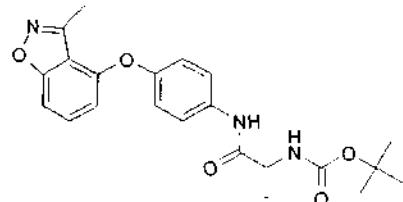


3-Метил-4-[(4-нитрофенил)окси]-1,2-бензизоксазол (промежуточное соединение 11, 100 мг) растворяли в атмосфере азота в 5,0 мл EtOH. Добавляли дигидрат хлорида олова(II) (417 мг, 1,85 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при 90°C в течение 5 ч. После удаления летучих веществ добавляли воду и реакционную смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Собранные органические слои промывали 5%-ным водным раствором NaHCO₃, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученное неочищенное вещество очищали с помощью NH-колонки и элюировали DCM/MeOH (100/0, затем градиент от 100/0 до 90/10, затем 90/10) с получением 30 мг указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ-МС: 0,63 мин, 241 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 13.

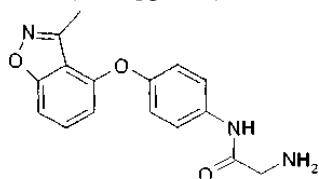
1,1-Диметилэтил-[(1R)-1-метил-2-((4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил)амино)-2-оксоэтил]карбамат



{4-[(3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амин (промежуточное соединение 12, 982 мг) растворяли в 12,0 мл DMF. Добавляли DIPEA (1,07 мл, 6,1 ммоль) и HATU (1865 мг, 4,9 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли N-{{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-аланин (928 мг, 4,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После удаления летучих веществ остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом CyHex/EtOAc от 100/0% до 0/100% с получением указанного в заголовке соединения (587 мг).

УЭЖХ-МС-В: 0,89 мин, 412 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 14.

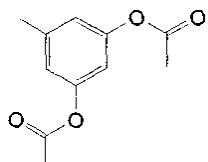
 N^1 -(4-[(3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил)-D-аланинамид

1,1-Диметилэтил-[(1R)-1-метил-2-({4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амино)-2-оксоэтил]карбамат (промежуточное соединение 13, 587 мг) растворяли в 10,0 мл DCM и затем добавляли TFA (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления летучих веществ остаток очищали с помощью картриджа SCX и элюировали DCM/MeOH/NH₃ (2,0 М раствор в MeOH). Упаривание дало 337 мг указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ-МС-В: 0,71 мин, 312 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 15.

5-Метилбензол-1,3-диил-диацетат

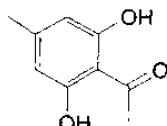


5-Метил-1,3-бензолдиол (2,0 г, 16,11 ммоль) растворяли в 20,0 мл дихлорметана и добавляли TEA (11,23 мл, 81,0 ммоль). Затем при 0°C добавляли уксусный ангидрид (4,56 мл, 48,30 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 50 ч. После добавления воды (20,0 мл) реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч. Затем фазы разделяли и водную fazу экстрагировали дихлорметаном (2 раза). Объединенные органические fazы промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (3,33 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6.83 (2H, br. s), 6.75 (1H, br. s), 2.39 (3H, s), 2.31 (6H, s);УЭЖХ-МС: 0,67 мин, 209 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 16.

1-(2,6-Дигидрокси-4-метилфенил)этанон

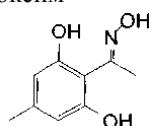


Раствор 5-метилбензол-1,3-диилдиацетата (промежуточное соединение 15, 3,33 г) в хлорбензоле (5,0 мл) добавляли по каплям к суспензии AlCl₃ (6,40 г, 48,0 ммоль) в хлорбензоле (15,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение 1 ч, затем охлаждали до комнатной температуры и добавляли с помощью пипетки к смеси льда и 2 М водного раствора HCl (16 мл). Добавляли этилацетат и две fazы разделяли. Органическую fazу промывали 2 раза рассолом, затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом Су-Некс/EtOAc от 100/0 до 70/30, затем изократически 70/30, еще градиентом от 70/30 до 50/50 и еще изократически 50/50 с получением указанного в заголовке соединения (940 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 11.89 (2H, s), 6.22 (2H, s), 2.63 (3H, s), 2.19 (3H, s);УЭЖХ-МС: 0,62 мин, 167 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 17.

1-(2,6-Дигидрокси-4-метилфенил)этаноноксим

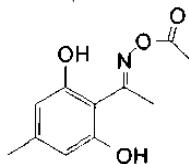


Раствор гидрохлорида гидроксиламина (470 мг, 6,76 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (590 мг, 4,34 ммоль), растворенного в 20 мл смеси EtOH/H₂O (7/3), добавляли к раствору 1-(2,6-дигидрокси-4-метилфенил)этанона (промежуточное соединение 16, 940 мг) в 15 мл смеси EtOH/H₂O (7/3). После кипячения с обратным холодильником и перемешивания в атмосфере N₂ в течение 2 ч добавляли дополнительное количество гидрохлорида гидроксиламина (159 мг, 2,29 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (199 мг), растворенного в 5 мл воды. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли. Добавляли воду и полученное твердое вещество отфильтровывали, промывали водой и сушили с получением 829 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.96 (1H, s), 9.80 (2H, s), 6.16 (2H, s), 2.13 (6H, br.s).

Промежуточное соединение 18.

1-(2,6-Дигидрокси-4-метилфенил)этанон-О-ацетилоксим

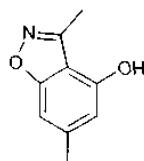


К 1-(2,6-дигидрокси-4-метилфенил)этаноноксому (промежуточное соединение 17, 829 мг) добавляли уксусный ангидрид (2,6 мл, 27,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления летучих веществ остаток промывали водой, отфильтровывали и сушили с получением 1,0 г указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.58 (2H, s), 6.20 (2H, s), 2.21-2.18 (6H, m), 2.16 (3H, s); кислые условия УЭЖХ-МС: 0,58 мин, 224 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 19.

3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ол

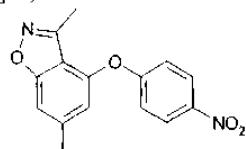


К 1-(2,6-дигидрокси-4-метилфенил)этанон-О-ацетилоксому (промежуточное соединение 18, 1,0 г) добавляли пиридин (10 мл) и реакционную смесь перемешивали при кипячении с обратным холодильником в атмосфере N₂ в течение 2 ч. После добавления HCl (10,0 мл 5 М водного раствора) смесь экстрагировали 3 раза Et₂O и объединенные органические фазы промывали HCl (1М). Отделенную органическую фазу затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 345 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ 10.55 (1H, s), 6.85 (1H, bs), 6.47 (1H, bs), 2.53 (3H, s), 2.35 (3H, s).

Промежуточное соединение 20.

3,6-Диметил-4-[(4-нитрофенил)окси]-1,2-бензизоксазол



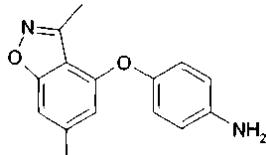
3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ол (промежуточное соединение 19, 345 мг) растворяли в ацетонитриле (10,0 мл) и затем добавляли 1-фтор-4-нитробензол (298 мг, 2,11 ммоль) и карбонат калия (877 мг, 6,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение ночи. После удаления летучих веществ остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом сHex/EtOAc от 100/0 до 50/50 с получением указанного в заголовке соединения (208 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.36-8.26 (2H, m), 7.46 (1H, s), 7.33-7.26 (2H, m), 6.91 (1H, s), 2.47 (3H, s), 2.39 (3H, s);

УЭЖХ-МС: 0,84 мин, 285 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 21.

(4-[(3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил)амин

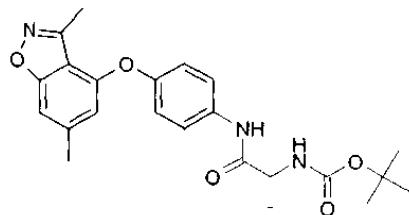


3,6-Диметил-4-[(4-нитрофенил)окси]-1,2-бензизоксазол (промежуточное соединение 20, 208 мг) растворяли в этаноле (10,0 мл) и добавляли дигидрат хлорида олова (991 мг, 4,39 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч. После удаления летучих веществ добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали два раза этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением 260 мг указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ-МС: 0,60 мин, 255 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 22.

1,1-Диметилэтил-[[(1R)-2-((4-[(3,6-диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил)амино)-1-метил-2-оксоэтил]карбамат

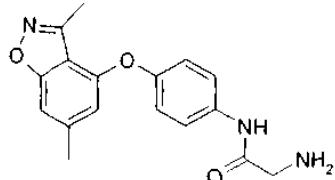


{4-[(3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амин (промежуточное соединение 21, 260 мг) растворяли в 8,0 мл DMF. Добавляли DIPEA (0,188 мл, 1,074 ммоль) и НАТУ (327 мг, 0,86 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли N-{{[1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-аланин (163 мг, 0,86 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После удаления летучих веществ остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом сHex/EtOAc от 100/0 до 0/100 с получением указанного в заголовке соединения (74 мг).

УЭЖХ-МС-В: 0,93 мин, 426 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 23.

N¹-{4-[(3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-D-аланинамид

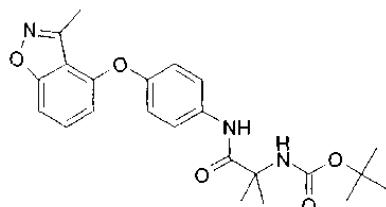


1,1-Диметилэтил-[[(1R)-2-({4-[(3,6-диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амино)-1-метил-2-оксоэтил]карбамат] (промежуточное соединение 22, 74 мг) растворяли в 3,0 мл дихлорметана. Добавляли TFA (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления летучих веществ остаток очищали с помощью картриджа SCX и элюировали DCM/MeOH/NH₃ (2,0 М раствор в MeOH). После выпаривания летучих веществ получили 54 мг указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ-МС-В: 0,76 мин, 326 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 24.

1,1-Диметилэтил[1,1-диметил-2-({4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амино)-2-оксоэтил]карбамат

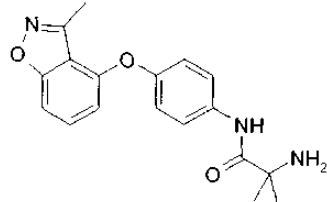


{4-[(3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амин (промежуточное соединение 23, 30 мг) растворяли в 5,0 мл DMF. Добавляли DIPEA (0,033 мл, 0,19 ммоль) и НАТУ (57 мг, 0,15 ммоль). После перемешивания в течение 15 мин добавляли N-{{[1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланин (30,5 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. После удаления летучих веществ остаток очищали хроматографией на силикагеле, элюируя градиентом сHex/EtOAc (от 100/0 до 0/100) с получением указанного в заголовке соединения (34 мг).

УЭЖХ-МС-В: 0,91 мин, 426 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 25.

2-Метил-N¹-{4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}аланинамид



1,1-Диметилэтил-[1,1-диметил-2-({4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}амино)-2-оксоэтил]карбамат (промежуточное соединение 24, 34 мг) растворяли в 4,0 мл дихлорметана и затем добавляли TFA (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. По-

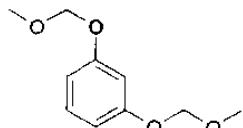
сле удаления летучих веществ остаток загружали на картридж SCX и элюировали последовательно дихлорметаном, MeOH, NH₃ (2,0 М раствор в MeOH). Упаривание дало 18 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.84-7.70 (2H, m), 7.60-7.49 (1H, m), 7.45-7.36 (1H, m), 7.21-7.13 (2H, m), 6.61-6.51 (1H, m), 2.60 (3H, s), 1.33 (6H, s);

основные условия УЭЖХ-МС: 0,79 мин, 326 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 26.

1,3-бис-{[(Метилокси)метил]окси}бензол

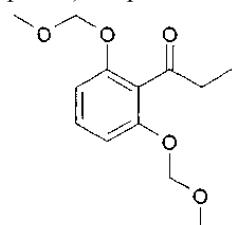


Резорцин (3,0 г, 27,2 ммоль) растворяли в DMF (50,0 мл) и при 0°C добавляли NaH (4,36 г, 109 ммоль, 60 мас.%). После перемешивания при той же температуре в течение 30 мин добавляли хлорметилметиловый эфир (8,28 мл, 109 ммоль) и реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом. Собранные органические слои затем промывали рассолом, сушили, фильтровали и упаривали. Полученный остаток загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 100/0 до 50/50) с получением указанного в заголовке соединения (4,94 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.26-7.15 (1H, m), 6.71-6.65 (3H, m), 5.18 (4H, s) 3.39 (6H, s).

Промежуточное соединение 27.

1-(2,6-бис-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)-1-пропанон

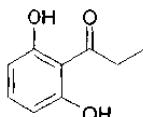


1,3-бис-{[(Метилокси)метил]окси}бензол (промежуточное соединение 26, 2,02 г) растворяли в атмосфере азота в THF (7,0 мл) и добавляли раствор BuLi (7,64 мл 1,6 М раствора в гексане, 12,2 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч и охлаждения до -78°C добавляли пропионовый ангидрид (5,23 мл, 40,8 ммоль) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. После гашения водой смесь экстрагировали этилацетатом. Собранные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенную фазу затем загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 10/0 до 9/1, затем 9/1, затем от 9/1 до 8/2, затем 8/2) с получением указанного в заголовке соединения (1,706 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.32-7.23 (1H, m), 6.81 (2H, d), 5.18 (4H, s) 3.34 (6H, s), 2.71 (2H, q), 1.06 (3H, t).

Промежуточное соединение 28.

1-(2,6-Дигидроксифенил)-1-пропанон

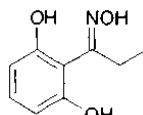


1-(2,6-бис-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)-1-пропанон (промежуточное соединение 27, 1,7 г) растворяли в метаноле (50,0 мл) и добавляли водный раствор HCl (26,7 мл, 53,5 ммоль 2 М водного раствора). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 ч. После гашения водой реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,11 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 11.59 (2H, br. s), 7.25-7.17 (1H, m), 6.37 (2H, d), 3.06 (2H, q), 1.07 (3H, t).

Промежуточное соединение 29.

1-(2,6-Дигидроксифенил)-1-пропаноноксим



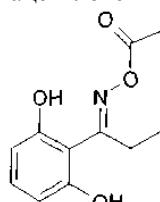
Раствор гидрохлорида гидроксиламина (510 мг, 7,3 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (629 мг, 4,6 ммоль), растворенного в 20 мл смеси EtOH/H₂O (7/3), добавляли к раствору 1-(2,6-дигидроксифенил)-1-

пропанона (промежуточное соединение 28, 1,0 г) в 15 мл смеси EtOH/H₂O (7/3). После кипячения с обратным холодильником и перемешивания в атмосфере N₂ в течение ночи добавляли дополнительное количество гидрохлорида гидроксиламина (510 мг, 7,3 ммоль) и тригидрата ацетата натрия (629 мг, 4,6 ммоль), растворенного в 4,5 мл воды. Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником еще 3 ч. После охлаждения до комнатной температуры летучие вещества удаляли. Затем добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,05 г).

УЭЖХ: 0,41 мин, 182 [M+H]⁺; 0,47 мин, 182 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 30.

1-(2,6-Дигидроксифенил)-1-пропанон-О-ацетилоксим



1-(2,6-Дигидроксифенил)-1-пропаноноксим (промежуточное соединение 29, 716 мг) перемешивали в уксусном ангидриде (2,24 мл, 23,7 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления летучих веществ остаток промывали водой, фильтровали и сушили. Неочищенное соединение загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 100/0 до полностью 0/100) с получением указанного в заголовке соединения (269 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.49 (2H, br. s), 7.01-6.91 (1H, m), 6.32 (2H, d), 2.54 (2H, q), 1.97 (3H, s), 1.02 (3H, t).

Промежуточное соединение 31.

3-Этил-1,2-бензизоксазол-4-ол и 2-этил-1,3-бензоксазол-4-ол

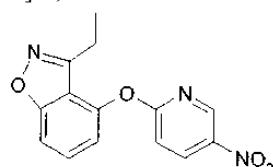


1-(2,6-Дигидроксифенил)-1-пропанон-О-ацетилоксим (промежуточное соединение 30, 269 мг) растворяли в пиридине (10,0 мл) и перемешивали при кипячении с обратным холодильником в течение 2 суток. После добавления водного раствора HCl (5M) реакционную смесь экстрагировали 3 раза этилацетатом и объединенные органические слои промывали водным раствором HCl (1M). Органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 1/0 до 1/1, затем 1/1, затем от 1/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси 3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ола и 2-этил-1,3-бензоксазол-4-ола (38 мг).

УЭЖХ: 0,59 мин, 164 [M+H]⁺; 0,61 мин, 164 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 32.

3-Этил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-1,2-бензоксазол



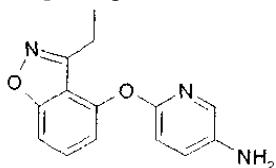
Смесь 3-этап-1,2-бензоксазол-4-ола и 2-этап-1,3-бензоксазол-4-ола (промежуточное соединение 31, 38 мг) растворяли в DMF (3,0 мл) и добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (36,9 мг, 0,23 ммоль), а затем карбонат калия (97 мг, 0,70 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом излучении при 110°C в течение 1 ч. После удаления летучих веществ неочищенную смесь загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 1/0 до 1/1) с получением указанного в заголовке соединения (9,5 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.06-9.01 (1H, m), 8.75-8.68 (1H, m), 7.76-7.65 (2H, m), 7.47 (1H, d), 7.27-7.22 (1H, m), 2.73-2.67 (2H, m), 1.20 (3H, t).

УЭЖХ: 0,77 мин, 286 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 33.

6-[{(3-Этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинамин

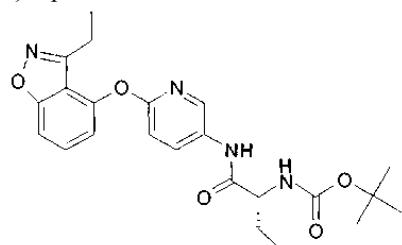


3-Этил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-1,2-бензизоксазол (промежуточное соединение 32, 9 мг) растворяли в 3,0 мл этанола. Затем добавляли дигидрат хлорида олова(II) (21,4 мг, 0,095 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После гашения водой и экстракции этилацетатом органическую фазу сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ: 0,62 мин, 256 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 34.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[(6-[(3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинил)амино]карбонил}пропил}карбамат



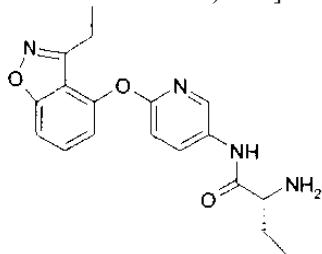
6-[(3-Этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 33) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли к смеси (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановой кислоты (7,7 мг, 0,038 ммоль), DIPEA (0,008 мл, 0,047 ммоль) и HATU (14,4 мг, 0,038 ммоль) в 1 мл DMF. Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 2 ч. После удаления DMF добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток затем загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от полностью 10/0 до 7/3, затем 7/3) с получением указанного в заголовке соединения (4,4 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.24-8.17 (2H, m), 7.55-7.47 (1H, m), 7.44-7.34 (1H, m), 7.08-7.00 (1H, m), 6.96-6.89 (1H, m), 5.00 (1H, br. s), 4.21-4.10 (1H, m), 2.94 (2H, q), 2.08-1.97 (1H, m), 1.80-1.70 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.38 (3H, t), 1.07 (3H, t).

УЭЖХ: 0,78 мин, 441 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 35.

(2R)-2-Амино-N-{6-[(3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид

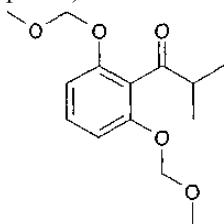


1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[(6-[(3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинил)амино]карбонил}пропил}карбамат (промежуточное соединение 34, 4,4 мг) растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и при 0°C добавляли TFA (0,100 мл, 1,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После удаления летучих веществ остаток загружали на картридж SCX и элюировали смесью DCM/MeOH/NH₃ (2,0 М в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ: 0,53 мин, 341 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 36.

1-(2,6-бис-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)-2-метил-1-пропанон



1,3-бис-{[(Метилокси)метил]окси}бензол (промежуточное соединение 35, 2,2 г) растворяли в атмосфере азота в THF (8,0 мл) и добавляли раствор BuLi (8,32 мл 1,6 М раствора в гексане, 13,3 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч охлаждали до -78°C, добавляли 2-метилпропаноилхлорид (4,65 мл, 44,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 1 ч. После гашения водой реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток затем загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от полностью 10/0 до 9/1, затем 9/1, затем от 9/1 до 8/2, затем 8/2) с получением указанного в заголовке соединения (825 мг).

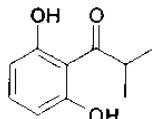
¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.35-7.24 (1H, m), 6.87-6.77 (2H, m), 5.18 (4H, s), 3.36 (6H, s), 3.01-2.90 (1H, m), 1.12-1.06 (6H, m).

Указанное в заголовке соединение также получали следующим альтернативным путем.

1,3-бис-{[(Метилокси)метил]окси}бензол (промежуточное соединение 35, 1,099 г) растворяли в атмосфере азота в THF (5,0 мл) и добавляли раствор BuLi (4,16 мл 1,6 М раствора в гексане, 6,65 ммоль). После перемешивания при комнатной температуре в течение 1 ч охлаждали при -78°C, добавляли изомасляный ангидрид (3,68 мл, 22,2 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 15 мин. После гашения водой смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток затем загружали на колонку с силикагелем и элюировали смесью циклогексан/этилацетат (от полностью 10/0 до 9/1, затем 9/1) с получением 759 мг указанного в заголовке соединения.

Промежуточное соединение 37.

1-(2,6-Дигидроксифенил)-2-метил-1-пропанон

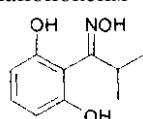


1-(2,6-бис-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)-2-метил-1-пропанон (промежуточное соединение 36, 1,58 г, 5,89 ммоль) растворяли в метаноле (40,0 мл) и добавляли водный раствор HCl (23,6 мл 2 М водного раствора, 47,1 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 1 ч. После гашения водой реакционную смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (916 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 11.01 (2H, br. s), 7.15 (1H, t), 6.39-6.34 (2H, m), 3.64-3.55 (1H, m), 1.09 (6H, d).

Промежуточное соединение 38.

1-(2,6-Дигидроксифенил)-2-метил-1-пропаноноксим

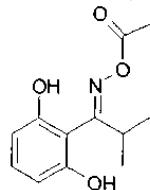


1-(2,6-Дигидроксифенил)-2-метил-1-пропанон (промежуточное соединение 37, 416 мг) растворяли в пиридине (2,0 мл) и добавляли гидрохлорид гидроксиламина (209 мг, 3,0 ммоль). Реакционную смесь затем перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После ночи добавляли дополнительное количество гидрохлорида гидроксиламина (64 мг, 0,92 ммоль) и смесь нагревали при 100°C в течение 3 ч. После удаления летучих веществ неочищенный остаток обрабатывали водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (370 мг).

УЭЖХ: 0,47 мин, 196 [M+H]⁺; 0,50 мин, 196 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 39.

1-(2,6-Дигидроксифенил)-2-метил-1-пропанон-О-ацетилоксим

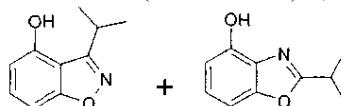


1-(2,6-Дигидроксифенил)-2-метил-1-пропаноноксим (промежуточное соединение 38, 320 мг) перемешивали в уксусном ангидриде (0,928 мл, 9,84 ммоль) при комнатной температуре в течение 1 ч. После удаления летучих веществ неочищенный остаток промывали водой, фильтровали и сушили. Полученный остаток загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/этилацетат (от 100/0 до 0/100) с получением указанного в заголовке соединения (127 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.42 (2H, br. s), 6.95 (1H, t), 6.31 (2H, d), 2.91-2.77 (1H, m), 1.97 (3H, s), 1.11 (6H, d).

Промежуточное соединение 40.

3-(1-Метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ол и 2-(1-метилэтил)-1,3-бензоксазол-4-ол

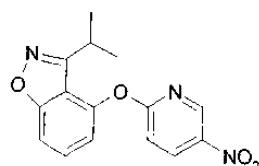


1-(2,6-Дигидроксифенил)-2-метил-1-пропанон-О-ацетилоксим (промежуточное соединение 39, 100 мг) растворяли в пиридине (4,0 мл) и перемешивали при дефлекции в течение 5 суток. После добавления водного раствора HCl (5M) реакционную смесь экстрагировали 3 раза этилацетатом и объединенные органические слои промывали водным раствором HCl (1 M). Органическую фазу затем сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 1/0 до 1/1, затем 1/1, затем от 1/1 до 0/1) с получением 13 мг смеси указанных в заголовке соединений 3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ола и 2-(1-метилэтил)-1,3-бензоксазол-4-ола.

УЭЖХ: 0,64 мин, 178 [M+H]⁺; 0,65 мин, 178 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 41.

3-(1-Метилэтил)-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-1,2-бензизоксазол



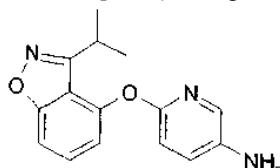
Смесь 3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ола и 2-(1-метилэтил)-1,3-бензоксазол-4-ола (промежуточное соединение 40, 13 мг) растворяли в DMF (2,0 мл) и добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (11,6 мг, 0,073 ммоль), а затем карбонат калия (30 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом излучении при 110°C в течение 1 ч. После удаления летучих веществ полученный остаток загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 10/0 до 9/1, затем 9/1, затем от 9/1 до 8/2) с получением указанного в заголовке соединения (8,7 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.08 (1H, d), 8.64-8.58 (1H, m), 7.65-7.57 (1H, m), 7.55-7.48 (1H, m), 7.23-7.19 (1H, m), 7.08 (1H, d), 3.24-3.13 (1H, m), 1.40 (6H, d);

УЭЖХ: 0,80 мин, 300 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 42.

6-([3-(1-Метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси)-3-пиридинамин

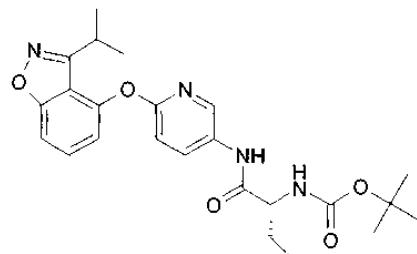


3-(1-Метилэтил)-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-1,2-бензизоксазол (промежуточное соединение 41, 8,7 мг) растворяли в 3,0 мл этанола. Добавляли дигидрат хлорида олова(II) (19,7 мг, 0,087 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. После гашения водой и экстракции этилацетатом объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ: 0,67 мин, 270 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 43.

1,1-Диметилэтил-((1R)-1{[(6-{[3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил)амино]карбонил}пропил)карбамат

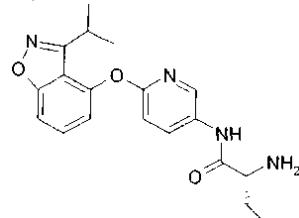


6-{[3-(1-Метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинамин (промежуточное соединение 42) растворяли в DMF (0,5 мл) и добавляли к смеси (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановой кислоты (7,09 мг, 0,035 ммоль), DIPEA (7,6 мкл, 0,044 ммоль) и НАТУ (13,26 мг, 0,035 ммоль) в 1 мл DMF. Реакционную смесь затем перемешивали при 50°C в течение 1 ч. После удаления DMF добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток загружали на колонку с силикагелем (система Biotage SP1) и элюировали смесью циклогексан/EtOAc (от 10/0 до 7/3, затем 7/3) с получением указанного в заголовке соединения (2 мг).

УЭЖХ: 0,81 мин, 455 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 44.

(2R)-2-Амино-N-(6-{[3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил)бутанамид

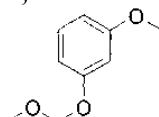


1,1-Диметилэтил-((1R)-1-{[(6-{[3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил)амино]карбонил}пропил)карбамат (промежуточное соединение 43, 2,0 мг) растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и при 0°C добавляли TFA (0,05 мл, 0,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 ч. После удаления летучих веществ полученный остаток загружали на картридж SCX и элюировали смесью DCM/MeOH/NH₃ (2,0 М в MeOH) с получением указанного в заголовке соединения.

УЭЖХ: 0,56 мин, 355 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 45.

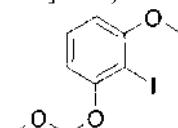
1-(Метилокси)-3-{[(метилокси)метил]окси}бензол



К раствору 3-(метилокси)фенола (10,38 г, 84 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл, SCRC) порциями при охлаждении на льду добавляли NaN (60 мас.%, 1,824 г, 76 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и затем добавляли бромметилметиловый эфир (9,5 г, 76 ммоль, SCRC). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли воду (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (2 раза по 50 мл, SCRC) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:PE; 1:100) с получением указанного в заголовке соединения (10,2 г) в виде бесцветной жидкости.

Промежуточное соединение 46.

2-Йод-1-(метилокси)-3-{[(метилокси)метил]окси}бензол

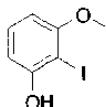


К раствору 1-(метилокси)-3-{[(метилокси)метил]окси}бензола (промежуточное соединение 45, 10 г, 59,5 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл, SCRC), предварительно охлажденному до -78°C, добавляли по каплям BuLi (2,5 М в THF, 28,5 мл, 71,3 ммоль, SCRC), поддерживая внутреннюю температуру ниже -70°C. После завершения добавления смесь перемешивали при -70°C в течение 2 ч и добавляли по кап-

лям раствор йода (15,09 г, 59,5 ммоль, SCRC) в THF (50 мл, SCRC). Полученную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и гасили насыщенным водным раствором хлорида аммония (100 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 300 мл, SCRC) и объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюентов EtOAc: PE (1/100) с получением указанного в заголовке соединения (16,2 г) в виде желтой жидкости.

Промежуточное соединение 47.

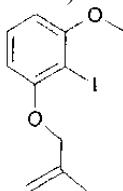
2-Йод-3-(метилокси)фенол



В раствор 2-йод-1-(метилокси)-3-{[(метилокси)метил]окси}бензола (промежуточное соединение 46, 16,2 г, 55,1 ммоль) в дихлорметане (100 мл, SCRC) барботировали HCl (г) в течение 30 мин. TLC показала, что реакция завершена. Реакционную смесь вливали в водный насыщенный раствор NaHCO₃ (200 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3×200 мл, SCRC). Объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:PE, 1:50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (10,3 г).

Промежуточное соединение 48.

2-Йод-1-(метилокси)-3-[(2-метил-2-пропен-1-ил)окси]бензол

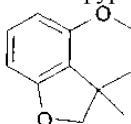


К раствору 2-йод-3-(метилокси)фенола (промежуточное соединение 47, 10,3 г) в DMF (100 мл, SCRC) порциями добавляли NaN (60 мас.%, 1,977 г, 49,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли 3-хлор-2-метил-1-пропен (3,73 г, 41,2 ммоль, Aldrich). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и добавляли воду (50 мл). Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 200 мл, SCRC) и объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюентов EtOAc/PE (1/30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (11,6 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 7.25 (1H, t), 6.52-6.47 (2H, m), 5.21 (1H, s), 5.01 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.89 (3H, s), 1.87 (3H, s).

Промежуточное соединение 49.

3,3-Диметил-4-(метилокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран

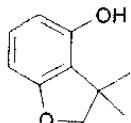


К раствору 2-йод-1-(метилокси)-3-[(2-метил-2-пропен-1-ил)окси]бензола (промежуточное соединение 48, 6,08 г) в толуоле (50 мл, SCRC) добавляли AIBN (3,61 г, 21,99 ммоль, SCRC) и трибутилстannan (11,60 г, 40,0 ммоль, Aldrich). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч и затем охлаждали до комнатной температуры. Добавляли воду (100 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 200 мл, SCRC). Объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали хроматографией на силикагеле с использованием в качестве элюентов EtOAc/PE (1/50) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (2,7 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.05 (1H, t), 6.50 (1H, d), 6.39 (1H, d), 4.14 (2H, s), 3.77 (3H, s), 1.34 (6H, s).

Промежуточное соединение 50.

3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ол



К раствору 3,3-диметил-4-(метилокси)-2,3-дигидро-1-бензофурана (промежуточное соединение 49, 4,0 г) в дихлорметане (100 мл, SCRC) по каплям при охлаждении на льду добавляли BBr₃ (6,37 мл, 67,3 ммоль, SCRC). После завершения добавления реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и затем добавляли воду (20 мл). Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3 раза по 100 мл, SCRC) и объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали хроматографи-

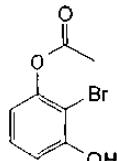
ей на силикагеле с использованием EtOAc/PE в качестве элюентов (1/20) с получением указанного в заголовке соединения (2,8 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д.: 6.98-6.94 (1H, t), 6.41-6.39 (1H, dd), 6.25-6.23 (1H, dd), 4.21 (2H, s), 1.45 (6H, s);

MC 2: 163 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 51.

2-Бром-3-гидроксифенилацетат

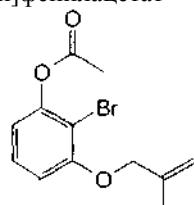


К раствору 2-бром-1,3-бензодиола (3,028 г, 16,02 ммоль) в дихлорметане (70 мл) добавляли при перемешивании TEA (3,35 мл, 24,03 ммоль) и уксусный ангидрид (1,512 мл, 16,02 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь гасили насыщенным раствором хлорида аммония (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 70 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде черного масла, которое использовали непосредственно на следующей стадии (3,028 г).

УЭЖХ В: 0,41 мин, 229 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 52.

2-Бром-3-[(2-метил-2-пропен-1-ил)окси]фенилацетат



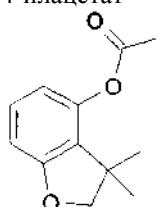
К раствору 2-бром-3-гидроксифенилацетата (промежуточное соединение 51, 3028 мг) в ацетонитриле (60 мл) добавляли карбонат калия (3623 мг, 26,2 ммоль) и 3-бром-2-метил-1-пропен (2123 мг, 15,73 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь промывали водой (3 раза по 60 мл). Органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с использованием колонки 100g-SNAP и смеси циклогексан/этилацетат от 100/0 до 80/20 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (2,324 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.27 (1H, t), 6.68 (1H, dd), 5.19 (1H, s), 5.04 (1H, s), 4.53 (2H, s), 2.38 (3H, s), 1.88 (3H, s);

УЭЖХ: 0,81 мин, 285 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 53.

3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-илацетат



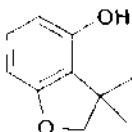
К раствору 2-бром-3-[(2-метил-2-пропен-1-ил)окси]фенилацетата (промежуточное соединение 52, 2,324 г) в толуоле (20 мл) добавляли AIBN (1,606 г, 9,78 ммоль) и трибутилстаннан (4,73 г, 16,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 100°C в течение 2 ч, затем оставляли при комнатной температуре в течение 4 ч. Реакционную смесь гасили водой (60 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с использованием колонки 100g-SNAP и смеси циклогексан/этилацетат от 100/0 до 70/30 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,290 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.13 (1H, t), 6.68 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.22 (2H, s), 2.33 (3H, s), 1.39 (6H, s);

УЭЖХ: 0,72 мин, 207 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 50.

3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ол

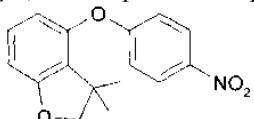


Данный способ является альтернативным тому, который описан выше для промежуточного соединения 50. К раствору 3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илацетата (промежуточное соединение 53, 1,290 г) в метаноле (50 мл) добавляли раствор гидроксида натрия (0,375 г, 9,38 ммоль) в воде (25,00 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Смесь затем подкисляли 5%-ной HCl до pH 5 и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле с использованием колонки 25g-SNAP и смеси циклогексан/этилацетат от 100/0 до 80/20 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (855 мг).

УЭЖХ-МС: 0,65 мин, 165 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 54.

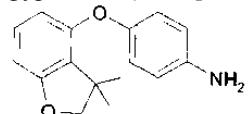
3,3-Диметил-4-[(4-нитрофенил)окси]-2,3-дигидро-1-бензофuran



К раствору 3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ола (промежуточное соединение 50, 652 мг) и 1-фтор-4-нитробензола (532 мг, 3,77 ммоль) в ацетонитриле (30 мл, SCRC) добавляли карбонат калия (552 мг, 4 ммоль, SCRC). Смесь кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. После охлаждения реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (0,95 г), которую непосредственно использовали на следующей стадии.

Промежуточное соединение 55.

4-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси]анилин

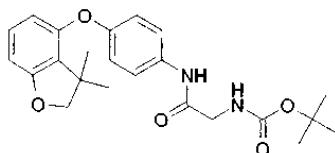


К раствору 3,3-диметил-4-[(4-нитрофенил)окси]-2,3-дигидро-1-бензофурана (промежуточное соединение 54, 0,9 г) в тетрагидрофуране (20 мл, SCRC) и воде (10 мл) добавляли хлорид аммония (1,687 г, 31,5 ммоль, SCRC) и порошок цинка (1,031 г, 15,77 ммоль, SCRC). Смесь нагревали при 40°C в течение 2 ч и затем фильтровали через набивку целита. Фильтрат распределяли между водой (20 мл) и этилацетатом (50 мл, SCRC). Органический слой сушили, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE, от 1/50 до 1/30) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (0,625 г, 76%).

MC-2 (ИЭР): 256 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 56.

1,1-Диметилэтил-[(1R)-2-(4-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси]фенил)амино]-1-метил-2-оксоэтил]карбамат

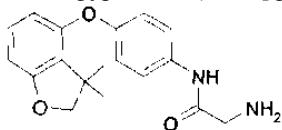


К раствору 4-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси]анилина (промежуточное соединение 55, 255 мг) и N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-аланина (227 мг, 1,199 ммоль, SCRC) в DMF (10 мл, SCRC) добавляли НАТУ (570 мг, 1,498 ммоль, SCRC) и DIPEA (0,523 мл, 3,00 ммоль, SCRC). Смесь нагревали при 100°C в микроволновой печи в течение 1 ч. К этой смеси добавляли воду (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 50 мл, SCRC). Объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc/PE, от 1/50 до 1/20) с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого твердого вещества (328 мг).

MC-2 (ИЭР): 371 [M-55]⁺.

Промежуточное соединение 57.

$N^1\text{-}\{4\text{-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]фенил}\}\text{-D-аланинамид}$

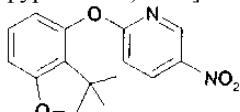


В раствор 1,1-диметилэтил-[$(1R)$ -2-($\{4\text{-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]фенил}\}\text{амино}$) $-1\text{-метил-2-оксоэтил}$]карбамата (промежуточное соединение 56, 325 мг) в этилацетате (20 мл, SCRC) барботировали HCl (газ) в течение 0,5 ч. Реакционную смесь нейтрализовали насыщенным водным раствором карбоната натрия с pH 7 и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 100 мл, SCRC). Объединенные органические слои сушили и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде желтой жидкости (215 мг).

МС-2 (ИЭР): 327 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 58.

2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридин



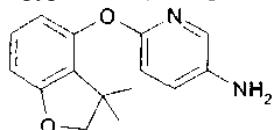
В большом сосуде для микроволновой обработки растворяли 2-хлор-5-нитропиридин (386 мг, 2,436 ммоль) в 4 мл диметилформамида. Добавляли 3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 57, 400 мг) и карбонат калия (2,02 г, 14,62 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом излучении в течение 30 мин при 110°C (Biotage Initiator). Реакционную смесь фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали дихлорметаном (30 мл). Летучие вещества выпаривали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (оборудование Companion, картридж 120 д) с использованием циклогексана в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения (470 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 9.00 (1H, d), 8.59 (1H, dd), 6.99-7.33 (2H, m), 6.66 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.20 (2H, s), 1.17-1.35 (6H, m);

УЭЖХ: 0,88 мин, 287 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 59.

6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин



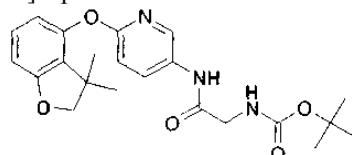
2-[(3-(1-Метилэтил)фенил)окси]-5-нитропиридин (промежуточное соединение 58, 465 мг) растворяли в этаноле (8 мл). Добавляли моногидрат гидразина (156 мг, 3,25 ммоль, 2 экв.) и палладий на углероде (121 мг, 0,114 ммоль). Реакционную смесь кипятили с обратным холодильником под аргоном в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждали и затем фильтровали через целит. Органическую фазу выпаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде желтого масла (300 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 7.65 (1H, d), 7.21 (1H, dd), 7.03 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.51 (1H, d), 6.26 (1H, d), 4.21 (2H, s), 1.40 (6H, s);

УЭЖХ: 0,64 мин, 257 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 60.

1,1-Диметилэтил-[$(1R)$ -2-($\{6\text{-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]}\text{-3-}\right.$ пиридинил)амино) $-1\text{-метил-2-оксоэтил}$]карбамат

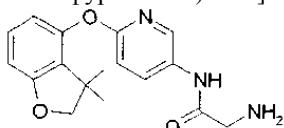


К раствору $N\text{-}\{[(1,1\text{-диметилэтил})окси]\text{карбонил}\}\text{-D-аланина}$ (35,4 мг, 0,156 ммоль) в безводном N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли DIPEA (0,041 мл, 0,264 ммоль) и затем HATU (71 мг, 0,187 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре под аргоном. Затем добавляли 6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 59, 40 мг) и реакционную смесь перемешивали 3 ч при 60°C под аргоном. Реакционную смесь упаривали. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, картридж 2×12g=24g) с использованием градиента циклогексан/этилацетат от 100/0 до 70/30 с получением указанного в заголовке соединения (43 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.35 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.21 (2H, s), 4.15-4.04 (1H, m), 1.47-1.33 (18H, m);
УЭЖХ: 0,78 мин, 428 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 61.

N¹-{6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-D-аланинамид

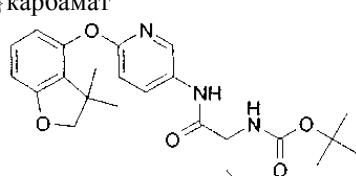


К раствору 1,1-диметилэтил-[(1R)-2-(6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)-1-метил-2-оксоэтил]карбамата (промежуточное соединение 60, 35 мг) в сухом дихлорметане (3 мл) медленно при 0°C добавляли TFA (0,189 мл, 2,456 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток очищали с помощью картриджа SCX. Картридж промывали 3 CV метанола, затем соединение адсорбировали на картридже, промывали 5 CV метанола и десорбировали 2 CV метанольного аммиака (1 н.). В результате получали указанное в заголовке соединение (32 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.41 (1H, d), 8.14 (1H, dd), 7.16 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.48 (1H, d), 4.24 (2H, s), 3.62 (1H, m), 1.50-1.38 (9H, m);
УЭЖХ: 0,55 мин, 328 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 62.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[(6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбамат



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения Промежуточного соединения 60, заменяя N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-D-аланин (2R)-2-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}амино)бутановой кислотой (66,6 мг). В результате получали 78 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.37-8.32 (1H, m), 8.07 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.21 (2H, s), 4.12-4.05 (1H, m), 1.91-1.78 (1H, m), 1.74-1.64 (1H, m), 1.50-1.39 (12H, m), 1.37-1.30 (6H, s);
УЭЖХ: 0,81 мин, 442 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 63.

(2R)-2-Амино-N-{6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид



Указанное в заголовке соединение получали способом, аналогичным способу получения Промежуточного соединения 61, заменяя 1,1-диметилэтил-[(1R)-2-(6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)-1-метил-2-оксоэтил]карбамат 1,1-диметилэтил-{{(1R)-1-[(6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбаматом (промежуточное соединение 62, 74 мг). В результате получали 60 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.38 (1H, d), 8.12 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.46 (1H, d), 4.21 (2H, s), 3.41 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.70 (1H, m), 1.35 (6H, s), 1.00 (3H, t);
УЭЖХ: 0,55 мин, 342 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 64.

2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиримидин



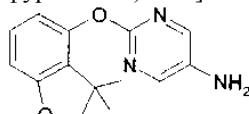
К раствору 3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ола (промежуточное соединение 50, 724 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (40 мл) добавляли карбонат калия и 2-хлор-5-нитропиримидин (774 мг, 4,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакцион-

ную смесь гасили водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×50 мл), отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя колонку SNAP 50g и циклогексан/этилацетат от 100/0 до 70/30 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (1,257 г) в виде желтого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.46 (2H, s), 7.22 (1H, t), 6.73 (2H, dd), 4.23 (2H, s), 1.24 (6H, s); УЭЖХ: 0,75 мин, 288 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 65.

2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинамин

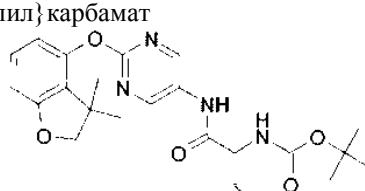


К раствору 2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропирамидина (промежуточное соединение 64, 1,257 г) в смеси тетрагидрофуран/вода (30 мл/15,00 мл) добавляли железо (1,222 г, 21,88 ммоль) и хлорид аммония (1,170 г, 21,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 48 ч. Катализатор отфильтровывали и фильтрат экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток перекристаллизовывали из этилацетата с получением указанного в заголовке соединения (768 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.97 (2H, s), 6.94-7.16 (1H, m), 6.58 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.18 (2H, s), 3.32 (2H, br. s), 1.25 (6H, s); УЭЖХ: 0,60 мин, 258 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 66.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[(2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил)амино]карбонил}пропил карbamат



К раствору (2R)-2-((1,1-диметилэтил)окси)карбониламинобутановой кислоты (20,14 мг, 0,099 ммоль) в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,029 мл, 0,165 ммоль) и TBTU (33,9 мг, 0,106 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре, затем добавляли 2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинамин (промежуточное соединение 65, 17 мг). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Смесь разбавляли этилацетатом (5 мл) и промывали рассолом (3×5 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя колонку 10g-SNAP и циклогексан/этилацетат от 100/0 до 40/60 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (4,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.78 (2H, s), 7.17 (1H, t), 6.71 (1H, d), 6.61 (1H, d), 4.97 (1H, d), 4.24 (2H, s), 4.18-4.11 (1H, m), 2.05-1.97 (1H, m), 1.77-1.70 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.37 (6H, s), 1.05 (3H, t); УЭЖХ-МС: 0,78 мин, 443 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 67.

(2R)-2-Амино-N-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}бутанамид

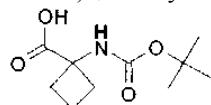


К раствору 1,1-диметилэтил-{(1R)-1-[(2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил)амино]карбонил}пропил карбамата (промежуточное соединение 66, 4,4 мг) в дихлорметане (1 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TFA (0,019 мл, 0,249 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Растворитель и TFA выпаривали. Смесь разбавляли дихлорметаном (5 мл) и подвергали нейтрализации водным насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл). Органический слой отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (3 мг), которое непосредственно использовали на следующей стадии.

УЭЖХ-МС: 0,98 мин, 343 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 68.

1-({[(1,1-Диметилэтил)окси]карбонил}амино)цикlobутанкарбоновая кислота



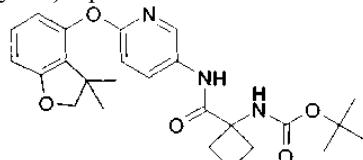
К раствору 1-аминоцикlobутанкарбоновой кислоты (626 мг, 5,44 ммоль) в 5,6 мл 1 М водного гидроксида натрия и 4 мл метанола добавляли Вос-ангидрид (1,425 г, 6,53 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 12 ч. После выпаривания большей части метанола раствор подкисляли 1 М HCl до pH 2 и экстрагировали этилацетатом. Органические экстракты объединяли и промывали рассолом. В результате выпаривания растворителя получали указанное в заголовке соединение (1,09 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 12.21 (1H, s), 7.44 (1H, s), 2.29-2.47 (2H, m), 2.09 (2H, q), 1.74-1.94 (2H, m), 1.36 (9H, s);

УЭЖХ: 0,56 мин, 216 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 69.

1,1-Диметилэтил-{1-[{6-[{3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}окси]-3-пиридинил}амино]карбонил}цикlobутил}карбамат



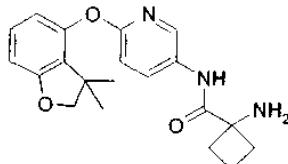
К раствору 1-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)цикlobутанкарбоновой кислоты (промежуточное соединение 68, 20,16 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли DIPEA (20,44 мкл, 0,117 ммоль), а затем НАТУ (35,6 мг, 0,094 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре под аргоном. Затем добавляли 6-[{3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 59, 20 мг) и реакционную смесь перемешивали при 60°C под аргоном в течение 12 ч. Реакционную смесь охлаждали и добавляли предварительно перемешанный (15 мин) раствор НАТУ (1 экв.), 1-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)цикlobутанкарбоновой кислоты (1 экв.) и DIPEA (1 экв.) в 1 мл сухого DMF. Реакционную смесь нагревали под аргоном в течение дополнительных 12 ч при 60°C. Реакционную смесь упаривали. Полученный остаток очищали на силикагеле (Companion instrument), используя циклогексан/этилацетат от 100/0 до 70/30 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение (14 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.29 (1H, s), 8.13-7.86 (1H, m), 7.11 (1H, t), 7.04-6.76 (1H, m), 6.60 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.21 (2H, s), 2.85-2.52 (2H, m), 2.26-2.09 (2H, m), 2.07-1.80 (2H, m), 1.45 (6H, s), 1.35 (9H, s);

УЭЖХ: 0,95 мин, 454 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 70.

1-Амино-N-{6-[{3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}окси]-3-пиридинил}цикlobутанкарбоксамид



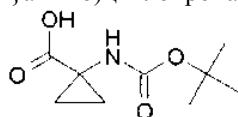
К раствору 1,1-диметилэтил-{1-[{6-[{3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил}окси]-3-пиридинил}амино]карбонил}цикlobутил}карбамата (промежуточное соединение 69, 23,5 мг) в сухом дихлорметане (3,5 мл) медленно при 0°C добавляли TFA (159 мкл, 2,07 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA упаривали и остаток очищали с помощью картриджа SCX. Картридж промывали 3 CV метанола, затем соединение адсорбировали на картридже, промывали 5 CV метанола и десорбировали 2 CV метанольного аммиака (1 н.). В результате получали указанное в заголовке соединение (18 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.43 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 6.94 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.20 (2H, s), 2.75-2.70 (2H, m), 2.18-2.00 (4H, m), 1.34 (6H, m);

УЭЖХ: 0,82 мин, 354 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 71.

1-({[(1,1-Диметилэтил)окси]карбонил}амино)циклогексанкарбоновая кислота



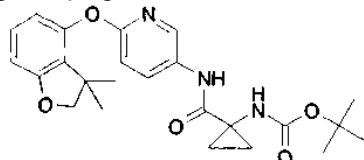
Указанное в заголовке соединение (998 мг) получали способом, аналогичным способу получения Промежуточного соединения 68, заменяя 1-аминоциклогексанкарбоновую кислоту 1-аминоциклогексанкарбоновой кислотой (550 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO- d_6): δ м.д. 12.26 (1H, s), 7.40 (1H, s), 1.38 (9H, s), 1.26 (2H, m), 0.96 (2H, m);

УЭЖХ: 0,52 мин, 202 [M+H] $^+$.

Промежуточное соединение 72.

1,1-Диметилэтил-{1-[({6-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]циклогексипропил}карбамат



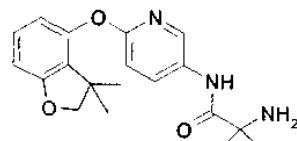
Указанное в заголовке соединение (14 мг) получали способом, аналогичным способу получения Промежуточного соединения 69, заменяя 1-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-циклогексанкарбоновую кислоту 1-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)циклогексанкарбоновой кислотой (промежуточное соединение 71, 18,84 мг, 0,094 ммоль).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.30 (1H, s), 8.08-7.93 (1H, m), 7.11 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.22 (2H, s), 1.58-1.51 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.35 (6H, s), 1.12 (2H, m);

УЭЖХ: 0,78 мин, 440 [M+H] $^+$.

Промежуточное соединение 73.

1-Амино-N-{6-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}циклогексанкарбоксамид



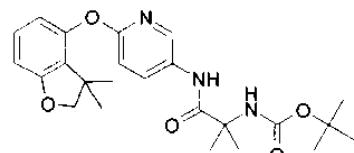
Указанное в заголовке соединение (10 мг) получали способом, аналогичным способу получения Промежуточного соединения 70, заменяя 1,1-диметилэтил-{1-[({6-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]циклогексипропил}карбамат 1,1-диметилэтил-{1-[({6-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]циклогексанкарбонил}-карбаматом (промежуточное соединение 72, 13 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.39 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.10 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.20 (2H, s), 1.40-1.31 (8H, m), 1.04-0.96 (2H, m);

УЭЖХ: 0,51 мин, 340 [M+H] $^+$.

Промежуточное соединение 74.

1,1-Диметилэтил-[2-({6-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)-1,1-диметил-2-оксоэтил]карбамат

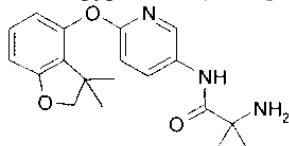


К раствору (N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланина (39,0 мг, 0,192 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли DIPEA (0,042 мл, 0,240 ммоль), а затем HATU (73,0 мг, 0,192 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре под аргоном. Затем добавляли 6-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 59, 41 мг) и реакционную смесь перемешивали при 60°C под аргоном. Реакционную смесь оставляли в режиме нагревания в течение 4 ч и его прекращения перед завершением реакции. Реакционную смесь упаривали. Полученный остаток очищали на силикагеле (Companion instrument), используя градиент циклогексан/этилацетат от 100/0 до 70/30. В результате получали указанное в заголовке соединение (13 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOH): δ м.д. 9.66 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.80-7.51 (1H, m), 7.11 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.60 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.21 (2H, s), 1.48 (6H, s), 1.43 (6H, s), 1.35 (9H, s);
УЭЖХ: 0,79 мин, 442 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 75.

N¹-{6-[{(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2-метилаланинамид

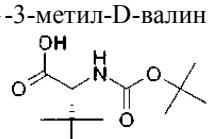


К раствору 1,1-диметилэтил-[2-(6-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)-1,1-диметил-2-оксоэтил]карбамата (промежуточное соединение 74, 11 мг) в сухом дихлорметане (2 мл) медленно при 0°C добавляли TFA (0,077 мл, 0,997 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток очищали с помощью картриджа SCX. Картридж промывали 3 CV метанола, затем соединение адсорбировали на картридже, промывали 5 CV метанола и десорбировали 2 CV метанольного аммиака (1 н.). В результате получали указанное в заголовке соединение (8,5 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.39 (1H, d), 8.07 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.43 (1H, d), 4.21 (2H, s), 1.45 (6H, s), 1.35 (6H, s);
УЭЖХ: 0,50 мин, 342 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 76.

N-{{(1,1-Диметилэтил)окси}карбонил}-3-метил-D-валин

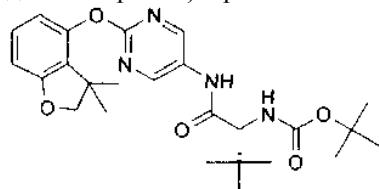


К раствору 3-метил-D-валина (900 мг, 6,86 ммоль) в 7 мл 1 М водного гидроксида натрия и 7 мл метанола добавляли Вос-ангидрид (1,797 г, 8,23 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. После выпаривания большей части метанола раствор подкисляли водным раствором HCl (1М) до pH 2 и три раза экстрагировали этилацетатом (3×20 мл). Органические слои объединяли и промывали рассолом (2×5 мл). В результате выпаривания растворителя получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (1,36 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 12.44 (1H, s), 6.82 (1H, d), 3.76 (1H, d), 1.38 (9H, s), 0.93 (9H, s);
УЭЖХ: 0,64 мин, 232 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 77.

1,1-Диметилэтил-{{(1R)-1-[(2-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}амино)карбонил]-2,2-диметилпропил}карбамат

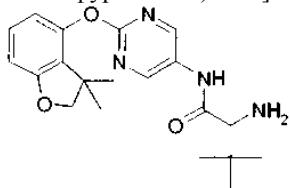


К раствору N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-3-метил-D-валина (промежуточное соединение 76, 53,9 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли DIPEA (50,9 мкл, 0,292 ммоль), а затем НАТУ (102 мг, 0,268 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре под аргоном. Затем добавляли 2-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинамин (промежуточное соединение 65, 30 мг) и реакционную смесь перемешивали при 60°C под аргоном в течение 12 ч. Реакционную смесь гасили рассолом (1 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия и упаривали. Полученный остаток очищали на силикагеле (Companion instrument), используя градиент циклогексан/ этилацетат от 100/0 до 70/30. В результате получали указанное в заголовке соединение (17 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.74 (2H, s), 7.14 (1H, t), 6.67 (1H, d), 6.57 (1H, d), 4.53 (1H, d), 4.20 (2H, s), 1.40 (6H, s), 1.06 (9H, s), 0.98 (9H, s);
УЭЖХ: 0,83 мин, 371 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 78.

$N^1\{-2\{[(3,3\text{-Диметил}-2,3\text{-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}\}3\text{-метил-D-валинамид}$



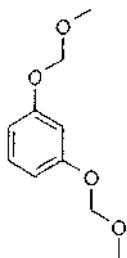
К раствору 1,1-диметилэтил-{(1R)-1-[({2-[({3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}амино)карбонил]-2,2-диметилпропил}карбамата (промежуточное соединение 77, 13 мг) в сухом дихлорметане (0,5 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TFA (85 мкл, 1,105 ммоль) и при этой температуре в течение 3 ч перемешивали раствор. Летучие вещества выпаривали. Остаток растворяли в дихлорметане (2 мл) и добавляли водный насыщенный раствор $NaHCO_3$ (4 мл). Слои разделяли, и водный слой дважды экстрагировали дихлорметаном. Собранные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (10,9 мг).

1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$): δ м.д. 8.68 (2H, s), 7.14 (1H, t), 6.68 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.21 (2H, s), 3.30 (1H, s), 1.70 (2H, br s), 1.35 (6H, s), 1.07 (9H, s);

УЭЖХ: 0,53 мин, 377 $[M+H]^+$.

Промежуточное соединение 79.

1,3-бис-{{[(Метилокси)метил]окси}бензол

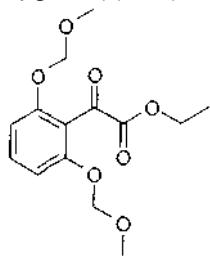


К раствору 1,3-бензодиола (1,5 г, 13,62 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (13,62 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (0,981 г, 40,9 ммоль) и при этой же температуре в течение 15 мин перемешивали реакционную смесь. Быстро добавляли MOM-Cl (3,10 мл, 40,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, позволяя температуре достичь значения комнатной температуры. Реакционную смесь гасили рассолом (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×50 мл). Органический слой промывали рассолом (2×30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, и остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 50g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (1,59 г, 8,02 ммоль) в виде бесцветного масла.

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ м.д. 7.16-7.23 (1H, d), 6.69-6.64 (3H, m), 5.17 (4H, s), 3.38 (6H, s).

Промежуточное соединение 80.

Этил-(2,6-бис-{{[(метилокси)метил]окси}фенил}(оксо)ацетат



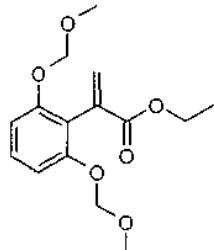
К раствору 1,3-бис-{{[(метилокси)метил]окси}бензола (промежуточное соединение 79, 2,19 г) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при комнатной температуре добавляли 1,6 M $BuLi$ в гексане (8,29 мл, 13,26 ммоль) и при этой же температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли (путем канюлирования) к раствору этилхлор(оксо)ацетата (2,263 г, 16,57 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (1,75 г).

1H ЯМР (400 МГц, $DMSO-d_6$): δ м.д. 7.46 (1H, t), 6.87 (2H, d), 5.20 (4H, s), 4.29 (2H, q), 3.34 (6H, s),

1.27 (3H, t).

Промежуточное соединение 81.

Этил-2-(2,6-бис-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-2-пропеноат

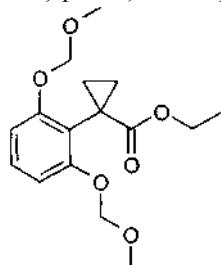


К суспензии бромида метилтрифенилfosфония (3,13 г, 8,75 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) при 0°C медленно добавляли KHMDS (1,745 г, 8,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли раствор этил-(2,6-бис-{[(метилокси)метил]окси}фенил)(оксо)ацетата (промежуточное соединение 80, 1,74 г) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,37 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.21 (1H, t), 6.78 (2H, d), 6.44 (1H, d), 5.74 (1H, d), 5.12 (4H, s), 4.12 (2H, q), 3.32 (6H, s), 1.17 (3H, t).

Промежуточное соединение 82.

Этил-1-(2,6-бис-{[(метилокси)метил]окси}фенил)циклогексанкарбоксилат

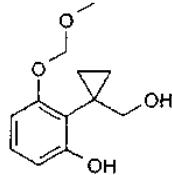


К раствору йодида триметилсульфоксония (1,805 г, 8,20 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли 60%-ную дисперсию гидрида натрия в минеральном масле (0,310 г, 7,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Медленно добавляли раствор этил-2-(2,6-бис-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-2-пропеноата (промежуточное соединение 81, 1,35 г) в сухом диметилсульфоксиде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали водой (50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 50g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (1,14 г).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.15 (1H, t), 6.71 (2H, d), 5.18 (4H, s), 3.97 (2H, q), 3.36 (6H, s), 1.53-1.58 (2H, m), 1.09-1.14 (2H, m), 1.04 (3H, t).

Промежуточное соединение 83.

2-[1-(Гидроксиметил)циклогексил]-3-{[(метилокси)метил]окси}фенол



К раствору этил-1-(2,6-бис-{[(метилокси)метил]окси}фенил)циклогексанкарбоксилата (промежуточное соединение 82, 490 мг) в этаноле (10 мл) добавляли 2н. HCl в воде (0,789 мл, 1,579 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Добавляли толуол (20 мл) и объединенные растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток ресуспендировали в толуоле (20 мл) и растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (20 мл), смесь охлаждали до 0°C, добавляли 60%-ную дисперсию NaH в минеральном масле (126 мг, 3,16 ммоль) и при этой же

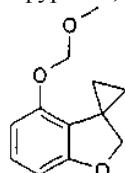
температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Затем добавляли МОМ-Cl (0,120 мл, 1,579 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Добавляли LiAlH₄ (1 M в THF, 1,579 мл, 1,579 ммоль), а затем при этой же температуре в течение 1 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (191 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.90 (1H, br.s), 6.96 (1H, t), 6.50 (1H, d), 6.45 (1H, d), 5.16 (2H, s), 4.93 (1H, br.s), 3.45 (2H, s), 3.40 (3H, s), 0.86-0.93 (2H, m), 0.56-0.62 (2H, m);

УЭЖХ: 0,59 мин, 225 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 84.

4-{{(Метилокси)метил}окси}спиро[1-бензофuran-3,1'-цикlopропан]



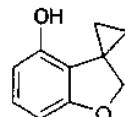
К раствору 2-[1-(гидроксиметил)цикlopропил]-3-{{(метилокси)метил}окси}фенола (промежуточное соединение 83, 190 мг) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифенилfosфин (333 мг, 1,271 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до полного растворения PPh₃. Затем по каплям добавляли DIAD (0,198 мл, 1,017 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 9:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого масла (120 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 6.97 (1H, t), 6.51 (1H, d), 6.43 (1H, d), 5.12 (2H, s), 4.40 (2H, s), 3.35 (3H, s), 1.43-1.48 (2H, m), 0.85-0.90 (2H, m);

УЭЖХ-В: 0,88 мин, 207 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 85.

Спиро[1-бензофuran-3,1'-цикlopропан]-4-ол

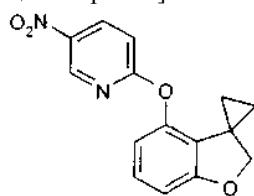


К раствору 4-{{(метилокси)метил}окси}спиро[1-бензофuran-3,1'-цикlopропана] (промежуточное соединение 84, 118 мг) в метаноле (5 мл) добавляли 2н. HCl в воде (0,286 мл, 0,572 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Объединенные растворители удаляли при пониженном давлении, остаток растворяли в толуоле (10 мл) и удаляли растворитель. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (70 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.28 (1H, s), 6.81 (1H, t), 6.24 (1H, d), 6.22 (1H, d), 4.34 (2H, s), 1.40-1.45 (2H, m), 0.77-0.82 (2H, m).

Промежуточное соединение 86.

5-Нитро-2-(спиро[1-бензофuran-3,1'-цикlopропан]-4-илокси)пиридин

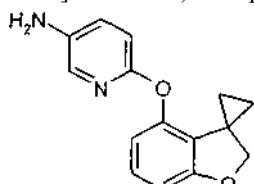


К раствору спиро[1-бензофuran-3,1'-цикlopропан]-4-ола (промежуточное соединение 85, 70 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли карбонат калия (89 мг, 0,647 ммоль), а затем 2-хлор-5-нитропиридин (75 мг, 0,475 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Реакционную смесь гасили рассолом (1 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 9:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (100 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.05 (1H, d), 8.63 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 7.13 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.45 (2H, s), 1.05-1.10 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m);
УЭЖХ: 0,79 мин, 285 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 87.

6-(Спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинамин

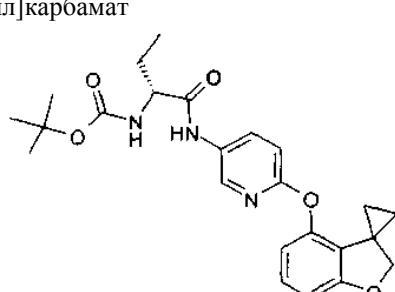


К раствору 5-нитро-2-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)пиридина (промежуточное соединение 86, 99 мг) в тетрагидрофуране (5 мл)/воде (2,5 мл) добавляли железо (97 мг, 1,741 ммоль), а затем хлорид аммония (93 мг, 1,741 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и остаток разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-желтого твердого вещества (85 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.52 (1H, d), 7.06 (1H, dd), 6.97 (1H, t), 6.70 (1H, d), 6.53 (1H, d), 6.23 (1H, d), 5.08 (2H, s), 4.43 (2H, s), 1.28-1.33 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m);
УЭЖХ: 0,62 мин, 255 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 88.

1,1-Диметилэтил-[(1R)-1-({[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамат

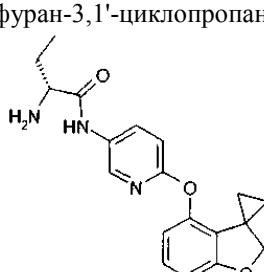


К раствору (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановой кислоты (94 мг, 0,462 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли DIPEA (0,115 мл, 0,661 ммоль), а затем TBTU (159 мг, 0,496 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Добавляли 6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинамин (промежуточное соединение 87, 84 мг) и при этой же температуре в течение 6 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили рассолом (2 мл), разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой промывали ледяным рассолом (2×5 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (130 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.14 (1H, br.s), 8.32 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 7.02-7.09 (2H, m), 6.96 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.44 (2H, s), 3.93-4.01 (1H, m), 1.52-1.75 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.15-1.22 (2H, m), 0.85-0.95 (5H, m);
УЭЖХ: 0,80 мин, 440 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 89.

(2R)-2-Амино-N-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]бутанамид



К раствору 1,1-диметилэтил-[(1R)-1-({[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамата (88, 130 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли DIPEA (0,115 мл, 0,661 ммоль), а затем TBTU (159 мг, 0,496 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре.

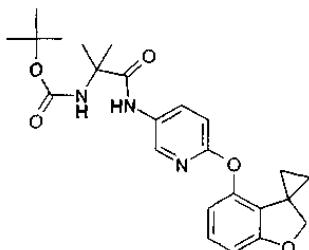
пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамата (промежуточное соединение 88, 128 мг) в сухом дихлорметане (3 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (0,9 мл, 11,68 ммоль) и при этой же температуре в течение 2 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8. Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали дихлорметаном (10 мл). Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (92 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.37 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 7.05 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.42 (1H, d), 4.44 (2H, s), 3.24 (1H, m), 1.61-1.72 (1H, m), 1.44-1.55 (1H, m), 1.16-1.21 (2H, m), 0.91 (3H, t), 0.86-0.91 (2H, m);

УЭЖХ-В: 0,74 мин, 340 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 90.

1,1-Диметилэтил-(1,1-диметил-2-оксо-2-{[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]амино}этил)карбамат



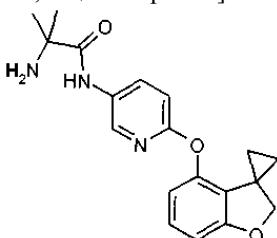
К раствору N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланина (80 мг, 0,393 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1,5 мл) добавляли DIPEA (0,096 мл, 0,551 ммоль), а затем HATU (150 мг, 0,393 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Этот раствор добавляли к раствору 6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинамина (промежуточное соединение 89, 40 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (2 мл), разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (52 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.62 (1H, br.s), 8.24-8.42 (1H, br.m), 8.05 (1H, d), 6.98-7.10 (2H, m), 6.92 (1H, d), 6.61 (1H, d), 6.40 (1H, d), 4.44 (2H, s), 1.42 (6H, s), 1.36 (9H, s), 1.15-1.21 (2H, m), 0.85-0.91 (2H, m);

УЭЖХ: 0,81 мин, 440 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 91.

2-Метил-N¹-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]аланинамид



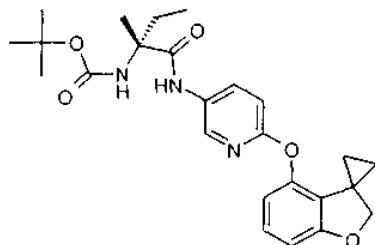
К раствору 1,1-диметилэтил-(1,1-диметил-2-оксо-2-{[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]амино}этил)карбамата (промежуточное соединение 90, 50 мг) в сухом дихлорметане (4 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль) и при этой же температуре в течение 2 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (10 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8. Две фазы разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (35 мг) в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.40 (1H, d), 8.15 (1H, dd), 7.04 (1H, t), 6.94 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.41 (1H, d), 4.43 (2H, s), 1.28 (6H, s), 1.15-1.20 (2H, m), 0.86-0.91 (2H, m);

УЭЖХ: 0,56 мин, 340 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 92.

1,1-Диметилэтил-[(1R)-1-метил-1-({[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамат



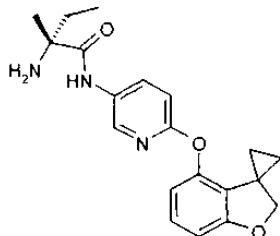
6-(Спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинамин (промежуточное соединение 91, 127 мг), N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-D-изовалин (Nagase & Co Ltd, 109 мг, 0,499 ммоль), DIPEA (0,131 мл, 0,749 ммоль) и НАТУ (247 мг, 0,649 ммоль) растворяли в сухом N,N-диметилформамиде (3 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток. Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и смесь дважды экстрагировали диэтиловым эфиром. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 300 мг неочищенного вещества. Это вещество очищали фланш-хроматографией (Biotage KP-Sil, колонка SNAP 25g, элюант: циклогексан/этилацетат от 90/10 до 20/80 за 12 CV) с получением 106 мг указанного в заголовке соединения в виде коричневого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.13-8.18 (2H, m), 7.06 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.85 (1H, br.s), 4.48 (2H, s), 1.90-2.11 (2H, m), 1.53 (3H, s), 1.48 (9H, s), 1.42-1.47 (2H, m), 0.97 (3H, t), 0.81-0.86 (2H, m);

УЭЖХ: 1,19 мин, 354 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 93.

N¹-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-D-изовалинамид



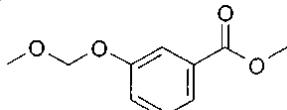
К раствору 1,1-диметилэтил-[(1R)-1-метил-1-({[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамата (промежуточное соединение 92, 106 мг) в сухом дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли TFA (0,360 мл, 4,67 ммоль). При этой температуре смесь перемешивали в течение 5 мин, затем оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 2 ч анализ методом УЭЖХ/МС показал отсутствие исходного вещества и присутствие целевого соединения: добавляли толуол (5 мл) и смесь концентрировали под вакуумом. Остаток загружали на картридж SCX (1g), который элюировали метанолом и 1 M раствором NH₃ в метаноле. Основный элюат концентрировали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (68 мг), которое использовали в следующем эксперименте без дополнительной очистки.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.93 (1H, s), 8.21-8.31 (2H, m), 7.06 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.45 (1H, d), 4.48 (2H, s), 1.94-2.04 (1H, m), 1.59-1.69 (1H, m), 1.44-1.48 (2H, m), 1.43 (3H, s), 0.95 (3H, t), 0.81-0.85 (2H, m);

УЭЖХ: 0,71 мин, 354 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 94.

Метил-3-{{(метилокси)метил}окси}бензоат



Метил-3-гидроксибензоат (5 г, 32,9 ммоль) растворяли в дихлорметане (100 мл) при продувке аргоном в 500 мл круглодонной колбе с получением белой суспензии. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. При этой температуре добавляли хлор(метилокси)метан (2,75 мл, 36,1 ммоль) и DIPEA (6,89 мл, 39,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. За это время температуру реакционной смеси позволили достичь значения комнатной температуры. Затем реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage SP1, колонка SNAP 50g), используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 10/0 до 3/1 за 10 CV; затем 3/1 для 5 CV). Собранные фракции давали указанное в заголовке

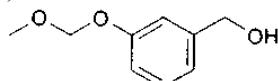
соединение (5,088 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.76-7.68 (2H, m), 7.41-7.34 (1H, m), 7.27-7.22 (1H, m), 5.24 (2H, s), 3.93 (3H, s), 3.51 (3H, s);

УЭЖХ-ирпс: 0,92 мин, 197 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 95.

(3-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)метанол

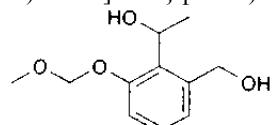


Метил-3-{[(метилокси)метил]окси}бензоат (промежуточное соединение 94, 5,0875 г) растворяли в тетрагидрофуране (20 мл) при продувке аргоном в 250-мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. В этих условиях по каплям добавляли раствор LiAlH₄ в (1 M) (25,9 мл, 25,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 45 мин реакционную смесь гасили 2 M раствором соляной кислоты до pH примерно 2 и разбавляли 100 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (4,348 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.30 (1H, t), 7.10-7.05 (1H, m), 7.04-7.00 (1H, m), 7.00-6.95 (1H, m), 5.20 (2H, s), 4.69 (2H, d), 3.50 (3H, s), 1.80-1.70 (1H, m); УЭЖХ-ирпс: 0,63 мин, 151 [M-OH]⁺.

Промежуточное соединение 96.

1-(2-(Гидроксиметил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)этанол



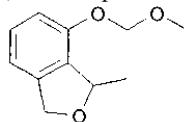
(3-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)метанол (промежуточное соединение 95,1 г) растворяли в гексане (20 мл) при продувке аргоном в двугорлой 100 мл круглодонной колбе, снабженной дефлэгматором (обработанной в течение 5 мин под вакуумом, затем 3 цикла Ar/вакуум), с получением бесцветного раствора. Добавляли N,N,N',N'-тетраметил-1,2-этандиамин (1,872 мл, 12,49 ммоль). К полученной реакционной смеси по каплям добавляли раствор BuLi (1,6 M/гексан) (7,80 мл, 12,49 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали при 60°C и в этих условиях перемешивали. После перемешивания в таких условиях в течение 5 ч по каплям при -78°C добавляли ацетальдегид (1,090 мл, 19,30 ммоль) в 6 мл сухого гексана. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, а затем нагревали до комнатной температуры. После перемешивания смеси при этой температуре в течение ночи реакционную смесь гасили водным 2 M раствором соляной кислоты и разбавляли 100 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage SP1, колонка с диоксидом кремния 25g-SNAP), используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 5/1 до 1/1 за 15 CV; затем 1/1 для 5 CV). Собранные фракции давали (3-{[(метилокси)метил]окси}фенил)метанол (532,4 мг, регенерируемое Промежуточное соединение 95) и указанное в заголовке соединение (184,7 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.20 (1H, t), 7.10 (1H, dd), 7.00 (1H, dd), 5.37 (1H, q), 5.26 (1H, d), 5.25 (1H, d), 4.83 (1H, d), 4.63 (1H, d), 3.51 (3H, s), 3.55 (1H, br. s.), 2.66 (1H, br. s.), 1.60 (3H, d);

УЭЖХ-ирпс: 0,60 мин, 195 [M-OH]⁺.

Промежуточное соединение 97.

1-Метил-7-{[(метилокси)метил]окси}-1,3-дигидро-2-бензофuran



1-(2-(Гидроксиметил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)этанол (промежуточное соединение 96, 50,3 мг) растворяли в тетрагидрофуране (1 мл) при продувке аргоном в 8 мл сосуде с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. В этих условиях добавляли раствор BuLi (1,6 M/гексан) (0,148 мл, 0,237 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 30 мин добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (45,2 мг, 0,237 ммоль) при 0°C. При этой температуре перемешивали реакционную смесь. Через 1 ч добавляли дополнительное количество раствора BuLi (1,6 M/гексан) (0,148 мл, 0,237 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем реакционную смесь гасили 2 мл 2 M соляной кислоты и разбавляли 5 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage SP1, колонка с диоксидом кремния 10g-SNAP), используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 1/0 до 3/1 за 10 CV; затем 3/1 для 5 CV; затем от 3/1 до 1/1 за 5 CV;

затем 1/1 для 5 CV). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение (25,2 мг).

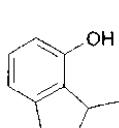
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.25 (1H, t), 6.99 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.53-5.43 (1H, m), 5.26 (1H, d), 5.23 (1H, d), 5.20 (1H, dd), 5.10-5.02 (1H, m), 3.51 (3H, s), 1.57 (3H, d);
УЭЖХ-ирпс: 0,92 мин, 195 [M+H]⁺.

А также соответствующий незащищенный фенол (промежуточное соединение 98, 11,1 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.17-7.11 (1H, m), 6.79 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.55-5.40 (1H, m), 5.20-5.14 (2H, m), 5.04 (1H, d), 1.57 (3H, d);
УЭЖХ-ирпс: 0,66 мин, 149 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 98.

3-Метил-1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ол

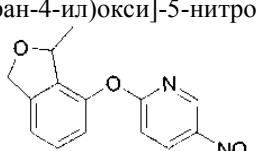


1-Метил-7-{[(метилокси)метил]окси}-1,3-дигидро-2-бензофuran (промежуточное соединение 97, 25,2 мг) растворяли в метаноле (1 мл) в 8 мл сосуде с получением бесцветного раствора. Добавляли раствор HCl (2 M/H₂O) (0,259 мл, 0,519 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 80°C. Через 30 мин реакционную смесь разбавляли 10 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу смешивали с фракцией, полученной ранее, и упаривали под вакуумом с получением остатка, который очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage SP1, колонка с диоксидом кремния 10g-SNAP), используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 100/0 до 3/1 за 10 CV; затем 3/1 для 5 CV; затем от 3/1 до 1:1 за 5 CV; затем 1:1 для 5 CV). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение (24 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.14 (1H, t), 6.79 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.55-5.42 (1H, m), 5.23 (1H, s), 5.17 (1H, dd), 5.04 (1H, d), 1.57 (3H, d);
УЭЖХ-ирпс: 0,66 мин, 149 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 99.

2-[(3-Метил-1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ил)окси]-5-нитропиридин

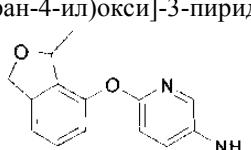


3-Метил-1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ол (промежуточное соединение 98,24 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) во флаконе для микроволновой обработки с получением бледно-желтого раствора. Добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (24,07 мг, 0,152 ммоль) и карбонат калия (62,9 мг, 0,455 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage Initiator при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили 5 мл воды и разбавляли 25 мл Et₂O. Органическую фазу промывали водой (3×10 мл) и фазы разделяли. Органическую фазу пропускали через картридж фазоразделителя и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (38,3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.06 (1H, d), 8.53 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.04 (1H, d), 5.37-5.26 (1H, m), 5.26-5.18 (1H, m), 5.12 (1H, d), 1.41 (3H, d);
УЭЖХ-В: 0,84 мин, 273. [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 100.

6-[(3-Метил-1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ил)окси]-3-пиридинамин

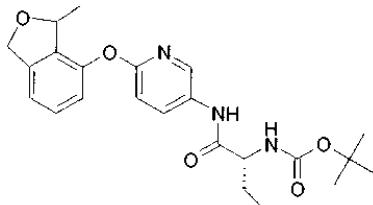


2-[(3-Метил-1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ил)окси]-5-нитропиридин (промежуточное соединение 99, 38,3 мг) растворяли в этаноле (10 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Добавляли Pd/C (14,22 мг, 0,013 ммоль) и гидрат гидразина (0,026 мл, 0,267 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 45 мин реакционную смесь фильтровали и органическую фазу упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (32 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.70 (1H, d), 7.25 (1H, t), 7.09 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 6.88 (1H, d), 6.76 (1H, d), 5.28-5.39 (1H, m), 5.18 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 3.53 (2H, br. s.), 1.47 (3H, d);
УЭЖХ-В: 0,64 мин, 243 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 101.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[({3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбамат



(2R)-2-((1,1-Диметилэтил)окси)карбонил амино)бутановую кислоту (32,2 мг, 0,158 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (0,5 мл) в 8 мл сосуде с получением бесцветного раствора. Добавляли DIPEA (0,035 мл, 0,198 ммоль) и HATU (60,3 мг, 0,158 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. В 1,5 мл DMF растворяли 6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 100, 32 мг) и полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь встряхивали при 60°C. Через 2 ч не произошло никакой реакции. К реакционной смеси добавляли дополнительные 0,5 мл раствора [полученного путем растворения (2R)-2-((1,1-диметилэтил)окси)карбонил амино)бутановой кислоты (32,2 мг, 0,158 ммоль в 0,5 мл DMF), DIPEA (0,035 мл, 0,198 ммоль) и HATU (60,3 мг, 0,158 ммоль)]. Полученную смесь встряхивали при 60°C в течение выходных. После этого были обнаружены только лишь следы указанного в заголовке соединения наряду с промежуточным соединением 100. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с помощью Vaportec V10 с получением неочищенного продукта, который очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage SP1, колонка с диоксидом кремния 10g-SNAP), используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 3/1 до 1/1 за 10 CV; затем 1/1 для 10 CV). Собранные фракции давали 4,9 мг указанного в заголовке соединения, смешанного с аминокислотой, и 61 мг смеси исходного вещества (промежуточное соединение 100) и аминокислоты.

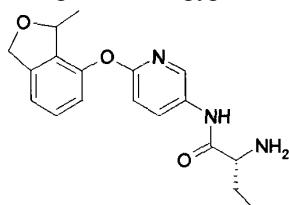
Ее растворяли в 10 мл дихлорметана и промывали 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органические фазы упаривали под вакуумом с получением 64 мг такой же смеси. Эту последнюю смесь растворяли в 1,0 мл DMF и добавляли к перемешиваемому DMF раствору (0,5 мл) (2R)-2-((1,1-диметилэтил)окси)карбонил амино)бутановой кислоты (61,4 мг, 0,302 ммоль), DIPEA (0,066 мл, 0,378 ммоль) и TBTU (97 мг, 0,302 ммоль). Полученную смесь нагревали при 60°C и встряхивали. Через 1 ч 30 мин реакционную смесь упаривали под вакуумом с помощью Vaportec V10 с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, которое растворяли в 10 мл EtOAc и гасили 10 мл насыщенного водного раствора бикарбоната натрия. Водную фазу экстрагировали EtOAc (3×10 мл). Собранные органические фазы сушили с использованием гидрофобной фритты, смешивали с указанным в заголовке соединением, полученным ранее, и очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage SP1, колонка с диоксидом кремния 10g-SNAP), используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 3/1 до 1/1 за 10 CV; затем 1/1 для 10 CV). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереоизомеров 1:1 (62,3 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.20-8.16 (1H, m), 8.15-8.08 (1H, m), 7.31 (1H, t), 7.06 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.89 (1H, d), 5.37-5.25 (1H, m), 5.20 (1H, dd), 5.15-5.02 (2H, m), 4.23-4.08 (1H, m), 2.03-1.81 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.43 (3H, d), 1.08-0.99 (3H, m);

УЭЖХ-ирпс: 1,05 мин, 428 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 102.

(2R)-2-Амино-N-{6-[({3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид



1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[({3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбамат (промежуточное соединение 101, 62,3 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл) в 25 мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. При этой температуре к реакционной смеси по каплям добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который загружали на картридж SCX 2 g. Затем его промывали 50 мл MeOH, а потом 25 мл 2 M раствора аммиака в MeOH. Аммиачный элюят упаривали под вакуумом с получением 34,4 мг желтого масла, которое представляло собой смесь указанного в заголовке соединения и незащищенной аминокислоты. Этую смесь растворяли в 20 мл Et₂O и промывали на-

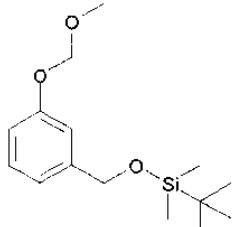
сыщенным водным раствором NaHCO_3 (3×10 мл). Органическую фазу сушили с использованием картриджа фазоразделителя и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде смеси диастереоизомеров 1:1 (24,4 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 9.58 (1H, br. s.), 8.32-8.25 (1H, m), 8.23 (1H, t), 7.32 (1H, t), 7.08 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.94 (1H, d), 5.40-5.29 (1H, m), 5.22 (1H, dd), 5.11 (1H, d), 3.49 (1H, dd), 2.11-1.94 (1H, m), 1.85-1.60 (3H, m), 1.46 (3H, d), 1.12-1.01 (3H, m);

УЭЖХ-ир qc: 0,64 мин, 328 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 103.

(1,1-Диметилэтил)(диметил){[(3-{[(метилокси)метил]окси}фенил)метил]окси} силан



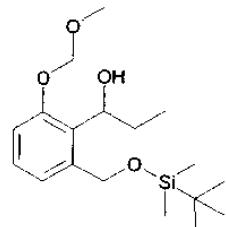
(3-{[(Метилокси)метил]окси}фенил)метанол (промежуточное соединение 95, 3,5 г) растворяли в дихлорметане (20 мл) в 100 мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Добавляли 1Н-imidazol (1,700 г, 24,97 ммоль) и хлор(1,1-диметилэтил)диметилсилан (3,64 г, 24,14 ммоль). Реакционная смесь сразу стала белой супензией, и ее перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания смеси в течение ночи реакция завершилась. Затем реакционную смесь гасили 10 мл воды и разбавляли 10 мл дихлорметана. Фазы разделяли с помощью делительной воронки. Органическую фазу сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали под вакуумом с получением 6,0082 г неочищенного продукта в виде бесцветного масла, которое очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 1:0 до 5:1 за 10 CV; затем 5:1 для 5 CV; затем от 5:1 до 1:1 за 5 CV; колонка с диоксидом кремния SNAP 100g). Собирали две фракции указанного в заголовке соединения: 1,70 г бесцветного масла (чистота: 93%) и 3,70 г бесцветного масла (чистота: 98%).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.26 (1H, t), 7.04-7.08 (1H, m), 6.96-7.01 (1H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 5.20 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.50 (3H, s), 0.92-1.02 (9H, m), 0.12 (6H, s);

УЭЖХ-МС-ир qc: 1,49 мин, 281 [$\text{M}-\text{H}]^+$.

Промежуточное соединение 104.

1-(2-{[(1,1-Диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-1-пропанол



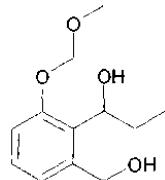
(1,1-Диметилэтил)(диметил){[(3-{[(метилокси)метил]окси}фенил)метил]окси} силан (промежуточное соединение 103, 0,2 г) растворяли в гексане (2 мл) при продувке аргоном в двугорлой 100 мл круглодонной колбе, снабженной дефлэгмататором (обработанной в течение 5 мин под вакуумом, затем 3 цикла Ar/вакуум), с получением бесцветного раствора. По каплям добавляли 1,6 М/гексан раствор BuLi (0,487 мл, 0,779 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в таких условиях в течение 2 ч к бледно-желтой реакционной смеси добавляли пропаналь (0,061 мл, 0,850 ммоль) при 0°C. Через 1 ч 30 мин реакционную смесь гасили 2 М соляной кислотой до pH примерно 2 и разбавляли 25 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом, получая неочищенный продукт в виде зеленого/серого масла, которое очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 1:0 до 5:1 за 5 CV; затем 5:1 для 5 CV; затем от 5:1 до 3:1 за 5 CV; затем 3:1 для 5 CV; колонка с диоксидом кремния SNAP 10g). В результате получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла (132,1 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.18 (1H, t), 7.02-7.12 (2H, m), 5.26 (1H, d), 5.25 (1H, d), 4.78-4.89 (2H, m), 4.75 (1H, d), 3.63 (1H, d), 3.51 (3H, s), 1.89-2.06 (1H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 1.02 (3H, t), 0.94 (9H, s), 0.12 (3H, s), 0.10 (3H, s);

УЭЖХ-МС-ир qc: 1,45 мин, 363 [$\text{M}+\text{Na}]^+$.

Промежуточное соединение 105.

1-(2-(Гидроксиметил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-1-пропанол



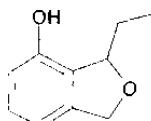
1-(2-({[(1,1-Диметилэтил)(диметилсилан]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-1-пропанол (промежуточное соединение 104, 132,1 мг) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Добавляли 1М/THF раствор TBAF (0,388 мл, 0,388 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла, которое очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 3:1 до 2:1 за 10 CV; затем 2:1 для 5 CV; затем от 2:1 до 2:1 за 5 CV; затем 1:1 для 5 CV; колонка с диоксидом кремния SNAP 25g). Собранные фракции давали остаток, который снова очищали в тех же самых условиях с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.16-7.24 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 7.02 (1H, dd), 5.23 (2H, dd), 5.08 (1H, dd), 4.81 (1H, d), 4.61 (1H, d), 3.50 (3H, s), 2.41-3.05 (2H, m), 1.91-2.07 (1H, m), 1.82 (1H, s), 1.00 (3H, t);

УЭЖХ-МС-ipqc: 0,70 мин, 249 [M+Na]⁺.

Промежуточное соединение 106.

3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ол



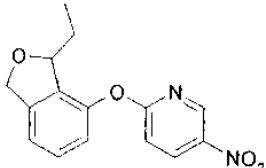
1-(2-(Гидроксиметил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-1-пропанол (промежуточное соединение 105, 99 мг) растворяли в тетрагидрофуране (2 мл) при продувке аргоном в 8 мл сосуде с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. В этих условиях добавляли раствор BuLi в гексане (1,6 М, 0,246 мл, 0,394 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 30 мин добавляли 4-метилбензолсульфонилхлорид (75 мг, 0,394 ммоль) при 0°C. При этой температуре перемешивали реакционную смесь. Через 1 ч добавляли дополнительное количество BuLi в гексане (1,6 М, 0,246 мл, 0,394 ммоль) при 0°C. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч, затем при комнатной температуре в течение 30 мин. После этого реакционную смесь гасили 2 мл 2 М соляной кислоты и разбавляли 5 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла, которое растворяли в метаноле (3,00 мл). К полученному раствору добавляли HCl (0,788 мл, 1,575 ммоль). Полученную реакционную смесь нагревали при 80°C и встряхивали. Через 30 мин реакция завершилась. Реакционную смесь гасили 5 мл воды и разбавляли 25 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла, которое очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 1:0 до 3:1 за 10 CV; затем 3:1 для 5 CV; затем от 3:1 до 1:1 за 5 CV; затем 1:1 для 5 CV; колонка с диоксидом кремния SNAP 10g). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (49,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.14 (1H, t), 6.79 (1H, d), 6.64 (1H, d), 5.51 (1H, br. s.), 5.37-5.45 (1H, m), 5.16 (1H, dd), 5.07 (1H, d), 1.99-2.15 (1H, m), 1.78-1.92 (1H, m), 0.91-1.00 (3H, m);

УЭЖХ-МС-ipqc: 0,77 мин, 163 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 107.

2-[3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси]-5-нитропиридин



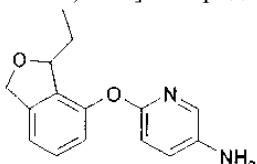
3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 106, 49,7 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (1,5 мл) в 0,5-2,0 мл флаконе для микроволновой обработки с получением бледно-желтого раствора. Добавляли 2-хлор-5-нитропиридин (48,0 мг, 0,303 ммоль) и карбонат калия (125 мг, 0,908 ммоль). Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали в микроволновом реакторе Biotage

Initiator при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакция завершилась. Затем реакционную смесь гасили 5 мл воды и разбавляли 25 мл Et₂O. Водную фазу экстрагировали 3×10 мл Et₂O. Собранные органические фазы пропускали через картридж фазоразделителя и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бледно-желтого масла (97,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.05 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 7.37 (1H, t), 7.16 (1H, d), 7.06 (1H, d), 7.02 (1H, d), 5.16-5.25 (2H, m), 5.13 (1H, d), 1.77-1.90 (1H, m), 1.60-1.72 (1H, m), 0.82-0.91 (3H, m); УЭЖХ-В: 0,90 мин, 287 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 108.

6-[{3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин



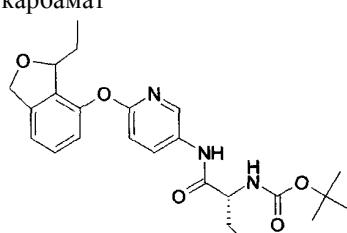
2-[{3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридин (промежуточное соединение 107, 97,6 мг) растворяли в этаноле (10 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Добавляли Pd/C (26,1 мг, 0,245 ммоль) и гидрат гидразина (12,29 мг, 0,245 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 45 мин реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали и органическую фазу упаривали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который загружали на картридж SCX 2g. Затем его промывали 15 мл метанола, а потом 15 мл 2 M раствора аммиака в метаноле. Аммиачный элюат упаривали под вакуумом, ничего не получая.

Затем под вакуумом упаривали метанольный элюат с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.70 (1H, d), 7.24 (1H, t), 7.09 (1H, dd), 6.99 (1H, d), 6.87 (1H, d), 6.75 (1H, d), 5.21-5.29 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 3.57 (2H, br. s.), 1.88-2.04 (1H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 0.89 (3H, t); УЭЖХ-В: 0,71 мин, 257 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 109.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[{6-[{3-этот-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино]карбонил}пропил карбамат

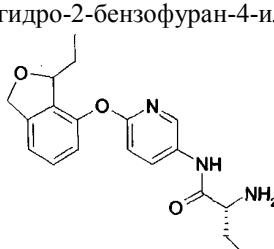


6-[{3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 108, 10 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл) в 8 мл сосуде с получением бесцветного раствора. Добавляли DIPEA (10,22 мкл, 0,059 ммоль), (2R)-2-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановую кислоту (9,52 мг, 0,047 ммоль) и, в конце, TBTU (15,03 мг, 0,047 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 60°C. После встряхивания в течение ночи реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого масла, который очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 2:1 до 1:1 за 10 CV; затем 2:1 для 5 CV; колонка с диоксидом кремния SNAP 10g). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (12,7 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.40 (1H, br. s.), 8.15-8.18 (1H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 7.30 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.88 (1H, d), 5.20-5.26 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 5.10 (1H, d), 4.99 (1H, br. s.), 4.05-4.19 (1H, m), 1.82-2.08 (2H, m), 1.64-1.79 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.03 (3H, t), 0.88 (3H, t); УЭЖХ-В: 0,91 мин, 442 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 110.

(2R)-2-Амино-N-{6-[{3-этот-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид



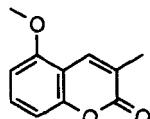
1,1-Диметилэтил-{(1*R*)-1-[({6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбамат (промежуточное соединение 109, 12,7 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. При этой температуре добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 1 ч реакция завершилась. Реакционную смесь упаривали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который загружали на картридж SCX 2g. Затем его промывали 15 мл MeOH, а потом 15 мл раствора амиака в MeOH (2M). Аммиачный элюат упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (9,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.59 (1H, br. s.), 8.18-8.28 (2H, m), 7.30 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.90 (1H, d), 5.21-5.26 (1H, m), 5.18 (1H, dd), 5.10 (1H, d), 3.50 (1H, dd), 1.79-2.07 (4H, m), 1.62-1.78 (2H, m), 1.04 (3H, t), 0.88 (3H, t);

УЭЖХ-В: 0,72 мин, 342 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 111.

3-метил-5-(метилокси)-2Н-хромен-2-он



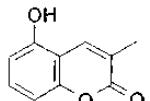
К раствору 2-гидрокси-6-(метилокси)бензальдегида (3 г, 19,72 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (30 мл) добавляли пропановый ангидрид (12,98 мл, 101 ммоль) и K₂CO₃ (3,00 г, 21,69 ммоль), и реакционную смесь нагревали до 70°C. При этой температуре добавляли воду (0,036 мл, 1,972 ммоль) и реакционную смесь нагревали до 120°C и перемешивали в течение ночи под азотом. Затем реакционную смесь гасили 60 мл воды. Образовывался осадок, неочищенный материал фильтровали, твердое вещество растворяли в DCM/воде и две фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (3,25 г, 85%-ный выход).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.91 (1H, s), 7.37 (1H, t), 6.92 (1H, d), 6.71 (1H, d), 3.94 (3H, s), 2.22 (3H, s);

УЭЖХ-ирпс: 0,95 мин, 191 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 112.

5-Гидрокси-3-метил-2Н-хромен-2-он



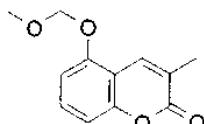
К раствору 3-метил-5-(метилокси)-2Н-хромен-2-она (промежуточное соединение 111, 2,5 г) в сухом дихлорметане (45 мл), охлажденному до 0°C, добавляли BBr₃ (39,4 мл, 39,4 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи под азотом. Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C и гасили льдом. Полученную смесь разбавляли диэтиловым эфиром и две полученные фазы разделяли с помощью делительной воронки. Водную фазу обратно экстрагировали диэтиловым эфиром. Собиравшиеся органические фазы сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (2,225 г).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.92 (1H, s), 7.30 (1H, t), 6.93 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.54 (1H, s), 2.26 (3H, s);

УЭЖХ-ирпс: 0,70 мин, 177 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 113.

3-Метил-5-{[(метилокси)метил]окси}-2Н-хромен-2-он



К раствору 5-гидрокси-3-метил-2Н-хромен-2-она (промежуточное соединение 112, 2,225 г) в сухом N,N-диметилформамиде (60 мл), охлажденному до 0°C, добавляли гидрид натрия (60%, 0,532 г, 13,89 ммоль) с последующим добавлением хлор(метилокси)метана (1,919 мл, 25,3 ммоль). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин под азотом. Затем ее гасили путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl, продукт экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage, с градиентом от чистого циклогексана до циклогексан/этилацетат 5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого

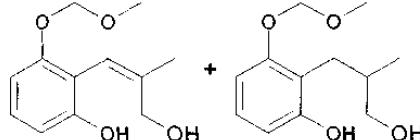
вещества (2,15 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.94 (1H, s), 7.38 (1H, t), 6.93-7.05 (2H, m), 5.33 (2H, s), 3.55 (3H, s), 2.26 (3H, s);

УЭЖХ-ирпс: 0,94 мин, 221 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 114.

Смесь 2-[3-гидрокси-2-метил-1-пропен-1-ил]-3-{[(метилокси)метил]окси}фенола и 2-(3-гидрокси-2-метилпропил)-3-{[(метилокси)метил]окси}фенола 3:1



3-Метил-5-{[(метилокси)метил]окси}-2Н-хромен-2-он (промежуточное соединение 113, 461,1 мг) растворяли в тетрагидрофуране (3 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. Затем по каплям добавляли раствор LiAlH₄ (1M/THF, 4,19 мл, 4,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 30 мин реакционную смесь гасили 5 мл соляной кислоты (2M) и разбавляли 10 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением смеси 2-[3-гидрокси-2-метил-1-пропен-1-ил]-3-{[(метилокси)метил]окси}фенола и 2-(3-гидрокси-2-метилпропил)-3-{[(метилокси)метил]окси}фенола 3:1 (548 мг) в виде бледно-желтого масла.

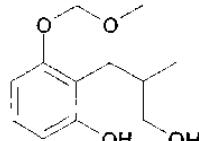
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) компонент, составляющий большую часть смеси: δ м.д. 7.11 (1H, t), 6.67 (1H, d), 6.63 (1H, d), 6.08-6.16 (1H, m), 5.81 (1H, br. s.), 5.15 (2H, s), 4.74 (1H, br. s.), 4.00 (2H, s), 3.47 (3H, s), 2.08 (3H, d);

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) компонент, составляющий меньшую часть смеси: δ м.д. 7.05 (1H, t), 6.97 (1H, br. s.), 6.66 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.19 (2H, s), 3.51-3.59 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 2.66 (1H, dd), 2.13 (1H, br. s.), 1.94-2.07 (1H, m), 1.09 (3H, d);

УЭЖХ-МС-ирпс: компонент, составляющий большую часть смеси: 0,70 мин, 223 [M-H]⁻; компонент, составляющий меньшую часть смеси: 0,78 мин, 225 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 115.

2-(3-Гидрокси-2-метилпропил)-3-{[(метилокси)метил]окси}фенол



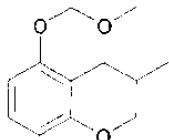
Смесь 3:1 2-[3-гидрокси-2-метил-1-пропен-1-ил]-3-{[(метилокси)метил]окси}фенола и 2-(3-гидрокси-2-метилпропил)-3-{[(метилокси)метил]окси}фенола (промежуточное соединение 114, 548 мг) растворяли в метаноле (10 мл) в 100 мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Проводили три цикла вакуум/N₂, затем к реакционной смеси добавляли Pd/C (129 мг, 0,122 ммоль). Снова проводили три цикла вакуум/N₂, а затем три цикла вакуум/H₂. В конце реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре в атмосфере H₂ (без давления). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч 30 мин реакция завершилась. Реакционную смесь фильтровали через набивку целита. Фильтрат упаривали под вакуумом, получая неочищенный продукт, который очищали на системе Biotage SP1, используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 1:0 до 5:1 за 10 CV; затем 5:1 для 5 CV; затем от 5:1 до 3:1 за 5 CV; затем 3:1 для 5 CV; затем от 3:1 до 1:1 за 5 CV; затем 1:1 для 5 CV (колонка с диоксидом кремния SNAP 25g). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.05 (1H, t), 6.97 (1H, br. s.), 6.66 (1H, d), 6.58 (1H, d), 5.19 (2H, s), 3.51-3.59 (1H, m), 3.49 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 2.78 (1H, dd), 2.66 (1H, dd), 2.13 (1H, br. s.), 1.94-2.07 (1H, m), 1.09 (3H, d);

УЭЖХ-МС-ирпс: 0,79 мин, 225 [M-H]⁻.

Промежуточное соединение 116.

3-Метил-5-{[(метилокси)метил]окси}-3,4-дигидро-2Н-хромен



2-(3-Гидрокси-2-метилпропил)-3-{[(метилокси)метил]окси}фенол (промежуточное соединение 115, 377,9 мг) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) в 50-мл круглодонной колбе под аргоном с получением бесцветного раствора. Добавляли TEA (0,409 мл, 2,93 ммоль) и реакционную смесь охлаждали при 0°C.

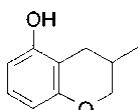
При этой температуре добавляли метансульфонилхлорид (0,124 мл, 1,591 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 45 мин добавляли дополнительное количество метансульфонилхлорида (0,124 мл, 1,591 ммоль). Через 45 дополнительных минут добавляли 2-метил-2-пропанолят калия (422 мг, 3,76 ммоль). Через 15 мин после этого последнего добавления добавляли дополнительное количество 2-метил-2-пропанолята калия (422 мг, 3,76 ммоль). Через 15 мин реакция завершилась. Затем реакционную смесь гасили 10 мл насыщенного водного раствора NH₄Cl, подкисляли до pH примерно 2 2 M соляной кислотой и разбавляли 25 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.04 (1H, t), 6.63 (1H, d), 6.53 (1H, d), 5.21 (2H, s), 4.13-4.19 (1H, m), 3.60-3.71 (1H, m), 3.50 (3H, s), 2.84-2.95 (1H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.04-2.18 (1H, m), 1.08 (3H, d);

УЭЖХ-МС-ipqc: 1,16 мин, 209 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 117.

3-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ол



3-Метил-5-{[(метилокси)метил]окси}-3,4-дигидро-2Н-хромен (промежуточное соединение 116, 103,6 мг) растворяли в метаноле (3 мл) в 8 мл сосуде с получением бесцветного раствора. Добавляли 2M/H₂O раствор HCl (0,224 мл, 0,448 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 60°C. Через 2 ч 30 мин реакционную смесь разбавляли 10 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 1:0 до 5:1 за 10 CV; затем 5:1 для 5 CV; затем от 5:1 до 3:1 за 5 CV; колонка с диоксидом кремния

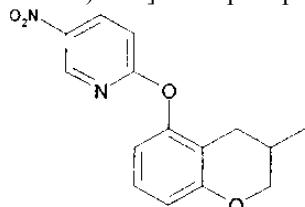
SNAP 10g). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (53,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 6.96 (1H, t), 6.46 (1H, d), 6.35 (1H, dd), 4.79 (1H, s), 4.10-4.22 (1H, m), 3.61-3.73 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 2.19-2.30 (1H, m), 2.16 (1H, d), 1.09 (3H, d);

УЭЖХ-МС-ipqc: 0,90 мин, 165 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 118.

2-[(3-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-нитропиридин



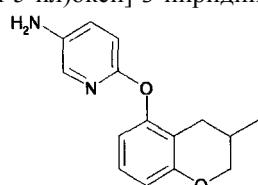
3-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ол (промежуточное соединение 117, 53 мг), карбонат калия (134 мг, 0,968 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридин (51,2 мг, 0,323 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) во флаконе для микроволновой обработки с получением светло-коричневого раствора. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали в Biotage Initiator при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили 5 мл воды и разбавляли 10 мл Et₂O. Фазы разделяли с помощью делильной воронки. Водную фазу экстрагировали 3×10 мл Et₂O. Собранный органический фракции сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде коричневого масла (181 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.06 (1H, d), 8.48 (1H, dd), 7.17 (1H, t), 7.02 (1H, d), 6.80 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 4.16-4.24 (1H, m), 3.63-3.75 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 1.00 (3H, d);

УЭЖХ-В: 0,95 мин, 287 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 119.

6-[(3-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинамин



2-[(3-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-нитропиридин (промежуточное соединение 118, 181 мг) растворяли в этаноле (10 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Добавляли Pd/C (33,0 мг, 0,031 ммоль) и гидрат гидразина (0,030 мл, 0,310 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Через 1 ч реакционную смесь фильтровали и упаривали под вакуумом с

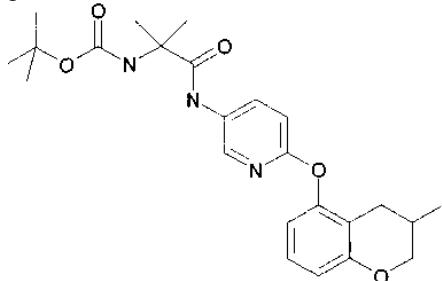
получением указанного в заголовке соединения (131,4 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.72 (1H, d), 7.02-7.13 (2H, m), 6.72 (1H, d), 6.65 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 4.11-4.20 (1H, m), 3.67 (1H, s), 3.52 (2H, br. s.), 2.81-2.89 (1H, m), 2.16-2.25 (1H, m), 2.05-2.16 (1H, m), 1.02 (3H, d);

УЭЖХ-В: 0,75 мин, 257 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 120.

1,1-Диметилэтил-[1,1-диметил-2-(6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}амино)-2-оксоэтил]карбамат



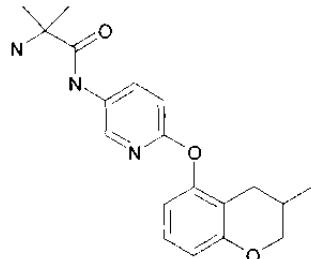
6-[(3-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 119, 131,4 мг) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) в 8 мл сосуде с получением бледно-желтого раствора. Добавляли DIPEA (0,215 мл, 1,230 ммоль), N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланин (188 мг, 0,923 ммоль) и НАТУ (351 мг, 0,923 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 60°C. Через 3 ч реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством Biotage SP1 (используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов от 3:1 до 1:2 за 15 CV; затем 1:2 для 5 CV; колонка с диоксидом кремния SNAP 25g). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (104,0 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.58 (1H, br. s.), 8.29 (1H, br. s.), 7.97-8.13 (1H, m), 7.08 (1H, t), 7.00 (1H, br. s.), 6.93 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 6.53 (1H, dd), 4.08-4.17 (1H, m), 3.62 (1H, dd), 2.58-2.71 (1H, m), 1.92-2.13 (2H, m), 1.36 (15H, br. s.), 0.93 (3H, d);

УЭЖХ-В: 0,91 мин, 442 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 121.

2-Метил-N¹-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}аланинамид

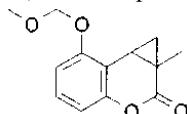


1,1-Диметилэтил-[1,1-диметил-2-(6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}амино)-2-оксоэтил]карбамат (промежуточное соединение 120, 104,0 мг) растворяли в дихлорметане (6 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Через 2 ч 30 мин смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который загружали на картридж SCX 5 g. Затем его промывали 40 мл метанола, а потом 40 мл 2 M раствора амиака в метаноле. Амиачный элюят упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного масла (72,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.90 (1H, br. s.), 8.17-8.26 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.56-6.62 (1H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 3.67 (1H, t), 2.70-2.85 (1H, m), 2.13 (2H, s), 1.47 (6H, s), 1.00 (3H, d), NH₂ пропущен. УЭЖХ-В: 0,78 мин, 342 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 122.

1a-Метил-7-{{(метилокси)метил}окси}-1a,7b-дигидроциклогепта[с]хромен-2(1H)-он



К раствору йода трифторметилсульфония (4,52 г, 20,55 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (50 мл), перемешиваемому под азотом при комнатной температуре, добавляли чистый гидрид натрия (60%, 0,822 г, 20,55 ммоль).

Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли

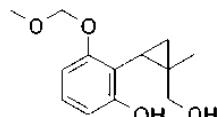
3-метил-5-{{[(метилокси)метил]окси}-2Н-хромен-2-он (промежуточное соединение 113, 1,81 г), растворенный в 15 мл DMSO. Реакционная смесь становилась желтой, и ее нагревали и перемешивали при 100°C в течение 4 ч. Затем реакционную смесь обрабатывали путем добавления насыщенного раствора NH₄Cl и экстрагировали диэтиловым эфиром, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Biotage, с градиентом от чистого циклогексана до циклогексан/этилацетат 5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (360 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.10 (1H, t), 6.88 (1H, d), 6.67 (1H, d), 5.26 (2H, s), 3.53 (3H, s), 2.71 (1H, dd), 1.58 (1H, dd), 1.44 (3H, s), 1.08 (1H, t);

УЭЖХ-ирпс: 0,96 мин, 235 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 123.

2-[2-(Гидроксиметил)-2-метилциклопропил]-3-{{[(метилокси)метил]окси}фенол



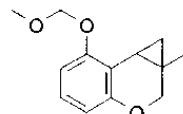
К раствору 1а-метил-7-{{[(метилокси)метил]окси}-1а,7b-дигидроцикло[с]хромен-2(1H)-она (промежуточное соединение 122, 360 мг) в сухом тетрагидрофуране (15 мл), перемешиваемому под азотом при 0°C, добавляли раствор алюмогидрида лития (1,0 М в THF, 1,537 мл, 1,537 ммоль) и при этой температуре в течение 20 мин перемешивали реакционную смесь. Затем реакционную смесь разбавляли THF (20 мл) и гасили путем добавления Na₂SO₄·10H₂O (10 экв.), оставляя смесь на 30 мин при перемешивании. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, с градиентом от циклогексан/этилацетат 5/1 до циклогексан/этилацетат 1/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (307 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.40 (1H, br. s.), 7.06 (1H, t), 6.67 (1H, d), 6.59 (1H, d), 5.12-5.27 (2H, m), 3.57-3.68 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.42-3.51 (1H, m), 2.98 (1H, d), 1.54 (1H, dd), 1.41 (3H, s), 1.05 (1H, dd), 0.86 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 0,73 мин, 237 [M-H]⁺.

Промежуточное соединение 124.

1а-Метил-7-{{[(метилокси)метил]окси}-1,1а,2,7b-тетрагидроцикло[с]хромен



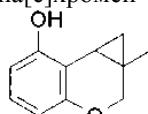
К раствору 2-[2-(гидроксиметил)-2-метилциклопропил]-3-{{[(метилокси)метил]окси}фенола (промежуточное соединение 123, 307 мг) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) добавляли трифенилfosфин (338 мг, 1,288 ммоль) и бис-(1-метилэтил)-(E)-1,2-диазендикарбоксилат (261 мг, 1,288 ммоль). Реакционная смесь становилась желтой и ее перемешивали в течение 20 мин при комнатной температуре под азотом. Затем под вакуумом выпаривали растворитель, получая неочищенный продукт в виде бледно-желтого масла. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, с градиентом от чистого циклогексана до циклогексан/этилацетат 10/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (280 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6.97 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.53 (1H, d), 5.15-5.30 (2H, m), 4.17 (1H, d), 3.67 (1H, d), 3.54 (3H, s), 2.15 (1H, dd), 1.27 (3H, s), 1.20 (1H, t), 0.94 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 1,15 мин, 221 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 125.

1а-Метил-1,1а,2,7b-тетрагидроцикло[с]хромен-7-ол



К раствору 1а-метил-7-{{[(метилокси)метил]окси}-1,1а,2,7b-тетрагидроцикло[с]хромена (промежуточное соединение 124, 280 мг) в метаноле (16 мл) добавляли 2 М водный раствор HCl (1,271 мл, 2,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 2 ч, а затем при комнатной температуре в течение ночи, после чего в реакционной смеси все еще присутствовало некоторое количество не-прореагировавшего исходного вещества, поэтому добавляли дополнительное количество 2 М HCl (2 экв.) и перемешивание продолжали при 50°C в течение 2 ч. Затем реакционную смесь гасили водой и разбавляли и экстрагировали дихлорметаном, промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (сис-

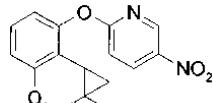
тема Companion, с градиентом от чистого циклогексана до циклогексан/этилацетат 5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (192 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6.91 (1H, t), 6.40-6.53 (2H, m), 5.00 (1H, s), 4.18 (1H, d), 3.72 (1H, d), 2.00 (1H, dd), 1.29 (3H, s), 1.20 (1H, t), 0.98 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 0,91 мин, 177 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 126.

2-[(1a-Метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапиран-3-ил)окси]-5-нитропиридин



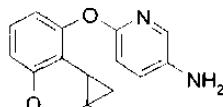
К раствору 1a-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапиран-3-ола (промежуточное соединение 125, 190 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли K₂CO₃ (447 мг, 3,23 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридин (171 мг, 1,078 ммоль) с получением светло-коричневого раствора. Реакционную смесь нагревали при 110°C в течение 1 ч и затем гасили водой, экстрагировали этилацетатом, промывали рас-солом, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, с градиентом от чистого циклогексана до циклогексан/этилацетат 5/1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (250 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.12 (1H, d), 8.51 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 7.04 (1H, d), 6.81 (1H, d), 6.75 (1H, dd), 4.22 (1H, d), 3.74 (1H, d), 1.73 (1H, dd), 1.23 (1H, t), 1.21 (3H, s), 0.85 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 1,21 мин, 299 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 127.

6-[(1a-Метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапиран-3-ил)окси]-3-пиридинамин



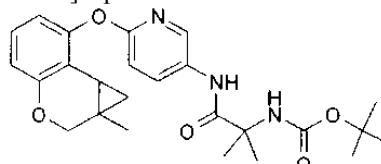
К раствору 2-[(1a-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапиран-3-ил)окси]-5-нитропиридинина (промежуточное соединение 126, 250мг) в тетрагидрофуране (6 мл)/воде (3 мл) добавляли железо (234 мг, 4,19 ммоль) и хлорид аммония (224 мг, 4,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, после чего анализ методом УЭЖХ показал частичное образование цевлевого соединения с некоторым количеством гидроксиламина в качестве промежуточного соединения; поэтому добавляли дополнительные 3 эквивалента хлорида аммония и железа и реакционную смесь оставляли перемешиваться в течение еще 5 ч. Затем через набивку целита отфильтровывали железо и раствор разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ (100 мл) и этилацетатом (200 мл). Две фазы разделяли и водный слой экстрагировали этилацетатом. Органические слои объединяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, с градиентом от циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде светло-коричневого твердого вещества (150 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.75 (1H, d), 7.08 (1H, dd), 6.99 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.59 (1H, d), 4.17 (1H, d), 3.70 (1H, d), 3.50 (2H, br. s.), 2.00 (1H, dd), 1.17-1.23 (4H, m), 0.85 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 0,88 мин, 269 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 128.

1,1-Диметилэтил-[1,1-диметил-2-(6-[(1a-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапиран-3-ил)окси]-3-пиридинил)амино)-2-оксоэтил]карбамат



К раствору 6-[(1a-метил-1,1a,2,7b-тетрагидроциклогексапиран-3-ил)окси]-3-пиридинамина (промежуточное соединение 127, 150 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (10 мл) добавляли DIPEA (0,352 мл, 2,013 ммоль), N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланин (307 мг, 1,509 ммоль) и HATU (574 мг, 1,509 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 60°C в течение 2,5 ч. Органическую фазу промывали насыщенным рассолом, экстрагировали диэтиловым эфиром, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, с градиентом от циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (135 мг).

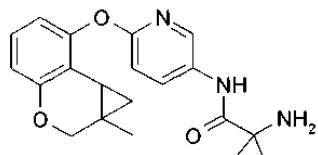
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.17 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 7.03 (1H, t), 6.86 (1H, d), 6.69 (2H, t),

5.86 (1H, br. s.), 4.89 (1H, br. s.), 4.18 (1H, d), 3.71 (1H, d), 1.90 (1H, dd), 1.60 (6H, s), 1.45 (9H, s), 1.15-1.23 (4H, m), 0.84 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 1,18 мин, 454 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 129.

2-Метил-N¹-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогептапиридинил)окси]-3-пиридинил}аланинамид



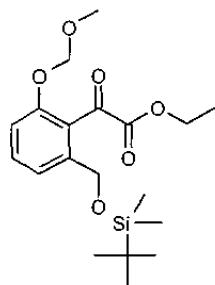
К раствору 1,1-диметилэтил-[1,1-диметил-2-(6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогептапиридинил)окси]-3-пиридинил)амино]-2-оксоэтил]карбамата (промежуточное соединение 128, 135 мг, 0,298 ммоль) в сухом дихлорметане (10 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (5 мл, 64,9 ммоль) и при этой же температуре в течение 2 ч перемешивали реакционную смесь. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток растворяли в дихлорметане и медленно добавляли насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения 8. Две фазы разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла, используемого как оно было без какой-либо дополнительной очистки (105 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.94 (1H, br. s.), 8.19-8.30 (2H, m), 7.03 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.67 (1H, d), 4.18 (1H, d), 3.71 (1H, d), 1.91 (1H, dd), 1.72 (2H, br. s.), 1.48 (6H, s), 1.15-1.23 (4H, m), 0.84 (1H, dd);

УЭЖХ-ирпс: 0,76 мин, 354 [M+1]⁺.

Промежуточное соединение 130.

Этил-(2-([(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси)метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-(оксо)ацетат

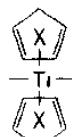


К раствору (1,1-диметилэтил)(диметил){[(3-{[(метилокси)метил]окси}фенил)метил]окси}силана (промежуточное соединение 103, 3 г) в сухом н-гексане (30 мл) добавляли раствор BuLi в гексане (1,6 М, 7,63 мл, 12,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до -78°C и добавляли (путем канюлирования) к раствору этил-хлор(оксо)ацетата (1,780 мл, 15,93 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при -78°C. Реакционную смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/ этилацетат 8:2 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла (2,67 г).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.53 (1H, t), 7.20 (1H, d), 7.15 (1H, d), 5.21 (2H, s), 4.76 (2H, s), 4.27 (2H, q), 3.34 (3H, s), 1.27 (3H, t), 0.86 (9H, s), 0.05 (6H, s).

Промежуточное соединение 131.

Диметилтитаноцен



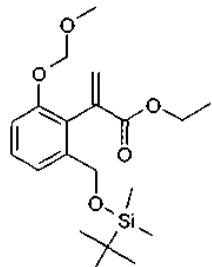
К суспензии дихлортитаноцена (8,3 г, 33,3 ммоль) в сухом толуоле (100 мл) при -10°C медленно добавляли (20 мин) раствор метиллития в Et₂O (1,6 М, 47,3 мл, 76 ммоль) и при этой же температуре в течение 45 мин перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь добавляли (путем канюлирования) к раствору хлорида аммония (1,2 г) в воде (24 мл), охлажденному до -10°C. Две фазы разделяли и органический слой промывали холодной водой (3×20 мл) и рассолом (1×20 мл), сушили над сульфатом натрия фильтровали и концентрировали при пониженном давлении до 60 мл, содержащих 9% (мас./мас.)

диметилтитаноцена (5,04 г, 24 ммоль) в толуоле.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 6.10 (10H, s), -0.11 (6H, s).

Промежуточное соединение 132.

Этил-2-(2-({[(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил)-2-пропеноат



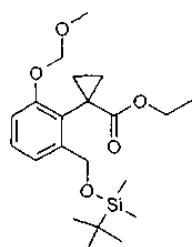
К раствору этил-2-({[(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}-фенил(оксо)ацетата (промежуточное соединение 130, 1,4 г) в сухом толуоле (8 мл) добавляли 9% (мас./мас.) диметилтитаноцена в толуоле (промежуточное соединение 131, 30 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 90°C. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (20 мл) и этилацетатом (30 мл). Две фазы разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/етилацетат 9:1 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде бледно-желтого масла (865 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.30 (1H, t), 7.12 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.46 (1H, d), 5.74 (1H, d), 5.12 (2H, s), 4.54 (2H, s), 4.12 (2H, q), 3.32 (3H, s), 1.16 (3H, t), 0.88 (9H, s), 0.04 (6H, s);

УЭЖХ-IPQC: 1,54 мин, 381 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 133.

Этил-1-(2-({[(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}-фенилциклогексанкарбоксилат



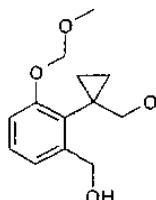
К раствору йодида триметилсульфоксония (816 мг, 3,71 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли 60%-ную дисперсию NaH в минеральном масле (140 мг, 3,49 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли раствор этил-2-({[(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]окси}фенил-2-пропеноата (промежуточное соединение 132, 830 мг) в сухом диметилсульфоксиде (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили льдом, разбавляли рассолом (10 мл) и водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой промывали водой (3×15 мл) и рассолом (1×20 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 50g и циклогексан до циклогексан/етилацетат 7:3 в качестве элюента. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветного масла (780 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆, 65°C): δ м.д. 7.25 (1H, t), 7.12 (1H, d), 6.98 (1H, d), 5.19 (2H, s), 4.78 (2H, br.s), 4.01 (2H, q), 3.41 (3H, s), 1.55-1.65 (2H, m), 1.13-1.21 (2H, m), 1.08 (3H, t), 0.94 (9H, s), 0.11 (6H, s);

УЭЖХ-IPQC: 1,57 мин, 395 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 134.

(2-[1-(Гидроксиметил)циклогексил]-3-{[(метилокси)метил]окси}фенил)метанол



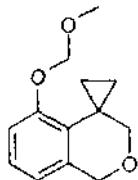
К раствору этил-1-(2-({[(1,1-диметилэтил)(диметил)силил]окси}метил)-6-{[(метилокси)метил]-

окси}фенил)циклогексанкарбоксилата (промежуточное соединение 133, 780 мг) в сухом тетрагидрофуране (20 мл) при 0°C медленно добавляли раствор LiAlH₄ в THF (1М, 2,076 мл, 2,076 ммоль) и при этой же температуре в течение 2 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и разбавляли этилацетатом (30 мл). Твердое вещество отфильтровывали и две фазы разделяли. Водный слой экстрагировали этилацетатом (30 мл) и объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением спиртового промежуточного соединения в виде бесцветного масла. Его растворяли в сухом тетрагидрофуране (20,00 мл) и медленно при 0°C добавляли 1 М раствор TBAF в THF (2,076 мл, 2,076 ммоль). При этой же температуре в течение 1 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и рассолом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 50g и циклогексан/этилацетат от 7:3 до 3:7 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение (450 мг) в виде белого кристаллического твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.16 (1H, t), 7.07 (1H, d), 6.92 (1H, d), 5.17-5.24 (2H, m), 5.00 (1H, t), 4.67-4.74 (3H, m), 3.65-3.76 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.11-3.21 (1H, m), 0.83-0.94 (2H, m), 0.65-0.77 (1H, m), 0.51-0.61 (1H, m).

Промежуточное соединение 135.

5-{{(Метилокси)метил}окси}-1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]

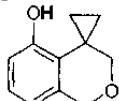


К раствору (2-[1-(гидроксиметил)циклогексипил]-3-{{(метилокси)метил}окси}фенил)метанола (промежуточное соединение 134, 450 мг) в сухом тетрагидрофуране (10 мл) при 0°C, медленно добавляли раствор BuLi в гексане (1,6 М, 1,180 мл, 1,889 ммоль) и при этой же температуре в течение 15 мин перемешивали реакционную смесь. Медленно добавляли раствор тозилхлорида (360 мг, 1,889 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C. Добавляли второй эквивалент раствора BuLi в гексане (1,6 М, 1,180 мл, 1,889 ммоль) и при такой же температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NaHCO₃ (10 мл), разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан/этилацетат от 100:0 до 8:2 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение, представляющее собой 5-{{(метилокси)метил}окси}-1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан], в виде бесцветного масла (385 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.04 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.11 (2H, s), 4.75 (2H, s), 3.49 (2H, s), 3.37 (3H, s), 1.64-1.70 (2H, m), 0.56-0.61 (2H, m).

Промежуточное соединение 136.

1Н-Спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-ол

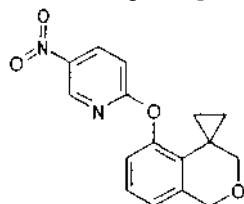


К раствору 5-{{(метилокси)метил}окси}-1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексана] (промежуточное соединение 135, 380 мг) в метаноле (10 мл) добавляли 10% HCl в воде (1,048 мл, 3,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Объединенные растворители выпаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан/этилацетат от 100:0 до 8:2 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (260 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.18 (1H, s), 6.88 (1H, t), 6.56 (1H, d), 6.47 (1H, d), 4.71 (2H, s), 3.47 (2H, s), 1.69-1.74 (2H, m), 0.47-0.52 (2H, m).

Промежуточное соединение 137.

5-Нитро-2-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)пиридин



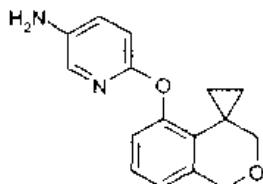
К раствору 1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-ола (промежуточное соединение 136, 150 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли карбонат калия (176 мг, 1,277 ммоль), а затем 2-хлор-5-нитропиридин (148 мг, 0,936 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C. После охлаждения реакционную смесь гасили рассолом (1 мл), разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×15 мл). Органический слой промывали ледяным рассолом (2×10 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан/этилацетат от 100:0 до 7:3 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде бесцветной смолы (240 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.05 (1H, d), 8.64 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.20 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.88 (1H, d), 4.86 (2H, s), 3.53 (2H, s), 1.23-1.27 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m);

УЭЖХ-IPQC: 1,08 мин, 299 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 138.

6-(1Н-Спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинамин

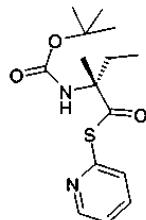


К раствору 5-нитро-2-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)пиридинина (промежуточное соединение 137, 238 мг) в тетрагидрофуране (10 мл)/воде (5 мл) добавляли железо (223 мг, 3,99 ммоль), а затем хлорид аммония (213 мг, 3,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и раствор разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ и экстрагировали этилацетатом (2×30 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан/этилацетат от 7:3 до 3:7 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение (180 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.51 (1H, d), 7.07 (1H, dd), 7.04 (1H, t), 6.80 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.53 (1H, d), 5.06 (2H, br.s), 4.81 (2H, s), 3.53 (2H, s), 1.49-1.53 (2H, m), 0.58-0.62 (2H, m).

Промежуточное соединение 139.

5-2-Пиридинил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-2-метилбутианоат



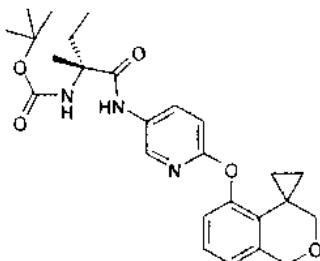
К раствору N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-изоваллина (100 мг, 0,460 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (THF) (10 мл) добавляли 2,2'-дитиодипиридин (254 мг, 1,151 ммоль) и трифенилfosфин (302 мг, 1,151 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. THF выпаривали под вакуумом. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя 25g указанное в заголовке соединение (78 мг, 0,251 ммоль) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆)δ м.д. 8.59 (1H, d), 7.87 (1H, t), 7.70 (1H, br.s.), 7.51 (1H, d), 7.41 (t, 1H), 2.02-1.84 (1H, m), 1.74-1.60 (1H, m), 1.43 (9H, s), 1.33 (3H, s), 0.81 (3H, t).

УЭЖХ-IPQC: 1,01 мин, 311 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 140.

1,1-Диметилэтил-[(1R)-1-метил-1-({[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамат



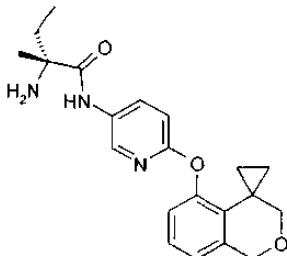
К раствору 6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинамина (промежуточное соединение 138, мг, 0,242 ммоль) в сухом толуоле (4 мл) добавляли S-2-пиридинил-(2R)-2-({[1,1-диметилэтил]окси}карбонил}амино)-2-метилбутантиоат (промежуточное соединение 139, 75 мг, 0,242 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при 150°C. После охлаждения растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 9:1 до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (64 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.63 (1H, br.s), 8.30 (1H, br.s), 8.01-8.16 (1H, m), 7.11 (1H, t), 6.87-6.95 (3H, m), 6.69 (1H, d), 4.83 (2H, s), 3.53 (2H, s), 1.70-1.90 (2H, m), 1.26-1.47 (14H, m), 0.78 (3H, t), 0.58-0.65 (2H, m);

УЭЖХ-IPQC: 1,14 мин, 468 [M+H]⁺.

Промежуточное соединение 141.

N¹-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]-D-изовалинамид



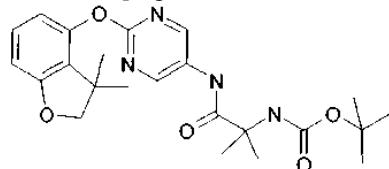
К раствору 1,1-диметилэтил-[(1R)-1-метил-1-({[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]амино}карбонил)пропил]карбамата (промежуточное соединение 140, 62 мг) в сухом дихлорметане (6 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и при этой же температуре в течение 3 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь разбавляли дихлорметаном (15 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8. Две фазы разделяли и органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и дихлорметан/метанол от 99:1 до 95:5 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (42 мг, 86%-ный выход).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.40 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.11 (1H, t), 9.4 (1H, d), 6.90 (1H, d), 6.69 (1H, d), 4.84 (2H, s), 3.53 (2H, s), 1.66-1.78 (1H, m), 1.46-1.58 (1H, m), 1.37-1.42 (2H, m), 1.24 (3H, s), 0.83 (3H, t), 0.59-0.64 (2H, m);

УЭЖХ-IPQC: 0,69 мин, 368 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 142.

1,1-Диметилэтил-[2-{2-({2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}амино)-1,1-диметил-2-оксоэтил]карбамат



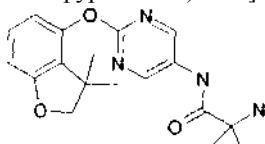
К раствору N-{{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}-2-метилаланина (59,2 мг, 0,292 ммоль) добавляли DIPEA (0,068 мл, 0,389 ммоль), а затем НАТУ (111 мг, 0,292 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Затем добавляли 2-{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси}-5-пирамидинамин (промежуточное соединение 65, 50 мг, 0,194 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при 50°C. Реакционную смесь гасили рассолом (1 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали и

остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан до циклогексан/етилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (31 мг) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ: 0,75 мин, 443 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 143.

N¹-{2-[{(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-2-метилаланинамид

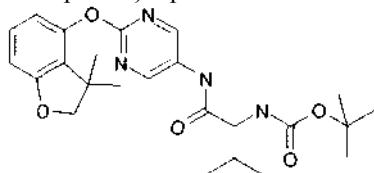


К раствору 1,1-диметилэтил-[2-({2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}амино)-1,1-диметил-2-оксоэтили]карбамата (промежуточное соединение 142, 30 мг, 0,068 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (1,6 мл) медленно при 0°C добавляли TFA (0,4 мл, 5,19 ммоль) и при этой же температуре в течение 1 ч перемешивали реакционную смесь. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8-9. Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (20 мг) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ: 0,51 мин, 343 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 144.

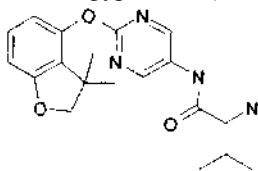
1,1-Диметилэтил{({1R)-1-[(2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}амино)карбонил]-2-метилпропил}карбамат



К раствору Boc-D-валина (63,3 мг, 0,292 ммоль) в N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) добавляли DIPEA (0,068 мл, 0,389 ммоль), а затем НАТУ (111 мг, 0,292 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Затем добавляли 2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинамин (промежуточное соединение 65, 50 мг, 0,194 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 5 ч при 50°C. Реакционную смесь гасили рассолом (1 мл), разбавляли водой (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×5 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали и остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан до циклогексан/етилацетат 7:3 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения, представляющего собой 1,1-диметилэтил{({1R)-1-[(2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}амино)карбонил]-2-этилпропил}карбамат (55 мг, 0,20 ммоль, 62,0%-ный выход), в виде белого твердого вещества.

Референсное промежуточное соединение 145.

(2R)-2-Амино-N-[2-[(3,3-диметил-2Н-бензофуран-4-ил)окси]пиридин-5-ил]-3-метилбутанамид

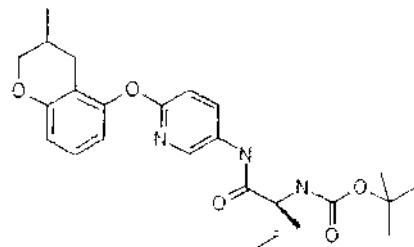


К раствору 1,1-диметилэтил{({1R)-1-[(2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}амино)карбонил]-2-метилпропил}карбамата (промежуточное соединение 144, 52 мг, 0,114 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (2 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (0,5 мл, 6,49 ммоль) и при этой же температуре в течение 1 ч перемешивали реакционную смесь. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток растворяли в DCM (5 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8-9. Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (40 мг) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ: 0,53 мин, 357 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 146.

трет-Бутил-N-[(1R)-1-метил-1-[[6-(3-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридинил]карбамоил]пропил]-карбамат



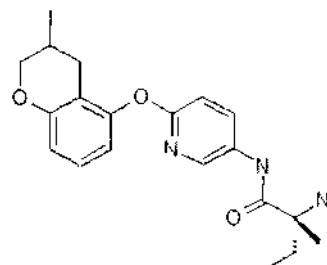
В 8 мл 6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 119, 82,4 мг, 0,0305 ммоль), (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилбутановую кислоту (59,7 мг, 0,275 ммоль) и DIPEA (0,080 мл, 0,458 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) с получением бледно-желтого раствора. Добавляли НАТУ (151 мг, 0,397 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан/этилацетат от 3:1 до 1:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (55,8 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.08-8.16 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.84 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.13 (1H, br. s.), 4.90 (1H, br. s.), 4.12-4.22 (1H, m), 3.59-3.75 (1H, m), 2.59-2.92 (1H, m), 1.85-2.25 (3H, m), 1.69-1.84 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.45 (9H, s), 0.91-1.05 (6H, m);

УЭЖХ-ирпс: 1,22 мин, 456 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 147.

(2R)-2-Амино-2-метил-N-[6-(3-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридинил]бутанамид



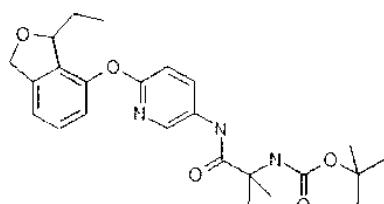
трет-Бутил-N-[(1R)-1-метил-1-[[6-(3-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридинил]карбамоил]пропил]-карбамат (промежуточное соединение 146, 55,8 мг, 0,104 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Образец загружали на картридж SCX 2 g. Затем его промывали 36 мл MeOH, а потом 25 мл 2 M раствора амиака в MeOH. Амиачный элюят упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (32,9 мг) в виде бледно-желтого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.88 (1H, br. s.), 8.14-8.28 (2H, m), 7.10 (1H, t), 6.83 (1H, d), 6.70 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 4.12-4.21 (1H, m), 3.61-3.72 (1H, m), 2.72-2.84 (1H, m), 2.04-2.24 (2H, m), 1.92-2.04 (1H, m), 1.52-1.84 (6H, m), 1.00 (3H, d), 0.94 (3H, t);

УЭЖХ-ирпс: 0,76 мин, 356 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 148.

1,1-Диметилэтан-2-[[6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил]амино]-1,1-диметил-2-оксоэтил]карбамат



6-[(3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 108, 55 мг, 0,215 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (2 мл) в 8 мл сосуде с получением бесцветного раствора. Добавляли DIPEA (0,056 мл, 0,322 ммоль), N-{{(1,1-диметилэтан-2-оксоэтил)карбонил}-2-метилаланин (52,3 мг, 0,258 ммоль) и TBTU (83 мг, 0,258 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 60°C в течение ночи. Добавляли дополнительные количества DIPEA (0,1 мл), N-{{(1,1-

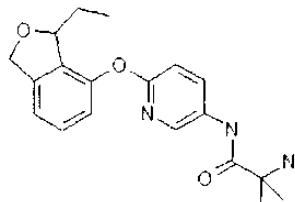
диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланина (105 мг) и ТВТУ (170 мг). Реакционную смесь встряхивали при 60°C в течение дополнительных 10 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан/этилацетат от 2:1 до 1:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (36,5 мг) в виде бесцветного маслянистого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.12-8.17 (2H, m), 7.30 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.16 (1H, br. s.), 5.20-5.27 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 5.10 (1H, d), 4.92 (1H, br. s.), 1.84-1.97 (1H, m), 1.66-1.78 (1H, m), 1.63 (6H, s), 1.45 (9H, s), 0.88 (3H, t);

УЭЖХ-В: 0,89 мин, 442 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 149.

N¹-{6-[{(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофuran-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2-метилаланинамид



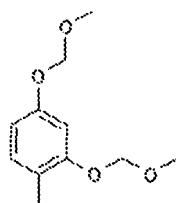
1,1-Диметилэтил-[2-(6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил)амино]-1,1-диметил-2-оксоэтил]карбамат (промежуточное соединение 148, 36,5 мг, 0,066 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и при этой температуре добавляли TFA (1,5 мл, 19,47 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1,5 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме, и остаток загружали на картридж SCX 2g. Затем его промывали 15 мл MeOH, а потом 15 мл 2 M раствора аммиака в MeOH. Аммиачный элюят упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (17,2 мг) в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.91 (1H, br. s.), 8.26 (1H, dd), 8.20 (1H, d), 7.30 (1H, t), 7.05 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.90 (1H, d), 5.21-5.27 (1H, m), 5.17 (1H, dd), 5.10 (1H, d), 1.83-1.98 (1H, m), 1.68-1.79 (1H, m), 1.47 (6H, s), 0.88 (3H, t);

УЭЖХ-В: 0,74 мин, 342 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 150.

2,4-бис-(Метоксиметокси)-1-метилбензол

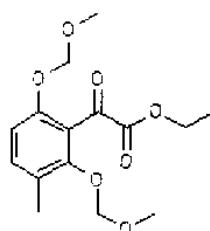


К раствору 4-метилбензол-1,3-диола (4 г, 32,26 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (30 мл) при 0°C добавляли гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (3,87 г, 96,78 ммоль) и при этой же температуре в течение 15 мин перемешивали реакционную смесь. Быстро добавляли МОМ-Cl (7,35 мл, 96,78 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч, позволяя температуре достичь значения комнатной температуры. Реакционную смесь гасили рассолом (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Органический слой промывали ледяным рассолом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (6,1 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,811 мин; 213 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 151.

Этил-2-[2,6-бис-(метоксиметокси)-3-метилфенил]-2-оксо-ацетат



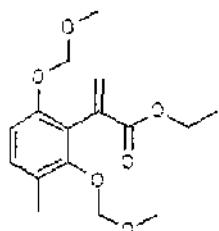
К раствору 2,4-бис-(метоксиметокси)-1-метилбензола (промежуточное соединение 150, 5,5 г, 25,94 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при комнатной температуре добавляли 1,6 M BuLi в гексане

(19,45 мл, 31,13 ммоль) и при этой же температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Смесь охлаждали до -78°C и добавляли (путем канюлирования) к раствору этилхлороксоацетата (4,35 мл, 38,9 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (30 мл) при -78°C. Реакционную смесь перемешивали при -78°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (20 мл), разбавляли рассолом (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (4,65 г) в виде светло-желтого масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,865 мин.

Референсное промежуточное соединение 152.

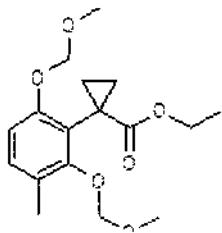
Этил-2-[2,6-бис-(метоксиметокси)-3-метилфенил]проп-2-еноат



К суспензии бромида метилтрифенилfosфония (8,78 г, 24,6 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (50 мл) при 0°C медленно добавляли 0,5 М раствор KHMDS в толуоле (44,22 мл, 22,11 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при 0°C и в течение 45 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и медленно добавляли к раствору этил-2-[2,6-бис-(метоксиметокси)-3-метилфенил]-2-оксо-ацетата (промежуточное соединение 151, 4,6 г, 14,74 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (25 мл) при 0°C и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 0°C. Реакционную смесь гасили водой (50 мл), разбавляли рассолом (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (3,8 г) в виде бесцветного масла. ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,930 мин.

Референсное промежуточное соединение 153.

Этил-1-[2,6-бис-(метоксиметокси)-3-метилфенил]циклогексан-карбоксилат

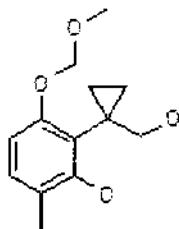


К раствору йодида триметилсульфоксония (4,4 г, 20 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (30 мл) добавляли гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (0,720 г, 18 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Медленно добавляли раствор этил-2-[2,6-бис-(метоксиметокси)-3-метилфенил]проп-2-еноата (промежуточное соединение 152, 3,5 г, 11,29 ммоль) в сухом диметилсульфоксиде (15 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×100 мл). Органический слой промывали водой (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (3,1 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,028 мин.

Референсное промежуточное соединение 154.

2-[1-(Гидроксиметил)циклогептил]-3-(метоксиметокси)-6-метилфенол

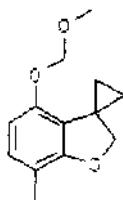


К раствору этил-1-[2,6-бис-(метоксиметокси)-3-метилфенил]циклогептакарбоксилата (промежуточное соединение 153, 300 мг, 0,93 ммоль) в этаноле (10 мл) добавляли бн. HCl в воде (0,4 мл, 2,4 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Объединенные растворители удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в сухом толуоле (10 мл) и растворитель выпаривали. Полученный остаток растворяли в сухом тетрагидрофуране (10 мл), смесь охлаждали до 0°C и добавляли NaN (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (80 мг, 2 ммоль) и при этой же температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Затем добавляли MOM-Cl (0,083 мл, 1,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Добавляли LiAlH4 (1 М в THF, 1,2 мл, 1,2 ммоль), а затем при этой же температуре в течение 1 ч перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (10 мл), разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (70 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,690 мин; 239 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 155.

4-(Метоксиметокси)-7-метил-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогептан]

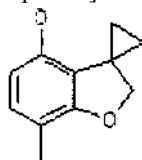


К раствору 2-[1-(гидроксиметил)циклогептил]-3-(метоксиметокси)-6-метилфенола (промежуточное соединение 154, 65 мг, 0,27 ммоль) в сухом тетрагидрофуране (5 мл) добавляли трифенилфосфин (84 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до полного растворения PPh3. Затем по каплям добавляли DIAD (0,056 мл, 0,285 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (40 мг) в виде светло-желтого масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,024 мин; 221 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 156.

7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогептан]-4-ол



К раствору 4-(метоксиметокси)-7-метил-спиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогептана] (промежуточное соединение 155, 38 мг, 0,17 ммоль) в этаноле (5 мл) добавляли бн. HCl в воде (0,1 мл, 0,6 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 суток при комнатной температуре. Объединенные растворители удаляли при пониженном давлении и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (24 мг) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

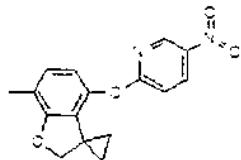
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 9.02 (1H, s), 6.65 (1H, d), 6.06 (1H, d), 4.36 (2H, s), 2.02 (3H, s), 1.40-1.44 (2H, m), 0.77-0.82 (2H, m).

ROESY (400 МГц, DMSO-d₆): NOE (ядерный эффект Эверхаузера)-корреляция между протоном при 6,65 м.д. и протонами (CH3) при 2,02 м.д., NOE-корреляция между протоном при 9,02 м.д. и прото-

ном при 6,06 м.д. ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,647 мин; 177[M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 157.

2-(7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-5-нитропиридин

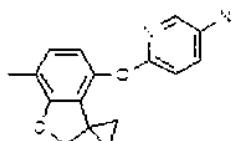


К раствору 7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола (промежуточное соединение 156, 176 мг, 1 ммоль) в сухом DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль), а затем 2-хлор-5-нитропиридин (158 мг, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (2 мл), разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (270 мг) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии в виде неочищенного вещества без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,138 мин; 299 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 158.

6-(7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиридин-3-амин

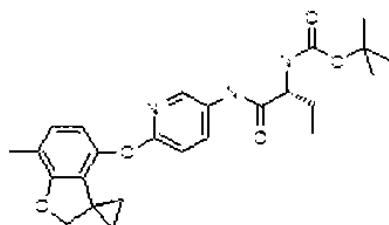


К раствору 2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-5-нитропиридина (промежуточное соединение 157, 265 мг) в тетрагидрофуране (5 мл)/воде (2,5 мл) добавляли железо (245 мг, 4,45 ммоль), а затем хлорид аммония (238 мг, 4,45 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и остаток разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (203 мг) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,740 мин; 269 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 159.

трет-Бутил-N-[(1R)-1-[[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]карбамоил]пропил]карбамат

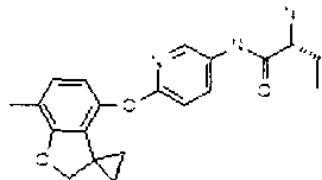


К раствору (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановой кислоты (36 мг, 0,18 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли DIPEA (52 мкл, 0,3 ммоль), а затем НАТУ (65 мг, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Затем добавляли 6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 158, 40 мг, 0,15 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (2 мл), разбавляли рассолом (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 90:10 до циклогексан/этилацетат 60:40 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (57 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,190 мин; 454 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 160.

(2R)-2-Амино-N-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]бутанамид

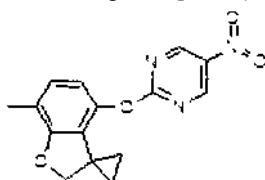


К раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-[[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]карбамоил]пропил]карбамата (промежуточное соединение 159, 55 мг) в сухом DCM (3 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (1 мл) и при этой же температуре в течение 3 ч перемешивали реакционную смесь. Растворитель и избыток TFA удаляли при пониженном давлении и остаток разбавляли DCM (10 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8. Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (41 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,792 мин; 354 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 161.

2-(7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-5-нитропиридин

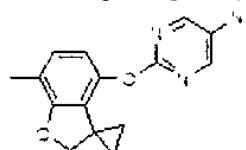


К раствору 7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола (промежуточное соединение 156, 176 мг, 1 ммоль) в сухом ацетонитриле (4 мл) добавляли карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль), а затем 2-хлор-5-нитропиридин (159 мг, 1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (2 мл), разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (258 мг) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии в виде неочищенного вещества без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,007 мин; 300 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 162.

2-(7-Метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксикиримидин-5-амин

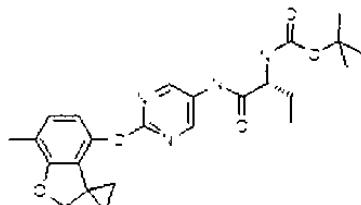


К раствору 2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-5-нитропиридинина (промежуточное соединение 161, 255 мг) в тетрагидрофуране (5 мл)/воде (2,5 мл) добавляли железо (234 мг, 4,25 ммоль), а затем хлорид аммония (227 мг, 4,25 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 48 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и остаток разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 4:6 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (52 мг) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,746 мин; 270 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 163.

трет-Бутил-N-[(1R)-1-[[2-(7-метилспиро[2Н-бензосоруан-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксикиримидин-5-ил]карбамоил]пропил]карбамат

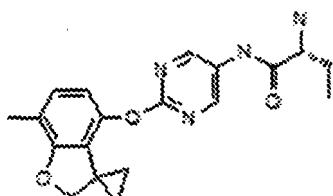


К раствору (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановой кислоты (45 мг, 0,222 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли DIPEA (87 мкл, 0,5 ммоль), а затем НАТУ (80 мг, 0,21 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Затем добавляли 2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиrimидин-5-амин (промежуточное соединение 162, 50 мг, 0,185 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 6 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водой (2 мл), разбавляли рассолом (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 90:10 до циклогексан/этилацетат 60:40 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (45 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 2,109$ мин; 455 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 164.

(2R)-2-Амино-N-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиrimидин-5-ил]бутанамид

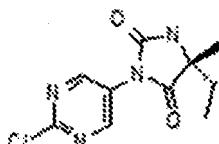


К раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-[[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиrimидин-5-ил]карбамоил]пропил]карбамата (промежуточное соединение 163, 42 мг) в сухом DCM (3 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (1 мл) и при этой же температуре в течение 3 ч перемешивали реакционную смесь. Растворитель и избыток TFA удаляли при пониженном давлении, остаток разбавляли DCM (10 мл) и добавляли водный насыщенный раствор NaHCO_3 , позволяя pH достичь значения примерно 8. Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (25 мг) в виде светло-желтой смолы.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 1,688$ мин; 355 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 165.

(5R)-3-(2-Хлорпиридин-5-ил)-5-этил-5-метил-имидализидин-2,4-дион



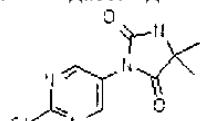
К раствору трифосгена (1,38 г, 4,65 ммоль) в этилацетате (20 мл) при 0°C медленно (20 мин) добавляли раствор 2-хлор-5-аминопиридина (1 г, 7,75 ммоль)/DIPEA (8 мл, 4,65 ммоль) в этилацетате (40 мл) и при этой же температуре в течение 15 мин перемешивали реакционную смесь. Для удаления избытка фосгена использовали вакуум (10 мин), поддерживая температуру реакционной смеси 0°C. Добавляли раствор DMAP (0,945 г, 7,75 ммоль) в этилацетате/дихлорметане (1:1, 8 мл) и при этой же температуре в течение 5 мин перемешивали реакционную смесь. Медленно (15 мин) при 0°C добавляли раствор гидрохлорида метил-(R)-2-амино-2-метил-бутириата (2,59 г, 15,5 ммоль) в этилацетате (30 мл) и при этой же температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водным буфером (рН 3), позволяя pH достичь значения примерно 5-6, и две фазы разделяли. Органический слой промывали водным буфером (рН 3) (2×20 мл), а затем рассолом (20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая мочевину в качестве промежуточного соединения в виде оранжевой пены.

Мочевину растворяли в MeOH (20 мл), добавляли NaOMe (0,41 г, 7,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл) и разбавляли этилацетатом (50 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом (2×20 мл), сушили (Na_2SO_4) фильтровали и упаривали. Остаток растирали с Et_2O (10 мл) и собирали твердое вещество, получая указанное в заголовке соединение (1,22 г) в виде бежевого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 1,341$ мин; 255 [$\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 166.

3-(2-Хлорпиридин-5-ил)-5,5-диметил-имидализидин-2,4-дион



К раствору трифосгена (1,38 г, 4,65 ммоль) в этилацетате (20 мл) при 0°C медленно (20 мин) добав-

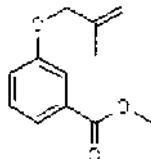
ляли раствор 2-хлор-5-аминопirimидина (1 г, 7,75 ммоль)/DIPEA (8 мл, 4,65 ммоль) в этилацетате (40 мл) и при этой же температуре в течение 15 мин перемешивали реакционную смесь. Для удаления избытка фосгена использовали вакуум (10 мин), поддерживая температуру реакционной смеси 0°C. Добавляли раствор DMAP (0,945 г, 7,75 ммоль) в этилацетате/дихлорметане (1:1, 8 мл) и при этой же температуре в течение 5 мин перемешивали реакционную смесь. Медленно (15 мин) при 0°C добавляли гидрохлорид метилового эфира 2,2-диметилглицина (2,37 г, 15,5 ммоль) в этилацетате (30 мл) и при этой же температуре в течение 30 мин перемешивали реакционную смесь. Реакционную смесь гасили водным буфером (рН 3), позволяя рН достичь значения примерно 5-6, и две фазы разделяли. Органический слой промывали водным буфером (рН 3) (2×20 мл), а затем рассолом (20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая мочевину в качестве промежуточного соединения в виде оранжевой пены.

Мочевину растворяли в MeOH (20 мл), добавляли NaOMe (0,41 г, 7,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при к.т. Смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (25 мл) и разбавляли этилацетатом (50 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом (2×20 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали. Остаток растирали с Et_2O (10 мл) и собирали твердое вещество, получая указанное в заголовке соединение (1,08 г) в виде оранжевого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 1,062$ мин; 241 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 167.

Метил-3-(2-метилаллилокси)бензоат

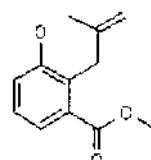


Метил-3-гидроксибензоат (1 г, 6,57 ммоль) растворяли в DMF (10 мл) с получением бесцветного раствора. К раствору добавляли карбонат калия (1,089 г, 7,88 ммоль) и 3-бром-2-метилпропен (0,729 мл, 7,23 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 90°C и перемешивали в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (1,180 мг).

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 2,073$ мин; 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 168.

Метил-3-гидрокси-2-(2-метилаллил)бензоат

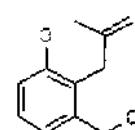


Метил-3-(2-метилаллилокси)бензоат (промежуточное соединение 167, 1,100 г, 5,3 ммоль) растворяли в 1-метил-2-пирролидиноне (12 мл) и нагревали до 200°C. При этой же температуре в течение 30 ч перемешивали раствор. После охлаждения смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством Biotage SP1, используя циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 10/0 до 7/3 для 12 CV, колонка с диоксидом кремния SNAP 50g). Фракции собирали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (507 мг).

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 1,772$ мин; 207 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 169.

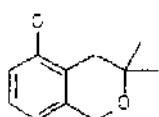
3-(Гидроксиметил)-2-(2-метилаллил)фенол



Метил-3-гидрокси-2-(2-метилаллил)бензоат (промежуточное соединение 168, 410 мг, 1,99 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (5 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. По каплям добавляли 2 М раствор LiAlH_4 в THF (1,09 мл, 2,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого реакционную смесь выливали на лед и разбавляли 60 мл этилацетата. Фазы разделяли, органическую фазу сушили над Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом с получением указанного в заголовке соединения (360 мг) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 1,192$ мин.

Референсное промежуточное соединение 170.
3,3-Диметилизохроман-5-ол

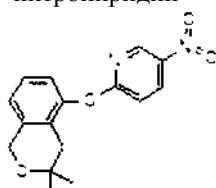


3-(Гидроксиметил)-2-(2-метилаллил)фенол (промежуточное соединение 169, 360 мг, 2 ммоль) растворяли в этилацетате (20 мл), две капли серной кислоты добавляли к раствору, который перемешивали в течение 4 ч при комнатной температуре. После этого реакционную смесь разбавляли водой (40 мл) и этилацетатом (40 мл). Фазы разделяли и органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла. Масло растирали с циклогексаном с получением белого твердого вещества, которое фильтровали, промывали циклогексаном (20 мл) и сушили в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (130 мг).

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,441 мин.

Референсное промежуточное соединение 171.

2-(3,3-Диметилизохроман-5-ил)окси-5-нитропиридин

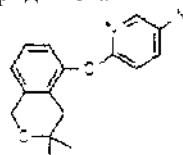


К раствору 3,3-диметилизохроман-5-ола (промежуточное соединение 170, 65 мг, 0,36 ммоль) в сухом DMF (3 мл) добавляли карбонат калия (207 мг, 1,5 ммоль), а затем 2-хлор-5-нитропиридин (50,8 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (2 мл), разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (80 мг) в виде оранжевого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии в виде неочищенного вещества без дополнительной очистки.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,027 мин; 301 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 172.

6-(3,3-Диметилизохроман-5-ил)оксипиридин-3-амин

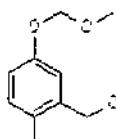


К раствору 2-(3,3-диметилизохроман-5-ил)окси-5-нитропиридинина (промежуточное соединение 171, 80 мг) в тетрагидрофуране (5 мл)/воде (2,5 мл) добавляли железо (70 мг, 1,3 ммоль), а затем хлорид аммония (70 мг, 1,3 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и остаток разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 4:6 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (25 мг) в виде белого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,586 мин; 271 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 173.

[5-(Метоксиметокси)-2-метилфенил]метанол



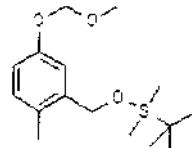
5-Гидрокси-2-метилбензойную кислоту (2 г, 13,3 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (40 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и порциями добавляли гидрид натрия (60%-ную дисперсию в минеральном масле) (1,8 г, 39,5 ммоль). Добавляли хлор(метилокси)метан (4 мл, 52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Смесь выливали на лед и экстрагировали этилацетатом, две фазы разделяли и органический слой сушили над Na_2SO_4 и упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. К этому материалу, растворенному в THF (20 мл), охлажденному при 0°C, по каплям добавляли 1 M LiAlH_4 в THF (15 мл, 15 ммоль) и реакционную смесь пере-

мешивали при 0°C в течение 30 мин. После этого реакционную смесь выливали на лед и разбавляли 60 мл этилацетата. Фазы разделяли, органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом с получением бесцветного масла, которое очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 75:25 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (1,9 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,351 мин.

Референсное промежуточное соединение 174.

трет-Бутил-[[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]метокси]диметилсилан

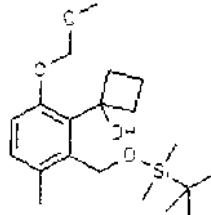


[5-(Метоксиметокси)-2-метилфенил]метанол (промежуточное соединение 173, 1,9 г, 10 ммоль) растворяли в дихлорметане (10 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли 1Н-имида (1,137 г, 16,7 ммоль) и хлор(1,1-диметилэтокси)диметилсилан (2,095 г, 13,9 ммоль). Реакционная смесь сразу стала белой суспензией, и ее перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили 10 мл воды и разбавляли 10 мл дихлорметана. Две фазы разделяли с помощью делительной воронки. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 100g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 50:50 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (2,9 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,437 мин.

Референсное промежуточное соединение 175.

1-[2-[[трет-Бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-(метоксиметокси)-3-метилфенил]цикlobутанол

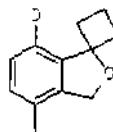


К раствору трет-бутил-[[5-(метоксиметокси)-2-метилфенил]метокси]диметилсилана (промежуточное соединение 174, 0,3 г, 1 ммоль) в гексане (5 мл) добавляли BuLi (1,6M в гексане, 0,9 мл, 1,4 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, а затем по каплям при -30°C добавляли к суспензии CeCl₃ (0,37 г, 1,5 ммоль) в сухом THF (5 мл), которую предварительно перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Через 45 мин при -30°C добавляли циклобутанон (0,07 г, 1 ммоль), растворенный в THF (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой же температуре, а затем гасили хлоридом аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и упаривали под вакуумом с получением бесцветного масла, которое очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 75:25 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,05 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,437 мин.

Референсное промежуточное соединение 176.

7-Метилспиро[1Н-изобензофуран-3,1'-цикlobутан]-4-ол

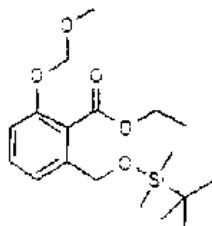


К раствору 1-[2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-(метоксиметокси)-3-метилфенил]цикlobутанола (промежуточное соединение 175, 0,05 г, 0,136 ммоль) в этилацетате (5 мл) добавляли серную кислоту (96%, 2 капли) при комнатной температуре и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч. Добавляли этилацетат (20 мл) и органическую фазу промывали рассолом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,02 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,720 мин.

Референсное промежуточное соединение 177.

Этил-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-(метоксиметокси)бензоат

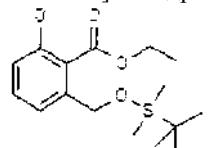


(1,1-Диметилэтил)(диметил){[(3-{{[(метилокси)метил]окси}фенил)метил]окси}силан (промежуточное соединение 103, 1,5 г, 5,31 ммоль) растворяли в гексане (20 мл) при продувке азотом в двугорлой 100 мл круглодонной колбе, снабженной дефлегматором (обработанной в течение 5 мин под вакуумом, затем 3 цикла N2/вакуум), с получением бесцветного раствора. По каплям добавляли бутиллитий 1,6н. в гексане (4,31 мл, 6,9 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре. После перемешивания в таких условиях в течение 2 ч бледно-желтую реакционную смесь добавляли к раствору этилхлорформиата (1,015 мл, 10,62 ммоль) в тетрагидрофуране при -78°C. Через 30 мин реакционную смесь гасили 2 М водным раствором соляной кислоты, позволяя pH достичь значения примерно 2, и разбавляли 10 мл этилацетата. Две фазы разделяли и органический слой сушили над Na2SO4 и упаривали под вакуумом, получая неочищенный продукт в виде желтоватого масла, которое очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя циклогексан до циклогексан/этилацетат 8:2 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (1,396 г) в виде бледно-желтого масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,413 мин; 355 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 178.

Этил-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-гидроксибензоат

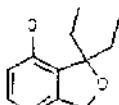


Этил-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-(метоксиметокси)бензоат (промежуточное соединение 177, 950 мг, 2,68 ммоль) растворяли в дихлорметане (30 мл), раствор охлаждали до 0°C и добавляли трифтормукусную кислоту (2 мл). После перемешивания в течение 3 ч при 0°C добавляли воду (20 мл) при 0°C и две фазы разделяли. Органический слой сушили над Na2SO4 и упаривали в вакууме с получением бесцветного масла, которое очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,345 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,463 мин; 311 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 179.

3,3-Диэтил-1Н-изобензофuran-4-ол



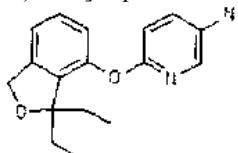
К 1 М раствору в THF этилмагнийбромида (10 мл, 5 ммоль) в сухом THF (5 мл) при 0°C добавляли раствор этил-2-[[трет-бутил(диметил)силил]оксиметил]-6-гидроксибензоата (промежуточное соединение 178, 0,31 г, 1 ммоль) в Et₂O (10 мл) в течение 15 мин. Реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при этой же температуре, а затем в течение дополнительных 2 ч, позволяя температуре достичь значения комнатной температуры. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (40 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×80 мл). Органический слой промывали рассолом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в THF (5 мл), добавляли фторид тетрабутиламмония (1 М в THF, 1,5 мл, 1,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Добавляли этилацетат (50 мл) и объединенные органические слои промывали хлоридом аммония (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Полученное желтое твердое вещество растирали с этилацетатом и пентаном (1:1, 5 мл) с получением белого твердого вещества.

Твердое вещество растворяли в этилацетате (5 мл) и при комнатной температуре добавляли серную кислоту (96%, 4 капли). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, затем добавляли этилацетат (20 мл) и органическую fazу промывали рассолом (2×50 мл), сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали флэш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан до циклогексан/этилацетат 7:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,05 г) в виде бесцветного масла.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,683 мин.

Референсное промежуточное соединение 180.

6-[(3,3-Диэтил-1Н-изобензофuran-4-ил)окси]пиридин-3-амин

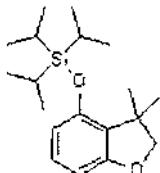


К раствору 3,3-диэтил-1Н-изобензофuran-4-ола (промежуточное соединение 179, 0,03 г, 0,15 ммоль) в сухом DMF (3 мл) добавляли карбонат калия (0,08 г, 0,6 ммоль), а затем 2-хлор-5-нитропиридин (0,026 г, 0,17 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли рассолом (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток растворяли в тетрагидрофуране (5 мл)/воде (2,5 мл), добавляли железо (0,04 г, 0,75 ммоль), а затем хлорид аммония (0,4 г, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и остаток разбавляли водным насыщенным раствором NaHCO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,025 г) в виде светло-желтого твердого вещества.

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt 1,735 мин, 285 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 181.

[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси][трис-(1-метилэтил)]силан

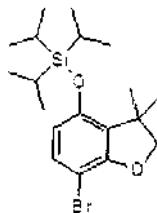


3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ол (промежуточное соединение 50, 3,6 г, 21,91 ммоль) растворяли в безводном THF (20,0 мл) и бесцветный раствор при перемешивании под азотом охлаждали до 0°C. По каплям добавляли 2 М раствор n-BuLi в циклогексане (13,2 мл, 26,4 ммоль) и полученный желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин. По каплям добавляли триизопропилсилитрифлат (7,7 мл, 28,5 ммоль): раствор почти полностью обесцвеклся. Его оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи. Добавляли воду (1,0 мл) и летучие вещества выпаривали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали рассолом три раза. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением желтого масла, которое перерасторяли в TBME и дважды промывали водой. Органический раствор сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (7,4 г) в виде желтого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6.94 (1H, t), 6.31-6.36 (1H, m), 6.29 (1H, d), 4.14 (2H, s), 1.28-1.40 (9H, t), 1.09 (18H, d).

Референсное промежуточное соединение 182.

[(7-Бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси][трис-(1-метилэтил)]силан

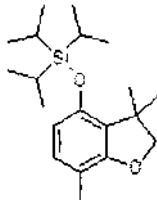


[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси][трис-(1-метилэтил)]силан (промежуточное соединение 181, 7,4 г, 23,19 ммоль) растворяли в THF (70,0 мл). Добавляли N-бромусукцинимид (4,2 г, 23,88 ммоль), растворяющийся за несколько минут. Эту смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Добавляли дополнительное количество NBS (0,64 г, 3,48 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение дополнительного часа. К реакционной смеси добавляли CCl₄ (50 мл) и раствор упаривали досуха. Остаток ресуспендировали в CCl₄ и перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Белое твердое вещество удаляли фильтрованием и влажный осадок на фильтре промывали дополнительным количеством CCl₄. CCl₄ заменяли этилацетатом и органический раствор промывали три раза 2,5%-ным мас./мас., водным NaHCO₃ и окончательно водой. Органический раствор сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (8,6 г) в виде коричневого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 7.14 (1H, d), 6.29 (1H, d), 4.24 (2H, s), 1.27-1.41 (9H, m), 1.08 (18H, d).

Референсное промежуточное соединение 183.

три(1-Метилэтил)[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]силан

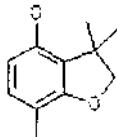


[(7-Бром-3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси][три(1-метилэтил)]силан (промежуточное соединение 182, 7,1 г, 17,72 ммоль) растворяли в безводном THF (72 мл) и охлаждали до 0°C. Добавляли тетраметилэтилендиамин (8,0 мл, 53,16 ммоль) и желтый раствор перемешивали при 0°C в течение 10 мин. По каплям в течение 10 мин добавляли 1,6 M раствор бутиллития в гексане (22,5 мл, 35,4 ммоль) и затем перемешивали при 0°C в течение 15 мин. По каплям в течение 6 мин добавляли метилийодид (11 мл, 177,2 ммоль). Белое твердое вещество удаляли фильтрованием и влажный осадок на фильтре промывали THF. Объединенные органические слои упаривали досуха. Остаток растворяли в этилацетате и промывали дважды водным NaHCO₃ и один раз водой. Органический раствор сушили над безводным Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением коричневого масла. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (3,6 г) в виде коричневого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 6.76 (1H, d), 6.20 (1H, d), 4.14 (2H, s), 2.02 (3H, s), 1.28-1.39 (9H, m), 1.09 (18H, d).

Референсное промежуточное соединение 184.

3,3,7-Триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ол

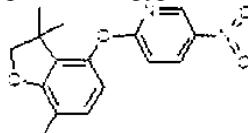


Три(1-метилэтил)[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]силан (промежуточное соединение 183, 3,6 г, 10,84 ммоль) растворяли в THF (36 мл) с получением темно-желтого раствора. Добавляли TBAF (8,5 г, 32,5 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате и промывали водным HCl, затем водным NaHCO₃ и окончательно рассолом. Органический раствор сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан до циклогексан/этилацетат 95:5 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (1,69 г) в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д. 9.06 (1H, s), 6.65-6.69 (1H, m), 6.19 (1H, d), 4.11 (2H, s), 1.99 (3H, s), 1.33 (6H, s).

Референсное промежуточное соединение 185.

5-Нитро-2-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]пиридин

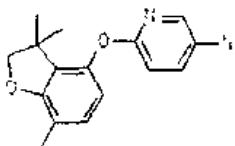


3,3,7-Триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 184, 0,9 г, 5,0 ммоль) растворяли в CH₃CN (5 мл) в присутствии 2-хлор-5-нитропиридина (790 мг, 5,0 ммоль) и K₂CO₃ (1,72 г, 12,5 ммоль) и полученную суспензию нагревали до 60°C в течение 1,5 ч. Затем смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли водой и этилацетатом. Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом, затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха, Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан до циклогексан/этилацетат 90:10 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,92 г) в виде желтоватого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.04 (1H, d), 8.61 (1H, dd), 7.24 (1H, d), 7.02 (1H, d), 6.54 (1H, d), 4.21 (2H, s), 2.14 (3H, s), 1.21 (6H, s). ¹³С ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 166.6, 158.7, 147.2, 144.8, 140.4, 135.8, 130.2, 126.1, 116.7, 114.5, 111.0, 83.6, 42.2, 26.0, 14.4.

Референсное промежуточное соединение 186.

6-[(3,3,7-Триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин

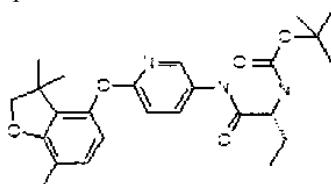


5-Нитро-2-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]пиридин (промежуточное соединение 185, 920 мг, 3,0 ммоль) растворяли в EtOH (13,5 мл) и перемешивали в атмосфере водорода (2 бар) в присутствии Pd/C 10% масс./масс. (46 мг, 5% мас./мас.) при комнатной температуре в течение 30 мин. Катализатор отфильтровывали, промывали THF и полученный раствор упаривали досуха с получением оранжевого твердого вещества. Неочищенный продукт подвергали кристаллизации из MeOH до указанного в заголовке соединения (565 мг) в виде бежевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.51 (1H, d), 7.05 (1H, dd), 6.85 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.21 (1H, d), 5.04 (2H, br.s), 4.19 (2H, s), 2.08 (3H, s), 1.30 (6H, s). ¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 158.3, 154.2, 150.7, 141.5, 132.2, 129.6, 125.3, 124.7, 113.9, 112.2, 111.8, 83.7, 42.2, 26.0, 14.4.

Референсное промежуточное соединение 187.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбамат



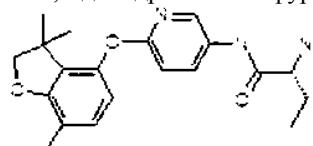
6-{{[3,3,7-Триметил-6-(трифторметокси)-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил]окси}пиридин-3-амин (промежуточное соединение 186, 405 мг, 1,27 ммоль) сuspendировали в этилацетате (4 мл). Добавляли триэтиламин (0,44 мл, 3,175 ммоль), а затем (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-амино)бутановую кислоту (258 мг, 1,27 ммоль). Полученную супензию охлаждали до 0°C и по каплям добавляли 50%-ный (мас./мас.) раствор T3P в этилацетате (1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение дополнительного часа. Добавляли водный насыщенный раствор Na₂CO₃ и смесь перемешивали в течение 10 мин. Две фазы разделяли и органический слой промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан/этилацетат 80:20 до циклогексан/этилацетат 70:30 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,50 г) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.08 и 10.03 (1H, br.s), 8.30 (1H, d), 8.03 (1H, dd), 7.00 (1H, d), 6.95-6.90 (2H, m), 6.36 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.98-3.92 (1H, m), 2.10 (3H, s), 1.73-1.52 (2H, m), 1.36 и 1.29 (9H, br.s), 1.23 (6H, s), 0.88 (3H, t).

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 171.4, 159.0, 158.5, 155.5, 148.9, 138.1, 131.4, 129.8, 125.8, 115.1, 113.9, 110.7, 83.6, 78.0, 56.3, 42.2, 28.9, 26.0, 25.0, 20.7, 14.4, 14.1, 10.5.

Референсное промежуточное соединение 188.

(2R)-2-Амино-N-{{6-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид



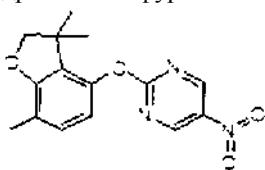
1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[(3,3,7-триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}амино)карбонил]пропил}карбамат (промежуточное соединение 187, 480 мг, 1,05 ммоль) растворяли в изопропилацетате (5 мл) и добавляли 5-бн. HCl в изопропиловом спирте (1 мл, 5,25 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, а затем нагревали до примерно 50-55°C до полного превращения. Смесь охлаждали до комнатной температуры и обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO₃. Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан/метанол 95:5 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (0,31 г) в виде желтоватой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.36 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 6.96-6.92 (2H, m), 6.38 (1H, d), 4.19 (2H, s), 3.23 (1H, dd), 2.11 (3H, s), 1.72-1.61 (1H, m), 1.53-1.43 (1H, m), 1.25 (6H, s), 0.90 (3H, t).

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 174.5, 159.0, 158.5, 148.9, 138.2, 131.5, 131.4, 129.8, 125.7, 115.1, 113.9, 110.6, 83.6, 56.7, 42.2, 28.0, 26.0, 14.4, 10.2.

Референсное промежуточное соединение 189.

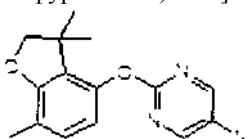
5-Нитро-2-[*(3,3,7-т trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]пиrimидин*



3,3,7-Триметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 184, 178 мг, 1,0 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиrimидин (191,5 мг, 1,2 ммоль) растворяли в CH₃CN (3,0 мл) и добавляли K₂CO₃ (345,5 мг, 2,5 ммоль). Полученную суспензию нагревали до 40°C и перемешивали в течение 1 ч. Затем реакционную смесь разбавляли водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл). Органическую фазу собирали, промывали рассолом (50 мл) и сушили над Na₂SO₄. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан/этилацетат 97:3 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (243 мг).

Референсное промежуточное соединение 190.

2-[*(3,3,7-т trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиrimидинамин*

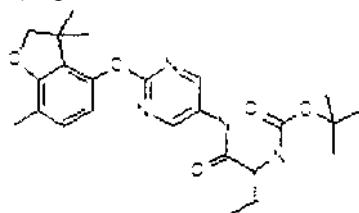


5-Нитро-2-[*(3,3,7-т trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]пиrimидин (промежуточное соединение 189, 243 мг, 0,81 ммоль) растворяли в THF (4 мл) и добавляли палладий на древесном угле (5% (мольн.), 85 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере водорода (3 бар) в течение 1 ч при комнатной температуре. Катализатор фильтровали через набивку целита, промывали THF и полученный раствор концентрировали под вакуумом. Остаток разбавляли этилацетатом и водой, органическую фазу собирали, сушили над Na₂SO₄ и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (220 мг) в виде бесцветного масла. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.*

MC-2 (ИЭР): 272 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 191.

1,1-Диметилэтил-*{(1R)-1-[*(2-[*(3,3,7-т trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]пиrimидинил}амино)карбонил]пропил}карбамат***

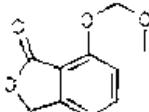


2-[*(3,3,7-т trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиrimидинамин (промежуточное соединение 190, 220 мг, 0,81 ммоль) растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли (2*R*)-2-*{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановую кислоту (181,1 мг, 0,89 ммоль), а затем Et₃N (0,35 мл, 2,02 ммоль). Полученный раствор охлаждали до 5°C и по каплям в течение 15 мин добавляли 50%-ный (мас./мас.) раствор T3P в этилацетате (0,53 мл, 0,89 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 5°C. Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и этилацетатом (50 мл), две фазы разделяли и органический слой сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан/этилацетат 60:40 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (213 мг).**

MC-2 (ИЭР): 457 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 192.

7-(Метоксиметокси)-3Н-изобензофuran-1-он



4-Гидрокси-1,3-дигидро-2-бензофуран-1,3-дион (685 мг, 4 ммоль) растворяли в сухом THF (30 мл) при -78°C. По каплям в течение 20 мин добавляли 1 М раствор K-селектрида (K-Selectride) в THF (13 мл, 13 ммоль), затем смесь нагревали от -78°C до -30°C в течение 3 ч. Конечную смесь вливали в этилацетат (100 мл), рассол (25 мл) и 3 М раствор соляной кислоты (25 мл). Органический слой собирали, промывали рассолом и упаривали досуха. Полученное соединение растворяли в MeOH (20 мл) и при перемешивании

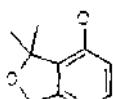
вании обрабатывали 3 М раствором соляной кислоты (10 мл). Затем смесь разбавляли этилацетатом (100 мл) и рассолом (25 мл), органический слой собирали и упаривали под вакуумом. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя дихлорметан в качестве элюента, с получением фенольного промежуточного соединения (430 мг).

Фенольное промежуточное соединение (430 мг, 2,9 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (20 мл) при 0°C, добавляли DIPEA (5 мл, 5,5 ммоль) с последующим добавлением по каплям хлорметилметилового эфира (0,44 мл, 5,7 ммоль) в течение 10 мин. Полученный раствор перемешивали при 0°C в течение 30 мин, затем при комнатной температуре в течение 15 мин. Дихлорметан частично выпаривали и полученную суспензию растворяли в этилацетате (20 мл), промывали смесью воды и рассола 50/50 (2×10 мл), сушили над Na₂SO₄ и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (549 мг) в виде бледно-желтого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.68 (1H, m), 7.20 (2H, m), 5.36 (2H, s), 5.31 (2H, s), 3.41 (3H, s).

Референсное промежуточное соединение 193.

3,3-Диметил-1Н-изобензофуран-4-ол

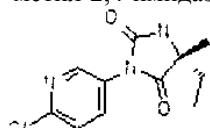


7-(Метоксиметокси)-3Н-изобензофуран-1-он (промежуточное соединение 192, 550 мг, 2,8 ммоль) растворяли при -70°C в сухом THF (150 мл). По каплям в течение 30 мин добавляли 3 М раствор метилмагнийбромида в диэтиловом эфире (5,6 мл, 16,8 ммоль) и полученную смесь перемешивали в течение 30 мин при -70°C, а затем 30 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь вливали в этилацетат (100 мл) и водный насыщенный раствор хлорида аммония (50 мл) при 0°C. Органический слой собирали, промывали водным насыщенным раствором хлорида аммония (50 мл), рассолом (50 мл) и упаривали с получением желтого масла, которое растворяли в ацетонитриле (15 мл) и обрабатывали серной кислотой (0,15 мл). Ацетонитрил заменяли метиловым спиртом (15 мл) и полученный раствор обрабатывали п-толуолсульфоновой кислотой (100 мг). Раствор нагревали до 60°C и перемешивали в течение 2 ч. Растворитель выпаривали и остаток растворяли в этилацетате (30 мл), промывали дважды водным насыщенным раствором бикарбонат натрия (10 мл), а затем водным разбавленным раствором соляной кислоты, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Остаток очищали флэш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан/этилацетат 90:10 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (210 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (DMSO-d₆, 400 МГц): δ м.д. 9.51 (1H, s), 7.00-7.10 (1H, m), 6.60-6.70 (2H, m), 4.89 (2H, s), 1.45 (6H, s).

Референсное промежуточное соединение 194.

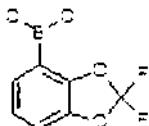
(5R)-3-(6-Хлор-3-пиридинил)-5-этил-5-метил-2,4-имиазолидиндион



6-Хлорпиридин-3-амин (3,0 г, 23,3 ммоль) растворяли в смеси CH₃CN/этилацетат 3:1 об./об. (20 мл) и добавляли гидрохлорид (2R)-2-амино-2-метилбутановой кислоты (3,97 г, 25,63 ммоль), а затем 50%-ный (мас./мас.) этилацетатный раствор ТЗР (15,3 мл, 25,63). Смесь нагревали до 60°C в течение 2 ч, затем гасили 3н. NaOH до pH примерно 10, а потом разбавляли этилацетатом (100 мл). Органическую фазу собирали, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом до конечного объема примерно 15 мл. Раствор охлаждали до 0-5°C и добавляли Et₃N (11,4 мл, 81,9 ммоль). По каплям в течение 15 мин добавляли раствор трифосгена (2,76 г, 6,96 ммоль) в 10 мл этилацетате, поддерживая внутреннюю температуру ниже 5°C. Смесь перемешивали при 5°C в течение 30 мин, затем гасили водой (100 мл) и окончательно разбавляли дополнительным количеством этилацетата (100 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт суспендировали в 15 мл этилацетата с последующим добавлением по каплям 65 мл н-гептана. Полученную суспензию перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, фильтровали и осадок на фильтре промывали смесью этилацетат/н-гептан 2:8 об./об. (2×10 мл), а затем сушили при 40°C в течение 18 ч, получая указанное в заголовке соединение (3,5 г) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.68 (1H, s), 8.47 (1H, d), 7.95-7.89 (m, 1H), 7.68-7.63 (1H, m), 1.83-1.58 (2H, m), 1.38 (3H, s), 0.85 (3H, t).

Референсное промежуточное соединение 195.
(2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)бороновая кислота



2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол (960 мг, 6,1 ммоль) растворяли в THF (8 мл) и циклогексане (4 мл) и полученный раствор охлаждали -78°C. По каплям добавляли 1,4 М раствор втор-BuLi в циклогексане (4,3 мл, 6,1 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C. Добавляли триметилборат (694 мг, 6,75 ммоль) и смесь оставляли медленно нагреваться до -30°C. Реакционную смесь гасили 2н. раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Две фазы разделяли и органический слой промывали дважды рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

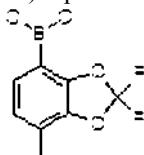
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O): δ м.д. 7.39 (1H, dd), 7.34 (1H, dd), 7.14 (t, 1H, J=7,90 Гц).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆ + D₂O): δ м.д. -48.92.

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆ + D₂O): δ м.д. 147.3, 142.8, 131.6 (t, J=250,7 Гц), 130.1, 124.3, 112.0.

Референсное промежуточное соединение 196.

(2,2-Дифтор-7-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил)бороновая кислота



(2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ил)бороновую кислоту (промежуточное соединение 195, неочищенное вещество) растворяли в THF (20 мл) и полученный раствор охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 1,4 М раствор втор-BuLi в циклогексане (17,4 мл, 24,36 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1,5 ч при -78°C. Затем добавляли метилийодид (4,6 мл, 73 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч, позволяя температуре достичь значения комнатной температуры. Реакционную смесь гасили путем добавления водного 2н. раствора HCl и разбавляли этилацетатом. Органический слой собирали и затем промывали дважды рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. В результате кристаллизации из н-гептана получали указанное в заголовке соединение (150 мг) в виде белого твердого вещества.

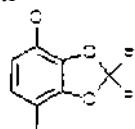
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆ + D₂O): δ м.д. 7.30 (1H, d), 6.68 (1H, d), 2.25 (s, 3H).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆ + D₂O): δ м.д. -48.55.

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆ + D₂O): δ м.д. 152.5, 147.1, 141.5, 131.6 (t, J=250,0 Гц), 129.9, 125.8, 122.7, 110.1, 14.6.

Референсное промежуточное соединение 197.

2,2-Дифтор-7-метил-1,3-бензодиоксол-4-ол



(2,2-Дифтор-7-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил)бороновую кислоту (промежуточное соединение 196, 150 мг, 1,28 ммоль) растворяли в THF (1,5 мл) и добавляли 30%-ный (мас./мас.) водный раствор H₂O₂ (2,56 ммоль) и NaOH (51 мг, 1,28 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 2н. водным раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Две фазы разделяли и органический слой промывали дважды рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (140 мг) в виде желтого масла.

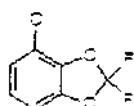
¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.31 (1H, s), 6.83 (1H, d), 6.63 (1H, d), 2.17 (3H, s).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. -48.68.

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 142.3, 139.1, 131.4 (t, J=251,9 Гц), 129.9, 125.6, 112.8, 110.0, 13.2.

Референсное промежуточное соединение 198.

2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол-4-ол



2,2-Дифтор-1,3-бензодиоксол (320 мг, 2,05 ммоль) растворяли в THF (2,5 мл) и циклогексане (1,2

мл) и полученный раствор охлаждали до -78°C. По каплям добавляли 2 М раствор втор-BuLi в циклогексане (1,025 мл, 2,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при -78°C. Добавляли trimetilborat (230 мг, 2,25 ммоль) и смесь оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры. Добавляли 30%-ный (мас./мас.) водный раствор H₂O₂ (4,1 ммоль) и NaOH (82 мг, 2,05 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили 2н. водным раствором HCl и разбавляли этилацетатом. Две фазы разделяли и органический слой промывали дважды рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (340 мг).

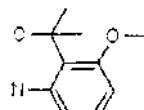
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 6.93 (1H, t), 6.69 (1H, d), 6.65 (1H, d).

¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃): δ м.д. -49.86.

¹³C ЯМР (200 МГц, CDCl₃): δ м.д. 144.8, 139.6, 131.5 (t, J=255,1 Гц), 131.2, 123.9, 112.7, 101.8.

Референсное промежуточное соединение 199.

2-[2-Амино-6-(метилокси)фенил]-2-пропанол

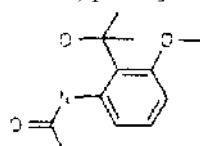


1-(2-Амино-6-метоксифенил)этанон (500 мг, 3,03 ммоль) растворяли в THF (7,5 мл) и охлаждали до 0°C. По каплям, поддерживая температуру ниже 10°C, добавляли 3 М раствор метилмагнийбромида в Et₂O (2,2 мл, 6,36 ммоль). Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NH₄Cl (7,5 мл), поддерживая температуру ниже 15°C. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, две фазы разделяли и органический слой промывали дважды рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха, получая указанное в заголовке соединение (500 мг) в виде светло-оранжевого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 6.79 (1H, t), 6.19 (1H, dd), 6.14 (1H, dd), 5.76 (2H, br.s), 5.26 (1H, br.s), 3.64 (3H, s), 1.55 (6H, s). ¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 157.4, 148.5, 126.8, 118.1, 110.5, 100.2, 74.2, 55.3, 30.7.

Референсное промежуточное соединение 200.

N-[2-(1-Гидрокси-1-метилэтил)-3-(метилокси)фенил]ацетамид



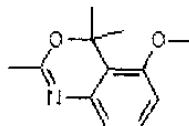
2-(2-Амино-6-метоксифенил)пропан-2-ол (промежуточное соединение 199, 500 мг, 2,76 ммоль) растворяли в DCM (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,770 мл, 5,52 ммоль). Раствор охлаждали до 0°C и обрабатывали ацетилхлоридом (0,2 мл, 2,76 ммоль), добавляемым по каплям. В конце процесса добавления было достигнуто полное превращение. Смесь обрабатывали водным насыщенным раствором NH₄Cl, две фазы разделяли и органический слой промывали водным насыщенным раствором NaHCO₃ и рассолом, затем сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха. Неочищенный очищали путем ресуспенсирования в трет-бутил-метиловом эфире с выделением 490 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 11.53 (1H, br.s), 7.91 (1H, d), 7.11 (1H, t), 6.71 (1H, d), 6.25 (1H, br.s), 3.74 (3H, s), 2.50 (1H, br.s), 2.00 (3H, s), 1.61 (6H, s).

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 167.0, 156.6, 138.5, 127.0, 123.1, 114.3, 107.6, 75.2, 55.7, 30.8, 25.2.

Референсное промежуточное соединение 201.

2,4,4-Триметил-5-(метилокси)-4Н-3,1-бензоксазин



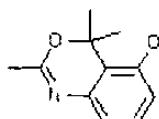
N-[2-(2-Гидроксипропан-2-ил)-3-метоксифенил]ацетамид (промежуточное соединение 200, 470 мг, 2,10 ммоль) добавляли к горячей полифосфорной кислоте и нагревали при 110°C в течение 1 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры и гасили водой. Добавляли твердый Na₂CO₃, позволяя pH достичь значения примерно 8-9. Добавляли воду и DCM и две фазы разделяли. Объединенные органические слои промывали дважды рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (342 мг) в виде масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительных очисток.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.17 (1H, t), 6.83 (1H, dd), 6.63 (1H, dd), 3.78 (3H, s), 1.98 (3H, s), 1.60 (6H, s).

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 158.4, 154.7, 139.0, 128.6, 117.0 (2C), 109.7, 77.8, 55.7, 28.5, 21.3.

Референсное промежуточное соединение 202.

2,4,4-Триметил-4Н-3,1-бензоксазин-5-ол



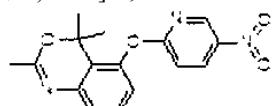
5-Метокси-2,4,4-триметил-4Н-3,1-бензоксазин (промежуточное соединение 201, 342 мг, 1,67 ммоль) растворяли в DCM (7 мл) и добавляли 1 М раствор BBr₃ в DCM (1,67 мл, 1,67 ммоль). Через 1,5 ч при комнатной температуре смесь нагревали до образования флегмы, а через 6 ч при кипячении с обратным холодильником добавляли дополнительное количество 1 М раствора BBr₃ в DCM (1,67 мл, 1,67 ммоль), оставляя смесь кипятиться с обратным холодильником в течение ночи. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором NaHCO₃, позволяя pH стать основным. Две фазы разделяли и органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения (330 мг) в виде пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.62 (1, s), 6.98 (1H, t), 6.62 (1H, dd), 6.46 (1H, dd), 1.96 (3H, s), 1.62 (6H, s).

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 157.9, 152.6, 139.2, 128.2, 115.4, 115.3, 113.9, 77.8, 28.3, 21.3.

Референсное промежуточное соединение 203.

2,4,4-Триметил-5-[(5-нитро-2-пиридилил)окси]-3,1-бензоксазин

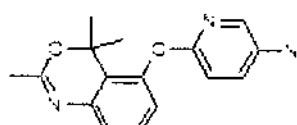


К суспензии 2,4,4-триметил-4Н-3,1-бензоксазин-5-ола (промежуточное соединение 202, 500 мг, 2,61 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридина (410 мг, 2,58 ммоль) в сухом DMF (4 мл) добавляли карбонат калия (400 мг, 2,89 ммоль) и полученную смесь нагревали в MW (микроволновом) приборе при 70°C в течение 40 мин. Смесь разбавляли водой и этилацетатом, фазы разделяли и водную фазу обратно экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (2×20 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан/этилацетат от 70:30 до 50:50 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (225 мг) в виде желтой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.05 (1H, d), 8.63 (1H, dd), 7.21-7.40 (2H, m), 6.84-7.02 (2H, m), 2.01 (3H, s), 1.50 (6H, s).

Референсное промежуточное соединение 204.

6-[(2,4,4-Триметил-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]пиридин-3-амин

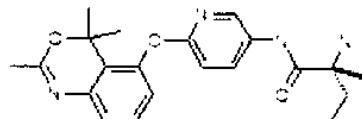


К раствору 2,4,4-триметил-5-[(5-нитро-2-пиридилил)окси]-3,1-бензоксазина (промежуточное соединение 203, 220 мг, 0,70 ммоль) в EtOH (3 мл) добавляли палладий на углероде (10% (мас./мас.), 25 мг) и полученную смесь перемешивали в течение 40 мин в атмосфере водорода (2 бар) при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и промывали EtOH (3×10 мл). Фильтрат концентрировали до указанного в заголовке соединения (185 мг) в виде зеленоватого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 7.51 (1H, d), 7.12 (1H, t), 7.05 (1H, dd), 6.75 (2H, d), 6.55 (1H, d), 5.07 (2H, s), 1.99 (3H, s), 1.58 (6H, s).

Референсное промежуточное соединение 205.

(2R)-2-Амино-2-метил-N-[6-[(2,4,4-триметил-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]-3-пиридилил]бутанамид



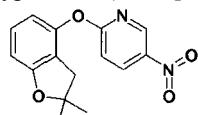
К суспензии 6-[(2,4,4-триметил-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]пиридин-3-амина (промежуточное соединение 204, 185 мг, 0,65 ммоль) и гидрохлорида (R)-2-амино-2-метилбутановой кислоты (100 мг, 0,67 ммоль) в этилацетате/MeCN (2 мл, смесь 1:3 об./об.) по каплям при 0°C добавляли 50%-ный (мас./мас.) раствор T3P в этилацетате (0,43 мл). Затем смесь нагревали при 60°C в течение 3 ч и при 80°C в течение 4,5 ч. Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (10 мл), две фазы разделяли и водную фазу обрабатывали насыщенным раствором NaHCO₃ (рН 8) и обратно экстракти-

гировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя циклогексан/этилацетат 20:80 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (143 мг) в виде желтой пены.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.39 (1H, d), 8.17 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.84 (1H, d), 6.73 (1H, d), 2.00 (3H, s), 1.69 (1H, m), 1.43-1.57 (7H, m), 1.21 (3H, s), 0.80 (3H, t).

Референсное промежуточное соединение 206.

2-[*(2,2-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридин*

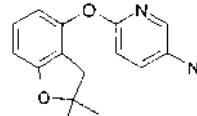


2-Хлор-5-нитропиридин (97 мг, 0,609 ммоль) растворяли в 3 мл диметилформамида во флаконе для микроволновой обработки. Добавляли 2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ол (100 мг, 0,609 ммоль) и карбонат калия (253 мг, 1,827 ммоль). Реакционную смесь нагревали при микроволновом излучении в течение 1 ч при 110°C. Реакционную смесь фильтровали. Отфильтрованное твердое вещество промывали дихлорметаном (5 мл). Летучие вещества выпаривали под вакуумом. Неочищенное соединение растворяли в дихлорметане (8 мл) и добавляли рассол (8 мл). Соединение экстрагировали 2 раза дихлорметаном (2×8 мл) и 2 раза этилацетатом (2×8 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (система Companion, картридж Si 12g), используя циклогексан/этилацетат от 100:0 до 80:20 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (120 мг).

УЭЖХ-ирпс: 1,20 мин, 287 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 207.

6-[*(2,2-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин*

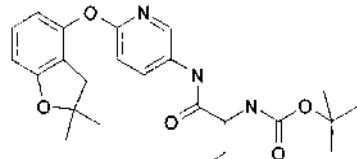


К раствору 2-[*(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-нитропиридины (промежуточное соединение 206, 115 мг, 0,402 ммоль) в смеси THF/вода (9 мл/3 мл) добавляли порошок Fe (112 мг, 2,009 ммоль) с последующим добавлением хлорида аммония (107 мг, 2,009 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и раствор разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO_3 (10 мл) и этилацетатом (15 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали фланш-хроматографией (система Companion, силикагелевый картридж 12d), используя циклогексан/этилацетат от 80:20 до 50:50 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (95 мг).*

УЭЖХ-ирпс: 0,87 мин, 257 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 208.

трет-Бутил-N-[(1*R*)-1-[[6-[*(2,2-диметил-3Н-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил]карбамоил]-пропил]карбамат*

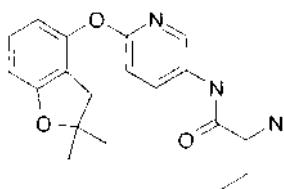


К раствору (2*R*)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановой кислоты (17,84 мг, 0,088 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (DMF) (1 мл) добавляли DIPEA (25,6 мкл, 0,146 ммоль), а затем НАТУ (37,8 мг, 0,099 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре под аргоном. Затем добавляли 6-[*(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинамин (промежуточное соединение 207, 15 мг, 0,059 ммоль) и реакционную смесь оставляли на ночь при перемешивании при 35°C под аргоном. Реакционную смесь упаривали. Добавляли рассол (4 мл) и 3 раза экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали и остаток очищали фланш-хроматографией (система Companion, картридж с диоксидом кремния 12g), используя циклогексан/этилацетат от 100:0 до 70:30 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (18 мг).*

УЭЖХ-ирпс: 1,21 мин, 442 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 209.

((2*R*)-2-амино-N-{6-[*(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид)*

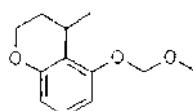


К раствору трет-бутил-N-[(1R)-1-[(6-((2,2-диметил-3Н-бензофуран-4-ил)окси)-3-пиридил)карбамоил]пропил]карбамата (промежуточное соединение 208, 14 мг, 0,032 ммоль) в сухом дихлорметане (1 мл) при 0°C медленно добавляли TFA (98 мкл, 1,268 ммоль) и при этой же температуре в течение 4 ч перемешивали реакционную смесь. К реакционной смеси добавляли дополнительное количество дихлорметана (4 мл). Затем добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , позволяя pH достичь значения примерно 8. Две фазы разделяли и затем водную фазу экстрагировали DCM (3×3 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали, получая указанное в заголовке соединение (10 мг).

УЭЖХ-ирпс: 0,73 мин, 342 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 210.

5-(Метоксиметокси)-4-метилхроман

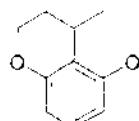


2-(3-Гидрокси-1-метилпропил)-3-(метоксиметокси)фенол (56,3 мг, 0,249 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (THF) в 50-мл круглодонной колбе с получением бесцветного раствора. Добавляли трифенилфосфин (59,4 мг, 0,226 ммоль) и реакционную смесь перемешивали до полного растворения трифенилфосфина. Добавляли DIAD (45,8 мг, 0,226 ммоль) и перемешивали реакционную смесь. Добавляли дополнительные количества трифенилфосфина (59,4 мг, 0,226 ммоль) и DIAD (45,8 мг, 0,226 ммоль). Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали фланш-хроматографией (Biotage SP1) на силикагеле, используя картридж с диоксидом кремния SNAP 10 г в качестве колонки и циклогексан/этилацетат 10:1 в качестве элюентов, с получением указанного в заголовке соединения (50,3 мг) в виде бесцветного масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 7.03 (1H, t), 6.63 (1H, d), 6.52 (1H, d), 5.22 (2H, dd), 4.20-4.28 (1H, m), 4.09-4.19 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.09-3.23 (1H, m), 1.96-2.17 (1H, m), 1.61-1.74 (1H, m), 1.31 (3H, d).

Референсное промежуточное соединение 211.

4-Метилхроман-5-ол

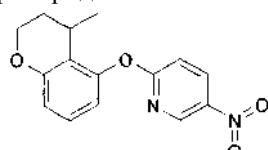


5-(Метоксиметокси)-4-метилхроман (промежуточное соединение 210, 50,3 мг, 0,229 ммоль) растворяли в метаноле (4 мл) в 50-мл круглодонной колбе с получением бледно-желтого раствора. Добавляли 2 М водный раствор HCl (0,100 мл, 0,200 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C. После добавления 2 М/H₂O раствора HCl (0,100 мл, 0,200 ммоль) проводили до завершения реакции. Реакционную смесь гасили 10 мл воды и разбавляли 25 мл DCM. Фазы разделяли через картридж фазо-разделителя. Органический слой упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке соединение (38,7 мг) в виде оранжевого масла.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6.95 (1H, t), 6.44 (1H, d), 6.32 (1H, dd), 4.87 (1H, br. s.), 4.20-4.31 (1H, m), 4.07-4.19 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 2.02-2.19 (1H, m), 1.66-1.74 (1H, m), 1.32 (3H, d).

Референсное промежуточное соединение 212.

2-(4-Метилхроман-5-ил)окси-5-нитропиридин



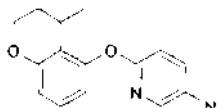
4-Метилхроман-5-ол (промежуточное соединение 211, 38,7 мг, 0,212 ммоль), K_2CO_3 (88 мг, 0,636 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиридин (33,6 мг, 0,212 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) в 0,5-2 мл флаконе для микроволновой обработки с получением светло-коричневого раствора. Реакционный сосуд герметично закрывали и нагревали при микроволновом излучении при 110°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили 5 мл воды и разбавляли 10 мл этилацетата. Фазы разделяли с помощью делительной воронки. Водную фазу экстрагировали 3×10 мл этилацетата. Собранный

органический слой сушили с использованием гидрофобной фритты и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (22,9 мг) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-В: 0,94 мин, 287 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 213.

6-(4-Метилхроман-5-ил)оксиридин-3-амин

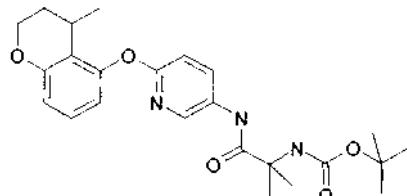


В 50-мл круглодонной колбе 2-(4-метилхроман-5-ил)окси-5-нитропиридин (промежуточное соединение 212, 22,9 мг, 0,08 ммоль) растворяли в этаноле (10 мл) с получением бледно-желтого раствора. Добавляли Pd/C (17,88 мг, 0,017 ммоль) и гидрат гидразина (0,4 мл, 4,15 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 90°C. Реакционную смесь фильтровали и упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (22,9 мг) в виде бледно-желтого масла.

УЭЖХ-В: 0,65 мин, 257 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 214.

трет-Бутил-N-[1,1-диметил-2-[[6-(4-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридилил]амино]-2-оксо-этил]карбамат

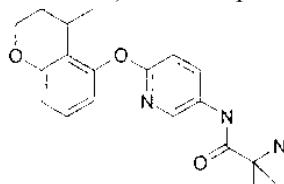


В 8-мл сосуде 6-(4-метилхроман-5-ил)оксиридин-3-амин (промежуточное соединение 213, 22,9 мг, 0,089 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (3 мл) с получением бледно-желтого раствора. Добавляли DIPEA (0,069 мл, 0,394 ммоль), N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-2-метилаланин (60,0 мг, 0,295 ммоль) и НАТУ (112 мг, 0,295 ммоль). Реакционную смесь встряхивали при 60°C в течение 1 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и градиент циклогексан/этилацетат от 3:1 до 1:2 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (63,3 мг) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-В: 0,91 мин, 442 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 215.

2-Амино-2-метил-N-[6-(4-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридилил]пропан-амид

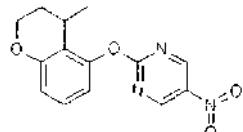


В 50-мл круглодонной колбе трет-бутил-N-[1,1-диметил-2-[[6-(4-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридилил]амино]-2-оксо-этил]карбамат (промежуточное соединение 214, 63,3 мг, 0,093 ммоль) растворяли в дихлорметане (DCM) (3 мл) с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли TFA (3 мл, 38,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла. Остаток загружали на картридж SCX 2 g. Его затем промывали 40 мл MeOH, а затем 40 мл 2 M раствора аммиака в MeOH. Аммиачный элюят упаривали в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (22,9 мг) в виде бесцветного масла.

УЭЖХ-В: 0,77 мин, 342 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 216.

2-(4-Метилхроман-5-ил)окси-5-нитропиримидин



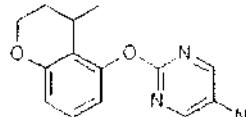
4-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ол (промежуточное соединение 211, 111 мг, 0,676 ммоль) растворяли в 5,0 мл DMF. Добавляли K₂CO₃ (140 мг, 1,01 ммоль) и 2-хлор-5-нитропиримидин (162 мг, 1,01 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. DMF затем выпаривали в глубоком вакууме и остаток очищали фланш-хроматографией на силикагеле, используя градиент

циклогексан/этилацетат от 1:0 до 7:3 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (192 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.36 (2H, s), 7.21 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.68 (1H, d), 4.15-4.35 (2H, m), 2.90-3.02 (1H, m), 2.08-2.20 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.29 (3H, d).

Референсное промежуточное соединение 217.

2-[{4-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-пиримидинамин

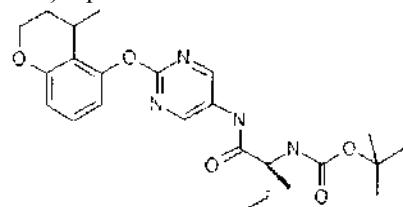


2-[{4-Метил-3,4-дигидро-2Нхромен-5-ил)окси]-5-нитропиримидин (промежуточное соединение 216, 192 мг, 0,668 ммоль) растворяли в 9,0 мл раствора 2/1 THF/вода. Добавляли железо (187 мг, 3,34 ммоль) и хлорид аммония (179 мг, 3,34 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 24 ч при комнатной температуре. Органическую фазу после разбавления AcOEt и фильтрования через набивку целиита (промывая AcOEt) промывали (два раза) водным насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя градиент циклогексан/этилацетат от 1:0 до 0:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (144 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.11 (2H, s), 7.13 (1H, t), 6.73 (1H, d), 6.60 (1H, d), 4.12-4.30 (2H, m), 3.52 (1H, br.s), 3.05-3.45 (1H, m), 2.08-2.18 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.31 (3H, d).

Референсное промежуточное соединение 218.

1,1-Диметилэтил-{{(1R)-1-метил-1-[{2-[{4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-пиримидинил}амино]карбонил]пропил}карбамат

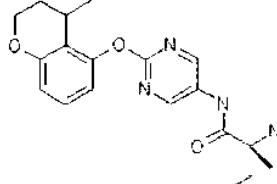


2-[{4-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-пиримидинамин (промежуточное соединение 217, 144 мг, 0,56 ммоль) растворяли в толуоле (8,0 мл) и добавляли 3-2-пиридинил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-2-метилбутантиоат (промежуточное соединение 139, 86 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 140°C в течение 20 мин. Добавляли дополнительное количество 3-2-пиридинил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-2-метилбутантиоата (промежуточное соединение 139, 134 мг, 0,43 ммоль) и смесь перемешивали при 140°C в течение 15 мин. Добавляли дополнительное количество 3-2-пиридинил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-2-метилбутантиоата (промежуточное соединение 139, 100 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи и при 80°C в течение 4 ч. Добавляли дополнительное количество 3-2-пиридинил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-2-метилбутантиоата (промежуточное соединение 139, 100 мг, 0,32 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 80°C в течение 20 ч. Добавляли дополнительное количество S-2-пиридинил-(2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)-2-метилбутантиоата (промежуточное соединение 139, 50 мг, 0,16 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительных 30 ч при 80°C. После охлаждения летучие вещества удаляли и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (Biotage SP1) на силикагеле, используя картридж SNAP 10 g с диоксидом кремния в качестве колонки и градиент циклогексан/этилацетат от 10:0 до 1:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (100 мг).

УЭЖХ-В: 1,13 мин, 457 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 219.

N¹-{2-[{4-Метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-пиримидинил}-D-изовалинамид



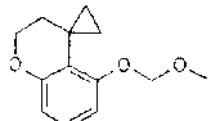
К раствору 1,1-диметилэтил-{{(1R)-1-метил-1-[{2-[{4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-пиримидинил}амино]карбонил]пропил}карбамата (промежуточное соединение 218, 100 мг, 0,219 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TFA (1 мл, 12,98 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч, затем ее оставляли достигать комнат-

ной температуры и перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Летучие вещества выпаривали и остаток разбавляли DCM (10 мл) и промывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 (10 мл). Органический слой отделяли, сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (78 мг) в виде белого твердого вещества, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

УЭЖХ-В: 0,68 мин, $357 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 220.

5-{[(Метилокси)метил]окси}-2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогептан]

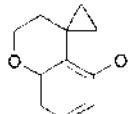


К раствору 2,4,6-трихлорфенола (307 мг, 1,557 ммоль) в 12,0 мл DCM при -40°C добавляли 1 М раствор диэтилцинка в гексане (1,557 мл, 1,557 ммоль). После перемешивания при этой температуре в течение 15 мин добавляли CH_2I_2 (0,126 мл, 1,557 ммоль). После перемешивания в течение дополнительных 15 мин добавляли 4-метилиден-5-{[(метилокси)метил]окси}-3,4-дигидро-2Н-хромен (169 мг, 0,819 ммоль), растворенный в 3,0 мл DCM. Охлаждающую баню удаляли и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли DCM, промывали 2 раза 10%-ным водным раствором HCl, затем 2 раза водным насыщенным раствором NaHCO_3 , 2 раза водным насыщенным раствором Na_2SO_3 и рассолом (2 раза). Органический слой затем сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (Biotage SP1) на силикагеле, используя градиент циклогексан/этилацетат от 100:0 до 95:5. Собранный остаток растворяли в DCM и промывали (два раза) KOH (30%-ный водн. раствор). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (145 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ м.д. 6.96 (1H, t), 6.52-6.62 (2H, m), 5.05-5.15 (2H, m), 4.22 (2H, dd), 3.47 (3H, s), 1.80-1.86 (2H, m), 1.72-1.80 (2H, m), 0.51-0.61 (2H, m).

Референсное промежуточное соединение 221.

2,3-Дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогептан]-5-ол

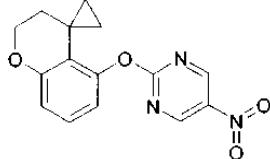


5-{[(Метилокси)метил]окси}-2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогептан] (промежуточное соединение 220, 145 мг, 0,658 ммоль) растворяли в MeOH (6,0 мл) и добавляли 2н. водный раствор HCl (0,494 мл, 0,99 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение ночи. После добавления воды MeOH удаляли под вакуумом и водную фазу экстрагировали этилацетатом (три раза). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя градиент от циклогексана до циклогексан/этилацетат 9:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (64 мг).

УЭЖХ-В: 0,93 мин, $177 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 222.

2-(2,3-Дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогептан]-5-илокси)-5-нитропирамидин

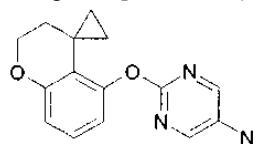


К раствору 2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогептан]-5-ола (промежуточное соединение 221, 63 мг, 0,358 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли K_2CO_3 (74,1 мг, 0,536 ммоль) и 2-хлор-5-нитропирамидин (86,0 мг, 0,536 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при КТ в течение 1 ч. DMF затем выпаривали в глубоком вакууме, добавляли воду и реакционную смесь экстрагировали AcOEt (три раза). Собранные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя градиент от циклогексана до циклогексан/этилацетат 9:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (91 мг).

УЭЖХ-В: 1,10 мин, $300 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение 223.

2-(2,3-Дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинамин

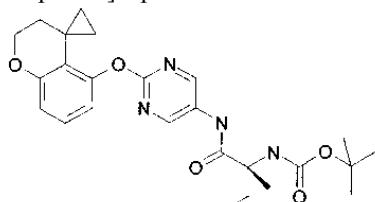


2-(2,3-Дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-нитропиридин (промежуточное соединение 222, 91 мг, 0,304 ммоль) растворяли в 9,0 мл раствора 2/1 THF/вода. Затем добавляли железо (85 мг, 1,52 ммоль) и хлорид аммония (81 мг, 1,52 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 ч. Органическую фазу после разбавления AcOEt и фильтрования через набивку целиита (промывая AcOEt) промывали (два раза) водным насыщенным раствором NaHCO₃. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя градиент от циклогексана до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (52 мг);

УЭЖХ-В: 0,82 мин, 270 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 224.

1,1-Диметилэтил-[(1R)-1-({[2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил]минокарбонил)-1-метилпропил]карбамат

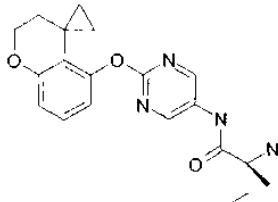


К раствору (2R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метилбутановой кислоты (105 мг, 0,483 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли DIPEA (0,101 мл, 0,579 ммоль) и HATU (184 мг, 0,483 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 15 мин, затем ее добавляли к раствору 2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинамина (промежуточное соединение 223, 52 мг, 0,193 ммоль) в сухом DMF (0,5 мл). Смесь нагревали при 40°C в течение ночи, затем ее нагревали до 60°C и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×5 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (3×5 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и градиент от толуола до толуол/этилацетат 60:40 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (10 мг) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-В: 1,15 мин, 469 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 225.

N¹-[2-(2,3-Дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил]-D-изовалинамид

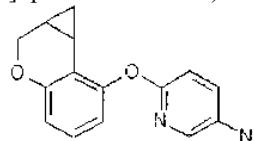


К раствору 1,1-диметилэтил-[(1R)-1-({[2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил]амино}карбонил)-1-метилпропил]карбамата (промежуточное соединение 224, 5 мг, 10,67 мкмоль) в сухом дихлорметане (1 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TFA (0,822 мкл, 10,67 мкмоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при той же самой температуре. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем летучие вещества выпаривали. Остаток разбавляли DCM (2 мл) и промывали насыщ. раствором NaHCO₃ (7 мл). Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (4 мг) в виде желтого масла, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

УЭЖХ-В: 0,71 мин, 369 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 226.

6-(1,1a,2,7b-Тетрагидроциклогептапиран-7-илокси)-3-пиридинамин



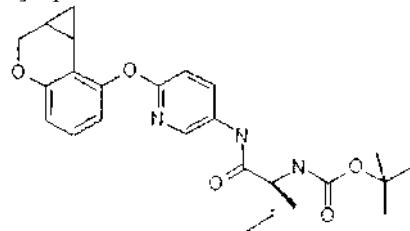
В 8-мл сосуде 5-нитро-2-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-илокси)пиридин (94,6 мг, 0,300 ммоль) растворяли в тетрагидрофуране (THF) (3 мл) с получением бледно-желтого раствора. Добавляли железо (84 мг, 1,498 ммоль) и хлорид аммония (80 мг, 1,498 ммоль), затем воду (1,500 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли дополнительное количество железа (44 мг, 0,75 ммоль) и хлорида аммония (40 мг, 0,75 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 ч. Реакционную смесь гасили 10 мл водного насыщенного раствора бикарбоната натрия и разбавляли 25 мл EtOAc. Реакционную смесь фильтровали через набивку целлита. Фазы разделяли с помощью делительной воронки. Водную фазу экстрагировали DCM (3×10 мл). Объединенные органические слои упаривали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и градиент циклогексан/этилацетат от 3:1 до 1:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (82,9 мг) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 7.76 (1H, d), 7.09 (1H, dd), 7.02 (1H, t), 6.75 (1H, d), 6.66 (1H, dd), 6.62 (1H, dd), 4.32 (1H, dd), 3.97 (1H, dd), 3.55 (2H, br. s.), 2.16-2.27 (1H, m), 1.61-1.76 (1H, m), 0.98-1.07 (2H, m);

УЭЖХ-В: 0,78 мин, 255 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 227.

трет-Бутил-N-[(1R)-1-[[6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-илокси)-3-пиридилил]карбамоил]-1-метилпропил]карбамат



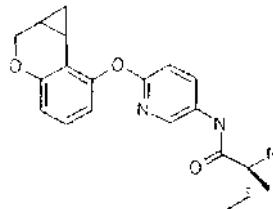
В 8-мл пробирке 6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-илокси)-3-пиридинамин (промежуточное соединение 226, 84 мг, 0,0305 ммоль), (2R)-2-(трет-бутилкарбониламино)-2-метилбутановую кислоту (59,7 мг, 0,275 ммоль) и DIPEA (0,080 мл, 0,458 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (DMF) (2 мл) с получением бледно-желтого раствора. Добавляли НАТУ (151 мг, 0,397 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение выходных. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и градиент циклогексан/этилацетат от 3:1 до 1:2 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (74 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.14-8.18 (1H, m), 8.09-8.14 (1H, m), 7.04 (1H, t), 6.85 (1H, d), 6.64-6.72 (2H, m), 6.30 (1H, br. s.), 4.91 (1H, br. s.), 4.31 (1H, dd), 3.94 (1H, dd), 1.83-2.17 (3H, m), 1.70-1.83 (1H, m), 1.51 (3H, s), 1.45 (9H, s), 0.91-1.05 (5H, m);

УЭЖХ-ирпс: 1,17 мин, 454 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение 228.

(2R)-N-[6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-илокси)-3-пиридилил]-2-амино-2-метилбутанамид



В 50-мл круглодонной колбе трет-бутил-N-[(1R)-1-[[6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-илокси)-3-пиридилил]карбамоил]-1-метилпропил]карбамат (промежуточное соединение 227, 74 мг, 0,139 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) с получением бледно-желтого раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C и добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч. Реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта в виде желтого масла. Образец загружали на картридж SCX 2 g. Его затем промывали 36 мл MeOH, затем 25 мл 2 M раствора амиака в MeOH. Амиачный элюат упаривали в вакууме, получая указанное в заголовке со-

единение (46,2 мг) в виде бледно-желтого масла.

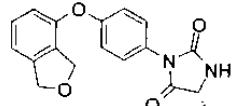
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 9.89 (1H, br. s.), 8.17-8.28 (2H, m), 7.04 (1H, t), 6.81-6.88 (1H, m), 6.65-6.71 (2H, m), 4.31 (1H, dd), 3.95 (1H, dd), 2.06-2.14 (1H, m), 1.91-2.05 (1H, m), 1.53-1.77 (7H, гл), 0.94 (3H, t), 0.90-1.05 (2H, m);

ЖХ-МС УЭЖХ/МС (метод: IPQC2): rt = 0,72 мин, MН⁺ = 354. УЭЖХ-ирпс: 0,72 мин, 354 [M+H]⁺.

Примеры, помеченные звездочкой (*), являются референсными примерами.

Пример 1.

(5R)-3-[4-(1,3-Дигидро-2-бензофuran-4-илокси)фенил]-5-метил-2,4-имидазолидиндион



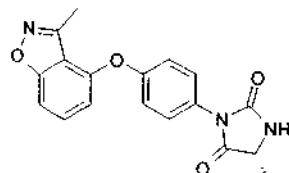
Раствор N¹-[4-(1,3-дигидро-2-бензофуран-4-илокси)фенил]-D-аланин-амида (промежуточное соединение 7, 80 мг) и TEA (0,187 мл, 1,341 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивали под аргоном при 0°C. Добавляли трифосген (39,8 мг, 0,134 ммоль) в дихлорметане (4 мл) и смесь оставляли при перемешивании при 0°C на 45 мин. Затем добавляли водный насыщенный раствор NaHCO₃. Фазы разделяли и водную фазу 3 раза экстрагировали дихлорметаном. Собранные органические фазы сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом. Неочищенный остаток очищали посредством флэш-хроматографии (FlashMasterPersonal), используя в качестве элюентов градиент циклогексан/этилацетат от 100:0 до 40:60. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (58,5 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.49-8.44 (1H, m), 7.39-7.32 (3H, m), 7.18-7.13 (1H, m), 7.11-7.06 (2H, m), 6.91-6.87 (1H, m), 5.09-5.03 (2H, m), 4.91-4.87 (2H, m), 4.29-4.22 (1H, m), 1.36 (3H, d);

УЭЖХ-МС: 0,69 мин, 325[M+1]⁺.

Пример 2.

(5R)-5-Метил-3-{4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-2,4-имидазолидиндион



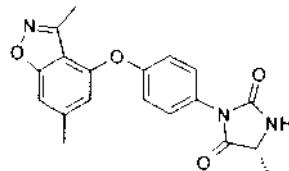
N¹-{4-[(3-Метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-D-аланинамид (промежуточное соединение 14, 337 мг) растворяли в 8,0 мл этилацетата. Добавляли триэтиламин (0,33 мл, 2,38 ммоль), а затем раствор трифосгена (161 мг, 0,54 ммоль) в 2,0 мл этилацетата. После 5 мин перемешивания добавляли DMAP (66 мг, 0,54 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После гашения насыщенным водным раствором NaHCO₃ реакционную смесь два раза экстрагировали этилацетатом. Собранные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом Cy-Hex/EtOAc от 100/0% до 0/100%. В результате получали указанное в заголовке соединение (160 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.49 (1H, br. s), 7.64-7.58 (1H, m), 7.50-7.40 (3H, m), 7.34-7.25 (2H, m), 6.76 (1H, d), 4.34-4.18 (1H, m), 2.58 (3H, s), 1.38 (3H, d);

УЭЖХ-МС-В: 0,73 мин, 338 [M+H]⁺.

Пример 3.

(5R)-3-(4-[(3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил)-5-метил-2,4-имидазолидиндион



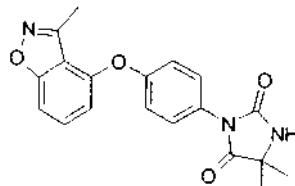
N¹-{4-[(3,6-Диметил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-D-аланинамид (промежуточное соединение 23, 54 мг) растворяли в 7,0 мл этилацетата. Затем добавляли триэтиламин (0,051 мл, 0,37 ммоль), а затем раствор трифосгена (24,6 мг, 0,083 ммоль) в 2,0 мл этилацетата. После перемешивания в течение 5 мин добавляли DMAP (10,1 мг, 0,083 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После гашения водным раствором NaHCO₃ смесь два раза экстрагировали этилацетатом и собранные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле, элюируя градиентом c-Hex/EtOAc от 100/0 до 0/100, с получением указанного в заголовке соединения (11 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ м.д. 7.50-7.45 (2H, m), 7.26-7.16 (3H, m), 6.63-6.57 (1H, m), 4.36-4.26 (1H, m), 2.57 (3H, s), 2.45 (3H, s), 1.52 (3H, d);

УЭЖХ-МС-В: 0,78 мин, 352 [M+H]⁺.

Пример 4.

5,5-Диметил-3-{4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}-2,4-имидалидинион



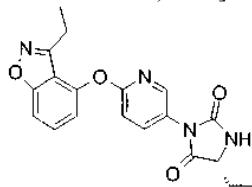
2-Метил-N¹-{4-[(3-метил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]фенил}аланинамид (промежуточное соединение 25, 18 мг) растворяли в 4 мл этилацетата. Затем добавляли триэтиламин (0,017 мл, 0,12 ммоль), а затем раствор трифосгена (8,21 мг, 0,028 ммоль) в 1,0 мл этилацетата. После перемешивания в течение 5 мин добавляли DMAP (3,4 мг, 0,028 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. После гашения насыщенным водным раствором NaHCO₃ смесь два раза экстрагировали этилацетатом и собранные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Неочищенное вещество загружали на силикагелевую колонку и элюировали градиентом с-Нex/EtOAc в качестве элюентов (от 100:0 до 0:100). В результате получали 10 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.57 (1H, br. s), 7.66-7.57 (1H, m), 7.51-7.43 (3H, m), 7.27 (2H, d), 6.76 (1H, d), 2.57 (3H, s), 1.43 (6H, s);

УЭЖХ-МС: 0,72 мин, 352 [M+H]⁺.

Пример 5.

(5R)-5-Этил-3-{6-[(3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидалидинион



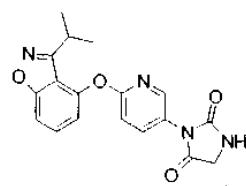
(2R)-2-Амино-N-{6-[(3-этил-1,2-бензизоксазол-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид (промежуточное соединение 35) растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и добавляли TEA (0,004 мл, 0,03 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трифосген (1,3 мг, 4,49 мкмоль), растворенный в 0,1 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Смесь гасили 0,5 мл воды и воду удаляли посредством добавления сульфата натрия. Органическую фазу отбирали посредством пипетки и упаривали, а полученное неочищенное вещество загружали на силикагелевую колонку (система Biotage SP1) и элюировали градиентом циклогексан/EtOAc (от 1/0 до 7/3, затем 7/3, затем от 7/3 до 1/1, 1/1, затем от 1/1 до 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (1,3 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.35-8.31 (1H, m), 7.92-7.87 (1H, m), 7.60-7.52 (1H, m), 7.46-7.41 (1H, m), 7.19-7.13 (1H, m), 7.05-7.00 (1H, m), 5.57 (1H, br. s), 4.29-4.23 (1H, m), 2.94 (2H, q), 2.12-1.91 (2H, m), 1.39 (3H, t), 1.11 (3H, t);

УЭЖХ: 0,68 мин, 367 [M+H]⁺.

Пример 6.

(5R)-5-Этил-3-(6-{[3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил)-2,4-имидалидинион



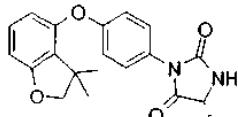
(2R)-2-Амино-N-(6- {[3-(1-метилэтил)-1,2-бензизоксазол-4-ил]окси}-3-пиридинил)бутанамид (промежуточное соединение 44) растворяли в дихлорметане (1,0 мл) и добавляли TEA (3 мкл, 0,022 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли трифосген (0,6 мг, 1,98 мкмоль) и смесь перемешивали при этой температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой и воду удаляли посредством добавления сульфата натрия. Органическую фазу отбирали с помощью пипетки и упаривали, а полученный остаток загружали на силикагелевую колонку (система Biotage SP1) и элюировали градиентом циклогексан/EtOAc (от 1/0 до 7/3, затем 7/3, затем от 7/3 до 1/1, затем 1/1, затем 0/1) с получением указанного в заголовке соединения (1 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.39-8.34 (1H, m), 7.93-7.87 (1H, m), 7.59-7.51 (1H, m), 7.46-7.38 (1H, m), 7.20-7.14 (1H, m), 7.06-6.97 (1H, m), 5.50 (1H, br. s), 4.31-4.23 (1H, m), 3.42-3.32 (1H, m), 2.08-1.91

(2H, m), 1.45 (6H, d), 1.11 (3H, t);
УЭЖХ: 0,72 мин, 381 [M+H]⁺.

Пример 7.

(5R)-3-{4-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]фенил}-5-метил-2,4-имидазолидиндион



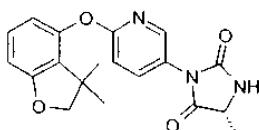
К раствору N¹-{4-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]фенил}-D-аланинамида (промежуточное соединение 57, 66 мг) в дихлорметане (20 мл, SCRC) добавляли триэтиламин (0,085 мл, 0,607 ммоль, SCRC). По каплям при 0°C добавляли трифосген (24,00 мг, 0,081 ммоль, SCRC) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 0,5 ч. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном (3 раза по 50 мл, SCRC). Объединенные органические слои сушили, упаривали и очищали колоночной хроматографией на силикагеле с градиентом EtAc/PE (1/30) в качестве элюентов с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг).

¹Н ЯМР (CDCl₃): δ м.д. 7.36-7.34 (2H, m), 7.09-7.03 (3H, m), 6.60-6.58 (1H, d), 6.41-6.39 (1H, d), 5.60 (1H, s), 4.27-4.25 (3H, m), 1.58-1.51 (3H, d), 1.42 (6H, s);

MC-2 (ИЭР): 353 [M+H]⁺.

Пример 8.

(5R)-3-{6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-метил-2,4-имидазолидиндион



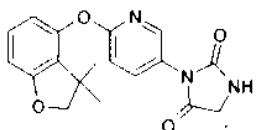
N¹-{6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-D-аланинамид (промежуточное соединение 61, 28 мг) растворяли в сухом дихлорметане (3 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли триэтиламин (71,5 мкл, 0,513 ммоль). Затем по каплям добавляли раствор трифосгена в сухом дихлорметане (11,42 мг, 0,038 ммоль, растворенного в 1 мл дихлорметана). Реакционную смесь перемешивали при 0°C под аргоном в течение 15 мин. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ (4 мл) и водный слой 4 раза экстрагировали дихлорметаном (4×5 мл). После высушивания над сульфатом натрия растворители удаляли под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Companion, картриджи 2×4 г с диоксидом кремния) с градиентом циклогексан/этилацетат от 100/0 до 50/50. В результате получали указанное в заголовке соединение в виде пленки (17,5 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.31 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.00 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.56 (1H, d), 5.81 (1H, br.s), 4.29 (1H, dd), 4.23 (2H, s), 1.58 (3H, d), 1.37 (6H, s);

УЭЖХ-В: 0,76 мин, 354 [M+H]⁺.

Пример 9.

(5R)-3-{6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-имидазолидиндион



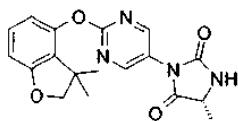
Указанное в заголовке соединение получали аналогично получению из примера 8, заменяя N¹-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-D-аланинамид (промежуточное соединение 61) (2R)-2-амино-N-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-бутанамидом (промежуточное соединение 63, 57 мг). В результате получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (40 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.30 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.01 (1H, d), 6.67 (1H, d), 6.57 (1H, d), 5.96 (1H, br.s), 4.23 (2H, s), 4.20 (1H, m), 2.03-1.97 (1H, m), 1.93-1.87 (1H, m), 1.38 (6H, s), 1.06 (3H, t);

УЭЖХ: 0,73 мин, 368 [M+H]⁺.

Пример 10.

(5R)-3-{2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензосуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-этил-2,4-имидазолидиндион

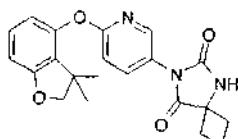


К раствору (2R)-2-амино-N-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}бутанамида (промежуточное соединение 67, 3 мг) в сухом дихлорметане (0,5 мл) добавляли TEA (6,11 мкл, 0,044 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли раствор трифосгена (1,170 мг, 3,94 мкмоль) в сухом дихлорметане (0,125 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и органическую фазу отделяли, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, используя колонку Isolute (1 г) и градиент дихлорметан/метанол от 99,5:0,5 до 9:10 в качестве элюента, с получением указанного в заголовке соединения (0,7 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.73 (2H, s), 7.18 (1H, t), 6.72 (1H, d), 6.63 (1H, d), 5.58 (1H, bs), 4.28-4.23 (1H, m), 4.24 (2H, s), 2.09-1.89 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.09 (3H, t).

Пример 11.

7-{6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,7-диазаспиро[3,4]октан-6,8-дион

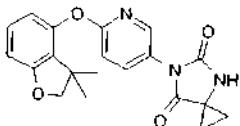


1-Амино-N-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}цикlobутанкарбоксамид (промежуточное соединение 70, 17 мг) растворяли в сухом дихлорметане (1,8 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. При 0°C добавляли триэтиламин (39,48 мкл, 0,283 ммоль). Затем по каплям добавляли 0,89 мл раствора трифосгена в сухом дихлорметане (0,0135 мг, 4,00 мг). Реакционную смесь перемешивали под аргоном в течение 10 мин при 0°C, затем в течение 30 мин при комнатной температуре. Затем при 0°C добавляли дополнительно 0,25 эквивалента трифосгена в дихлорметане (0,26 М раствор) и реакционную смесь перемешивали под аргоном в течение дополнительных 30 мин при комнатной температуре. Растворители удаляли под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система Companion, картридж 4г с диоксидом кремния) с градиентом циклогексан/этилацетат от 100/0 до 55/45 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение (12 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.31 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.67 (1H, d), 6.65 (1H, d), 5.70 (1H, s), 2.50 (2H, s), 4.74 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.24 (1H, m), 1.94 (1H, m), 1.38 (6H, m); УЭЖХ: 0,72 мин, 380 [M+H]⁺.

Пример 12.

6-{6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-4,6-диазаспиро[2,4]гептан-5,7-дион

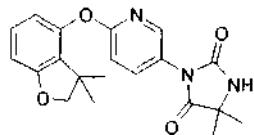


Указанное в заголовке соединение (5 мг, 49%-ный выход) получали аналогично получению соединения из примера 11, заменив 1-амино-N-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}цикlobутанкарбоксамид (промежуточное соединение 70) 1-амино-N-{6-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}циклогексанкарбоксамидом (промежуточное соединение 73, 9 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, MeOD): δ м.д. 8.24 (1H, m), 7.93 (1H, m), 7.14 (1H, t), 7.07 (1H, d), 6.64 (1H, d), 6.54 (1H, d), 4.22 (2H, s), 1.51 (2H, m), 1.42 (2H, m), 1.35 (6H, s); УЭЖХ: 0,78 мин, 366 [M+H]⁺.

Пример 13.

(5R)-3-{6-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имидазолидинион



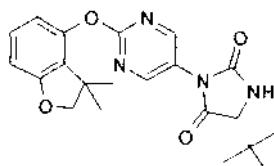
$\text{N}^1\text{-}\{6\text{-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}\}\text{-2-метилаланинамид}$ (промежуточное соединение 75, 7,5 мг) растворяли в сухом дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. При 0°C добавляли триэтиламин (18,37 мкл, 0,132 ммоль). Затем по каплям добавляли 0,5 мл раствора трифосгена в сухом дихлорметане (0,012 ммоль). Раствор получали путем растворения 7,18 мг трифосгена в 1 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивали под аргоном в течение 10 мин при 0°C, затем в течение 30 мин при комнатной температуре. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 и водный слой экстрагировали 4 раза дихлорметаном. После высушивания над сульфатом натрия растворители удаляли под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система Companion, картридж 4g с диоксидом кремния) с градиентом циклогексан/этилацетат от 100/0 до 55/45. В результате получали указанное в заголовке соединение (4,5 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 8.31 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 6.99 (1H, d), 6.66 (1H, d), 6.56 (1H, d), 5.47 (1H, br s), 4.22 (2H, s), 1.56 (6H, s), 1.36 (6H, s);

УЭЖХ: 0,70 мин, 368 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 14.

(5R)-3-(2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил)-5-(1,1-диметилэтил)-2,4-имидазолидинион



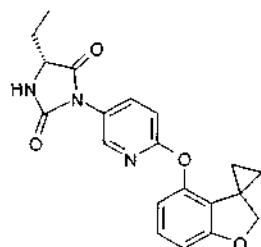
$\text{N}^1\text{-}\{2\text{-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пириди-нил}\}\text{-3-метил-D-валинамид}$ (промежуточное соединение 78, 9,9 мг) растворяли в сухом дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. Добавляли триэтиламин (22,35 мкл, 0,160 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Затем по каплям добавляли 0,5 мл раствора трифосгена в сухом дихлорметане (0,015 ммоль). Реакционную смесь перемешивали под аргоном в течение 20 мин при 0°C. Добавляли некоторое количество воды (2 мл) и водный слой экстрагировали 4 раза дихлорметаном. После высушивания над сульфатом натрия растворители удаляли под вакуумом. Полученный остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (система Companion, картридж 4g с диоксидом кремния) с градиентом циклогексан/этилацетат от 100/0 до 60/40 в качестве элюентов. В результате получали указанное в заголовке соединение (7,7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 8.68 (2H, s), 7.17 (1H, t), 6.71 (1H, d), 6.62 (1H, d), 6.19 (1H, s), 4.23 (2H, s) 3.92 (1H, s) 1.36 (6H, s) 1.12 (9H, s);

УЭЖХ: 0,75 мин, 397 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 15.

(5R)-5-Этил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогептан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидинион



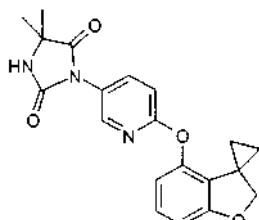
К раствору (2R)-2-амино-N-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогептан]-4-илокси)-3-пиридинил]бутанамида (промежуточное соединение 89, 90 мг) в сухом дихлорметане (15 мл) добавляли TEA (0,185 мл, 1,326 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (35,4 мг, 0,119 ммоль) в сухом дихлорметане (5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от

циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (65 мг, 0,178 ммоль) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.63 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.11 (1H, s), 7.09 (1H, t), 6.68 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 4.45 (2H, s), 4.18-1.24 (1H, m), 1.76-1.88 (1H, m), 1.64-1.76 (1H, m), 1.13-1.18 (2H, m), 0.96 (3H, t), 0.89-0.94 (2H, m);
УЭЖХ-В: 0,78 мин, 366 [M+H]⁺.

Пример 16.

5,5-Диметил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидиндион

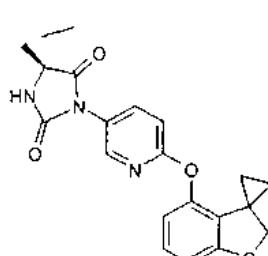


К раствору 2-метил-N¹-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)-3-пиридинил]аланинамида (промежуточное соединение 91, 34 мг) в сухом дихлорметане (6 мл) добавляли TEA (0,070 мл, 0,501 ммоль) и смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (13,38 мг, 0,045 ммоль) в сухом дихлорметане (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g SNAP и градиент от циклогексан/этилацетат 7:3 до циклогексан/этилацетат 3:7 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (23 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.63 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.06-7.12 (2H, m), 6.67 (1H, d), 6.51 (1H, d), 4.45 (2H, s), 1.41 (6H, s), 1.12-1.17 (2H, m), 0.88-0.93 (2H, m);
УЭЖХ: 0,73 мин, 366 [M+H]⁺.

Пример 17.

(5R)-5-Этил-5-метил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидиндион

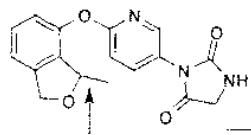


К раствору N¹-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклопропан]-4-илокси)-3-пиридинил]-D-изовалинамида (промежуточное соединение 93, 68 мг) и TEA (0,134 мл, 0,962 ммоль) в сухом дихлорметане (11 мл) при 0°C по каплям добавляли раствор трифосгена (25,7 мг, 0,087 ммоль) в сухом дихлорметане (3,14 мл) и полученную таким образом смесь перемешивали при той же температуре. Спустя 1 ч добавляли раствор трифосгена (25,7 мг, 0,087 ммоль) в сухом дихлорметане (3,14 мл). Через 3 ч УЭЖХ/МС показала отсутствие исходного материала и наличие целевого соединения. Затем добавляли воду, органическую фазу отделяли, а водную снова экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали рассолом, сушили над сульфатом натрия и концентрировали под вакуумом с получением 87 мг неочищенного соединения. Его очищали посредством фланш-хроматографии (колонка Biotage KP-Sil SNAP 10g, элюент циклогексан/этилацетат от 88/12 до 0/100 в 10 CV) с получением 47 мг указанного в заголовке соединения в виде белой пены.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.59 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.08 (2H, t), 6.66 (1H, d), 6.50 (1H, d), 4.44 (2H, s), 1.70-1.84 (1H, m), 1.57-1.70 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.08-1.19 (2H, m), 0.89-0.95 (2H, m), 0.85 (3H, t);
УЭЖХ: 1,04 мин, 380 [M+H]⁺.

Пример 18.

(5R)-5-Этил-3-{[(3S/R)-3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил)-2,4-имидазолидиндион (диастереоизомерная смесь)



2 диастереоизомера

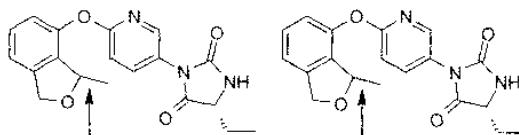
В 50-мл круглодонной колбе (2R)-2-амино-N-{6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид (промежуточное соединение 102, 24,4 мг) растворяли в дихлорметане (3 мл) с получением бледно-желтого раствора, который охлаждали при 0°C. Добавляли TEA (0,049 мл, 0,354 ммоль). По каплям к реакционной смеси при 0°C добавляли раствор трифосгена (9,46 мг, 0,032 ммоль) в 0,7 мл дихлорметана. Спустя 20 мин реакционную смесь гасили 5 мл воды и разбавляли 5 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Biotage SP1, колонка SNAP 10g с диоксидом кремния) с градиентом циклогексан/EtOAc в качестве элюентов (от 2/1 до 1/2 в 15 CV; затем от 1/2 для 10 CV). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение в виде смеси диастереоизомеров 1:1 (20,2 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.27 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.09 (1H, d), 7.06-6.96 (2H, m), 5.91 (1H, br. s.), 5.40-5.29 (1H, m), 5.20 (1H, dd), 5.09 (1H, d), 4.25-4.18 (1H, m), 2.08-1.84 (2H, m), 1.45 (3H, d), 1.07 (3H, t);

УЭЖХ-ipqc: 0,87 мин, 354 [M+H]⁺.

Пример 19 и пример 20.

(5R)-5-Этил-3-{6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил)-2,4-имидазолидиндион (диастереоизомеры 1 и 2)



хиральное - диастереоизомер 1 хиральное - диастереоизомер 2

Оба диастереоизомера из примера 18 разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии.

Условия хиральной препаративной HPLC были следующими: колонка: Chiraldpak AS-H (25×2 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/этанол 70:30% об./об.; скорость потока: 15 мл/мин; УФ: 220 нм; приготовление образца: 20 мг растворяли в 1 мл смеси гексан/этанол 1:1 об./об.; концентрация образца: 20 мг/мл; инъецируемый объем: 1000 мкл.

Условия хиральной аналитической хроматографии были следующими: колонка: Chiraldpak AS-H (25×0,46 см); подвижная фаза: н-гексан/этанол 70:30% об./об.; скорость потока: 0,8 мл/мин; DAD: 210-340 нм; CD: 240 нм.

С помощью этой хиральной препаративной ВЭЖХ получали:

соединение из примера 19, которое представляло собой диастереоизомер 1 (5R)-5-этил-3-{6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (7,1 мг);

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.27 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 5.91 (br. s., 1H), 5.29-5.40 (m, 1H), 5.20 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 1.84-2.08 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.07 (t, 3H);

УЭЖХ-MC-ipqc: 0,87 мин, 354 [M+1]⁺.

Хиральная аналитическая хроматография ВЭЖХ: r.t. = 12,327 мин, 100% d.e. (диастереоизомерный избыток);

соединение из примера 20, которое представляло собой диастереоизомер 2 (5R)-5-этил-3-{6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона (8,0 мг);

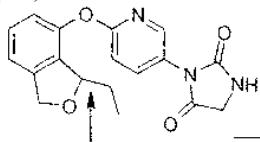
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.27 (d, 1H), 7.78 (dd, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.96-7.06 (m, 2H), 5.91 (br. s., 1H), 5.29-5.40 (m, 1H), 5.20 (dd, 1H), 5.09 (d, 1H), 4.18-4.25 (m, 1H), 1.84-2.08 (m, 2H), 1.45 (d, 3H), 1.07 (t, 3H);

УЭЖХ-MC-ipqc: 0,87 мин, 354 [M+1]⁺.

Хиральная аналитическая хроматография ВЭЖХ: r.t. = 16,579 мин, 100% d.e.

Пример 21.

(5R)-5-Этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндион (смесь диастереоизомеров)



2 диастереоизомера

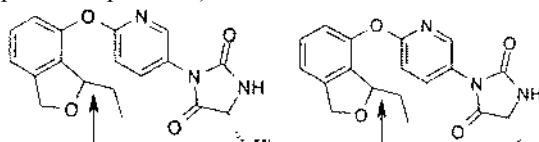
В 50-мл круглодонной колбе (2R)-2-амино-N-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид (промежуточное соединение 110, 9 мг) растворяли в дихлорметане (2 мл) с получением бледно-желтого раствора, который охлаждали при 0°C. Добавляли TEA (0,017 мл, 0,119 ммоль). К реакционной смеси по каплям при 0°C добавляли 0,5 мл раствора трифосгена (14 мг в 2 мл дихлорметана). Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Реакция завершалась через 20 мин. Реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта в виде бледно-желтого масла, которое очищали с помощью Biotage SP1 (используя в качестве элюентов градиенты циклогексан/EtOAc от 2:1 до 1:2 в 15 CV, затем 1:2 в 10 CV; колонка SNAP 10g с диоксидом кремния). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение, (5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндион (6,9 мг), в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.29 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.11 (1H, d), 6.99-7.07 (2H, m), 5.91 (1H, br. s.), 5.25-5.33 (1H, m), 5.21 (1H, dd), 5.14 (1H, d), 4.21-4.26 (1H, m), 1.82-2.13 (3H, m), 1.69-1.81 (1H, m), 1.09 (3H, t), 0.93 (3H, t);

УЭЖХ-В: 0,78 мин, 368 [M+H]⁺.

Пример 22 и пример 23.

(5R)-5-Этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндион (диастереоизомеры 1 и 2)



хиральное – диастереоизомер 1 хиральное – диастереоизомер 2

Оба диастереоизомера из примера 21 разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии, получая две фракции.

Условия хиральной препаративной ВЭЖХ были следующими: колонка Chiraipak AD-H (25×2 см) 5 мкм; подвижная фаза н-гексан/2-пропанол 85:15% об./об.; скорость потока (мл/мин) 15; УФ-детектирование 220 нм; приготовление образца: 4 мг растворяли в 2 мл смеси метанол/этанол 50:50% об./об.; концентрация образца 2 мг/мл; инъецируемый объем 2000 мкл (эквивалентно 4 мг).

Условия хиральной аналитической хроматографии были следующими: колонка: Chiraipak AD-H (25×0,46 см); подвижная фаза: н-гексан/2-пропанол 85:15% об./об.; скорость потока: 0,8 мл/мин; DAD: 210-340 нм; CD: -.

С помощью этой хиральной препаративной ВЭЖХ получали:

соединение из примера 22, которое представляло собой диастереоизомер 1 (5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндиона (2,3 мг). ¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.17 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 7.37 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.01 (1H, d), 5.13-5.23 (2H, m), 5.08 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 1.78-2.01 (3H, m), 1.64-1.78 (1H, m), 1.05 (3H, t), 0.81-0.89 (3H, m).

NH отсутствовал. УЭЖХ-В: 0,76 мин, 368 [M+1]⁺.

Хиральная аналитическая хроматография ВЭЖХ: 14,93 мин, 98,6% д.е.

Соединение из примера 23, которое представляло собой диастереоизомер 2 (5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндиона (2,6 мг).

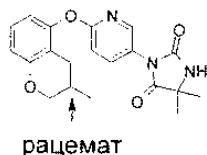
¹H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.18 (1H, d), 7.89 (1H, dd), 7.38 (1H, t), 7.17 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.02 (1H, d), 5.13-5.24 (2H, m), 5.09 (1H, d), 4.25 (1H, dd), 1.79-2.05 (3H, m), 1.65-1.78 (1H, m), 1.06 (3H, t), 0.85 (3H, t).

NH отсутствовал. УЭЖХ-В: 0,76 мин, 368 [M+1]⁺.

Хиральная аналитическая хроматография ВЭЖХ: 17,51 мин, 100% д.е.

Пример 24.

5,5-Диметил-3-(6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил)-2,4-имидазолидиндион (рацемическая смесь)



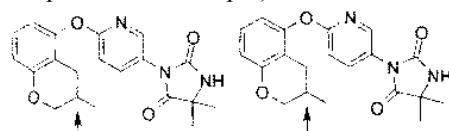
В 50-мл круглодонной колбе 2-метил-N¹-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}аланинамид (промежуточное соединение 121, 72,6 мг) растворяли в дихлорметане (5 мл) с получением бледно-желтого раствора. Добавляли TEA (0,142 мл, 1,021 ммоль) и реакционную смесь охлаждали при 0°C. К реакционной смеси, которую перемешивали при 0°C, добавляли раствор трифосгена (27,3 мг, 0,092 ммоль) в 1 мл дихлорметана. Спустя 15 мин к реакционной смеси добавляли дополнительное количество раствора трифосгена (27,3 мг, 0,092 ммоль) в 1 мл дихлорметана. Через 15 мин реакционную смесь упаривали под вакуумом с получением неочищенного продукта, который очищали с помощью Biotage SP1 (используя в качестве элюентов градиент циклогексан/EtOAc от 3:1 до 1:2 в 10 CV, затем 1:2 в 5 CV; колонка SNAP 10g с диоксидом кремния). Собранные фракции давали указанное в заголовке соединение, 5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндион, в виде бесцветного масла (41,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.28 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 6.65 (1H, dd), 5.76 (1H, br. s.), 4.15-4.20 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.06-2.23 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.02 (3H, d);

УЭЖХ-В: 0,80 мин, 368 [M+H]⁺.

Пример 25 и пример 26.

5,5-Диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндион (энантиомер 1 и энантиомер 2)



Оба энантиомера из примера 24 разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии.

Условия хиральной препаративной ВЭЖХ были следующими: колонка: Chiralpak AD-H (25×2 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/этанол 40/60 об./об.; скорость потока: 15 мл/мин; УФ: 220 нм; приготовление образца: 50 мг растворяли в 2 мл этанола, добавляли 1 мл н-гексана; концентрация образца: 16,7 мг/мл; инъецируемый объем: 1000 мкл.

Условия хиральной аналитической хроматографии были следующими: колонка: Chiralpak AD-H (25×0,46 см); подвижная фаза: н-гексан/этанол 40:60% об./об.; скорость потока: 0,8 мл/мин; DAD: 210-340 нм.

С помощью этой препаративной хиральной хроматографии получали:

соединение из примера 25, которое представляло собой энантиомер 1 5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндиона (16,6 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.28 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 6.65 (1H, dd), 5.76 (1H, br. s.), 4.15-4.20 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.06-2.23 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.02 (3H, d);

УЭЖХ-В: 0,81 мин, 368 [M+H]⁺.

Хиральная аналитическая хроматография ВЭЖХ: 12,48 мин, 100,0% е.е. (энантиомерный избыток); соединение из примера 26, которое представляло собой энантиомер 2 5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндиона (17,0 мг).

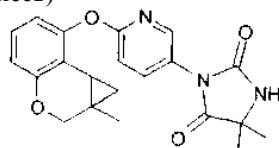
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.28 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.95 (1H, d), 6.74 (1H, dd), 6.65 (1H, dd), 5.76 (1H, br. s.), 4.15-4.20 (1H, m), 3.63-3.74 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 2.06-2.23 (2H, m), 1.57 (6H, s), 1.02 (3H, d);

УЭЖХ-В: 0,81 мин, 368 [M+H]⁺.

Хиральная аналитическая хроматография ВЭЖХ: 14,68 мин, 98,4% е.е.

Пример 27.

5,5-Диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиндион (рацемическая смесь)



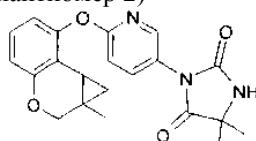
К раствору 2-метил-N¹-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогептапиран-7-ил)окси]-3-

пиридинил}аланинамида (промежуточное соединение 129, 100 мг) в сухом дихлорметане (10 мл) добавляли ТЕА (0,177 мл, 1,273 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. В этот момент медленно добавляли (в течение 30 мин) раствор трифосгена (37,8 мг, 0,127 ммоль) в сухом дихлорметане (2,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при той же температуре. Реакционную смесь затем гасили водой и две фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Companion, с градиентом от циклогексан/этилацетат 8:2 до циклогексан/этилацетат 1:1) с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (40 мг, 0,103 ммоль).

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.33 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.74 (2H, dd), 5.60 (1H, br. s.), 4.19 (1H, d), 3.72 (1H, d), 1.88 (1H, dd), 1.59 (6H, s), 1.18-1.26 (4H, m), 0.87 (1H, dd); УЭЖХ-IPQC: 1,03 мин, 380 [M+H]⁺.

Пример 28 и пример 29.

5,5-Диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклоопрапа[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имиазолидиндион (энантиомер 1 и энантиомер 2)



Оба энантиомера из примера 27 разделяли с помощью полупрепаративной хиральной SFC хроматографии. Условия хиральной SFC были следующими: колонка: Chiralpak IC (25×2,1 см); подвижная фаза: этанол +0,1% 1-пропиламин 20%; скорость потока: 45 мл/мин; давление: 120 бар; УФ: 220 нм.

В результате этой полупрепаративной хиральной SFC хроматографии на 30 мг соединения из примера 27 получали

соединение из примера 28, которое представляло собой энантиомер 1 5,5-диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклоопрапа[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имиазолидиниона (12 мг)

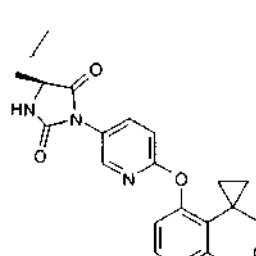
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мд 8.33 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.74 (2H, dd), 5.81 (1H, s), 4.19 (1H, d), 3.72 (1H, d), 1.88 (1H, dd), 1.60 (6H, s), 1.16-1.24 (4H, m), 0.87 (1H, dd); хиральная аналитическая SFC хроматография 7,51 мин, 100,0% ee;

и соединение из примера 29, которое представляло собой энантиомер 2 5,5-диметил-3-(6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклоопрапа[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил)-2,4-имиазолидиниона (14 мг)

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ мд 8.33 (1H, d), 7.77 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.74 (2H, dd), 5.87 (1H, s), 4.19 (1H, d), 3.72 (1H, d), 1.88 (1H, dd), 1.59 (6H, s), 1.19-1.23 (4H, m), 0.87 (1H, dd); хиральная аналитическая SFC хроматография 9,40 мин, 100,0% ee.

Пример 30.

(5R)-5-Этил-5-метил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклоопран]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имиазолидиндион



К раствору N¹-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклоопран]-5-илокси)-3-пиридинил]-D-изовалинамида (промежуточное соединение 141, 40 мг) в сухом дихлорметане (8 мл) добавляли ТЕА (0,076 мл, 0,544 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (14,54 мг, 0,049 ммоль) в сухом дихлорметане (4 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 3 ч при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10 g и градиент циклогексан/этилацетат от 73 до 37 в качестве элюента.

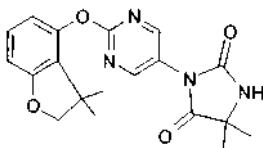
В результате получали указанное в заголовке соединение (25 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.60 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.15 (1H, t), 7.10 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.79 (1H, d), 4.85 (2H, s), 3.54 (2H, s), 1.72-1.84 (1H, m), 1.60-1.72 (1H, m), 1.39 (3H, s), 1.33-1.38 (2H, m), 0.87 (3H, t), 0.62-0.67 (2H, m);

УЭЖХ-IPQC: 0,97 мин, 394 [M+H]⁺.

Пример 31.

3-(2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил)-5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион



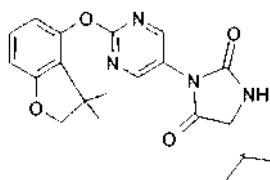
К раствору $\text{N}^1\text{-}\{2\text{-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}\}-2\text{-метилаланиамида}$ (промежуточное соединение 143, 18 мг, 0,053 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (3 мл) добавляли TEA (0,037 мл, 0,263 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (7,02 мг, 0,024 ммоль) в сухом дихлорметане (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч до тех пор, пока температура не достигала к.т. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили (Na_2SO_4) фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 8:2 до 1:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (13 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. 8.72-8.77 (3H, m), 7.17 (1H, t), 6.65-6.75 (2H, m), 4.23 (2H, s), 1.43 (6H, s), 1.25 (6H, s);

УЭЖХ: 0,67 мин, 369 [M+H^+].

Пример 32.

(5R)-3-(2-[(3,3-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил)-5-(1-метилэтил)-2,4-имидазолидиндион



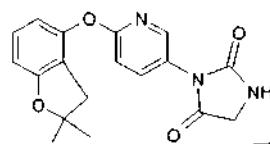
К раствору $\text{N}^1\text{-}\{2\text{-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пирамидинил}\}-\text{D-валиниамида}$ (промежуточное соединение 145, 38 мг, 0,107 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли TEA (0,074 мл, 0,533 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (14,24 мг, 0,048 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (1 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (3 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и градиент циклогексан/этилацетат от 8:2 до 1:1 в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (15 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6): δ м.д. 8.77 (1H, br.s), 8.62 (2H, s), 7.18 (1H, t), 6.65-6.75 (2H, m), 4.22 (2H, s), 4.15-4.20 (1H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 1.25 (6H, s), 1.03 (3H, d), 0.90 (3H, d);

УЭЖХ: 0,71 мин, 383 [M+H^+].

Пример 33.

(5R)-3-{6-[(2,2-Диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-имидазолидиндион



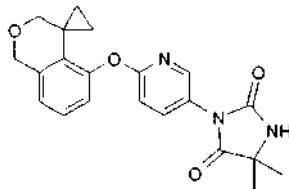
((2R)-2-амино-N-{6-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид) (промежуточное соединение 209, 10 мг, 0,029 ммоль) растворяли в сухом дихлорметане (1 мл). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане. При 0°C добавляли триэтиламин (0,024 мл, 0,176 ммоль). Затем по каплям добавляли 0,5 мл раствора трифосгена в сухом дихлорметане (4,78 мг, 0,016 ммоль в 0,5 мл). Реакционную смесь перемешивали под аргоном в течение 20 мин при 0°C. Добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 (3 мл). Водный слой 4 раза экстрагировали дихлорметаном (4×4 мл). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Companion) на силикагеле, используя картридж 4g с диоксидом кремния и градиент циклогексан/этилацетат от 100:0 до 60:40 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (7 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ м.д. 8.29 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 7.00 (1H, d), 6.61 (1H, dd), 6.55 (1H, d), 5.91 (1H, br.s), 4.20-4.25 (1H, m), 3.02 (2H, s), 1.85-2.10 (2H, m), 1.51 (6H, s), 1.08 (3H, t);

УЭЖХ-В: 1,02 мин, 368 [M+H]⁺.

Пример 34.

5,5-Диметил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидацолидиндион

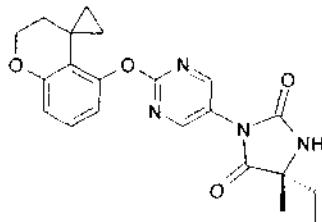


К раствору 2-метил-N¹-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]аланинамида (34 мг, 0,096 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (5 мл) добавляли TEA (0,067 мл, 0,481 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (12,85 мг, 0,043 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (5 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от дихлорметан/метанол 99:1 до дихлорметан/метанол 95:5 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (35 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.63 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.16 (1H, t), 7.10 (1H, d), 6.96 (1H, dd), 6.80 (1H, dd), 4.86 (2H, s), 3.55 (2H, s), 1.43 (6H, s), 1.34-1.39 (2H, m), 0.63-0.68 (2H, m); УЭЖХ-В: 0,92 мин, 380 [M+H]⁺.

Пример 35.

(5R)-3-[2-(2,3-Дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил]-5-этил-5-метил-2,4-имидацолидиндион



К раствору N¹-[2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил]-D-изовалинамида (промежуточное соединение 225, 4 мг, 10,86 мкмоль) в сухом дихлорметане (1 мл) добавляли TEA (3,78 мкл, 0,027 ммоль). Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, затем один раз добавляли раствор трифосгена (1,450 мг, 4,89 мкмоль) в сухом дихлорметане (0,250 мл), затем еще два раза с промежутком в 10 мин. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин, затем ее гасили водой (5 мл), выдерживая реакционную смесь на ледяной бане. Органический слой отделяли, сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле, используя колонку isolate 2 g и градиент от циклогексана до циклогексан/этилацетат 1:1 в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (3 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.73 (2H, s), 7.07 (1H, t), 6.78 (1H, dd), 6.52 (1H, dd), 5.69 (1H, br.s), 4.25-4.33 (2H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 1.74-1.86 (3H, m), 1.54-1.62 (5H, s), 1.00 (3H, t), 0.60-0.67 (2H, m).

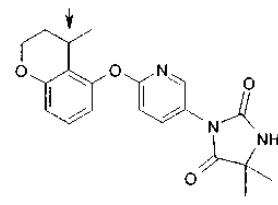
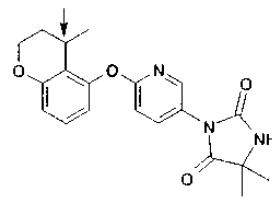
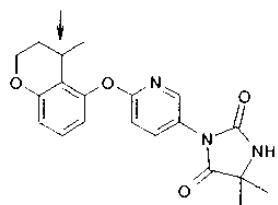
Примеры 36, пример 37 и пример 38.

5,5-Диметил-3-{6-[{4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил}окси]-3-пиридинил}-2,4-имидацолидиндион (рацемическая смесь, энантиомер 1, энантиомер 2)

рацемическая смесь

энантиомер 1

энантиомер 2



В 50-мл круглодонной колбе 2-амино-2-метил-N-[6-(4-метилхромен-5-ил)окси-3-пиридил]пропанамид (промежуточное соединение 215, 22,9 мг, 0,064 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) с получением бесцветного раствора. Добавляли TEA (0,051 мл, 0,369 ммоль) и полученную смесь охлаждали при 0°C. Трифосген (21,87 мг, 0,074 ммоль) растворяли в 1 мл DCM и полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. К реакционной смеси при 0°C добавляли дополнительное количество TEA (0,051 мл, 0,369 ммоль) и трифосгена

(21,87 мг, 0,074 ммоль), растворенного в 1 мл DCM, и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили 5 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и разбавляли 10 мл DCM. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органическую фазу упаривали в вакууме и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 2:1 до 1:2 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение из примера 36 (19,1 мг) в виде бесцветного масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.30 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.61 (1H, dd), 5.74 (1H, br. s.), 4.23-4.32 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 2.97-3.11 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.57 (6H, s), 1.28 (3H, d).

Два энантиомера из примера 36 разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии.

Условия хиральной препаративной HPLC были следующими: колонка: ChiralcelOD-H (25×2 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/2-пропанол 85:15% об./об.; скорость потока: 18 мл/мин; УФ: 220 нм; приготовление образца: 18 мг растворяли в 1,2 мл этанола. Концентрация образца: 15 мг/мл; инъецируемый объем: 600 мкл.

В результате этой препаративной хиральной хроматографии получали: соединение из примера 37: 7,1 мг белого твердого вещества (энантиомер 1); Rt (хиральная препаративная ВЭЖХ) = 21,018 мин.

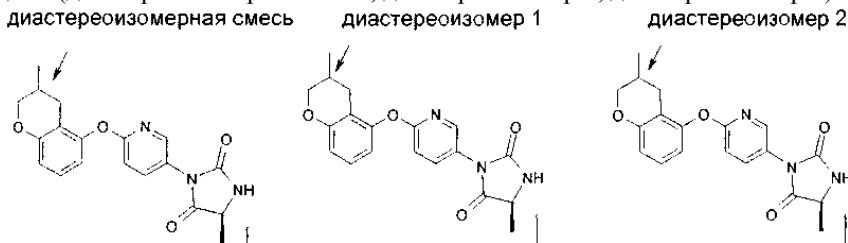
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.30 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.61 (1H, dd), 5.74 (1H, br. s.), 4.23-4.32 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 2.97-3.11 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.57 (6H, s), 1.28 (3H, d).

Соединение из примера 38: 6,9 мг белого твердого вещества (энантиомер 2); Rt (хиральная препаративная ВЭЖХ) = 25,752 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.30 (1H, d), 7.76 (1H, dd), 7.12 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 6.61 (1H, dd), 5.74 (1H, br. s.), 4.23-4.32 (1H, m), 4.15-4.22 (1H, m), 2.97-3.11 (1H, m), 2.07-2.16 (1H, m), 1.62-1.70 (1H, m), 1.57 (6H, s), 1.28 (3H, d).

Примеры 39, 40 и 41.

(5R)-5-Этил-3-{6-[3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил]окси}-3-пиридинил)-2,4-имидазолидинион (диастереоизомерная смесь, диастереоизомер 1, диастереоизомер 2)



В 25-мл круглодонной колбе (2R)-2-амино-2-метил-N-[6-(3-метилхроман-5-ил)окси-3-пиридил]бутанамид (промежуточное соединение 147, 33 мг, 0,088 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. Добавляли TEA (0,061 мл, 0,441 ммоль) и трифосген (26,2 мг, 0,088 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и разбавляли 10 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органический слой упаривали в вакууме и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 3:1 до 1:2 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение из примера 39 (26,8 мг) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.26 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.95 (1H, dd), 6.74 (1H, dd), 6.64 (1H, dd), 5.95 (1H, br. s.), 4.15-4.21 (1H, m), 3.57-3.75 (1H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 2.17 (2H, d), 1.91-2.04 (1H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.01 (3H, d), 0.97 (3H, t).

Два диастереоизомера из примера 39 разделяли с помощью полупрепартивной хиральной SFC.

Условия полупрепартивной хиральной SFC были следующими: колонка: ChiralpackAD-H (25×3 см), 5 мкм; модификатор (метанол + 0,1% изопропиламина) 20%; скорость потока 50 мл/мин; давление 120 бар; температура 38°C; УФ-детектирование 220 нм; петля 750 мкл; инъецирование 13 мг (в метаноле).

В результате этой препаративной хиральной хроматографии получали:

соединение из примера 40: 5,9 мг (диастереоизомер 1); Rt (полупрепартивная хиральная SFC) = 13,48 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.26 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.95 (1H, dd), 6.74 (1H, dd), 6.64 (1H, dd), 5.95 (1H, br. s.), 4.15-4.21 (1H, m), 3.57-3.75 (1H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 2.17 (2H, d), 1.91-2.04 (1H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.01 (3H, d), 0.97 (3H, t).

Соединение из примера 41: 6,6 мг (диастереоизомер 1); Rt (полупрепартивная хиральная SFC) = 15,23 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.26 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.13 (1H, t), 6.95 (1H, dd), 6.74 (1H, dd),

6.64 (1H, dd), 5.95 (1H, br. s.), 4.15- 4.21 (1H, m), 3.57-3.75 (1H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 2.17 (2H, d), 1.91-2.04 (1H, m), 1.70-1.82 (1H, m), 1.54 (3H, s), 1.01 (3H, d), 0.97 (3H, t).

Пример 42, пример 43 и пример 44.

(5R)-5-Этил-5-метил-3-[6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогорга[с]хромен-7-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидазолидиндион (диастереоизомерная смесь, диастереоизомер 1, диастереоизомер 2)



В 25-мл круглодонной колбе (2R)-N-[6-(1,1a,2,7b-тетрагидроциклогорга[с]хромен-7-илокси)-3-пиридил]-2-амино-2-метилбутанамид (промежуточное соединение 228, 33 мг, 0,088 ммоль) растворяли в дихлорметане (5 мл) с получением бесцветного раствора. Реакционную смесь охлаждали при 0°C. Добавляли TEA (0,091 мл, 0,66 ммоль) и трифосген (39 мг, 0,131 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 15 мин. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором бикарбоната натрия (5 мл) и разбавляли 10 мл дихлорметана. Фазы разделяли через картридж фазоразделителя. Органический слой упаривали в вакууме и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 3:1 до 1:2 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение из примера 42 (42,6 мг) в виде бледно-желтого масла.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.29 (1H, d), 7.73 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.72 (2H, d), 5.77 (1H, br. s.), 4.31 (1H, dd), 3.95 (1H, dd), 1.92-2.11 (2H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.54 (3H, s), 0.97 (3H, t), 0.93-1.06 (2H, m).

Два диастереоизомера из примера 42 разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии.

Условия препаративной ВЭЖХ хиральной хроматографии были следующими: колонка: Chiral-packAD-H (25×3 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/2-пропанол 90/10% об./об.; скорость потока: 40 мл/мин; УФ: 220 нм; приготовление образца: 41 мг растворяли в 4 мл этанола. Концентрация образца: 10,3 мг/мл; инъецируемый объем: 2000 мкл.

В результате этой препаративной хиральной хроматографии получали:

соединение из примера 43: 14,1 мг в виде белого твердого вещества (диастереоизомер 1); Rt (хиральная препаративная ВЭЖХ) = 17,95 мин.

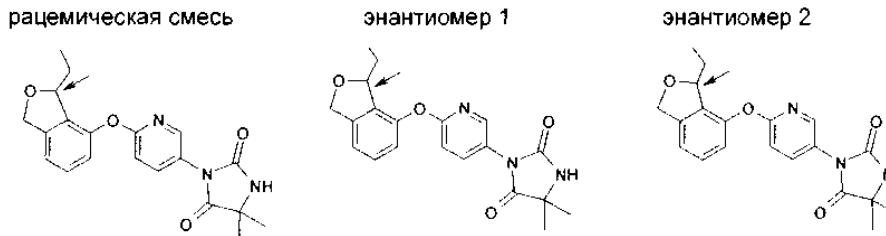
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.29 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.72 (2H, d), 5.51 (1H, br. s.), 4.32 (1H, dd), 3.96 (1H, dd), 2.01-2.09 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.55 (3H, s), 0.99-1.05 (2H, m), 0.95-1.01 (3H, m).

Соединение из примера 44: 15 мг в виде белого твердого вещества (диастереоизомер 2); Rt (хиральная препаративная ВЭЖХ) = 21,99 мин.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.29 (1H, d), 7.74 (1H, dd), 7.07 (1H, t), 6.97 (1H, d), 6.72 (2H, d), 5.51 (1H, br. s.), 4.32 (1H, dd), 3.96 (1H, dd), 2.01-2.09 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 1.72-1.82 (1H, m), 1.64-1.73 (1H, m), 1.55 (3H, s), 0.99-1.05 (2H, m), 0.95-1.01 (3H, m).

Пример 45, пример 46 и пример 47.

3-{6-[(3-Этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имидазолидиндион (рацемическая смесь, энантиомер 1, энантиомер 2)



В 50-мл круглодонной колбе N¹-{6-[(3-этот-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2-метилаланинамид (промежуточное соединение 149, 17,2 мг, 0,050 ммоль) растворяли в дихлорметане (3 мл) с получением бледно-желтого раствора, который охлаждали при 0°C. Добавляли TEA (0,035 мл, 0,252 ммоль) с последующим добавлением по каплям раствора трифосгена (6,43 мг, 0,023 ммоль) в дихлорметане (0,5 мл) и реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 20 мин. Реакционную смесь упаривали в вакууме и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 2:1 до 1:2 в качестве элюентов,

получая указанное в заголовке соединение из примера 45 (15,3 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.29 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.33 (1H, t), 7.09 (1H, d), 6.97- 7.04 (2H, m), 5.70 (1H, br. s.), 5.23-5.30 (1H, m), 5.19 (1H, dd), 5.12 (1H, d), 1.85-1.98 (1H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.57 (6H, s), 0.86-0.92 (3H, m).

Два энантиомера из примера 45 разделяли посредством препаративной хиральной хроматографии.

Условия хиральной препаративной ВЭЖХ были следующими: колонка: Chiralpack AD-H (25×2 см), 5 мкм; подвижная фаза: н-гексан/2-пропанол 85:15% об./об.; скорость потока: 18 мл/мин; УФ: 220 нм; приготовление образца: 15 мг растворяли в 1,0 мл этанола (образец требовал нескольких капель метанола для полной солюбилизации). Концентрация образца: 15 мг/мл; инъецируемый объем: 1000 мкл.

В результате этой препаративной хиральной хроматографии получали:

соединение из примера 46: 5,6 мг (энантиомер 1); Rt (хиральная препаративная ВЭЖХ) = 9,877 мин;

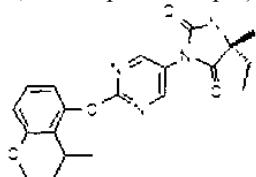
¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.20 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 7.38 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.02 (1H, d), 5.14-5.24 (2H, m), 5.09 (1H, d), 1.81-1.96 (1H, m), 1.65-1.79 (1H, m), 1.52 (6H, s), 0.86 (3H, s);

соединение из примера 47: 5,5 мг (энантиомер 2); Rt (хиральная препаративная ВЭЖХ) = 13,203 мин;

¹Н ЯМР (400 МГц, MeOD) δ м.д. 8.20 (1H, d), 7.92 (1H, dd), 7.38 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.10 (1H, d), 7.02 (1H, d), 5.14-5.24 (2H, m), 5.09 (1H, d), 1.81-1.96 (1H, m), 1.65-1.79 (1H, m), 1.52 (6H, s), 0.86 (3H, s).

Пример 48*, пример 49* и пример 50*.

(5R)-5-Этил-3-[2-(4-метилхроман-5-ил)окси]пиримидин-5-ил]имидазолидин-2,4-дион (диастереоизомерная смесь, диастереоизомер 1, диастереоизомер 2)



К раствору N¹-{2-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-5-пирамидинил}диизовалинамида (промежуточное соединение 219, 78 мг, 0,219 ммоль) в сухом дихлорметане (4 мл) добавляли TEA (0,076 мл, 0,547 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C, затем по каплям добавляли раствор трифосгена (29,2 мг, 0,098 ммоль) в сухом дихлорметане (1,0 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем ее выдерживали на ледяной бане и гасили водой (10 мл). Органический слой собирали и водную фазу экстрагировали DCM (2×5 мл). Объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 25g и градиент циклогексан/этилацетат от 8:2 до 1:1 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (66 мг) в виде белого твердого вещества.

УЭЖХ-IPQC: 0,99 мин, 383 [M+H]⁺.

Два диастереоизомера из примера 48 разделяли с помощью полупрепартивной хиральной SFC.

Условия полупрепартивной хиральной SFC были следующими: колонка: ChiralpackAD-H (25×0,46 см), 5 мкм; модификатор (этанол + 0,1% изопропиламина) 20%; скорость потока 2,5 мл/мин; давление 120 бар; температура 38°C; УФ-детектирование 210-340 нм.

В результате этой препаративной хиральной хроматографии получали:

соединение из примера 49: 24 мг в виде белого твердого вещества (диастереоизомер 1); Rt (хиральная препаративная SFC) = 7,583 мин;

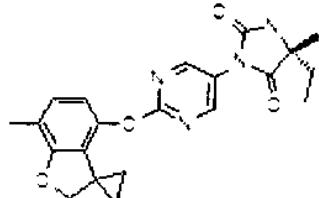
¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.72 (2H, s), 7.17 (1H, t), 6.79 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.36 (1H, br.s), 4.25-4.35 (1H, m), 4.14-4.25 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 1.95-2.06 (1H, m), 1.74-1.87 (1H, m), 1.70 (1H, d), 1.59 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.01 (3H, t);

соединение из примера 50: 25 мг в виде белого твердого вещества (диастереоизомер 2); Rt (хиральная препаративная SFC) = 10,156 мин;

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ м.д. 8.72 (2H, s), 7.17 (1H, t), 6.78 (1H, d), 6.68 (1H, d), 5.38 (1H, br.s), 4.25-4.36 (1H, m), 4.12-4.25 (1H, m), 2.94-3.12 (1H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 1.95-2.05 (1H, m), 1.75-1.87 (1H, m), 1.63-1.74 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.31 (3H, s), 1.01 (3H, t).

Пример 51*.

(5R)-5-Этил-5-метил-3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси]пиримидин-5-ил]имидазолидин-2,4-дион



К раствору 7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола (промежуточное соединение 156, 18 мг, 0,1 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (27,6 мг, 0,2 ммоль) и затем (5R)-3-(2-хлорпиримидин-5-ил)-5-этил-5-метил-имидазолидин-2,4-дион (промежуточное соединение 165, 20 мг, 0,08 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли рассолом (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от циклогексан/этилацетат 7:3 до циклогексан/этилацетат 3:7 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (21 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.69-8.74 (3H, m), 6.94 (1H, d), 6.52 (1H, d), 4.44 (2H, s), 2.15 (3H, s), 1.73-1.83 (1H, m), 1.63-1.73 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.02-1.06 (2H, m), 0.85-0.92 (5H, m).

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,007 мин; 395 [M+H]⁺.

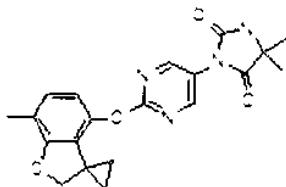
Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя 7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ол (промежуточное соединение 152) соответствующим фенолом. Конечные продукты очищали посредством фланш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; смесь циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

При- мер	Структура	Название	Фенол	¹ H-ЯМР	ЖХ-МС
52*		<u>(5R)-3-[2-(3,3-диметилизохроман-5-ил)оксиспиро[1Н-изобензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил]-5-метилимидазолидин-2,4-дион</u>	3,3-ди- метилизо- хроман-5- ол (Проме- жуточное соединение 170)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.: 8.70-8.75 (3H, m), 7.27 (1H, t), 7.06 (2H, dd), 4.75 (2H, s), 2.42 (2H, s), 1.63-1.75 (2H, m), 1.41 (3H, s), 1.18 (6H, s), 0.88 (3H, t).	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt = 1,894 мин; 397 [M+H] ⁺ .
53*		<u>(5R)-5-этил-5-метил-3-[2-(7-метилспиро[1Н-изобензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)-оксиспиро[5H-изобензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил]-5-метилимидазолидин-2,4-дион</u>	7-метил- спиро[1Н-изобен- зофуран-3,1'-цикло- бутан]-4- ол (Проме- жуточное соединение 176)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.: 8.77-8.73 (3H, m), 7.16 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.98 (2H, s), 2.49-2.28 (4H, m), 2.21 (3H, s), 1.89-1.62(4H, m), 1.41 (3H, s), 0.93-0.86 (3H, m).	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt = 1,997 мин 409 [M+H] ⁺ .
54*		<u>(5R)-5-этил-5-метил-3-[2-(3,3,7-три- метил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)-окси]-5-пирамидинил]-2,4-имидазолидиндион</u>	3,3,7-три- метил- 2,3-дигид- ро-1- бензо- фуран-4- ол (Проме- жуточное соединение 184)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м.д.: 8.70 (1H, br.s), 8.69 (2H, s), 6.98 (1H, d), 6.55 (1H, d), 4.19 (2H, s), 2.12 (3H, s), 1.90-1.50 (1H, m), 1.38 (3H, s), 1.21 (6H, s), 0.86 (3H, t).	УЭЖХ: 1,06 мин, 397 [M+H] ⁺ .
55*		<u>(5R)-3-[2-(2,2-дифтор-7-метил-1,3-бензодиоксол-4-ил)-окси]-5-пирамидинил]-2,4-имидазолидиндион</u>	2,2-ди- фтор-7- метил- 1,3-бензо- диоксол-4- ол (Проме- жуточное соединение 197)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.78 (2H, s), 8.74 (1H, br.s), 7.18-7.13 (2H, m), 2.33 (3H, s), 1.84-1.75 (1H, m), 1.71-1.62 (1H, m), 1.40 (3H, s), 0.88 (3H, t).	УЭЖХ: 1,11 мин, 407 [M+H] ⁺ .

56*		(5R)-3-[2-[2,2-дифтор-1,3-бензодиоксопол-4-ил]окси]-5-пирамидинил-5-метил-2,4-имидазолидин-2,4-дион	2,2-дифтор-1,3-бензодиоксопол-4-ол (Промежуточное соединение 198)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.80 (2H, s), 8.75 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.31 (1H, t), 7.27 (1H, d), 1.84-1.75 (1H, m), 1.72-1.62 (1H, m), 0.88 (3H, t).	УЭЖХ: 1,04 мин, 393 [M+H] ⁺
57*		(5R)-5-этил-5-метил-3-[2-[2,4,4-триметил-4Н-3,1-бензоксазин-5-ил]окси]-5-пирамидинил-2,4-имидазолидин-2,4-дион	2,4,4-триметил-4Н-3,1-бензоксазин-5-ол (Промежуточное соединение 202)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.73 (2H, s), 8.71 (1H, s), 7.30-7.25 (1H, m), 6.96 (2H, ddd), 2.01 (3H, s), 1.82-1.58 (2H, m), 1.51 (6H, s), 1.38 (3H, s), 0.85 (3H, t).	

Пример 58*.

5,5-Диметил-3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипирамидин-5-ил]имидализидин-2,4-дион



К раствору 7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола (промежуточное соединение 156, 18 мг, 0,1 ммоль) в сухом DMF (1 мл) добавляли карбонат калия (27,6 мг, 0,2 ммоль) и затем 3-(2-хлорпирамидин-5-ил)-5,5-диметил-имидализидин-2,4-дион (промежуточное соединение 166, 20 мг, 0,083 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 80°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли рассолом (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, с использованием колонки SNAP 10g и градиент от циклогексан/этилацетат 7:3 до циклогексан/этилацетат 3:7 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (18 мг) в виде светло-бежевого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.74 (1H, s), 8.70 (2H, s), 6.94 (1H, d), 6.52 (1H, d), 4.44 (2H, s), 2.14 (3H, s), 1.42 (6H, s), 1.01-1.06 (2H, m), 0.87-0.92 (2H, m).

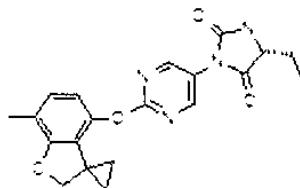
ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 1,946 мин; 380 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя 7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ол (промежуточное соединение 152) соответствующим фенолом. Конечные продукты очищали посредством фланш-хроматографии (картридж с диоксидом кремния; смесь циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

59*		3-[2-(3,3-диметилизохроман-5-ил)окси]-5-пирамидинил-5-диметил-2,4-имидазолидин-2,4-дион	3,3-диметилизохроман-5-ол (Промежуточное соединение 170)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д.: 8.75 (1H, s), 8.71 (1H, s), 7.28 (1H, t), 7.06 (1H, dd), 4.75 (2H, s), 2.41 (2H, s), 1.44 (6H, s), 1.18 (6H, s).	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt = 1,822 мин; 383 [M+H] ⁺ .
60*		5,5-диметил-3-[2-(7-метил-спиро[1Н-изобензозоферан-3,1'-циклогексан]-4-ил)-оксипирамидин-5-ил]имидализидин-2,4-дион	7-метил-спиро[1Н-изобензозоферан-3,1'-циклогексан]-4-ол (Промежуточное соединение 176)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д.: 8.79-8.73 (3H, m), 7.17 (1H, d), 7.07 (1H, d), 4.98 (2H, s), 2.49-2.28 (4H, m), 2.21 (3H, s), 1.89-1.67 (2H, m), 1.43 (6H, s).	ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt = 1,936 мин; 395 [M+H] ⁺ .

Пример 61*.

(5R)-5-Этил-3-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси]пиридин-5-ил]имиазолидин-2,4-дион



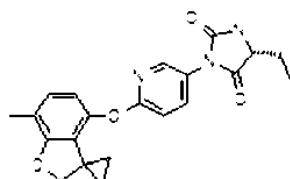
К раствору (2R)-2-амино-N-[2-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси]пиридин-5-ил]бутанамида (промежуточное соединение 164, 24 мг, 0,068 ммоль) в сухом DCM (3 мл) добавляли TEA (0,028 мл, 0,2 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (15 мг, 0,05 ммоль) в сухом DCM (1,5 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от циклогексан/этилацетат 75:25 до циклогексан/этилацетат 25:75 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (11 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8.75 (1H, s), 8.68 (2H, s), 6.94 (1H, d), 6.52 (1H, d), 4.44 (2H, s), 4.20-4.25 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.77-1.88 (1H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.02-1.06 (2H, m), 0.96 (3H, t), 0.87-0.92 (2H, m).

ЖХ/МС: QC-3-MIN: $R_t = 1,955$ мин; 381 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Пример 62*.

(5R)-5-Этил-3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]имиазолидин-2,4-дион



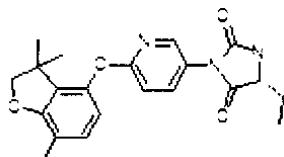
К раствору (2R)-2-амино-N-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]бутанамида (промежуточное соединение 160, 40 мг, 0,11 ммоль) в сухом DCM (5 мл) добавляли TEA (0,042 мл, 0,3 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (23,7 мг, 0,08 ммоль) в сухом DCM (3 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (10 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от циклогексан/этилацетат 75:25 до циклогексан/этилацетат 25:75 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (22 мг) в виде белого твердого вещества.

^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ м.д.: 8.63 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.84 (1H, dd), 7.07 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.46 (2H, s), 4.19-4.24 (1H, m), 2.15 (3H, s), 1.77-1.88 (1H, m), 1.65-1.75 (1H, m), 1.10-1.14 (2H, m), 0.96 (3H, t), 0.87-0.92 (2H, m).

ЖХ/МС: QC-3-MiN: $R_t = 2,025$ мин; 380 [$\text{M}+\text{H}$]⁺.

Пример 63*.

(5R)-5-этил-3-{6[(3,3,7- trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имиазолидиндион



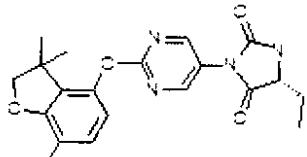
(2R)-2-Амино-N-{6-[(3,3,7- trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}бутанамид (промежуточное соединение 188, 300 мг, 0,84 ммоль) растворяли в этилацетате (6 мл). Добавляли триэтиламин (0,47 мл, 3,36 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (100 мг, 0,34 ммоль) в этилацетате (6 мл). В конце добавления смесь обрабатывали водным насыщенным раствором NaHCO_3 и две фазы разделяли. Органический слой промывали рассолом, сушили над Na_2SO_4 и упаривали досуха с получением воскообразного твердого вещества. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, используя градиент от циклогексан/этилацетат 70:30 до циклогексан/этилацетат 50:50 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (166 мг) в виде белой пены.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.61 (1H, br.s), 8.12 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 6.98 (1H, d), 6.47 (1H, d), 4.21 (2H, s), 4.18 (1H, br.s), 2.13 (3H, s), 1.86-1.76 (1H, m), 1.75-1.64 (1H, m), 1.25 (6H, s), 0.95 (3H, t).

¹³C ЯМР (200 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 173.2, 162.5, 158.6, 155.4, 148.2, 145.2, 138.5, 130.0, 126.1, 124.3, 115.7, 114.4, 110.6, 83.6, 57.5, 42.2, 26.0, 24.4, 14.4, 8.8.

Пример 64*.

(5R)-5-Этил-3-{2-[(3,3,7-тrimетил-2,3-дигидро-1-бензофuran-4-ил)окси]-5-пиримидинил}-2,4-имидазолидиндион



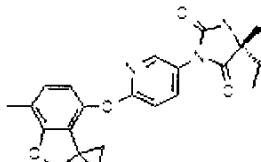
1,1-Диметилэтил-{{(1R)-1-[(2-[(3,3,7-тrimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиримидинил}амино)карбонил]пропил} карбамат (промежуточное соединение 191, 213 мг, 0,47 ммоль) растворяли в HCl 5-6н. в изопропаноле (1 мл) и полученный раствор нагревали до 35°C в течение 30 мин. Реакционную смесь затем концентрировали под вакуумом, остаток разбавляли этилацетатом (50 мл) и водным 5%-ным раствором K₂CO₃ (30 мл). Две фазы разделяли и органический слой промывали водным насыщенным раствором хлорида аммония (30 мл), сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Полученный неочищенный продукт растворяли в этилацетате (10 мл) и добавляли триэтиламин (0,23 мл, 1,64 ммоль). Реакционную смесь охлаждали до 0-5°C и по каплям в течение 10 мин добавляли раствор трифосгена (55 мг, 0,185 ммоль) в этилацетате (5 мл). Реакционную смесь гасили водой (50 мл) и экстрагировали этилацетатом (50 мл). Органический слой промывали рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле, используя смесь циклогексан/ этилацетат 50:50 в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (161 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.72 (1H, s), 8.66 (2H, s), 7.03-6.93 (1H, m), 6.55 (1H, d), 4.18 (2H, s), 2.12 (3H, s), 1.87-1.61 (2H, m), 1.2 (6H, s), 1.15 (1H, t), 0.94 (3H, t).

MC-2 (ИЭР): 383 [M+H].

Пример 65*.

(5R)-5-Этил-5-метил-3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]имиазолидин-2,4-дион



К раствору трифосгена (30 мг, 0,1 ммоль) в сухом DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли DIPEA (0,175 мл, 1,0 ммоль) с последующим добавлением (добавляли медленно) раствора 6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиридин-3-амина (промежуточное соединение 158, 27 мг, 0,1 ммоль) в сухом DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. После этого добавляли раствор гидрохлорида метил-(R)-2-амино-2-метил-бутират (33 мг, 0,2 ммоль) в сухом DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь гасили 1 M водным раствором HCl (5 мл), разбавляли DCM (10 мл) и две фазы разделяли. Органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали, получая мочевинное промежуточное соединение в виде желтой пены.

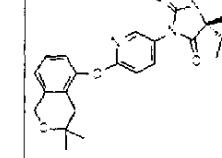
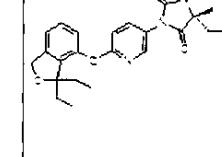
Мочевину растворяли в MeOH (5 мл), добавляли NaOMe (10 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и разбавляли этилацетатом (40 мл). Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством флэш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от циклогексан/ этилацетат 75:25 до циклогексан/ этилацетат 25:75 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (29 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.60 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 6.94 (1H, d), 6.44 (1H, d), 4.46 (2H, s), 2.15 (3H, s), 1.73-1.83 (1H, m), 1.62-1.72 (1H, m), 1.40 (3H, s), 1.10-1.14 (2H, m), 0.84-0.92 (5H, m).

ЖХ/МС: QC-3-MIN: Rt = 2,076 мин; 394 [M+H]⁺.

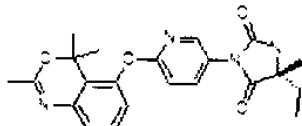
Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя 6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксипиридин-3-амин (промежуточное соединение 154) соответствующим анилином. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (кар-

тридж с диоксидом кремния; смесь циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

66*		(5R)-3-[6-(3,3-диметил-1Н-изобензофуран-4-ил)окси]-3-пиридилил-5-этил-5-метилимидазолидин-2,4-дион	6-(3,3-диметилизохроман-5-ил)окси-3-амин (Промежуточное соединение 172)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д.: 8.11 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.25 (1H, t), 7.13 (1H, d), 7.00 (2H, dd), 4.75 (2H, s), 2.44 (2H, s), 1.61-1.84 (2H, m), 1.40 (3H, s), 1.18 (6H, s) 0.87 (3H, t). ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt = 1,962 мин; 396 [M+H] ⁺ .
67*		(5R)-3-[6-(3,3-диметил-1Н-изобензофуран-4-ил)окси]-3-пиридилил-5-этил-5-метилимидазолидин-2,4-дион	6-[(3,3-диметил-1Н-изобензофуран-4-ил)окси]пиридин-3-амин (Промежуточное соединение 180)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д.: 8.61 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.89-7.87 (1H, dd), 7.35 (1H, t), 7.18 (1H, d), 7.14 (1H, d), 7.10 (1H, d), 5.08 (2H, s), 1.85-1.61 (6H, m), 1.40 (3H, s), 0.88 (3H, t), 0.67 (6H, t). ЖХ/МС: QC_3_MIN: Rt 2,067 мин, 410 [M+H] ⁺ .

Пример 68*.

(5R)-5-Этил-5-метил-3-[6-[(2,4,4-тристетил-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]-3-пиридилил]имидазолидин-2,4-дион

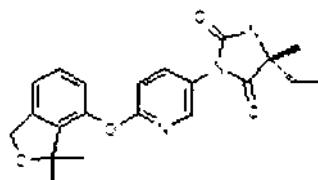


К раствору (2R)-2-амино-2-метил-N-[6-[(2,4,4-тристетил-3,1-бензоксазин-5-ил)окси]-3-пиридилил]бутанамида (промежуточное соединение 205, 143 мг, 0,37 ммоль) и TEA (0,21 мл) в этилацетате (2,5 мл) при 0°C по каплям в течение 10 мин добавляли трифосген (44 мг, 0,15 ммоль), растворенный в этилацетате (2,5 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (5 мл) и этилацетатом (10 мл). Фазы разделяли и водную фазу реэкстрагировали этилацетатом (2×10 мл). Объединенные органические слои промывали рассолом (15 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя этилацетат в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (115 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.58 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.87 (1H, dd), 7.24 (1H, t), 7.17 (1H, d), 6.89 (1H, d), 6.84 (1H, d), 2.01 (3H, s), 1.81-1.70 (1H, m), 1.69-1.59 (1H, m), 1.54 (6H, s), 1.37 (3H, s), 0.84 (3H, t).

Пример 69*.

(5R)-3-{6-[(3,3-Диметил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-5-метил-2,4-имидазолидиндион



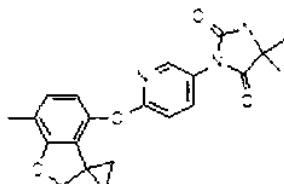
3,3-Диметил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ол (промежуточное соединение 193, 68 мг, 0,4 ммоль) и (5R)-3-(6-хлорпиридин-3-ил)-5-этил-5-метилимидазолидин-2,4-дион (промежуточное соединение 194, 126 мг, 0,48 ммоль) растворяли в DMF (1,0 мл) и добавляли K₂CO₃ (143 мг, 1,03 ммоль). Полученную супензию нагревали до 130°C посредством микроволнового облучения в течение 40 мин. Реакционную смесь разбавляли водой (25 мл) и этилацетатом (25 мл) и затем две фазы разделяли. Органический слой промывали водой и рассолом, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали под вакуумом. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя смесь циклогексан/етилацетат 50:50 в качестве элюента, получая указанное в заголовке соединение (70 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.57 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.30 (1H, t), 7.22-7.03 (2H, m), 6.96 (1H, d), 4.99 (2H, s), 1.80-1.57 (2H, m), 1.37 (6H, s), 1.36 (3H, s), 0.84 (3H, s).

MC-2 (ИЭР): 382 [M+H]⁺.

Пример 70*.

5,5-диметил-3-[6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)окси-3-пиридил]имидаэолидин-2,4-дион



К раствору трифосгена (30 мг, 0,1 ммоль) в сухом DCM (1 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляли DIPEA (0,175 мл, 1,0 ммоль) с последующим добавлением (добавляли медленно) раствора 6-(7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ил)оксиридин-3-амина (промежуточное соединение 158, 27 мг, 0,1 ммоль) в сухом DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при той же температуре. После этого добавляли раствор гидрохлорида метил-2-амино-2-метилпропаноата (30 мг, 0,2 ммоль) в сухом DCM (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь гасили 1 М водным раствором HCl (5 мл), разбавляли DCM (10 мл) и две фазы разделяли. Органический слой промывали рассолом (10 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали, получая мочевинное промежуточное соединение в виде желтой пены.

Мочевину растворяли в MeOH (5 мл), добавляли NaOMe (10 мг, 0,19 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Реакционную смесь гасили водным насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и разбавляли этилацетатом (40 мл). Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланж-хроматографии (система Biotage) на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент от циклогексан/этилацетат 75:25 до циклогексан/этилацетат 25:75 в качестве элюентов, получая указанное в заголовке соединение (23 мг) в виде белого твердого вещества.

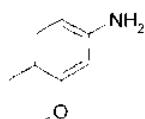
^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 8.62 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.86 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 6.92 (1H, d), 6.43 (1H, d), 4.44 (2H, s), 2.14 (3H, s), 1.40 (6H, s), 1.08-1.13 (2H, m), 0.96 (3H, t), 0.85-0.90 (2H, m).

ЖХ/МС: QC-3-MiN: $R_t = 2,016$ мин; 380 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Следующие референсные промежуточные соединения и примеры описывают получение соединений для использования в анализы.

Референсное промежуточное соединение R1.

4-Метил-3-(метилокси)анилин



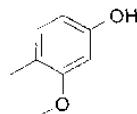
К раствору 1-метил-2-(метилокси)-4-нитробензола (2,5 г, 14,96 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли никель Рэнэя (Ni-Raney) (приблизительно 2 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере H_2 (1 атм (101,325 КПа)). Катализатор отфильтровывали и остаток очищали с помощью SCX картриджа (50 г) с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г) в виде бесцветного масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 6.73 (1H, d), 6.19 (1H, d), 6.05 (1H, dd), 4.85 (2H, s), 3.68 (3H, s), 1.97 (3H, s);

УЭЖХ-В: 0,62 мин, 138 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Референсное промежуточное соединение R2.

4-Метил-3-(метилокси)фенол



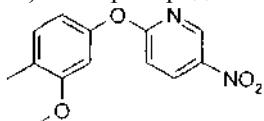
К суспензии 4-метил-3-(метилокси)анилина (референсное промежуточное соединение R1, 1,86 г) в смеси вода (100 мл)/ H_2SO_4 (30 мл, 563 ммоль) при 0°C медленно добавляли раствор нитрита натрия (1,029 г, 14,91 ммоль) в воде (10 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C. Реакционную смесь медленно добавляли к раствору 98%-ной H_2SO_4 (20 мл) в воде (80 мл), предварительно нагретому до 90°C и перемешивали при этой температуре в течение 1 ч. После охлаждения смесь экстрагировали Et_2O (2×200 мл), органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (1,86 г) в виде красного/коричневого масла.

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ м.д.: 9.14 (1H, br.s), 6.87 (1H, d), 6.35 (1H, d), 6.24 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 2.01 (3H, s);

УЭЖХ-В: 0,63 мин, 137 $[\text{M}-\text{H}]$.

Референсное промежуточное соединение R3.

2-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-5-нитропиридин



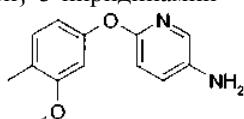
К раствору 4-метил-3-(метилокси)фенола (Референсное промежуточное соединение R2, 400 мг) в сухом N,N-диметилформамиде (15 мл) добавляли карбонат калия (1200 мг, 8,69 ммоль) и затем 2-хлор-5-нитропиридин (551 мг, 3,47 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при 115°C. Реакционную смесь гасили водой (10 мл), разбавляли рассолом (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 30 мл). Органический слой промывали охлажденным на льду рассолом (2 раза по 30 мл), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Biotage, колонка SNAP 100 g) с градиентом циклогексан/этилацетат от 10/0 до 8/2. В результате упаривания получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (570 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 2.16 (3H, s), 3.76 (3H, s), 6.68-6.73 (1H, m), 6.83-6.86 (1H, m), 7.24-7.18 (2H, m), 8.64-8.58 (1H, m), 9.08-9.02 (1H, m);

УЭЖХ-В: 0,93 мин, 261 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R4.

6-{[4-Метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинамин



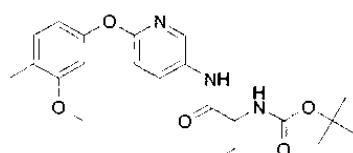
К раствору 2-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-5-нитропиридинина (Референсное промежуточное соединение R3, 568 мг) в тетрагидрофуране (25 мл)/вода (12,50 мл) добавляли железо (609 мг, 10,91 ммоль) и затем хлорид аммония (584 мг, 10,91 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 8 ч при комнатной температуре. Катализатор отфильтровывали и раствор разбавляли водным насыщенным раствором Na₂CO₃ (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (2 раза по 40 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Biotage с колонкой SNAP 50g), используя в качестве элюента градиент циклогексан/этилацетат от 8/2 до 1/1. В результате упаривания получали указанное в заголовке соединение в виде светло-желтого масла (465 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 7.54 (1H, d), 7.06 (2H, ddd), 6.72 (1H, d), 6.59 (1H, d), 6.38 (1H, dd), 5.07 (2H, s), 3.73 (3H, s), 2.10 (3H, s);

УЭЖХ-В: 0,72 мин, 231 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R5.

1,1-диметилэтил((1R)-1-{{(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)амино}карбонил}-пропил)карбамат



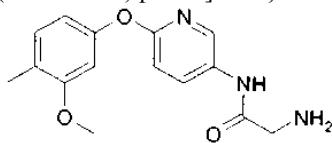
К раствору (2R)-2-({{(1,1-диметилэтил)окси}карбонил}амино)бутановой кислоты (106 мг, 0,521 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли DIPEA (0,152 мл, 0,869 ммоль) и затем TBTU (181 мг, 0,565 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 15 мин при комнатной температуре. Затем добавляли 6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинамин (Референсное промежуточное соединение R4, 100 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли рассолом (1 мл) и экстрагировали этилацетатом (3 раза по 5 мл). Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Biotage, колонка SNAP 10g), используя в качестве элюента градиент циклогексан/этилацетат от 100/0 до 70/30, с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (180 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 10.13 (1H, br. s), 8.31-8.37 (1H, m), 8.02-8.10 (1H, m), 7.09-7.16 (1H, m), 7.01-7.08 (1H, m), 6.96 (1H, d), 6.70 (1H, d), 6.51-6.58 (1H, m), 3.91-4.03 (1H, m), 3.75 (3H, s), 2.13 (3H, s), 1.50-1.76 (2H, m), 1.39 (9H, s), 0.90 (3H, t);

УЭЖХ-В: 0,91 мин, 416 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R6.

(2R)-2-Амино-N-(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)бутанамид



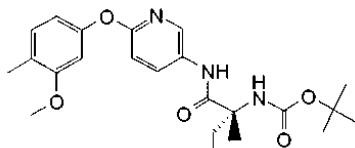
К раствору 1,1-диметилэтил-((1R)-1-{[(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)-амино]карбонил}пропил)карбамата (Референсное Промежуточное соединение R5, 175 мг) в сухом дихлорметане (DCM) (6 мл) медленно добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Растворитель и избыток TFA выпаривали и остаток очищали с помощью картриджа SCX (5 г) с получением указанного в заголовке соединения в виде бесцветного твердого вещества (122 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ м.д.: 8.36-8.42 (1H, m), 8.11 (1H, dd), 7.12 (1H, d), 6.95 (1H, d), 6.67-6.73 (1H, m), 6.54 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 3.24 (1H, m), 2.13 (3H, s), 1.59-1.73 (1H, m), 1.42-1.56 (1H, m), 0.90 (3H, t);

УЭЖХ-В: 0,74 мин, 316[M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R7.

1,1-Диметилэтил((1R)-1-метил-1-{[(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)амино]-карбонил}пропил)карбамат



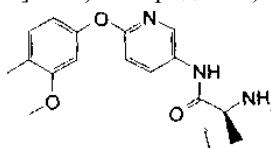
К раствору N-{[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}-D-изоваллина (94 мг, 0,434 ммоль) в сухом N,N-диметилформамиде (1 мл) добавляли DIPEA (0,114 мл, 0,651 ммоль) и HATU (165 мг, 0,434 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Затем добавляли 6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинамин (Референсное промежуточное соединение R4, 50 мг). После 1 ч перемешивания при комнатной температуре смесь нагревали до 50°C и перемешивали при этой температуре в течение 4 ч, затем ее охлаждали снова до комнатной температуры и перемешивали в течение ночи при этой температуре. Смесь гасили рассолом (2 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×2 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 100/0 до 60/40 в качестве элюентов (система Biotage), с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (65 мг).

^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.60 (1H, br s), 9.10 (1H, br s), 8.31 (1H, br. s.), 8.03 (1H, br s), 7.12 (1H, d), 6.93 (1H, d), 6.69 (1H, d), 6.53 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 2.11 (3H, s), 1.72-1.86 (1H, m), 1.60-1.72 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.33 (3H, s), 0.78 (3H, t);

УЭЖХ: 0,87 мин, 430 [M+H]⁺.

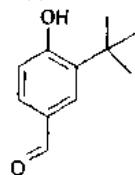
Референсное промежуточное соединение R8.

N¹-(6-{[4-Метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)-D-изовалинамид



К раствору 1,1-диметилэтил-((1R)-1-метил-1-{[(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)амино]карбонил}пропил)карбамата (Референсное промежуточное соединение R7, 65 мг) в сухом дихлорметане (3 мл), охлажденному до 0°C, по каплям добавляли TFA (0,700 мл, 9,08 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), добавлявшимся при 0°C, и экстрагировали дихлорметаном (3×7 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (44 мг).

Референсное промежуточное соединение R9.
3-(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксибензальдегид



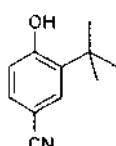
2-(1,1-Диметилэтил)фенол (10 г, 66,67 ммоль) растворяли в 40 мл MeOH и по каплям добавляли NaOH (40 г, 1 моль), растворенный в 40 мл воды. Затем при 60°C добавляли 40 мл CHCl₃ (в течение 1 ч). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 3 ч. После ее охлаждения до к.т., смесь охлаждали до 0°C и добавляли 4 М HCl до тех пор, пока раствор не достигал pH 5-6. Смесь экстрагировали DCM (три раза) и собранную органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали. Неочищенный продукт загружали на силикагелевую колонку и элюировали градиентом циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 80:20 циклогексан/EtOAc, затем плато при 80:20), получая 766 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.62 (1H, s), 9.79 (1H, s), 7.73 (1H, br. s), 7.67-7.57 (1H, m), 7.01-6.90 (1H, m), 1.38 (9H, s);

УЭЖХ-ирпс: 0,97 мин, 177 [M-H]⁻.

Референсное промежуточное соединение R10.

3-(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксибензонитрил

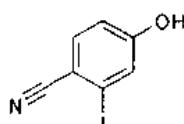


3-(1,1-Диметилэтил)-4-гидроксибензальдегид (референсное промежуточное соединение R9, 550 мг) и гидрохлорид гидроксиламина (322 мг, 4,63 ммоль) в течение 1 ч перемешивали в 8,0 мл уксусной кислоты при кипячении с обратным холодильником. После охлаждения до 0°C смесь вливалась в Et₂O и промывали один раз водой и один раз NaOH (5%-ный водный раствор). Собранные водные фазы экстрагировали Et₂O (два раза) и объединенные органические фазы сушили над Na₂SO₄, фильтровали, упаривали и растирали с пентаном, получая 540 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.92 (1H, br. s), 7.53-7.45 (2H, m), 6.92 (1H, d), 1.34 (9H, s); УЭЖХ-ирпс: 1,03 мин, 174 [M-H]⁻.

Референсное промежуточное соединение R11.

4-Гидрокси-2-йодбензонитрил

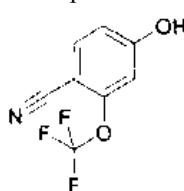


К раствору 2-фтор-4-йодбензонитрила (5,0 г, 20,24 ммоль) в сухом ацетонитриле (100 мл) добавляли триметилсиланолат калия (1,18 г) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате (100 мл) и добавляли водный буферный раствор с pH 3 до pH приблизительно 5. Две фазы разделяли и органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали с получением указанного в заголовке соединения (4,90 г) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.92 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.39 (1H, d), 6.93 (1H, dd); УЭЖХ-ирпс: 0,81 мин, 244 [M-H]⁻.

Референсное промежуточное соединение R12.

4-Гидрокси-2-[(трифторметил)окси]бензонитрил



Параллельно проводили две реакции (А и В) и затем две реакционные смеси объединяли для последующей обработки и очистки.

Реакция А: к раствору 4-метокси-2-(трифторметокси)бензонитрила (50 мг, 0,23 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (1 мл) по каплям добавляли 1 М раствор BBr₃ в DCM (0,69 мл, 0,69 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением пять раз (установочные параметры:

T= 100°C, t = 1 ч), добавляя дополнительно каждый раз 1 М раствор BBr₃ в DCM (1 мл). Общее количество использованного 1 М раствора BBr₃ в DCM составляло 4,69 мл.

Реакция В: во флакон по каплям добавляли 4-метокси-2-(трифторметокси)бензонитрил (750 мг, 3,45 ммоль), 1,2-дихлорэтан (5 мл) и затем 1 М раствор BBr₃ в DCM (10,36 мл, 10,36 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением в течение 1 ч (установочная T=100°C). К реакционной смеси добавляли дополнительно 1 М раствор BBr₃ в DCM (1 мл) и полученную реакционную смесь перемешивали под микроволновым облучением три раза (установочные параметры: T=100°C, t = 1,5 ч), каждый раз добавляя дополнительно 1 М раствор BBr₃ в DCM (0,8 мл). Общее количество использованного 1 М раствора BBr₃ в DCM составляло 13,76 мл.

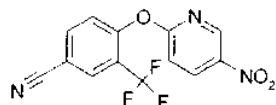
Две реакционные смеси А и В добавляли по каплям к насыщенному водному раствору NaHCO₃ и pH доводили до 7 путем добавления твердого NaHCO₃. Две фазы разделяли и водную fazу экстрагировали DCM (1x) и EtOAc (2x). Объединенные органические fazы сушили и упаривали досуха с получением указанного в заголовке соединения в смеси с непрореагировавшим исходным материалом (1,48 г) в виде черного масла. Эту смесь использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 11.35 (1H, s), 7.82 (1H, d), 6.91-6.98 (2H, m);

УЭЖХ-ирqc: 0,88 мин, 204 [M+H]⁺, 202 [M-H].

Референсное промежуточное соединение R13.

4-[(5-Нитро-2-пиридинил)окси]-3-(трифторметил)бензонитрил



Смесь 2-хлор-5-нитропиридина (70 мг, 0,44 ммоль), 4-гидрокси-3-(трифторметил)бензонитрила (91 мг, 0,49 ммоль), K₂CO₃ (92 мг, 0,66 ммоль) в DMF (2 мл) перемешивали при 50°C в течение ночи. Добавляли воду (4 мл) и образовывался осадок. Твердое вещество отфильтровывали и его растирали с MeOH с получением указанного в заголовке соединения (85 мг) в виде коричневого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.99 (1H, d), 8.60 (1H, dd), 8.07 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.19-7.32 (1H, m);

УЭЖХ-ирqc: 1,1 мин, 310 [M+H]⁺.

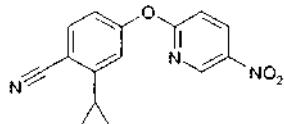
Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, подвергая взаимодействию соответствующий галогенниитроарил, такой как 2-хлор-5-нитропиридин, 2-хлор-5-нитропиридин, 1-фтор-4-нитробензол и тому подобное, с соответствующим образом замещенным фенолом при подходящей температуре, возможно под микроволновым облучением. Ряд конечных продуктов очищали посредством фланш-хроматографии (диоксид кремния; смесь циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

R14		<u>3-бром-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил</u>	2-хлор-5-нитропиридин	3-бром-4-гидрокси-бензо-нитрил	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 9.01 (1H, br. s), 8.65 - 8.56 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.38 (1H, d), 7.25 (1H, d)	1,08 мин, 320 [M]+, Br обра-зец
R15		<u>3-(1,1-ди-метилэтил)-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензо-нитрил</u>	2-хлор-5-нитропиридин	3-(1,1-ди-метил-этил)-4-гидрокси-бензо-нитрил (Рефе-ренсное Промежу-точное соедине-ние R10)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 9.09 - 9.04 (1H, m), 8.74 - 8.64 (1H, m), 7.87 (1H, br. s), 7.83 - 7.77 (1H, m), 7.44 (1H, d), 7.33 (1H, d), 1.32 (9H, s)	1,23 мин, 298 [M+H] ⁺

R16		<u>2-йод-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил</u>	2-хлор-5-нитро-пиридин	4-гидрокси-2-йод-бензо-нитрил (Референсное Промежуточное соединение 11)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 9.08 (1H, d), 8.70 (1H, dd), 8.03 (1H, d), 7.98 (1H, d), 7.52 (1H, dd), 7.41 (1H, d)	1,10 мин
R17		<u>4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-2-[(трифторметил)окси]бензонитрил</u>	2-хлор-5-нитро-пиридин	4-гидрокси-2-[(трифторметил)окси]бензо-нитрил (Референсное Промежуточное соединение 12)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 9.02 - 9.11 (1H, m), 8.55 - 8.65 (1H, m), 7.82 (1 H, d), 7.25 - 7.35 (2 H, m), 7.20 (1 H, d)	1,14 мин, 326 [M+H] ⁺

Референсное промежуточное соединение R18.

2-Циклопропил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил



Приготовление раствора органометаллического соединения: к раствору 0,5 М ZnCl₂ в THF (9 мл) медленно при к.т. добавляли раствор 0,5 М циклопропилбромида магния в THF (9 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 20 мин при к.т.

К раствору 2-йод-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрила (референсное промежуточное соединение R16, 550 мг) и Pd(tBu₃P)₂ (76 мг, 0,15 ммоль), нагретому до 60°C, добавляли 6 мл предварительно приготовленного раствора органометаллического соединения и реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при 60°C. Добавляли еще 6 мл раствора органометаллического соединения и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при 60°C. Добавляли еще 6 мл раствора органометаллического соединения и реакционную смесь перемешивали в течение дополнительного 1 ч при 60°C. После охлаждения реакционную смесь гасили водой (1 мл), разбавляли водным насыщенным раствором хлорида аммония (20 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Органический слой промывали рассолом (2×20 мл), сушили (Na₂SO₄), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле (SNAP 50 г), элюируя градиентом н-гексан/этилацетат от 100:0 до 80:20, получая указанное в заголовке соединение (400 мг) в виде белого твердого вещества.

¹Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.06 (1H, d), 8.67 (1H, dd), 7.88 (1H, d), 7.35 (1H, d), 7.23 (1H, dd), 7.01 (1H, dd), 2.17-2.27 (1H, m), 1.10-1.19 (2H, m), 0.82-0.90 (2H, m);

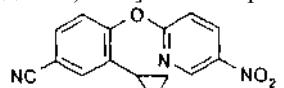
УЭЖХ-ирпс: 1,13 мин, 282 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя циклопропилбромид магния соответствующим реагентом Гриньяра (Grignard), с образованием цинкорганического реагента.

R19		<u>2-этил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-бензонитрил</u>	этил-бромид магния	¹ Н-ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 9.06 (1H, d) 8.56 (1H, dd) 7.72 (1H, d) 7.18 (1H, d) 7.10 - 7.17 (2H, m) 2.95 (2H, q) 1.35 (3H, t)	1,12 мин, 270 [M+H] ⁺
-----	--	---	--------------------	---	---

Референсное промежуточное соединение R20.

3-Циклопропил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил



Во флаконе 3-бром-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бенzonитрил (референсное промежуточное соединение R14, 800 мг) растворяли в 16,0 мл толуола. Добавляли циклопропилбороновую кислоту (1073,8 мг, 12,5 ммоль), затем Pd(OAc)₂ (56,1 мг, 0,25 ммоль) и (Cy)₃P (70,0 мг 0,25 ммоль). Затем добавляли

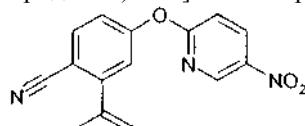
водный раствор (8,0 мл воды) K_3PO_4 (1855,0 мг, 8,75 ммоль). Реакционную смесь нагревали при 80°C в течение ночи. После охлаждения до к.т. смесь распределяли между рассолом и EtOAc и отделенную водную фазу экстрагировали EtOAc (три раза). Собранный органический фазу сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали. Полученный неочищенный продукт загружали на силикагелевую колонку и элюировали градиентом циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 80:20 циклогексан/EtOAc), получая 634 мг указанного в заголовке соединения.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.04 (1H, br. s), 8.69 (1H, dd), 7.75 (1H, d), 7.58 (1H, s), 7.41 (2H, t), 1.90-1.80 (1H, m), 0.90-0.73 (4H, m);

УЭЖХ-ирпс: 1,12 мин, 282 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R21.

2-(1-Метилэтенил)-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил



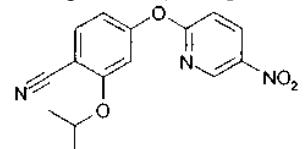
К раствору 2-йод-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрила (референсное промежуточное соединение R16, 5,0 г) в DMF (50 мл) добавляли K_3PO_4 (5,77 г, 27,24 ммоль), $Pd(tBu_3)_2$ (696 мг, 1,36 ммоль) и 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-метилэтенил)-1,3,2-диоксаборолан (3,84 мл, 20,43 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение 4 ч при 110°C. После охлаждения реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органический слой промывали охлажденным на льду рассолом (3×50 мл), сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле (SNAP 100 g), элюируя градиентом от 100:0 до 80:20 циклогексан/этилацетат, с получением указанного в заголовке соединения (1,8 г) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 9.08 (1H, d), 8.69 (1H, dd), 7.97 (1H, d), 7.47 (1H, d), 7.40 (2H, d), 5.46 (1H, s), 5.32 (1H, s), 2.16 (3H, s);

УЭЖХ-ирпс: 1,14 мин, 282 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R22.

2-[(1-Метилэтил)окси]-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил

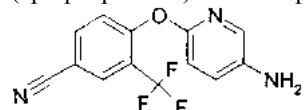


Во флаконе 2,4-дигидроксибензонитрил (300 мг, 2,2 ммоль), 2-хлор-5-нитропиридин (351,96 мг, 2,22 ммоль) и K_2CO_3 (920 мг, 6,62 ммоль) растворяли в DMF (5 мл). Реакционную смесь нагревали в течение 1 ч под микроволновым облучением (установочная температура: 110°C). Реакционную смесь разбавляли Et_2O и водой, подкисляли водной 1н. HCl до pH 2, фазы разделяли и органическую фазу сушили над Na_2SO_4 . Твердое вещество отфильтровывали и растворитель удаляли, получая неочищенный 2-гидрокси-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил (664 мг) в виде коричневого твердого вещества. К раствору этого неочищенного продукта в сухом DMF (5 мл) добавляли карбонат калия (460 мг, 3,33 ммоль) и изопропилбромид (313 мкл, 3,33 ммоль) и реакционную смесь перемешивали в течение ночи при 50°C. Реакционную смесь разбавляли рассолом (10 мл) и экстрагировали этилацетатом (2×20 мл). Органический слой сушили (Na_2SO_4), фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле (SNAP 25 g), элюируя градиентом от 100:0 до 75:25 циклогексан/этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (260 мг) в виде белого твердого вещества.

1H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.06 (1H, d), 8.56 (1H, dd), 7.61-7.67 (1H, m), 7.15 (1H, d), 6.76-6.84 (2H, m), 4.56-4.68 (1H, m), 1.44 (6H, d).

Референсное промежуточное соединение R23.

4-[(5-Амино-2-пиридинил)окси]-3-(трифторметил)бензонитрил



К раствору 4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-3-(трифторметил)бензонитрила (референсное промежуточное соединение R13, 83 мг) в смеси THF (3 мл)/вода (1,5 мл) при комнатной температуре добавляли железо (75 мг, 1,34 ммоль) и NH_4Cl (72 мг, 1,34 ммоль) и полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали через небольшую набивку целита, промывая EtOAc и водой. К профильтрованной смеси добавляли водный насыщенный раствор $NaHCO_3$ и две фазы разделяли. Водную фазу экстрагировали EtOAc и объединенные органические фазы сушили и упаривали досуха. Неочищенный продукт очищали посредством фланш-хроматографии (система Companion, картридж 2×12 g Si, гра-

диент от 100:0 до 70:30 циклогексан/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (72 мг).

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 7.97 (1H, s), 7.69-7.79 (2H, m), 7.23 (1H, d), 7.16 (1H, dd), 6.93 (1H, d);

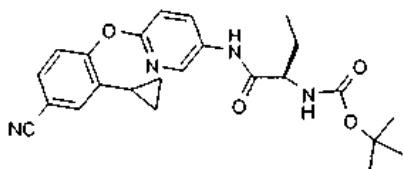
УЭЖХ-ирпс: 0,91 мин, 280 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя 4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-3-(трифторметил)бензонитрил (референсное промежуточное соединение R13) соответствующим нитро-производным. Ряд конечных продуктов очищали посредством флаш-хроматографии (диоксид кремния или NH картридж; циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей). В ряде случаев перед обычной флаш-хроматографией проводили очистку посредством SCX (MeOH и затем 2 M раствор аммиака в MeOH).

R24		4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-циклоопропил-бензонитрил	3-циклоопропил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R20)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 7.61 – 7.52 (2H, m), 7.42 (1H, s), 7.16 – 7.09 (1H, m), 6.89 (2H, t), 5.19 (2H, br. s), 2.14 – 2.04 (1H, m), 0.97 – 0.89 (2H, m), 0.82 – 0.75 (2H, m)	0,86 мин, 252 [M+H] ⁺
R25		4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-(1,1-диметил-этил)бензонитрил	3-(1,1-диметил-этил)-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R15)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 7.72 (1H, br. s), 7.65 – 7.57 (2H, m), 7.16 – 7.08 (1H, m), 6.89 – 6.78 (2H, m), 5.28 – 5.19 (2H, m), 1.39 (9H, s)	1,02 мин, 268 [M+H] ⁺
R26		4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-(1-метил-этенил)-бензонитрил	2-(1-метилэтенил)-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R21)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 7.79 (1H, d), 7.62 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 7.05 (1H, d), 6.98 (1H, dd), 6.89 (1H, d), 5.40 (1H, s), 5.28 (2H, br. s), 5.23 (1H, s), 2.12 (3H, s)	0,90 мин, 252 [M+H] ⁺
R27		4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-этил-бензонитрил	2-этил-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R19)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 7.77 (1H, d) 7.58 (1H, d) 7.15 (1H, dd) 7.00 (1H, d) 6.92 (1H, dd) 6.86 (1H, d) 3.62 (2H, br. s) 2.86 (2H, q) 1.29 (3H, t)	0,86 мин, 240 [M+H] ⁺
R28		4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-[1-метил-]-бензонитрил	2-[(1-метил-этил)окси]-4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]бензонитрил	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 7.63 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.12 (1H, dd), 6.88 (1H, d)	0,89 мин, 270 [M+H] ⁺
		этил(окси)бензонитрил	(Референсное Промежуточное соединение R22)	6.84 (1H, d), 6.51 (1H, dd), 5.29 (2H, br. s.), 4.66 - 4.77 (1H, m), 1.29 (6H, d)	
R29		4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-[(три-фторометил)окси]бензонитрил	4-[(5-нитро-2-пиридинил)окси]-2-[(три-фторометил)окси]бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R16)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 7.77 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.17 (1H, dd), 7.11 (1H, s), 7.06 (1H, dd), 6.89 (1H, d)	0,94 мин, 296 [M+H] ⁺

Референсное промежуточное соединение R30.

1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[{4-циано-2-циклопропилфенил)окси]-3-пиридинил}амино)-карбонил]пропил} карбамат



(2R)-2-({[(1,1-Диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановую кислоту (121,4 мг, 0,60 ммоль) растворяли в N,N-диметилформамиде (1 мл). Добавляли N,N-дизопропилэтиламин (0,126 мл, 0,72 ммоль) и гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурона (227,2 мг, 0,60 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при к.т. в течение 30 мин. 4-[(5-Амино-2-пиридинил)окси]-3-циклогексилбензонитрил (референсное промежуточное соединение R24, 100 мг) растворяли в 1,0 мл DMF и полученный раствор добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали и нагревали при 60°C в течение 2 ч. После охлаждения до к.т. реакционную смесь упаривали под вакуумом и полученный неочищенный продукт загружали на силикагелевую колонку и элюировали градиентом циклогексан/EtOAc (от 100:0 до 50:50 циклогексан/EtOAc, затем плато при 50:50), получая 133 мг указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 8.42 (1H, br. s), 8.20-8.10 (2H, m), 7.51-7.44 (1H, m), 7.32-7.23 (1H, m), 7.08 (1H, d), 7.03-6.95 (1H, m), 4.95 (1H, br. s), 4.16-4.05 (1H, m), 2.07-1.95 (2H, m), 1.77-1.68 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.04 (3H, t), 0.95-0.88 (2H, m), 0.71-0.64 (2H, m);

УЭЖХ-ирпс: 1,14 мин, 437 [M+H]⁺.

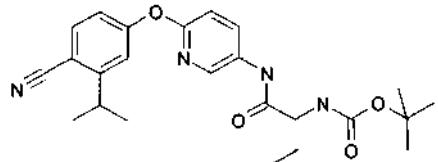
Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя (2R)-2-({[(1,1-диметилэтил)окси]карбонил}амино)бутановую кислоту соответствующей аминокислотой, а 4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-3-циклогексилбензонитрил (промежуточное соединение 165) соответствующим амином. Реакционную смесь выдерживали при подходящей температуре в диапазоне от к.т. до высокой температуры. Конечные продукты очищали посредством фланш-хроматографии (диоксид кремния; смесь циклогексан/EtOAc или другая подходящая система растворителей).

				¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м д 10 20 (1H, br s), 8 38 (1H, br s), 8 20 – 8 11 (1H, m), 7 77 (1H, br s), 7 70 – 7 64 (1H, m), 7 15 (1H, d), 7 05 (2H, d), 4 04 – 3 91 (1H, m), 1 77 – 1 55 (2H, m), 1 41 – 1 34 (18H, m), 0 93 – 0 87 (3H, m)	
R31		1,1-диме- тилэтил- ((1R)-1-[(6- {[4-циано-2- {1,1-диме- тилэтил)- фенил]ок- си)-3-пири- динил)- амино]кар- бонил)- пропил)- карбамат	(2R)-2- ([(1,1-ди- метил- этил)ок- си]карбо- нил)ами- но)бута- новая кислота	1,25 мин, 453 [M+H] ⁺	
R32		1,1-диме- тилэтил ((1R)-1-[(6- {[4-циано-3- {1-метил- этенил)- фенил]ок- си)-3-пири- динил)- амино]- карбонил]п- ропил)- карбамат	(2R)-2- ([(1,1-ди- метил- этил)ок- си]карбо- нил)ами- но)бута- новая кислота	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м д 10 21 (1 H, br s), 8 39 – 8 47 (1 H, m), 8 17 (1 H, dd), 7 86 (1 H, d), 7 24 (1 H, d), 7 17 (2 H, d), 7 01 – 7 10 (1 H, m), 5 43 (1 H, s), 5 27 (1 H, s), 3 95 – 4 05 (1 H, m), 2 14 (3 H, s), 1 57 –	

				1 79 (2 H, m), 1 40 (9 H, s), 0 92 (3 H, t)	
R33		1,1-диме-тил-этил-[{1R}-1-{[{6-({4-циано-3-этилфенил)окси]-3-пиридинил}амино]карбонил}пропил]карба-мат	(2R)-2-([(1,1-диметил-этил)окси]-карбонил)-аминобутановая кислота	4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-2-этилбензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R27)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м д 10 25 (1H, s) 8 43 (1H, d) 8 16 (1H, dd) 7 80 (1H, d) 7 20 (1H, d) 7 15 (1H, d) 7 05 - 7 11 (2H, m) 3 94 - 4 02 (1H, m) 2 79 (2H, q) 1 53 - 1 76 (2H, m) 1 39 (9H, s) 1 21 (3H, t) 0 91 (3H, t)
R34		1,1-диме-тил-этил-[{1R}-1-{[{6-({4-циано-3-({1-метил-2-окси-3-фенил)окси}-3-пириди-нил}амино]карбонил}-пропил]-карбамат	(2R)-2-([(1,1-диметил-этил)окси]-карбонил)-аминобутановая кислота	4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-2-[(1-метил-этил)окси]-бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R28)	¹ Н-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆) δ м д 10 24 (1H, br s), 8 42 (1H, d), 8 16 (1H, dd), 7 70 (1H, d), 7 15 (1H, d), 7 09 (1H, d), 7 02 (1H, d), 6 72 (1H, dd), 4 70 - 4 81 (1H, m), 3 94 - 4 02 (1H, m), 1 54 - 1 77 (2H, m), 1 39 (9H, s), 1 30 (6H, d), 0 91 (3H, t) 1,15 мин, 455 [M+H] ⁺
R35		1,1-диме-тил-этил-[{1R}-1-{[{6-({4-циано-3-[(трифторметил)окси]-3-пириди-нил}амино]карбонил}пропил]карба-мат	(2R)-2-([(1,1-диметил-этил)окси]-карбонил)-аминобутановая кислота	4-[(5-амино-2-пиридинил)окси]-2-[(трифторметил)окси]-бензонитрил (Референсное Промежуточное соединение R29)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ м д 8 64 (1H, br s), 8 26 (1H, d), 8 15 - 8 23 (1H, m), 7 70 (1H, d), 7 20 (1H, s), 7 12 - 7 18 (1H, m), 7 02 (1H, d), 4 93 - 5 06 (1H, m), 4 10 - 4 21 (1H, m), 1 93 - 2 12 (1H, m), 1 67 - 1 83 (1H, m), 1 49 (9H, s), 1 06 (3H, t) 1,18 мин, 481 [M+H] ⁺ , 479 [M-H] ⁻

Референсное промежуточное соединение R36.

1,1-Диметилэтил ((1R)-1-{[(6-{[4-циано-3-(1-метилэтил)фенил]окси}-3-пиридинил)амино]-карбонил}пропил)карбамат



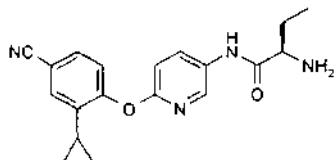
К раствору 1,1-диметилэтил((1R)-1-{[(6-{[4-циано-3-(1-метилэтил)фенил]окси}-3-пиридинил)амино]-карбонил}пропил)карбамата (референсное промежуточное соединение R32, 73 мг) в MeOH (10 мл) добавляли Pd 10% мас./мас. на активированном углероде (14 мг) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин в атмосфере H₂ (P=1 атм (101,325 кПа)). Катализатор отфильтровывали и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали посредством флэш-хроматографии на силикагеле (SNAP 10 g), элюируя градиентом от 75:25 до 40:60 циклогексан/этилацетат, получая указанное в заголовке соединение (62 мг) в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 10.24 (1H, br. s), 8.42 (1H, d), 8.16 (1H, dd), 7.78 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.15 (1H, d), 7.07-7.11 (1H, m), 7.05 (1H, dd), 3.95-4.02 (1H, m), 3.19-3.27 (1H, m), 1.57-1.76 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.26 (6H, d), 0.91 (3H, t);

УЭЖХ-ирпс: 1,20 мин, 439 [M+H]⁺.

Референсное промежуточное соединение R37.

(2R)-2-Амино-N-{6-[(4-циано-2-циклогексилфенил)окси]-3-пиридинил}бутанамид



1,1-Диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[(4-циано-2-циклогексилфенил)окси]-3-пиридинил}амино)-карбонил]пропил}карбамат (Референсное промежуточное соединение R30, 133 мг) растворяли в DCM (6 мл) и при 0°C медленно добавляли TFA (3,0 мл). Реакционную смесь перемешивали при этой температуре в течение 2 ч. После удаления летучих веществ полученный неочищенный продукт загружали на картридж SCX и элюировали MeOH и затем 2 M NH₃ в MeOH, получая 102 мг указанного в заголовке соединения.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ м.д. 9.68 (1H, br. s), 8.32-8.18 (2H, m), 7.51-7.43 (1H, m), 7.25-7.31 (1H, m), 7.08 (1H, d), 6.99 (1H, d), 3.59-3.51 (1H, m), 2.06-1.95 (2H, m), 1.73-1.63 (1H, m), 1.03 (3H, t), 0.95-0.89 (2H, m), 0.74-0.63 (2H, m);

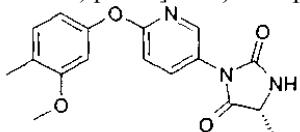
УЭЖХ-ирпс: 0,68 мин, 337 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя 1,1-диметилэтил-{(1R)-1-[({6-[(4-циано-2-циклогексилфенил)окси]-3-пиридинил}амино)-карбонил]-пропил}карбамат (референсное промежуточное соединение R30) соответствующим N-BOC-защищенным амином. Конечные продукты очищали посредством SCX (MeOH и затем 2 M раствор аммиака в MeOH) и фракции, элюировавшиеся аммиаком, содержащие продукт, концентрировали с получением свободного основания. Альтернативно, после удаления летучих веществ неочищенный продукт переносили в соответствующий органический растворитель, добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃, две фазы разделяли и органический слой сушили, фильтровали и упаривали, получая конечное соединение в виде свободного основания.

R38		(2R)-2-амино-N-(6-[[4-циано-2-(1,1-диметилэтил)фенил]окси]-3-пиридинил)бутанамид	1,1-диметил-этил-((1R)-1-{{[6-[[4-циано-2-(1,1-диметилэтил)фенил]окси]-3-пиридинил]-амино}карбонил}пропил)-карбамат (Референсное Промежуточное соединение R31)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 8.43 (1H, br. s), 8.25 – 8.15 (1H, m), 7.78 (1H, br. s), 7.70 – 7.65 (1H, m), 7.14 (1H, d), 7.05 (1H, d), 3.20 – 3.15 (1H, m), 1.74 – 1.61 (1H, m), 1.57 – 1.45 (1H, m), 1.36 (9H, s), 0.93 (3H, t) 0,79 мин, 353 [M+H] ⁺
R39		(2R)-2-амино-N-(6-[[4-циано-3-(1-метилэтил)фенил]окси]-3-пиридинил)бутанамид	1,1-диметил-этил-((1R)-1-{{[6-[[4-циано-3-(1-метилэтил)фенил]окси]-3-пиридинил]-амино}карбонил}пропил)-карбамат (Референсное Промежуточное соединение R36)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 8.48 (1H, d) 8.22 (1H, dd) 7.79 (1H, d) 7.24 (1H, d) 7.15 (1H, d) 7.05 (1H, dd) 3.19 - 3.30 (2H, m) 1.61 - 1.74 (1H, m) 1.45 - 1.56 (1H, m) 1.26 (6H, d) 0.91 (3H, t) 0,76 мин, 339 [M+H] ⁺
R40		(2R)-2-амино-N-(6-[[4-циано-3-этилфенил]окси]-3-пиридинил)бутанамид	1,1-диметил-этил-((1R)-1-{{[6-[[4-циано-3-этилфенил]окси]-3-пиридинил]-амино}карбонил}пропил)-карбамат (Референсное Промежуточное соединение R33)	¹ Н ЯМР (400 МГц, DMSO- <i>d</i> ₆): δ м.д. 8.48 (1H, d) 8.22 (1H, dd) 7.80 (1H, d) 7.19 (1H, d) 7.15 (1H, d) 7.07 (1H, dd) 3.22 - 3.29 (1H, m) 2.79 (2H, q) 1.60 - 1.74 (1H, m) 1.44 - 1.56 (1H, m) 1.21 (3H, t) 0.91 (3H, t)
R41		(2R)-2-амино-N-(6-[[4-циано-3-[(1-метилэтил)окси]-3-фенилокси]-3-пиридинил]бутанамид	1,1-диметил-этил-[(1R)-1-{{[6-[[4-циано-3-[(1-метилэтил)окси]-3-фенилокси]-3-пиридинил]-амино}карбонил}пропил]-карбамат (Референсное Промежуточное соединение R34)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 9.70 (1H, br. s), 8.26 - 8.38 (2H, m), 7.54 (1H, d), 7.01 (1H, d), 6.74 (1H, d), 6.68 (1H, dd), 4.52 - 4.66 (1H, m), 3.45 - 3.54 (1H, m), 1.97 - 2.10 (1H, m), 1.65 - 1.76 (1H, m), 1.41 (6H, d), 1.06 (3H, t)
R42		(2R)-2-амино-N-(6-[[4-циано-3-[(трифторометил)окси]-3-фенилокси]-3-пиридинил]бутанамид	1,1-диметил-этил-[(1R)-1-{{[6-[[4-циано-3-[(трифторометил)окси]-3-фенилокси]-3-пиридинил]-амино}карбонил}пропил]-карбамат (Референсное Промежуточное соединение R35)	¹ Н ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ м.д. 9.76 (1H, s), 8.25 - 8.43 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.20 (1H, s), 7.16 (1H, dd), 7.06 (1H, d), 3.44 - 3.59 (1H, m), 1.53 - 2.12 (2H, m), 1.07 (3H, t) 0,72 мин, 381 [M+H] ⁺ , 379 [M-H] ⁻

Референсный пример RE1.

(5R)-5-Этил-3-(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)-2,4-имидазолидиндион



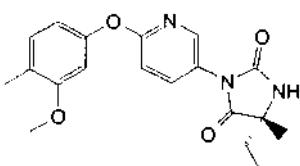
Способ А.

К раствору (2R)-2-амино-N-(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)бутанамида (Референсное промежуточное соединение R6, 120 мг) в сухом дихлорметане (8 мл) добавляли TEA (0,265 мл, 1,903 ммоль) и реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли раствор трифосгена (50,8 мг, 0,171 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (2 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при той же температуре. Реакционную смесь гасили водой (2 мл) и две фазы разделяли. Органический слой сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали и остаток очищали посредством хроматографии на силикагеле (система Biotage, колонка SNAP 10g) с градиентом от циклогексан/этилацетат 80/20 до циклогексан/этилацетат 50/50 в качестве элюента с получением указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества (108 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.61 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.08 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.63 (1H, dd), 4.25-4.18 (1H, m), 3.77 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.89-1.62 (2H, m), 0.95 (3H, t); УЭЖХ-В: 0,79 мин, 342 [M+H]⁺.

Референсное соединение RE2.

(5R)-5-Этил-3-(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)-2,4-имидазолидиндион

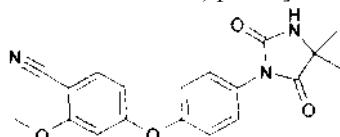


К раствору N¹-(6-{[4-метил-3-(метилокси)фенил]окси}-3-пиридинил)-D-изовалинамида (Референсное промежуточное соединение R8, 42 мг) в сухом дихлорметане (6 мл) добавляли TEA (0,089 мл, 0,638 ммоль). Смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли раствор трифосгена (17,03 мг, 0,057 ммоль) в сухом дихлорметане (1,500 мл). Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1 ч, затем снова по каплям добавляли раствор трифосгена (17,03 мг, 0,057 ммоль) в сухом дихлорметане (DCM) (1,500 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин, выдерживали на ледяной бане и гасили водой (10 мл). Смесь оставляли достигать комнатной температуры, затем ее экстрагировали дихлорметаном (3×7 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и упаривали. Полученный остаток очищали посредством фланш-хроматографии на силикагеле, используя колонку SNAP 10g и градиент циклогексан/этилацетат от 80/20 до 50/50 в качестве элюентов (система Biotage). В результате получали указанное в заголовке соединение в виде белого твердого вещества (24 мг).

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.57 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.83 (1H, dd), 7.17 (1H, d), 7.07 (1H, d), 6.79 (1H, d), 6.62 (1H, dd), 3.76 (3H, s), 2.14 (3H, s), 1.57-1.86 (2H, m), 1.39 (3H, s), 0.86 (3H, t); УЭЖХ-В: 0,83 мин, 354 [M-H]⁺.

Способ для референсных примеров с RE3 по RE8.

4-{[4-(4,4-Диметил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил)фенил]окси}-2-(метилокси)бензонитрил



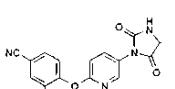
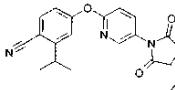
N¹-(4-{[4-Циано-3-(метилокси)фенил]окси}фенил)-2-метилаланинамид (77,0 мг) растворяли в DCM (10 мл). Добавляли триэтиламин (0,218 мл, 1,57 ммоль) и полученную смесь охлаждали при 0°C. Бис(трихлорметил)карбонат (68,1 мг, 0,22 ммоль) растворяли в 5 мл DCM и полученный раствор добавляли по каплям к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали при 0°C. Спустя 15 мин реакционную смесь упаривали в вакууме с получением неочищенного продукта, который очищали посредством хроматографии на силикагеле (от 100:0 до 50:50 циклогексан/EtOAc в 10 CV; затем 50:50 циклогексан/EtOAc в 10 CV) с получением 65,1 мг указанного в заголовке соединения в виде белого твердого вещества.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆): δ м.д. 8.56 (1H, br. s.), 7.72 (1H, d), 7.42-7.49 (2H, m), 7.19-7.29 (2H, m), 6.97 (1H, d), 6.57 (1H, dd), 3.89 (3H, s), 1.41 (6H, s);

УЭЖХ-ipqc: 0,93 мин, 352 [M+H]⁺.

Следующие соединения получали, используя вышеописанную методологию, заменяя N¹-(4-{[4-

циано-3-(метилокси)фенил]окси}фенил)-2-метилаланинамид соответствующим амином. Конечные продукты очищали посредством флэш-хроматографии (картридж диоксида кремния; смесь циклогексан/EtOAc или другая соответствующая система растворителей).

<u>RE3</u>		3-(1,1-ди- метилэтил)- 4-((5-((4R)-4- этил-2,5- диоксо-1- имидазоли- динил)-2- пиридинил)- окси)бензо- нитрил	(2R)-2-амино-N- (6-[[4-циано-2- (1,1-диметил- этил)фенил]ок- си]-3-пириди- нил)бутанамид (Референсное Промежуточное соединение R38)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.64 (1H, бр. s), 8.19 (1H, бр. s), 7.96 - 7.90 (1H, m), 7.82 (1H, br. s), 7.76 - 7.68 (1H, m), 7.30 (1H, d), 7.19 (1H, d), 4.25 - 4.17 (1H, m), 1.86 - 1.77 (1H, m), 1.76 - 1.66 (1H, m), 1.35 (9H, s), 0.95 (3H, t)	
<u>RE4</u>		4-((5-((4R)-4- этил-2,5- диоксо-1- имидазоли- динил)-2- пиридинил)- окси)-2-(1- метилэтил)- бензонит- рил	(2R)-2-амино-N- (6-[[4-циано-3-(1- метилэтил)фенил- окси]-3-пири- динил]бутанамид (Референсное Промежуточное соединение R39)	¹ H-ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.66 (1H, s) 8.19 (1H, d) 7.93 (1H, dd) 7.84 (1H, d) 7.36 (1H, d) 7.28 (1H, d) 7.18 (1H, dd) 4.19 - 4.25 (1H, m) 3.21 - 3.30 (1H, m) 1.77 - 1.87 (1H, m) 1.65 - 1.76 (1H, m) 1.27 (6H, d) 0.96	1,03 мин, 365 [M+H] ⁺

				(3H, t)	
RE5		3-цикло-пропил-4-[(5-[(4R)-4-этил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил]-2-пиридинил)окси]бензо-нитрил	(2R)-2-амино-N-[6-[(4-циано-2-циклогексил)окси]-3-пиридинил]бутанамид (Референсное Промежуточное соединение R37)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.64 (1H, br. s), 8.14 - 8.11 (1H, m), 7.96 - 7.84 (1H, m), 7.71 - 7.66 (1H, m), 7.52 (1H, br. s), 7.29 (2H, d), 4.24 - 4.18 (1H, m), 1.97 - 1.89 (1H, m), 1.86 - 1.78 (1H, m), 1.75 - 1.67 (1H, m), 0.95 (3H, t), 0.91 - 0.85 (2H, m), 0.81 - 0.75 (2H, m)	0,98 мин, 363 [M+H] ⁺ .
RE6		4-[(5-[(4R)-4-этил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил]-2-пиридинил)окси]-2-(1-метилэтил)бензонитрил	(2R)-2-амино-N-[6-[(4-циано-3-этилфенил)окси]-3-пиридинил]бутанамид (Референсное Промежуточное соединение R40)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.66 (1H, s) 8.19 (1H, dd) 7.93 (1H, dd) 7.85 (1H, d) 7.32 (1H, d) 7.28 (1H, dd) 7.19 (1H, dd) 4.19 - 4.25 (1H, m) 2.82 (2H, q) 1.77 - 1.88 (1H, m) 1.65 - 1.77 (1H, m) 1.23 (3H, t) 0.96 (3H, t)	0,98 мин, 351 [M+H] ⁺
RE7		4-[(5-[(4R)-4-этил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил]-2-пиридинил)окси]-2-[(трифторометил)окси]бензо-нитрил	(2R)-2-амино-N-[6-[(4-циано-3-[(трифторометил)окси]фенил)окси]-3-пиридинил]бутанамид (Референсное Промежуточное соединение R42)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.67 (1H, s), 8.19 - 8.26 (1H, m), 8.14 (1H, d), 7.94 - 8.02 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.43 - 7.51 (1H, m), 7.36 (1H, d), 4.18 - 4.27 (1H, m), 1.63 - 1.91 (2H, m), 0.96 (3H, t)	1,02 мин, 407 [M+H] ⁺ , 405 [M-H] ⁻
RE8		4-[(5-[(4R)-4-этил-2,5-диоксо-1-имидазолидинил]-2-пиридинил)окси]-2-[(1-метилэтил)окси]бензо-нитрил	(2R)-2-амино-N-[6-[(4-циано-3-[(1-метилэтил)окси]фенил)окси]-3-пиридинил]бутанамид (Референсное Промежуточное соединение R41)	¹ H ЯМР (400 МГц, DMSO-d ₆): δ м.д. 8.65 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.27 (1H, d), 7.16 (1H, d), 6.84 (1H, dd), 4.74 - 4.85 (1H, m), 4.17 - 4.26 (1H, m), 1.76 - 1.89 (1H, m), 1.65 - 1.76 (1H, m), 1.31 (6H, d), 0.96 (3H, t)	1,00 мин, 381 [M+H] ⁺ .

Биологический пример 1.

Способность соединений по изобретению модулировать подтипы Kv3.2/3.1 потенциалзависимых калиевых каналов может быть определена при использовании следующего анализа.

Биология клетки.

Чтобы оценить влияние соединений на человеческие каналы Kv3.2 (hKv3.2) каналы, создавали стабильную клеточную линию, экспрессирующую hKv3.2, посредством трансфекции клеток яичника китайского хомячка (CHO)-K1 вектором pCIH5-hKv3.2. Клетки культивировали в среде DMEM (среда Игла, модифицированная по способу Дульбекко)/F12 с добавлением 10% эмбриональной бычьей сыворотки,

1× заменимых аминокислот (Invitrogen) и 500 мкг/мл гигромицина Б (Invitrogen). Клетки выращивали и поддерживали при 37°C во влажной среде, содержащей 5% CO₂ в воздухе.

Чтобы оценить влияние соединений на человеческие каналы Kv3.1 (hKv3.1), CHO/Gam/E1A-клон22, иначе называемые клетки CGE22, трансдудировали при использовании реагента hKv3.1 BacMam. Эту клеточную линию конструировали для усовершенствования клеток-хозяев на основе CHO-K1 для усиления экспрессии рекомбинантного белка по сравнению с CHO-K1дикого типа. Клеточную линию генерировали после трансдукции CHO-K1 клеток BacMam вирусом, экспрессирующим белок аденоовириуса Gam1, и селекции с помощью генетицина G418 для генерирования стабильной клеточной линии CHO/Gam-A3. Клетки CHO/Gam-A3 трансфицировали pCDNA3-E1A-Нуго с последующей селекцией гигромицином Б и FACS сортировкой (флуоресцентная сортировка клеток) с получением одноклеточных клонов. Затем вирусы BacMam-Luciferase (люцифераза) и BacMam-GFP (зеленый флуоресцентный белок) использовали в исследованиях временной трансдукции для селекции клона на основании самой высокой трансдукции BacMat и экспрессии рекомбинантного белка. Клетки CGE22 культивировали на той же среде, которую использовали для стабильной клеточной линии hKv3.2 CHO-K1, с добавлением 300 мкг/мл гигромицина Б и 300 мкг/мл G418. Все другие условия были идентичны условиям для клеток hKv3.2 CHO-K1. За сутки до эксперимента 10 миллионов клеток CGE22 засевали в колбы для культур T175 и добавляли реагент hKv3.1 BacMam (pFBM/человеческие Kv3.1) (MOI (множественность заражения) 50). Трансдудированные клетки использовали через 24 ч.

Приготовление клеток для экспериментов IonWorks Quattro™.

В день эксперимента клетки извлекали из инкубатора и культуральную среду удаляли. Клетки промывали 5 мл забуференного фосфатом физиологического раствора Дульбекко (DPBS), не содержащего кальций и магний, и отделяли посредством добавления 3 мл Versene (Invitrogen, Italy) с последующим коротким инкубированием при 37°C в течение 5 мин. Колбу встряхивали для разделения клеток и добавляли 10 мл DPBS, содержащего кальций и магний, для приготовления суспензии клеток. Суспензию клеток затем помещали в центрифужную пробирку на 15 мл и центрифугировали в течение 2 мин при 1200 об./мин. После центрифугирования супернатант удаляли и клеточный осадок ресуспендировали в 4 мл DPBS, содержащего кальций и магний, при использовании пипетки на 5 мл для разведения осадка. Затем объем суспензии клеток корректировали с получением клеточной концентрации для анализа приблизительно 3 миллиона клеток на мл.

Все растворы, добавляемые к клеткам, предварительно нагревали до 37°C.

Электрофизиология.

Эксперименты проводили при комнатной температуре при использовании электрофизиологической технологии на плоской матрице IonWorks Quattro™ (Molecular Devices Corp.) с помощью PatchPlate™ PPC. Протоколы стимуляции и сбор данных проводили при использовании микрокомпьютера (Dell Pentium 4). Межэлектродное сопротивление плоских электродов (Rp) определяли посредством подачи скачков разности потенциалов 10 мВ через каждую ячейку. Эти измерения проводили перед добавлением клеток. После добавления клеток и создания изоляции проверку изоляции проводили посредством приложения скачка разности потенциалов от -80 мВ до -70 мВ в течение 160 мс. После этого добавляли раствор амфотерицина В к стороне электрода внутри клетки для получения доступа к внутреннему содержимому клетки. Клетки выдерживали при -70 мВ. Вычитание утечки проводили во всех экспериментах посредством применения 50 мс гиперполаризующих (10 мВ) опережающих импульсов, чтобы вызвать токи утечки, с последующим 20 мс периодом при потенциале покоя перед контрольными импульсами. От потенциала покоя -70 мВ первый контрольный импульс до -15 мВ применяли в течение 100 мс и затем еще 100 мс при -70 мВ, второй импульс до 40 мВ применяли в течение 50 мс. Клетки затем выдерживали в течение еще 100 мс при -100 мВ и затем применяли линейное изменение разности потенциалов от -100 мВ до 40 мВ в течение 200 мс. Во всех экспериментах протокол тестовых импульсов осуществляли в отсутствие (до считывания) и в присутствии (после считывания) исследуемого соединения. Считывания до и после разделяли посредством добавления соединения с последующим 3-минутным инкубированием.

Растворы и лекарственные средства.

Внутриклеточный раствор содержал следующее (в мМ): глюконат K 100; KCl 54; MgCl₂ 3,2; HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N-2-этансульфоновую кислоту) 5; при значении pH, доведенном до 7,3 с помощью KOH. Раствор амфотерицина В готовили в виде исходного раствора 50 мг/мл в DMSO и разбавляли до конечной рабочей концентрации 0,1 мг/мл во внутриклеточном растворе. Внешний раствор представлял собой забуференный фосфатом физиологический раствор Дульбекко (DPBS) и содержал следующее (в мМ): CaCl₂ 0,90; KCl 2,67; KH₂PO₄ 1,47; MgCl₂·6H₂O 0,493; NaCl 136,9; Na₃PO₄ 8,06; со значением pH 7,4.

Соединения по изобретению (или референсные соединения, такие как N-циклогексил-N-[7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил]метил]-N'-фенилмочевина) растворяли в диметилсульфоксиде (DMSO) в исходной концентрации 10 мМ. Эти растворы дополнительно разбавляли DMSO при использовании Biomek FX (Beckman Coulter) в планшете на 384 соединения.

Каждое разведение (1 мкл) переносили в другой планшет для соединений и добавляли внешний раствор, содержащий 0,05% плюроновой кислоты (66 мкл). Добавляли 3,5 мкл из каждого планшета, содержащего соединение по изобретению, и инкубировали с клетками в течение IonWorks Quattro™ эксперимента. Конечное анализируемое разведение составило 200, и конечные концентрации соединений находились в пределах от 50 мкМ до 50 нМ.

Анализ данных.

Показания приборов анализировали и отбирали, используя как сопротивление изоляции (более 20 МОм), так и максимальную амплитуду тока (более 500 пА при скачке разности потенциалов 40 мВ) при отсутствии соединения, чтобы исключить неподходящие клетки из дальнейшего анализа. Опосредованные Kv3 каналами внешние токи определяли, измеряя среднюю амплитуду тока в течение заключительных 10 мс импульса напряжения -15 мВ минус средний базовый ток при -70 мВ в течение периода 10 мс сразу перед стадией -15 мВ. Эти токи Kv3 каналов после добавления тестируемого соединения затем сравнивали с токами, зарегистрированными до добавления соединения. Данные нормализовали по максимальному эффекту референсного соединения (50 мкМ N-циклогексил-N-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-N'-фенилмочевины) и по эффекту носителя-контроля (0,5% DMSO). Нормализованные данные анализировали при использовании программного обеспечения ActivityBase. Концентрацию соединения, требуемую для того, чтобы увеличить токи на 50% от максимального увеличения, обеспечиваемого референсным соединением (рЕС₅₀), определяли посредством подбора данных концентрация-ответ при использовании четырехпараметрической логистической функции.

N-Циклогексил-N-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-N'-фенилмочевину получали от ASINEX (регистрационный номер: 552311-06-5).

Все соединения из примеров исследовали в вышеупомянутом анализе, и они продемонстрировали потенциацию Kv3.1, или Kv3.2, или Kv3.1 и Kv 3.2 (здесь "Kv3.1 и/или Kv3.2") цельноклеточных токов в среднем по меньшей мере на 20% от наблюдавшейся с 50 мкМ N-циклогексил-N-[(7,8-диметил-2-оксо-1,2-дигидро-3-хинолинил)метил]-N'-фенилмочевины. Таким образом, в анализах рекомбинантных клеток из биологического примера 1 все соединения из примеров действуют как положительные модуляторы. Использованный здесь термин "положительный модулятор Kv3.1 и/или Kv3.2" представляет собой соединение, которое, как было показано, вызывает по меньшей мере 20%-ную потенциацию цельноклеточных токов, опосредованных человеческими Kv3.1 и/или человеческими Kv3.2 каналами, рекомбинантно экспрессированными в клетках млекопитающих, как определено при использовании анализов, описанных в биологическом примере 1 (биологические анализы).

Вторичный анализ данных тестов, описанных в биологическом примере 1, исследует влияние соединений на скорость нарастания тока от начала деполяризующих импульсов напряжения. Величина влияния соединения может быть определена из постоянной времени ($T_{\text{акт}}$), полученной из нелинейного подбора, при использовании уравнения, приведенного ниже, нарастания токов Kv3.1 или Kv3.2 после начала деполяризующего импульса напряжения -15 мВ.

$$Y = (Y_0 - Y_{\text{max}}) \times \exp(-K \times X) + Y_{\text{max}},$$

где Y_0 представляет собой значение тока в начале деполяризующего импульса напряжения;

Y_{max} представляет собой ток при достижении плато;

K представляет собой постоянную скорости;

$T_{\text{акт}}$ представляет собой постоянную времени активации, которая является величиной, обратной K .

Также аналогично может быть исследовано влияние соединений на время затухания токов Kv3.1 и Kv3.2 при закрытии каналов в конце деполяризующих импульсов напряжения -15 мВ. В этом последнем случае величина влияния соединения на закрытие каналов может быть определена из постоянной времени ($T_{\text{акт}}$) нелинейного подбора затухания тока ("следовой ток") непосредственно по окончании деполяризующего импульса напряжения.

Постоянная времени активации ($T_{\text{акт}}$) была определена для нескольких соединений из примеров. На фиг. 1 показаны данные для двух соединений по изобретению. В табл. 1 представлены данные $T_{\text{акт}}$ для всех соединений из примеров, проанализированных таким образом.

На фиг. 1а показаны токи hKv3.2, регистрируемые при использовании анализа, описанного в Биологическом примере 1. Показанные данные представляют собой индивидуальные токи за период деполяризующего скачка потенциала до -15 мВ, регистрируемые от 4 различных клеток при двух концентрациях соединения (соединение из референсного примера RE1).

Данные описаны с помощью единой экспоненциальной кривой (сплошные линии) при использовании метода подбора эмпирической кривой в программе Prism, версия 5 (Graphpad Software Inc).

На фиг. 1б показаны токи hKv3.2, регистрируемые при использовании анализа, описанного в Биологическом примере 1. Показанные данные представляют собой индивидуальные токи за период деполяризующего скачка потенциала до -15 мВ, регистрируемые от 2 различных клеток при двух концентрациях соединения из референсного примера RE3. Данные описаны с помощью единой экспоненциальной кривой (сплошные линии) при использовании метода подбора эмпирической кривой в программе Prism,

версия 5 (Graphpad Software Inc).

Таблица 1

Сводные данные hKv3.2 по анализу времени активации ($T_{\text{ay,акт}}$). Чтобы сделать возможным сравнение между соединениями, выбранная концентрация соединений была такой, которая вызывала сходный ток (примерно 0,3 нА) по окончании импульса напряжения, за исключением носителя, где максимальные токи составляли менее 0,1 нА

Пример	Концентрация (мкМ)	$T_{\text{ay,акт}}$ среднее (мс)	Стандартное отклонение	Число экспериментов
Носитель	-	7,1	1,7	6 (клетки)
RE1	6,25	9,9	2,2	5
RE2	12,5	7,3	1,8	4
Пример 15	0,2	50,1	7,5	5
Пример 16	0,4	19,3	1,0	4
Пример 25	6,25	7,87	3,24	4
RE3	0,2	23,0	6,2	4
RE4	0,8	9,2	2,3	2
RE5	3,1	13,0	2,3	2
RE6	3,1	8,2	2,0	2
RE7	3,1	10,4	2,8	2
RE8	3,1	9,7	1,0	2
Пример 65*	0,8	24,0	3,6	2
Пример 62*	0,4	34,8	4,9	2
Пример 61*	0,8	31,5	4,0	2
Пример 51*	1,6	21,3	0,1	2
Пример 54*	1,6	14,8	1,9	2
Пример 63*	0,4	28,0	0,4	2
Пример 64*	1,6	25,0	2,1	2

* Референсные примеры.

Как можно видеть из табл. 1, в отсутствие соединения и в присутствии носителя $T_{\text{ay,акт}}$ составляло $7,1 \pm 1,7$ мс. Диапазон значений $T_{\text{ay,акт}}$ (7,3-50,1 мс) наблюдали в присутствии тестируемых соединений, когда каждое из них тестировали в концентрации, которая увеличивала Kv3.2 ток до аналогичного уровня (приблизительно 0,3 нА).

Каналы Kv3.1 и Kv3.2 должны активироваться и дезактивироваться очень быстро, чтобы дать возможность нейронам возбуждать потенциалы действия с высокой частотой (Rudy и McBain, 2001, Trends in Neurosciences 24, 517-526). Замедление активации будет, по-видимому, задерживать наступление деполяризации потенциала действия; замедление дезактивации может привести к гиперполяризующим токам, что снижает возбудимость нейрона и задерживает время до того, как нейрон может возбуждать дальнейший потенциал действия. Вместе эти два замедляющих эффекта в отношении активации и дезактивации каналов скорее всего приведут к снижению, а не к содействию способности нейронов возбуждаться при высоких частотах. Таким образом, соединения, которые обладают этим эффектом замедления на каналы Kv3.1 и/или Kv3.2, могут замедлять нейрональное возбуждение. Это замедление нейронального возбуждения соединением по изобретению, в частности соединением из примера 15, которое заметно увеличивает $T_{\text{ay,акт}}$ до $50,1 \pm 7,5$ мс (табл. 1), можно наблюдать на записях, снятых с "быстровозбуждающихся" интернейронов в коре головного мозга крыс, используя электрофизиологические методики, *in vitro*. Как можно видеть на фиг. 2, добавление соединения из примера 15 снижает способность нейронов возбуждаться в ответ на серии деполяризующих импульсов с частотой 300 Гц.

На фиг. 2 показаны регистрационные записи, полученные от идентифицированных "быстровозбуждающихся" интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши. Нейроны приводят в возбуждение при высоких частотах посредством серии импульсов деполяризующего тока высокой частоты при 100, 200 и 300 Гц. Определяют способность нейрона возбуждать потенциал действия на каждый импульс. Вероятность пика, равная 1, по оси Y на графике показывает, что потенциал действия генерируется нейроном на каждый из импульсов деполяризующего тока. В отсутствие лекарственного средства (заштрихованные кружки, n равно 9) нейроны сохраняли вероятность пика, равную 1, вплоть до 300 Гц. Однако, в присутствии соединения из примера 15 (1 мкМ; незаштрихованные кружки, n равно 6) нейроны не были способны поддерживать серии при самой высокой частоте. * p менее 0,05, ANOVA (дисперсионный анализ) для повторных измерений.

Поэтому, хотя все установленные здесь соединения из примеров действуют как положительные модуляторы в анализе рекомбинантных клеток согласно Биологическому примеру 1, те соединения, которые заметно увеличивают значение $T_{\text{ay,акт}}$, например соединение из примера 15, могут уменьшать способность нейронов в нативных тканях возбуждаться при высокой частоте.

В одном аспекте согласно изобретению предложено соединение, потенцирующее каналы Kv3, что связано со средним значением тау, которое не более чем на 2 стандартных отклонения больше, чем среднее значение, полученное в присутствии носителя (0,5% DMSO), для применения в лечении расстройств, при которых полезна положительная модуляция функции каналов Kv3.1 и/или Kv3.2, включая шизофрению, биполярное расстройство, нарушения слуха, расстройства сна, расстройства, связанные с

веществами, и эпилепсию.

В одном аспекте согласно изобретению предложено соединение, потенцирующее каналы Kv3, что связано со средним значением тау, которое более чем на 2 стандартных отклонения больше, чем среднее значение, полученное в присутствии носителя (0,5% DMSO), для применения в лечении расстройств, при которых полезно ингибиование функции каналов Kv3.1 и/или Kv3.2, включая гиперакузино, синдром ломкой X-хромосомы и аутизм.

Доклинические эксперименты.

Все исследования *in vivo* проводили в соответствии с Проектной лицензией, полученной согласно итальянскому законодательству (параграф 7, законодательный акт № 116, 27 января 1992), которая подтверждала Европейскую директиву 86/609/EEC, и в соответствии с политикой компании GlaxoSmithKline по уходу и использованию лабораторных животных и соответствующими нормами практики,

В следующих исследованиях соединение 48 представляет собой соединение из референсного примера RE1.

Биологический пример 2.

Оценка влияния соединений на возбуждение интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши *in vitro*

Животные.

Трансгенных мышей [CB6-Tg (Gad1-EGFP) G42Zjh/J] закупали у Jackson Laboratory (Maine, USA). Эти мыши селективно экспрессировали усиленный зеленый флуоресцентный белок (EGFP) в подклассе корзинчатых интернейронов, экспрессирующем кальций-связывающий белок парвальбумин (Pv). Не сообщается об экспрессии EGFP в других классах интернейронов, позитивных в отношении соматостатина (SOM), холецистокинина (CCK), калретинина (CR) и VIP (вазоактивный интестинальный пептид). Поэтому эти мыши полезны для идентификации Pv-экспрессирующей субпопуляции GABA-ergicических нейронов, которые экспрессируют каналы Kv3.1 и Kv3.2 и способны к возбуждению при высокой частоте.

Приготовление срезов.

Эксперименты проводили на срезах головного мозга толщиной 250 мкм, содержащих соматосенсорную кору. Кратко, головной мозг удаляли у глубоко анестезированных (изофлоран) мышей Gad1-EGFP в возрасте 25-35 дней. Срезы нарезали при использовании микротома DTK 1000 (DSK, Japan) в следующем растворе (в мМ): KCl (2,5), CaCl₂ (0,1), NaH₂PO₄ (1,2), MgCl₂ (5), NaHCO₃ (26), сахароза (189) и глюкоза (10), сохраняя при 2-6°C и насыщенной газовой смесью 95% O₂-5% CO₂. После нарезания срезы оставляли для восстановления физиологических функций в камере регенерации в течение по меньшей мере 1 ч в искусственной цереброспinalной жидкости (ACSF), содержащей (в мМ): NaCl (120), KCl (2,5), CaCl₂ (2), NaH₂PO₄ (2,5), MgCl₂ (1,5), NaHCO₃ (26) и глюкозу (10), при комнатной температуре и насыщенной смесью 95% O₂-5% CO₂.

Регистрация электрофизиологических параметров.

Для регистрации электрофизиологических параметров срез переносили в погружную камеру, установленную на предметном столике прямого микроскопа (Axioskop, Carl Zeiss, Germany) и обливали оксигенированной ACSF. Визуализацию нейронов в срезах проводили с помощью 40× объектива при использовании инфракрасной дифференциальной интерференционной контрастной (IR-DIC) видеомикроскопии (Hamamatsu C5985, Hamamatsu Clty, Japan). Парвальбумин-позитивные интернейроны идентифицировали посредством освещения препарата флюоресцентной лампой с GFP-фильтром и переключения между флуоресценцией и IR-DIC видеомикроскопией. Регистрировали только GFP-позитивные нейроны. Регистрацию параметров всей клетки проводили при использовании пэтч-пипеток из боросиликатного стекла, вытянутых при использовании пуллера для электродов Sutter P-97 и заполненных внутренним раствором, содержащим (в мМ): глюконат K (125), EGTA (этиленгликольтетрауксусную кислоту) (10), HEPES (10), MgCl₂ (1), KCl (10) и Mg-ATP (2); при значении pH, доведенном до 7,3 с помощью KOH. При заполнении этим внутренним раствором пэтч-электроды имели сопротивление на острие 4-7 МОм. Регистрацию параметров проводили при комнатной температуре (20-22°C) при использовании усилителя Multiclamp 700B (Axon Instruments, Foster Clty, CA, USA). Протоколы текущих команд (указанные ниже) и сбор данных осуществляли при использовании программного обеспечения pClamp 10.0 и интерфейса Digidata 1320A (Axon Instruments, Foster Clty, CA, USA). Нейтрализовали изменения емкости, и последовательное сопротивление контролировали постоянно на всем протяжении эксперимента. Если оно изменялось более чем на 20%, клетку отбраковывали. Данные были отфильтрованы при 3 кГц, и пробы отбирали при 10 кГц. Лекарственные средства

Соединения по изобретению растворяли в DMSO (100%), тетраэтиламмоний (TEA) и тетродотоксин (TTX) (оба предоставлены Sigma, Italy) растворяли в дистиллированной воде и хранили при -20°C до использования. Лекарственные средства разбавляли до конечной концентрации в день эксперимента. Самая высокая концентрация используемого DMSO составляла 0,1%. Методика эксперимента

Возбуждающую активность регистрируемых интернейронов оценивали посредством применения продолжительных скачков тока с различной силой тока. Таким образом, после образования гигаомного

контакта (giga-seal), усилитель переключали в режим фиксированного тока, давая возможность нейрону достичь мембранных потенциала покоя. Затем отрицательный ток подавали в клетку для получения потенциала покоя близкого к -80 мВ. Начиная с этого состояния, применяли подачу скачков тока (50 пА приращения, 600 мс), чтобы вызвать потенциалы действия. Этот протокол повторяли по меньшей мере 2 раза для каждой клетки.

Проводили текущую компенсацию ухода моста от состояния равновесия и величину R_m контролировали постоянно на всем протяжении эксперимента.

Введение лекарственных средств.

Срезы инкубировали в камере регенерации в течение по меньшей мере 1 ч в присутствии либо носителя (0,1% DMSO), TEA (0,5 мМ) плюс 0,1% DMSO, либо TEA (0,5 мМ) плюс соединение из референсного примера RE1 (1 или 10 мкМ). После переноса среза в регистрационную камеру, такой же лекарственный режим поддерживали посредством суперфузии соответствующих лекарственных средств в циркулирующую ACSF.

Сбор данных и анализ.

Предварительные данные получали при использовании Clampex 10.0 (Molecular Devices, USA). Данные анализировали при использовании программного обеспечения Clampfit 10.0 (Molecular Devices, USA). Частоту возбуждения потенциала действия (выраженную в Гц) в ответ на подачу скачков тока подсчитывали по числу потенциалов действия, регистрируемых в течение скачка тока 600 мс. Значения полученной частоты для каждого скачка тока в одинаковых условиях эксперимента и в одной и той же клетке усредняли. Поскольку порог возникновения потенциалов действия изменяется от одной клетки к другой, силу скачка тока выражали в пА от порогового значения силы тока, необходимого для возникновения потенциала действия, а не в абсолютных величинах.

Полуширины потенциала действия подсчитывали для каждого потенциала действия при использовании Clampfit. Величины со 2 по 5 или последних десяти потенциалов действия, вызванных скачком ненасыщающего тока (типично 100-150 пА от порогового значения), усредняли для каждого условия эксперимента в каждой анализируемой клетке.

Статистический анализ.

Статистические различия между влиянием обработок на частоту возбуждения оценивали при использовании двухфакторного дисперсионного анализа ANOVA для повторных измерений и, при необходимости, апостериорных плановых сравнений (различия считали значимыми, когда p составляла менее 0,05). Влияние обработки лекарственными средствами на полуширину потенциала действия и на амплитуду первой производной оценивали с использованием ANOVA. Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения Statistica (StatSoft, версия 8). Когда это целесообразно, результаты предоставляли в виде среднего значения \pm SEM (стандартная ошибка среднего).

Критерии включения/исключения данных.

Критерии, используемые для включения или исключения клетки из анализа, основывались на точных условиях фиксации тока и стабильности регистрации параметров на протяжении всего эксперимента. Текущая оценка давала возможность исключить клетку, когда значения R_s и/или R_m изменялись более чем на 20%.

Результаты.

Интернейроны, регистрируемые в срезах, инкубируемых с 0,5 мМ TEA, возбуждались при более низкой максимальной частоте в ответ на скачки тока по сравнению с нейронами, регистрируемыми в контрольных срезах (фиг. 3). Этот эффект был в значительной степени противоположным в срезах, инкубированных с TEA (0,5 мМ) плюс 1 мкМ или 10 мкМ соединения из референсного примера RE1 (однофакторный ANOVA для повторных измерений, * p менее 0,05 относительно одного TEA).

Фиг. 3. Частота потенциалов действия, регистрируемых от парвальбумин-позитивных интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши, вызванных скачками деполяризующего тока (длительность 600 мс и Δ -приращение 50 пА), после по меньшей мере 1 ч либо с носителем (0,1% DMSO; заштрихованные кружки, n равно 6), либо с TEA (0,5 мМ) плюс 0,1% DMSO (незаштрихованные кружки, n равно 7), либо с TEA (0,5 мМ) плюс соединение из референсного примера RE1 (1 мкМ; заштрихованные треугольники, n равно 9), либо с TEA (0,5 мМ) плюс соединение из референсного примера RE1 (10 мкМ; незаштрихованные треугольники, n равно 5). * p менее 0,05; однофакторный ANOVA для повторных измерений.

Кроме того, полуширина потенциала действия значительно увеличивалась в клетках, регистрируемых в срезах, инкубируемых с TEA (0,5 мМ), по сравнению с контрольными срезами (0,1% DMSO) (фиг. 4). В срезах, инкубируемых с TEA (0,5 мМ) плюс 1 мкМ или 10 мкМ соединения из референсного примера RE1, среднее значение полуширины потенциала действия значительно уменьшалось на 24 и 36% соответственно по сравнению со срезами, инкубируемыми только с TEA (0,5 мМ) (ANOVA и критерий Дуннетта, * p менее 0,05, n равно 9; ** p менее 0,01, n равно 5 соответственно).

Фиг. 4. Полуширина вызванных потенциалов действия от парвальбумин-позитивных интернейронов в соматосенсорной коре головного мозга мыши. Перед регистрацией параметров, срезы инкубирова-

ли в течение по меньшей мере 1 ч либо с носителем (контроль; 0,1% DMSO, n равно 6), либо с TEA (0,5 mM) плюс 0,1% DMSO (n равно 7), либо с ТЭА (0,5 mM) плюс соединение из референсного примера RE1 (1 мкМ; n равно 9), либо с TEA (0,5 mM) плюс соединение из референсного примера RE1 (10 мкМ; n равно 5). * p менее 0,05; ** p менее 0,01; *** p менее 0,001, ANOVA с последующим критерием Дуннетта.

Эти результаты показывают способность соединений, которые обладают активностью в анализах из биологического примера 1, модулировать работу быстро возбуждающих интернейронов в головном мозге мыши таким образом, который сопоставим с положительной модуляцией каналов Kv3.1 и/или Kv3.2. Способность усиливать функцию Kv3 каналов в кортикальных отделах головного мозга также указывает на возможность применения этих соединений для лечения ряда расстройств центральной нервной системы, включая шизофрению, биполярное расстройство и эпилепсию.

Биологический пример 3.

Оценка влияния соединений на калиевые токи, регистрируемые от нейронов в медиальном ядре трапециевидного тела у мышей, *in vitro*

Животные.

В этих экспериментах использовали самцов мышей линии CBA/Ca (в возрасте 12-16 дней) (в соответствии с Актом о научных процедурах на животных, Великобритания, 1986). Срезы головного мозга, содержащие медиальное ядро трапециевидного тела (MNTB) готовили, как описано выше (Brew и Forsythe, 2005).

Лекарственные средства.

Химические соединения и реагенты закупали у Sigma (Poole, UK), если не оговорено особо. Соединение из референсного примера RE1 растворяли в DMSO и разбавляли в ASCF до требуемой концентрации.

Регистрация электрофизиологических параметров

Регистрацию параметров от идентифицированных нейронов MNTB проводили, как описано ранее (Brew и Forsythe, 2005). Срезы помещали в суперфузионную камеру на предметном столике инвертированного микроскопа и непрерывно перфузировали насыщенной газовой смесью (95% O₂-5% CO₂) ASCF со скоростью 1 мл·мин⁻¹ при комнатной температуре. Проводили регистрацию параметров целой клетки у визуально идентифицированных нейронов MNTB при использовании усилителя Axopatch 700B (Molecular Devices, Union City, CA, USA). Раствор для пэч-электродов содержал (в mM): глюконат калия (97,5), KCl (32,5), HEPES (40), EGTA (5), MgCl₂ (1), Na₂ фосфокреатин (5), при значении pH, доведенном до 7,2 с помощью KOH. Пипетки имели величины сопротивления 3-5 МОм, и величины последовательного сопротивления составляли 6-10 МОм (компенсированное на 70%, запаздывание 10 мкс). Часто контролировали подводимое сопротивление, и регистрируемый параметр отбрасывали, если возрастания составляли более чем 2 МОм.

После того как конфигурация "целая клетка" была достигнута, клетки выдерживали при -60 мВ перед применением протоколов изменения разности потенциалов, как изложено ниже: в клетках ступенчато изменяли напряжение от потенциала покоя до -90 мВ в течение 700 мс и ступенчато до -40 мВ в течение 25 мс и затем прикладывали импульсы напряжения в пределах разностей потенциалов от -100 до +40 мВ (приращения 10 мВ) в течение 220 мс перед возвратом к потенциальному покоя. После завершения этого протокола добавляли TEA (1 mM) в суперфузионную среду. Через 5 мин проводили вторую серию регистрации при использовании того же протокола изменения разности потенциалов. После этого добавляли в ASCF соединение из референсного примера RE1 (10 мкМ) при постоянном присутствии TEA (1 mM) и еще через 5 мин проводили конечную серию регистрации с этим протоколом изменения разности потенциалов.

Статистический анализ.

Токи, вызываемые скачком напряжения до +40 мВ, сравнивали при различной обработке лекарственными средствами для каждой клетки при использовании непарного t-критерия Стьюдента.

Результаты.

TEA (1 mM) значительно снижал амплитуду выходящих, активируемых высоким напряжением калиевых токов, вызываемых скачками напряжения до +40 мВ (фиг. 5). Этот эффект был обратим при последующем применении соединения из референсного примера RE1 (10 мкМ).

Фиг. 5. Активируемые высоким напряжением калиевые токи, регистрируемые от визуально идентифицированных нейронов MNTB у мыши, *in vitro*. Показанные данные представляют собой среднее значение (+/- s.d. (стандартное отклонение)) амплитуды тока, вызываемого скачками напряжения до +40 мВ в различных условиях применения лекарственных средств: TEA (1 mM), TEA (1 mM) плюс соединение из референсного примера RE1 (10 mM). Статистический анализ проводили при использовании непарного t-критерия Стьюдента.

Эти данные показывают, что соединения, которые обладают активностью в анализах из биологического примера 1, могут модулировать активируемые высоким напряжением калиевые токи (как полагают, опосредованные каналами Kv3.1; Brew и Forsythe, 2005) в нейронах MNTB, участка ствола головного мозга, который обрабатывает слуховую информацию. Этот результат подтверждает возможность применения соединений по изобретению для лечения нарушений слуха.

Биологический пример 4.

Модель судорог под действием электрошока у крыс.

Подготовка эксперимента.

Самцов крыс линии CD (85-130 г) получали от Charles River, Italy. Животных содержали группами со свободным доступом к корму (стандартный корм для грызунов) и воде при 12-часовом цикле свет/темнота (включение света в 6 ч утра). Во всех случаях был предоставлен период по меньшей мере 5 суток между поступлением в исследовательский центр GSK и исследованием.

Протокол эксперимента.

Животным вводили исследуемое соединение в соответствующей дозе, соответствующим путем и в соответствующее время до обработки и возвращали в клетку для содержания. Тестирование проходило в комнате, отдельной от комнаты, используемой для содержания. Тестирование включало определение порога тонических судорог разгибательных мышц задних конечностей при использовании стимулятора Hugo Sachs Electronik, который вырабатывает постоянный ток длительностью 0,3 секунды, частотой 50 Гц, синусоидальной формы, с полной регулировкой от 1 до 300 мА. Стимулы прикладывали через корнеальные электроды (Stean T.O., Atkins A.R., Heidbreder C.A., Quinn L.P., Trail B.K., Upton N. (2005), Br J. Pharmacol. 144(5):628-35). Судорожный порог определяли при использовании метода "вверх и вниз" в модификации Kimball et al. (1957) (Kimball A.W., Burnett WT Jr, Doherty D.G. (1957), Radiat Res. 7(1):1-12). Первое тестируемое животное в каждой группе стимулировали током, который, как можно было предположить, был близок к порогу индуцирования судороги. Если тоническая судорога не индуцировалась, тогда следующее животное в группе получало стимул на 5 мА выше. Если тоническая судорога индуцировалась, тогда следующее животное в группе получало стимул на 5 мА ниже. Это повторяли для всех животных в контрольной (получающей носитель) группе. В случае групп, получавших исследуемое соединение, использовали шаги от 5 до 10 мА. В конце исследования брали образцы крови для анализа концентраций лекарственного средства в этой ячейке (n равно 4/группа).

Лекарственные средства и вещества.

Все дозы высчитывали как основу. Вальпроат натрия суспендировали в 1% (мас./об.) Methocell (эфир метилцеллюлозы) и вводили перорально (р.о.) в дозе 5 мл/кг за 1 ч до исследования. Соединение из референсного примера RE1 растворяли в DMSO и затем суспендировали в 1% (мас./об.) Methocell до конечной концентрации DMSO 5% (об./об.). Соединение из референсного примера RE1 затем вводили р.о. в дозе 5 мл/кг за 2 ч до исследования.

Анализ данных.

Индуцирование судороги измеряли в виде эффекта "все или ничего", подсчитываемого либо как наличие (+), либо как отсутствие (0) для каждого животного. Данные для каждой группы, получавшей соединения, регистрировали в виде количества + и 0 при каждом применяемом уровне тока, и эту информацию затем использовали для подсчета величины CC50 (ток, вызывающий судорожные реакции у 50% животных) плюс стандартная ошибка среднего согласно методу Kimball et al. (1957). Эффекты лекарственных средств подсчитывали в виде % изменения в CC50. Значимые различия между животными, получавшими лекарственные средства, и группами, получавшими соответствующий носитель, оценивали согласно методу Литчфилда и Вилкоксона (1949).

Результаты.

Предварительное введение соединения из референсного примера RE1 сопутствует значительному увеличению судорожного порога в обеих исследуемых дозах: в дозе 30 мг/кг р.о. соединение из референсного примера RE1 вызывало увеличение судорожного порога 91%, тогда как в дозе 60 мг/кг р.о., увеличение судорожного порога составило +218%. Увеличение, вызываемое более высокой дозой соединения из референсного примера RE1, было сходным с увеличением, вызываемым положительным контролем, вальпроатом натрия в дозе 300 мг/кг р.о. (+ 258%).

Концентрации соединения из референсного примера RE1 в крови, измеренные у включенных в анализ животных через 2 ч после введения, составляли 5,3 и 9,1 мкг/мл после доз 30 и 60 мг/кг р.о., соответственно. Эти концентрации эквивалентны свободным концентрациям в крови 1,3 и 2,2 мкМ, соответственно, и, таким образом, находятся в соответствии с концентрациями соединения из референсного примера RE1, которые создают значимое усиление Kv3-опосредованных токов, наблюдавшихся в *in vitro* электрофизиологическом анализе рекомбинантных человеческих каналов Kv3, описанном выше. Выводы

Эти результаты означают, что соединение из референсного примера RE1 обладает противосудорожной эффективностью, и что этот эффект, вероятно, опосредован положительной модуляцией калиевых каналов Kv3. Соответственно, соединения, которые обладают активностью в анализа из биологического примера 1, могут обладать противосудорожной эффективностью.

Биологический пример 5.

Гиперактивность у мышей, индуцированная психостимуляторами.

Подготовка эксперимента.

Самцов мышей линии CD-1 (25-35 г) получали от Charles River, Italy. Животных содержали группами со свободным доступом к корму (стандартный корм для грызунов) и воде при 12-часовом цикле свет/темнота (включение света в 6 ч утра). Во всех случаях был предоставлен период по меньшей мере 5

суток между поступлением в исследовательский центр GSK и исследованием.

Протокол эксперимента.

Животным вводили исследуемое соединение в соответствующей дозе, соответствующим путем и в соответствующее время до обработки и затем возвращали в клетку для содержания. Тестирование проходило в комнате, отделенной от комнаты, используемой для содержания. Мышам перорально (р.о.) вводили исследуемое соединение и помещали по отдельности в бокс из плексигласа Perspex (длина 20,5 см, ширина 20,5 см, высота 34 см), покрытый перфорированной крышкой. Инфракрасные контролирующие сенсоры располагали по периметру вдоль стен (горизонтальные сенсоры). Два дополнительных сенсора располагали на 2,5 см выше уровня пола на противоположных сторонах (вертикальные сенсоры). Собирали данные и анализировали их при помощи системы VersaMax (Accuscan Instruments Inc., Columbus, OH), которая в свою очередь передавала информацию на компьютер. После 30 мин привыкания мышам вводили амфетамин интраперитонеально (i.p.) в дозе 2 мг/кг при 10 мл/кг, и последующую локомоторную активность на площадке для тестирования оценивали в течение дальнейших 60 мин. Локомоторную активность определяли как общее расстояние (см), пройденное каждой мышью на площадке для тестирования в течение периода тестирования 60 мин.

Лекарственные средства и вещества.

Все дозы высчитывали как основу. Клозапин растворяли в дистиллированной воде и вводили в дозе 3 мг/кг интраперитонеально (i.p.) при 10 мл/кг. Соединение из референсного примера RE1 (10, 30 или 60 мг/кг) или носитель (HPMC (гидроксипропилметилцеллюлоза) 0,5% мас./об., Tween 80 (полисорбат 80) 0,1% об./об. в воде) вводили р.о. при 10 мл/кг. И клозапин, и соединение из референсного примера RE1 вводили непосредственно перед помещением животного на площадку для тестирования (за 30 мин до введения амфетамина).

Результаты.

Взятый отдельно амфетамин вызывал большое и значимое увеличение общего пройденного расстояния. Доза 30 мг/кг р.о. соединения из референсного примера RE1 значительно снижала увеличение общего пройденного расстояния, вызванное амфетамином. Более высокая доза 60 мг/кг р.о. соединения из референсного примера RE1 дополнительно снижала увеличение локомоторной активности, вызванное амфетамином, аналогично положительному контролю, клозапину (3 мг/кг i.p.). Данные суммированы в табл. 2.

Таблица 2

Влияние соединения из референсного примера RE1 на индуцированную амфетамином гиперлокомоцию у мыши. Соединение из референсного примера RE1 вводили р.о. за 30 мин до амфетамина (2 мг/кг i.p.).

Клозапин вводили i.p. за 30 мин до амфетамина (2 мг/кг i.p.). Общее расстояние оценивали в течение 60 мин, начиная непосредственно после введения амфетамина. Данные выражали в виде среднего значения \pm SEM. Данные подвергали однофакторному дисперсионному анализу (ANOVA) с последующим критерием Дуннетта (** p менее 0,01 по сравнению с введением только амфетамина)

Вводимые соединения	Общее пройденное расстояние (см)
Носитель	1049 \pm 522**
2,0 мг/кг амфетамина (AMPН)	16304 \pm 3309
2 мг/кг AMPН плюс 10 мг/кг соединения из Референсного примера RE1	15267 \pm 3166
2 мг/кг AMPН плюс 30 мг/кг соединения из Референсного примера RE1	5790 \pm 1436**
2 мг/кг AMPН плюс 60 мг/кг соединения из Референсного примера RE1	1494 \pm 378**
2 мг/кг AMPН плюс 3 мг/кг клозапина	932 \pm 362**

Выводы.

Эти результаты показывают, что соединение из референсного примера RE1 в дозах, аналогичных дозам, при которых демонстрируется противосудорожная эффективность, способно предупреждать гиперактивность, индуцированную психостимулятором амфетамином. Таким образом, соединение из референсного примера RE1 и другие соединения, которые положительно модулируют каналы Kv3.1 и/или Kv3.2, как это можно видеть из анализа, описанного в Биологической примере 1, могут быть полезны в лечении расстройств, связанных с гиперактивностью, таких как биполярная мания или нарушение функций допаминовой системы, такое, которое может встречаться при лекарственной зависимости, синдроме дефицита внимания с гиперактивностью (ADHD) или шизофрении.

Биологический пример 6.

Фармако-электроэнцефалография (Ф-ЭЭГ) обыкновенной игрунки.

Животные и хирургическое вмешательство.

В этом исследовании использовали выведенных в лаборатории самцов (вазектомированных) и самок обыкновенной игрунки (*Callithrix jacchus*) старше 2 лет с массой тела 250-500 г. Животных содержали в клетках парами в виварии при поддержании температуры $25\pm1^{\circ}\text{C}$, влажности 60% и 12-часового цикла свет/темнота (включение света в 6 ч утра, с 30-минутным имитированием рассвета и сумерек). Животные получали стандартную диету и питьевую воду неограниченно. Только одно животное из каждой пары включали в исследование, которое проводили с животным, находящимся в клетке, в которой оно содержалось.

Действие соединений по изобретению оценивали при использовании телеметрической регистрации кортикальной ЭЭГ (ЭКоГ). Многоканальный телеметрический передатчик (DSI модель TL11M2-F40-EET) имплантировали интраперитонеально при использовании стандартных хирургических методов анестезированным игрункам. Отводящие электроды вживляли с помощью зубного цемента в череп непосредственно в контакте с твердой мозговой оболочкой через два высверленных отверстия в лобно-теменной области. После хирургического вмешательства животных помещали парами (один с имплантом, один неоперированный партнер) в клетку для содержания с неограниченным доступом к корму и воде. Животные демонстрировали нормальный поведенческий репертуар сразу же после восстановления после хирургического вмешательства; однако, Ф-ЭЭГ оценивали по меньшей мере 3 недели спустя. Все исследования *in vivo* проводили в соответствии с итальянским законодательством и согласно этическим стандартам компании GlaxoSmithKline.

Методика эксперимента.

Животных помещали в дуплянки в их комнатных вольерах, и записи ЭЭГ регистрировали при использовании программного обеспечения Dataquest ART в течение 5-минутного периода для каждого момента времени и анализировали при использовании программного обеспечения Spike2 (CED, UK). Спектральную мощность в каждом диапазоне частот определяли для каждого периода времени длительностью 2 с в течение периода до введения веществ и усредняли; аналогично спектральную мощность в каждом диапазоне частот определяли для последовательных периодов времени длительностью 2 с каждого 5-минутного периода регистрации после введения носителя или лекарственного средства. Изменение в абсолютной спектральной мощности для каждого различного диапазона частот (дельта, тета, альфа и бета) подсчитывали в автономном (offline) режиме.

Введение лекарственных средств устанавливали согласно полному перекрестному исследованию: все введения были в произвольном порядке распределены между животными, в отдельных сеансах эксперимента, каждое животное получало носитель и каждую дозу лекарственного средства после соответствующего периода вымывания.

Шести животным перорально вводили соединение из референсного примера RE2 в дозах 0,3, 1 и 3 мг/кг (1 мл/кг), и записи ЭЭГ регистрировали на 15, 30, 60, 90, 120 и 180 минутах после введения. Соединение из референсного примера RE2 сусpendировали в 12,5%-ном (мас./об.) водном сульфобутиловом эфире бета-циклогекстрина (Captisol), содержащем 0,1% (мас./об.) Tween 80 и 0,5% (мас./об.) HPMC.

Анализ данных.

Учитывали четыре различных диапазона частот: дельта (1,50-6,00 Гц), тета (6,00-8,00 Гц), альфа (8,00-12,00 Гц) и бета (12,00-30,00 Гц). Значения спектральной мощности в каждом диапазоне в каждый момент времени сначала логарифмически преобразовывали и затем анализировали с помощью модели со смешанными эффектами со временем в качестве фиксированного эффекта, исходным уровнем в качестве ковариантами и животным в качестве случайного параметра. Данные суммировали в виде среднего значения относительных изменений от исходного уровня и стандартной ошибки.

Результаты.

Изменения фармако-ЭЭГ, наблюдаемые в этих исследованиях, показывают, что по сравнению с носителем соединение из референсного примера RE2 в самой высокой дозе (3 мг/кг) вызывало статистически значимое увеличение абсолютной мощности в дельта диапазоне между 30 и 120 мин (р менее 0,05) и статистически значимое увеличение в тета диапазоне мощности в 60 мин (р менее 0,05). В промежуточной дозе (1 мг/кг) соединение из референсного примера RE2 вызывало минимально значимое (р менее 0,10) увеличение абсолютной мощности в дельта диапазоне в 30 мин и сопутствующее значимое уменьшение в бета диапазоне (р менее 0,05). Не наблюдали значимых эффектов в альфа диапазоне при любой дозе соединения из референсного примера RE2.

Эти результаты означают, что соединения, которые обладают активностью в анализа из биологического примера 1, могут модифицировать ЭЭГ находящихся в сознании приматов. Увеличения в дельта диапазоне ЭЭГ активности ранее наблюдали для антипсихотических соединений у людей.

Биологический пример 7.

Циркачный тип экспрессии Kv3.1 и Kv3.2 каналов в супрахиазматическом ядре мыши.

Материалы и методы.

Тридцать взрослых самцов мышей C57BL/6J (возраст: 4-5 недель по прибытии; Charles River FR)

содержали в шести разных клетках (по 5 мышей на клетку) и выдерживали в течение 4 недель в специальной комнате в условиях 12 ч свет-12 ч темнота (включение освещения в 06:00 обозначали как циркадное время [СТ] 6; выключение освещения в 18:00 обозначали как СТ 18). Температуру в комнате поддерживали равной $21 \pm 2^{\circ}\text{C}$; корм и вода были в свободном доступе.

После завершения этого периода мышей умерщвляли посредством сворачивания шеи в различные моменты времени на протяжении 24-часового периода; по 5 мышей в каждую временную точку. Животных переносили из комнаты для содержания в хирургическое помещение и затем немедленно умерщвляли. Во время фазы темноты все эти действия выполняли при тусклом красном освещении.

Мозг извлекали из черепа и немедленно погружали в изопентан, содержащийся приблизительно при -30°C и затем хранили при -70°C до *in situ* гибридизации анализа.

Все мозги разрезали посредством криостата и несколько коронарных срезов толщиной 14 мкм собирали на уровне, на котором присутствует супрахиазматическое ядро, приблизительно между $-0,22$ и $-0,82$ мм от Bregma (Paxinos и Franklin, "Mouse brain in stereotaxic coordinates"). Срезы затем хранили при -80°C до использования. Для каждой временной точки (СТ12, 16, 20, 24, 4 и 8), отбирали по пять мышей и отбирали по два непоследовательных среза для каждой мыши и оставляли сохнуть при комнатной температуре, затем немедленно подвергали процедуре *in situ* гибридизации, как описано в предыдущих экспериментах.

Результаты.

Однофакторный ANOVA не выявил значимого эффекта времени в отношении экспрессии Kv3.1 мРНК в супрахиазматическом ядре мышей (фиг. 6а). Напротив, однофакторный ANOVA показал, что имеет место высоко значимый эффект времени в отношении экспрессии Kv3.2 мРНК в супрахиазматическом ядре мышей (р менее 0,001), со значительным пиком экспрессии в СТ 10, временной точке, соответствующей 2 часам до перехода от световой фазы к темновой фазе, которая является активной фазой мышей (фиг. 6б).

Фиг. 6: (а) экспрессия Kv3.1 мРНК в супрахиазматическом ядре мыши, умерщвленной в различные циркадные моменты времени на протяжении 24-часового цикла свет-темнота. Экспрессия Kv3.1 мРНК выражается в нКи/г в виде среднее \pm S.E.M. от $n = 5$ мышей на временную точку; (б) экспрессия Kv3.2 мРНК в супрахиазматическом ядре. Экспрессия Kv3.2 мРНК выражается как среднее \pm S.E.M. от $n = 5$ мышей на временную точку. *** р менее 0,001: экспрессия Kv3.2 мРНК в СТ 16 значительно отличается от всех других временных точек. * р менее 0,05: экспрессия Kv3.2 мРНК в СТ 20 значительно отличается от экспрессии, измеренной в СТ 24 и 4.

Эти результаты свидетельствуют о том, что экспрессия Kv3.2 канала в супрахиазматическом ядре варьирует на протяжении 24-часового циркадного цикла. Таким образом, учитывая центральную роль супрахиазматического ядра в установках циркадных часов у млекопитающих, Kv3.2 каналы, по-видимому, важны для функционирования этих часов. Соответственно, соединения, которые модулируют Kv3.2 каналы, могут иметь потенциал в лечении расстройств, ассоциированных с дисфункцией циркадного цикла, включая нарушения сна и биполярные расстройства.

Биологический пример 8.

Оценка физиологического сна у крысы.

Методы.

Взрослым самцам CD крыс (C. River, Italy) имплантировали телемерические зонды и содержали их индивидуально в контролируемых условиях (температура $18\text{--}20^{\circ}\text{C}$; относительная влажность 45-50%; 12-часовой цикл свет-темнота, освещение включали в 3 ч после полудня, обозначено как циркадное время (СТ) 0) со свободным доступом к корму и воде.

Соединение из референсного примера RE1 готовили в виде препарата в Tween (0,1% об./об.) и НРМС (0,5% об./об.) и вводили перорально в дозах 10, 30 и 60 мг/кг (об. 2 мл/кг) в СТ18 (за 6 ч перед включением света). Непрерывно снимали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) и электромиограмму (ЭМГ), начиня сразу после введения, используя телеметрический прибор (DSI dataquest® A.K.T. system). Записи ЭЭГ и ЭМГ анализировали для установления типов сна, используя sleepSign® (Kissei Comtec Co.). Статистические анализы (1-факторный Anova с последующим критерием Дуннетта) выполняли, используя программное обеспечение Statistica-8.

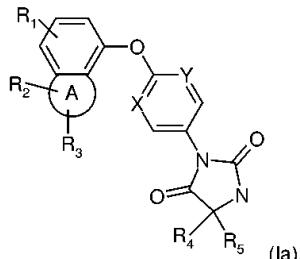
Результаты.

Соединение из референсного примера RE1 в дозе 60 мг/кг значительно увеличивало общее время сна (р менее 0,05, $n=8$) и время, проводимое в не-REM сне (медленный сон) (р менее 0,05, $n=8$) в течение периода времени 5 ч немедленно после введения дозы, но не влияло на время, проводимое в REM сне (быстрое движение глаз).

Эти результаты свидетельствуют о том, что соединения по изобретению могут усиливать физиологический сон у животных, свидетельствуя о том, что они могут быть полезными в лечении расстройств сна у людей.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (Ia)



где R_1 представляет собой H или C_{1-4} алкил, галоген, галоген- C_{1-4} алкил, CN, C_{1-4} алкокси, галоген- C_{1-4} алкокси;

R_2 представляет собой H, C_{1-4} алкил, C_{3-4} спирокарбоцикл, галоген- C_{1-4} алкил или галоген;

R_3 представляет собой H, C_{1-4} алкил, галоген- C_{1-4} алкил, галоген;

А представляет собой 5- или 6-членный насыщенный или ненасыщенный гетероциклический, содержащий один гетероатом кислорода, или два гетероатома кислорода, или один гетероатом кислорода и один гетероатом азота, возможно конденсированный с циклопропильной группой с образованием трицикла при рассмотрении вместе с фенилом;

X представляет собой C или N;

Y представляет собой C или N;

R_4 представляет собой C_{1-4} алкил;

R_5 представляет собой H, дейтерий, C_{1-4} алкил, или

R_4 и R_5 могут быть конденсированы с образованием C_{3-4} спирокарбоцикла;

где R_2 и R_3 могут быть присоединены к одному и тому же или разным кольцевым атомам и

R_2 может быть присоединен к атому конденсированного кольца,

или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, где R_1 представляет собой H или метил.

3. Соединение по п.1 или 2, где R_2 представляет собой H, метил или C_3 спирогруппу.

4. Соединение по любому из пп.1-3, где R_3 представляет собой H или метил.

5. Соединение по любому из пп.1-4, где X представляет собой C и Y представляет собой C.

6. Соединение по любому из пп.1-4, где X представляет собой C и Y представляет собой N.

7. Соединение по любому из пп.1-4, где X представляет собой N и Y представляет собой N.

8. Соединение по любому из пп.1-7, где R_4 представляет собой метил или этил.

9. Соединение по любому из пп.1-8, где R_5 представляет собой H или метил.

10. Соединение по п.1, выбранное из группы, состоящей из

(5R)-3-[4-(1,3-дигидро-2-бензофуран-4-илюксии)фенил]-5-метил-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-метил-3-{4-[3-метил-1,2-бензизоксазол-4-илюксии]фенил}-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-3-{4-[3,6-диметил-1,2-бензизоксазол-4-илюксии]фенил}-5-метил-2,4-имидазолидиниона;

5,5-диметил-3-{4-[3-метил-1,2-бензизоксазол-4-илюксии]фенил}-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-{6-[3-этил-1,2-бензизоксазол-4-илюксии]-3-пиридинил}-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-(6-{3-(1-метилэтапил)-1,2-бензизоксазол-4-илюксии}-3-пиридинил)-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{4-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]фенил}-5-метил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-3-пиридинил}-5-метил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{2-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-5-пиридинил}-5-этил-2,4-

имидазолидиниона;

7-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-3-пиридинил}-5,7-диазаспиро[3.4]октан-6,8-диона;

6-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-3-пиридинил}-4,6-диазаспиро[2.4]гептан-5,7-диона;

3-{6-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-

имидазолидиниона;

(5R)-3-{2-[3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-илюксии]-5-пиридинил}-5-(1,1-

диметилэтапил)-2,4-имидазолидиниона;

(5R)-5-этил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илюксии)-3-пиридинил]-2,4-

имидазолидиниона;

5,5-диметил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илюксии)-3-пиридинил]-2,4-

имидаэолидиндиона;

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-5-этил-3-{6-[(3S/R)-3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил]окси}-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомерной смеси);

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-метил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомеров 1 и 2);

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомерной смеси);

(5R)-5-этил-3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомеров 1 и 2);

5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (рацемической смеси);

5,5-диметил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (энантиомера 1 и энантиомера 2);

5,5-диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексап[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (рацемической смеси);

5,5-диметил-3-{6-[(1а-метил-1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексап[с]хромен-7-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (энантиомера 1 и энантиомера 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона;

3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-3-{2-[(3,3-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-5-пиридинил}-5-(1-метилэтил)-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-3-{6-[(2,2-диметил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5-этил-2,4-имидаэолидиндиона;

5,5-диметил-3-[6-(1Н-спиро[2-бензопиран-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона;

(5R)-3-{2-(2,3-дигидроспиро[хромен-4,1'-циклогексан]-5-илокси)-5-пиридинил}-5-этил-5-метил-2,4-имидаэолидиндиона;

5,5-диметил-3-{6-[(4-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (рацемической смеси, энантиомера 1, энантиомера 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-{6-[(3-метил-3,4-дигидро-2Н-хромен-5-ил)окси]-3-пиридинил}-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомерной смеси, диастереоизомера 1, диастереоизомера 2);

(5R)-5-этил-5-метил-3-[6-(1,1а,2,7b-тетрагидроциклогексап[с]хромен-7-илокси)-3-пиридинил]-2,4-имидаэолидиндиона (диастереоизомерной смеси, диастереоизомера 1, диастереоизомера 2) и

3-{6-[(3-этил-1,3-дигидро-2-бензофуран-4-ил)окси]-3-пиридинил}-5,5-диметил-2,4-имидаэолидиндиона (рацемической смеси, энантиомера 1, энантиомера 2).

11. Применение соединения по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарственного средства для лечения или профилактики заболевания или расстройства, при котором требуется модулятор Kv3.1 или Kv3.2 или Kv3.1 и Kv3.2 каналов.

12. Применение соединения по любому из пп.1-10 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения нарушений слуха, шизофрении, биполярного расстройства или расстройств сна.

13. Применение по п.12 в изготовлении лекарственного средства для профилактики нарушений слуха, шизофрении, биполярного расстройства или расстройств сна.

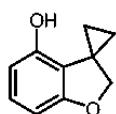
14. Применение по п.12 в изготовлении лекарственного средства для лечения нарушений слуха, шизофрении, биполярного расстройства или расстройств сна.

15. Применение по п.12 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения нарушений слуха.

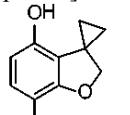
16. Применение по п.15, где нарушение слуха выбрано из группы, состоящей из невропатии слухового нерва, расстройства слуховой обработки информации, потери слуха, которая включает внезапную потерю слуха, вызванную шумом потерю слуха, вызванную приемом веществ потерю слуха, потерю слуха у взрослых старше 60 лет (старческая тугоухость) и шума в ушах.

17. Применение по п.12 в изготовлении лекарственного средства для профилактики или лечения шизофрении.

18. Соединение, выбранное из
спиро[1-бензофуран-3,1'-циклогексан]-4-ола

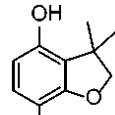


7-метилспиро[2Н-бензофуран-3,1'-циклоопропан]-4-ола



и

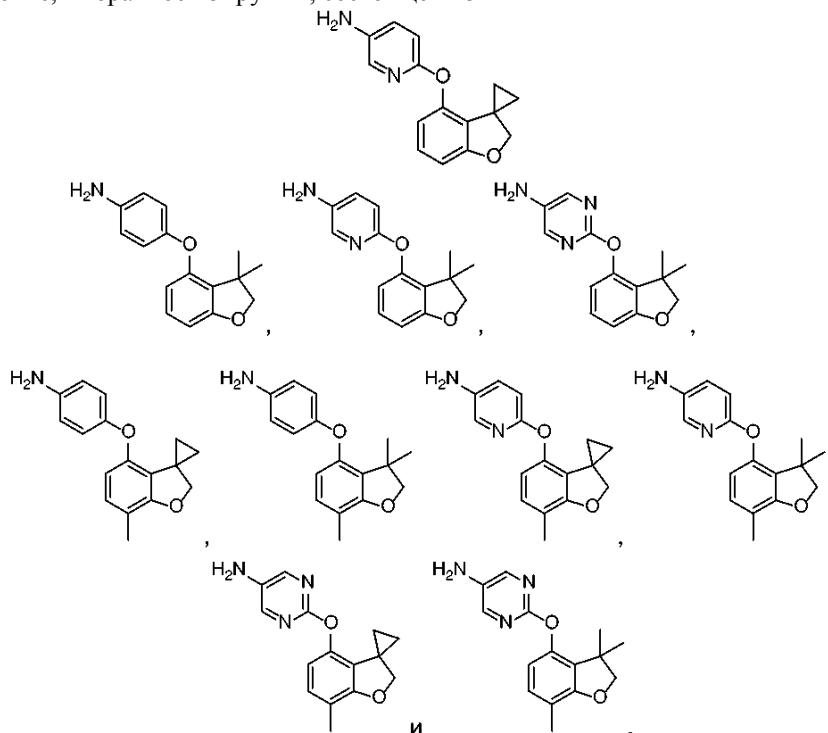
3,3,7- trimетил-2,3-дигидро-1-бензофуран-4-ола



,

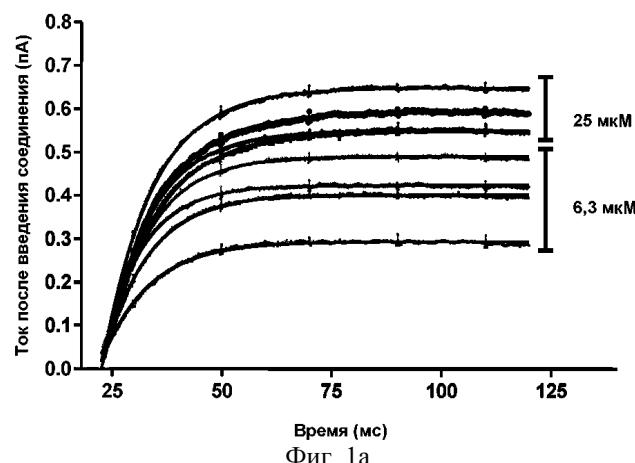
или его соль.

19. Соединение, выбранное из группы, состоящей из



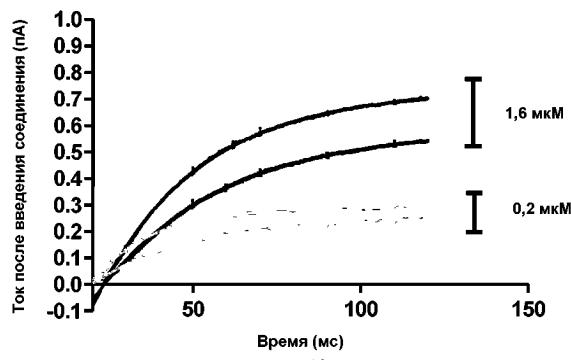
или его соль.

Токи hKv3.2, регистрируемые при использовании анализа, описанного в биологическом примере 1, при двух концентрациях соединения из референсного примера RE1

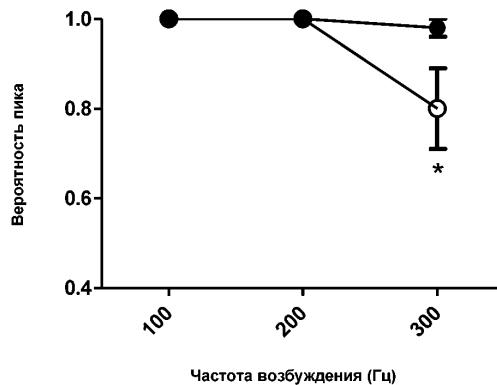


Фиг. 1а

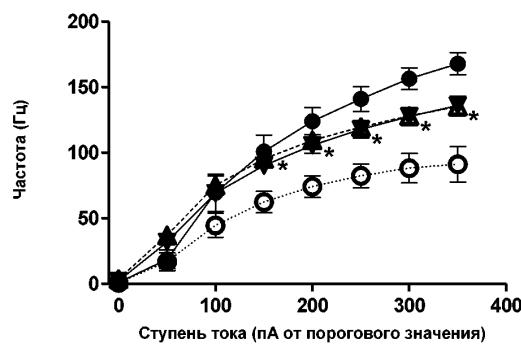
Токи hKv3.2, регистрируемые при использовании анализа, описанного в биологическом примере 1, при двух концентрациях соединения из референсного примера RE3



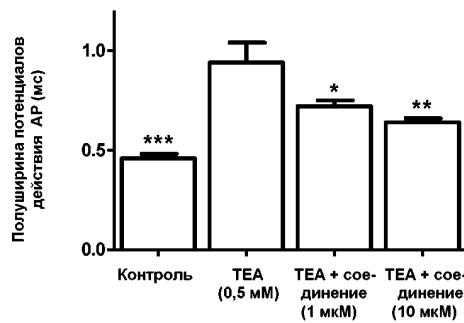
Фиг. 1b



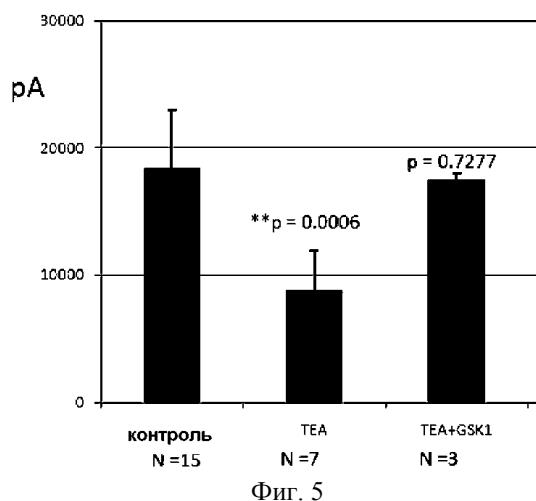
Фиг. 2



Фиг. 3



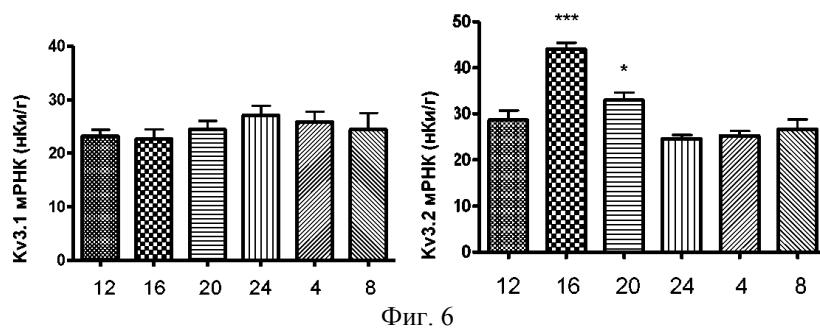
Фиг. 4



Фиг. 5

а

б



Фиг. 6

