



(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2012.02.28

(21) Номер заявки
200801165

(22) Дата подачи заявки
2006.10.26

(51) Int. Cl. C07D 495/04 (2006.01)
A61K 31/522 (2006.01)
A61P 5/00 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)

(54) АНТАГОНИСТЫ НЕОСНОВНОГО РЕЦЕПТОРА-1
МЕЛАНИНКОНЦЕНТРИРУЮЩЕГО ГОРМОНА

(31) 60/730,453; 11/586,255

(32) 2005.10.26; 2006.10.25

(33) US

(43) 2008.10.30

(86) PCT/US2006/041725

(87) WO 2007/050726 2007.05.03

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
БРИСТОЛ-МАЕРС СКВИББ
КОМПАНИ (US)

(72) Изобретатель:
Уошберн Уильям Н., Хернандес
Андрес С., Мэнфреди Марк С., Робл
Джеффри А. (US)

(74) Представитель:
Дементьев В.Н. (RU)

(56) WO-A1-2004/092181
WO-A-03/033476
WO-A-2005/042541
DATABASE WPI Week 200525, Derwent
Publications Ltd., London, GB; AN 2005-242113,
XP002427719 & WO 2005/023782 A1 (SANKYO

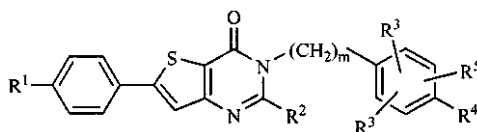
CO LTD), 17 March 2005 (2005-03-17), page 95;
compounds 9-138, abstract

CARPENTER ET AL.: "Novel benzimidazole-
based MCH R1 antagonists", BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD,
GB, vol. 16, no. 19, 1 October 2006 (2006-10-01),
pages 4994-5000, XP005611681, ISSN: 0960-894X,
page 4997; table 1; compounds 24-29, page 4998; table
2; compounds 26-35, page 4998; table 3; compounds
36-47, page 4999; table 4

WARSHAKOON ET AL.: "Design and
synthesis of substituted quinolines as novel
and selective melanin concentrating hormone
antagonists as anti-obesity agents", BIOORGANIC &
MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, OXFORD,
GB, vol. 16, no. 19, 1 October 2006 (2006-10-01),
pages 5207-5211, XP005611723, ISSN: 0960-894X,
page 5210; table 2; compounds 18A-18G

HERTZOG ET AL.: "The discovery and
optimization of pyrimidinone-containing MCH
R1 antagonists", BIOORGANIC & MEDICINAL
CHEMISTRY LETTERS, OXFORD, GB, vol. 16,
no. 18, 15 September 2006 (2006-09-15), pages
4723-4727, XP005594946, ISSN: 0960-894X, page
4724; table 1; compounds 7A-7S

(57) Настоящее изобретение обеспечивает соединения, включая все стереоизомеры, сольваты, пролекарства и их фармацевтически приемлемые формы в соответствии с формулой I. Кроме того, настоящее изобретение обеспечивает фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение в соответствии с формулой I и необязательно по крайней мере один дополнительный терапевтический агент. Наконец, настоящее изобретение обеспечивает способы лечения пациента, страдающего от MCHR-I модулированного заболевания или расстройства, такого как, например, ожирение, диабеты, депрессия или аннексия, путем введения терапевтически эффективной дозы соединения в соответствии с формулой I



I

Уровень техники

Некоторые цепочки фармакологических и генетических доказательств указывают на роль рецептора меланинконцентрирующего гормона 1 типа (далее "MCHR1") в качестве модулятора потребления пищи и массы тела. Центральное введение MCH увеличивает потребление пищи и массу тела у крыс и у мышей. Длительная ICV инфузия MCH вызывает повышенное потребление пищи и исключительное ожирение у мышей, тогда как инфузия пептидного антагониста MCH блокирует вызванное MCH потребление пищи и приводит к потере веса и пониженному питанию у мышей с ожирением, вызванным диетой.

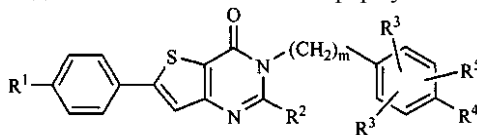
Экспрессия и MCH пептида и рецептора модулируется состоянием питания. MCH мРНК является нерегулируемой и у чрезмерно питающихся мышей с ожирением (ob/ob) и у голодающих животных. Направленное разрушение гена, отвечающего за MCH пептид, приводит к гипофагии и истощению. Разрушение гена MCHR1 вызывает истощение, нарушенный метаболизм и повышенную двигательную активность в сочетании с умеренной гиперфагией. Наоборот, сверхэкспрессия MCH пептида приводит к гиперфагии, ожирению и диабету. Низкомолекулярные антагонисты MCHR1, как было продемонстрировано, вызывают потерю веса и образа питания у грызунов как после перорального, так и после интраперитонеального введения; Eur. J. Pharmacol., 438,129-135, 2002, Nat. Med., 8, 825-830, 2002, Eur. J. Pharmacol., 497, 41-47, 2004.

Раскрыто множество непептидных антагонистов MCHR1. Рамки рода для каждого отражают общее понимание в отношении критериев, необходимых для распознавания лиганда, как MCHR1 агонистов. Недавний патентный обзор MCHR1 раскрывает подчеркнутую общность этих структур следующим описанием: "вездесущими в патентной литературе, посвященной MCH, являются молекулы, состоящие из центрального скелета, к которому прикрепляются связующие агенты с арильной или гетероарильной группой и основная аминная функциональная группа" (T.J. Kowalski and M.D. MacBriar, Expert Opin. Invest. Drugs 13, 1113-1122, 2004). Модели фармакофоров этих семейств соответственно предусматривают предполагаемое необходимое электростатическое взаимодействие между основным аминным центром лиганда антагониста и аспарагиновой кислотой 123 рецептора, который, по-видимому, предназначен имитировать вынужденное взаимодействие между аргинином 14 агонистов MCH пептида и аспарагиновой кислотой 123 MCHR1 рецептора (T. Ulven, J. Med. Chem. 2005, 48, 5684-5697). Тем не менее, введение этой основной аминной группы в структуру антагониста MCHR1 существенно повышает вероятность связывания нецелевых ионных каналов и рецепторов биогенных аминов.

Предлагается ряд новых высокоаффинных селективных MCHR1 антагонистов, которые были получены путем замены основной аминной функциональной группы, описанной в WO 03/033476 на неосновные полярные функциональные группы. Более того, эта структурная модификация приводит к неожиданному прекращению связывания с другими рецепторами биогенных аминов, также как и связывания с рецептором HERG в сердце. Уменьшение/ликвидация сродства к рецептору HERG особенно важно, поскольку занятость лиганда связана с инициацией фатальных аритмий.

Подробное описание изобретения

Изобретение раскрывает соединения, включая все стереоизомеры, сольваты, пролекарства и их фармацевтически приемлемые формы в соответствии с формулой I. Кроме того, оно охватывает фармацевтические композиции, содержащие по крайней мере одно соединение в соответствии с формулой I и необязательно по крайней мере один дополнительный терапевтический агент. Наконец, изобретение включает в себя способы лечения пациента, страдающего от MCHR-I модулированного заболевания или расстройства, такого как, например, ожирение, диабеты, депрессия или аннексия, путем введения терапевтически эффективной дозы соединения в соответствии с формулой I



I

где R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₈алкила, C₃₋₁₀циклоалкила, фенила, нафтила, CF₃, CN, NR⁷R⁷, OR⁶ и SR⁶;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и C₁₋₈алкила;

R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₈алкила;

R⁴ представляет собой G-D²-Z_n;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁₋₈алкила CF₃, SR⁶, C₁₋₈алкокси, CN, SOR⁶, SO₂R⁶, CO₂R⁶ и COR⁶;

m представляет собой целое число от 0 до 1;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

G выбран из группы, состоящей из O и S;

D² выбран из группы, состоящей из прямой связи, C₁₋₈алкила и C₃₋₁₀циклоалкила;

Z выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_{3-10} циклоалкила, C_{3-10} циклоалкокси, $OCOR^6$, CN , OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , CO_2R^7 , $OPO(OR^6)_2$ и COR^6 ;

R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-8} алкила и C_{3-10} циклоалкила; причем пролекарства представляют собой ацетаты, пивалаты, метилкарбонаты, бензоаты, образованные аминокислотами сложные эфиры, фосфаты, фосфоацетали или О-гликозиды, образованные по гидроксильной связи одной или более гидроксильных групп соединения формулы I.

Определения

Если иное не указано, термин "низший алкил", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, включает, обе, прямую и разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 8 атомов углерода, и термины "алкил" и "алк", как используют в настоящем описании сами по себе или как часть другой группы, включают обе прямую и разветвленную углеводородную цепь, содержащую от 1 до 20 атомов углерода, предпочтительно от 1 до 10 атомов углерода, более предпочтительно от 1 до 8 атомов углерода в нормальной цепи, такой как метил, этил, пропил, изопропил, бутил, трет-бутил, изобутил, пентил, гексил, изогексил, гептил, 4,4-диметилпентил, октил, 2,2,4-триметилпентил, нонил, децил, ундецил, додецил, различные их изомеры с разветвленной цепью и им подобные, так же как такие группы, включая от 1 до 4 заместителей, таких как галоген, например F, Br, Cl или I или CF_3 , алкил, алкокси, арил, арилокси, арил(арил) или диарил, арилалкил, арилалкилокси, алкенил, алкинил, циклоалкил, циклоалкенил, циклоалкилалкил, циклоалкилалкилокси, гидрокси, гидроксилалкил, ацил, алканоил, гетероарил, гетероарилокси, циклогетероалкил, арилгетероарил, арилалкоксикарбонил, гетероарилалкил, гетероарилалкокси, арилоксиалкил, арилоксиарил, алкиламида, алканоиламино, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол, галогеналкил, тригалогеналкил и/или алкилтио.

Если иное не указано, термин "циклоалкил", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, включает насыщенные или частично ненасыщенные (содержащие 1 или 2 двойных связей) циклические углеводородные группы, содержащие от 1 до 3 колец, любое одно из которых может необязательно быть спирозамещенным циклоалкилом, включая моноциклический алкил, бициклический алкил и трициклический алкил, содержащий общее число атомов углерода от 3 до 20, образующих кольцо, предпочтительно от 3 до 10 атомов углерода, образующих кольцо и которые могут быть конденсированы с 1 или 2 ароматическими кольцами, как описано для арила, которые включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил, циклооктил, циклодецил и циклододецил, циклогексенил,



любая из указанных групп может быть необязательно замещена от 1 до 4 заместителями, такими как галоген, алкил, алкокси, гидрокси, арил, арилокси, арилалкил, циклоалкил, алкиламида, алканоиламино, оксо, ацил, арилкарбониламино, нитро, циано, тиол и/или алкилтио и/или любым из алкильных заместителей.

Термин "гетероцикло", "гетероцикл", "гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо", как используют в настоящем описании, представляет собой незамещенную или замещенную стабильную от 4- до 7-членную моноциклическую кольцевую систему, которая может быть насыщенной или ненасыщенной и которая состоит из атомов углерода, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода или серы, и где гетероатомы азота и серы могут необязательно быть окислены и гетероатом азота может необязательно быть кватернизован. Гетероциклическое кольцо может быть присоединено по любому гетероатому или атому углерода, что приводит к созданию стабильной структуры. Примеры таких гетероциклических групп включают, но без ограничения, пиперидинил, пиперазинил, оксопиперазинил, оксопиперидинил, оксопирролидинил, оксазепинил, азебинил, пирролил, пирролидинил, фуранил, тиенил, пиразолил, пиразолидинил, имидазолил, имидазолинил, имидазолидинил, пиридил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, оксазолил, оксазолидинил, изооксазолил, изоксазолидинил, морфолинил, тиазолил, тиазолидинил, изотазолил, тиадиазолил, тетрагидропиранил, тиаморфолинил, тиаморфолинил сульфоксид, тиаморфолинил сульфон, оксадиазолил и другие гетероциклы, описанные у Katritzky, A.R. and Rees, C.W., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds* 1984, Pergamon Press, New York, NY; and Katritzky, A.R., Rees, C.W., Scriven, E.F., eds. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature 1982-1995* 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; и являющимися ссылками.

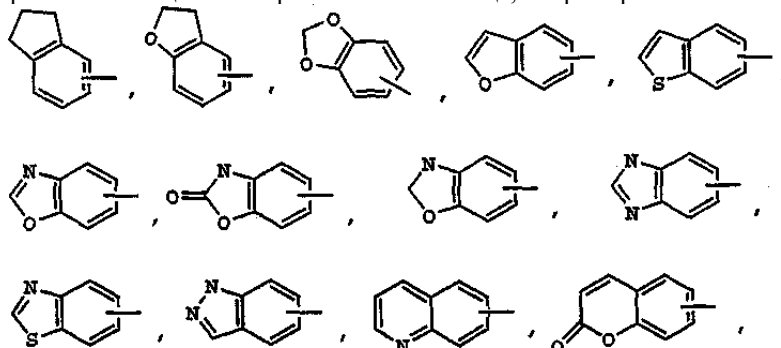
Термин "алканоил", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к алкилу, связанному с карбонильной группой.

Термин "галоген" или "гало", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к хлору, бром, фтору и йоду, с хлором или фтором, которые являются предпочтительными.

Термин "ион металла" относится к ионам щелочных металлов, таких как натрий, калий или литий и

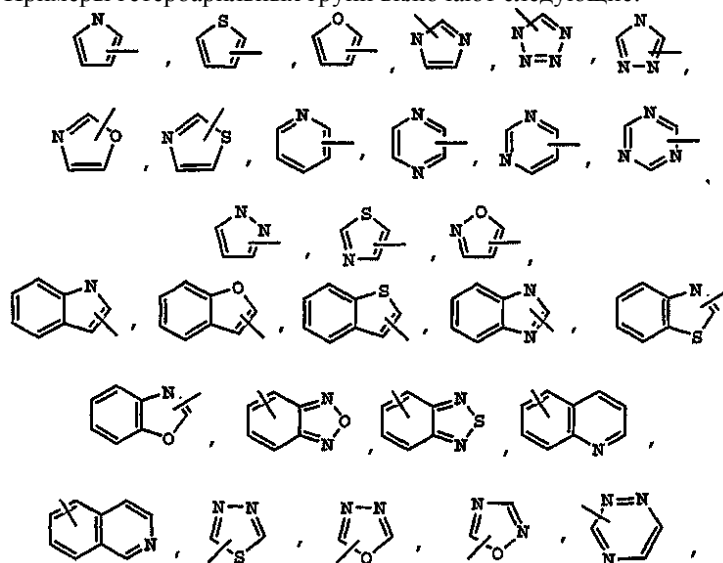
ионам щелочно-земельных металлов, таких как магний и кальций, так же как цинк и алюминий.

Если иное не указано, термин "арил" или "Арил", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к моноциклическим и бициклическим ароматическим группам, содержащим от 6 до 10 атомов углерода в части кольца (такого как фенил или нафтил, включая 1-нафтил и 2-нафтил) и могут необязательно включать от одного до трех дополнительных колец, конденсированных с карбоциклическим кольцом или гетероциклическим кольцом, таким как арильные, цикло-алкильные, гетероарильные или циклогетероалкильные кольца, например



и могут быть необязательно замещены по доступным атомам углерода с помощью 1, 2 или 3 групп, выбранных из водорода, галогена, галогеналкила, алкила, галогеналкила, алкокси, галогеналкокси, алкенила, трифторметила, трифторметокси, алкинила, циклоалкилалкила, циклогетероалкила, циклогетероалкилалкила, арила, гетероарила, арилалкила, арилокси, арилоксиалкила, арилалкокси, алкоксикарбонила, арилкарбонила, арилалкенила, аминокарбониларила, арилтио, арилсульфинила, арилазо, гетероарилалкила, гетероарилалкенила, гетероарилгетероарила, гетероарилокси, гидроксид, нитро, циано, тиола, алкилтио, арилтио, гетероарилтио, арилтиоалкила, алкоксиарилтио, алкилкарбонила, арилкарбонила, алкиламинокарбонила, ариламинокарбонила, алкоксикарбонила, аминокарбонила, алкилкарбонилокси, арилкарбонилокси, алкилкарбониламино, арилкарбониламино, арилсульфинила, арилсульфинилалкила, арилсульфониламино и арилсульфонаминокарбонила и/или любым из алкильных заместителей, представленных в настоящем описании.

Если иное не указано, термин "гетероарил", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, относится к 5- или 6-членному ароматическому кольцу, которое включает 1, 2, 3 или 4 гетероатома, таких как азот, кислород или сера. Такие кольца могут быть конденсированы с арилом, циклоалкилом, гетероарилом или гетероциклилом и включают возможные N-оксиды, как описано у Klatritzky, A.R. and Rees, C.W., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds, 1984, Pergamon Press, New York, NY; and Katritzky, A.R., Rees, C.W., Scriven, E.F., eds. Comprehensive Heterocyclic Chemistry II: A Review of the Literature, 1982-1995, 1996, Elsevier Science, Inc., Tarrytown, NY; и являющимися ссылками. Кроме того, "гетероарил", как определено в настоящем описании, могут необязательно быть замещен одним или большим количеством заместителей, таких как заместители, охваченные выше в определении терминов "замещенный алкил" и "замещенный арил". Примеры гетероарильных групп включают следующие:



и им подобные.

Если иное не указано, термин "низший алкокси", "алкокси", "арилокси" или "аралкокси", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, включает любую из указан-

ных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом кислорода.

Если иное не указано, термин "низший алкилтио", алкилтио", "арилтио" или "аралкилтио", как используют в настоящем описании сам по себе или как часть другой группы, включает любую из указанных выше алкильных, аралкильных или арильных групп, связанных с атомом серы.

Термин "полигалогеналкил", как используют в настоящем описании, относится к "алкильной" группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как CF_3CH_2 , CF_3 или $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2$.

Термин "полигалогеналкилокси", как используют в настоящем описании, относится к "алкокси" или "алкилокси" группе, как определено выше, которая включает от 2 до 9, предпочтительно от 2 до 5, галогеновых заместителей, таких как F или Cl, предпочтительно F, таких как $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{O}$, CF_3O или $\text{CF}_3\text{CF}_2\text{CH}_2\text{O}$.

Соединения формулы I по настоящему изобретению могут быть получены, как показано на следующих реакционных схемах и в их описании, так же как согласно релевантным процессам из уровня техники, которые могут быть использованы средним специалистом. Типичные реагенты и методики для указанных реакций представлены в дальнейшем и в рабочих примерах.

Сокращения.

Следующие сокращения применены в настоящем описании:

Ph - фенил;

Bn - бензил;

t-Bu - третичный бутил;

Me - метил;

Et - этил;

TMS - триметилсилил;

TBS - трет-бутилдиметилсилил;

THF - тетрагидрофуран;

Et_2O - диэтиловый эфир;

EtOAc - этилацетат;

ДМФА - диметилформамид;

MeOH - метанол;

EtOH - этанол;

i-PrOH - изопропанол;

HOAc или AcOH - уксусная кислота;

TFA - трифторуксусная кислота;

i-Pr₂NEt - диизопропилэтиламин;

Et_3N - триэтиламин;

DMAp - 4-диметиламинопиридин;

NaBH_4 - боргидрид натрия;

n-BuLi - н-бутиллития;

Pd/C - палладий на угле;

KOH - гидроксид калия;

NaOH - гидроксид натрия;

LiOH - гидроксид лития;

K_2CO_3 - карбонат калия;

NaHCO_3 - бикарбонат натрия;

Ar - аргон;

N_2 - азот;

мин - минута(ы);

ч - час(ы);

л - литр;

мл - миллилитр;

мкл - микролитр;

г - грамм(ы);

мг - миллиграмм(ы);

ммоль - миллимоль(и);

RT - комнатная температура;

sat или sat'd - насыщенный;

aq. - водный раствор;

TLC - тонкослойная хроматография;

HPLC - высокоэффективная жидкостная хроматография;

LC/MS - высокоэффективная жидкостная хроматография/масс-спектрометрия;

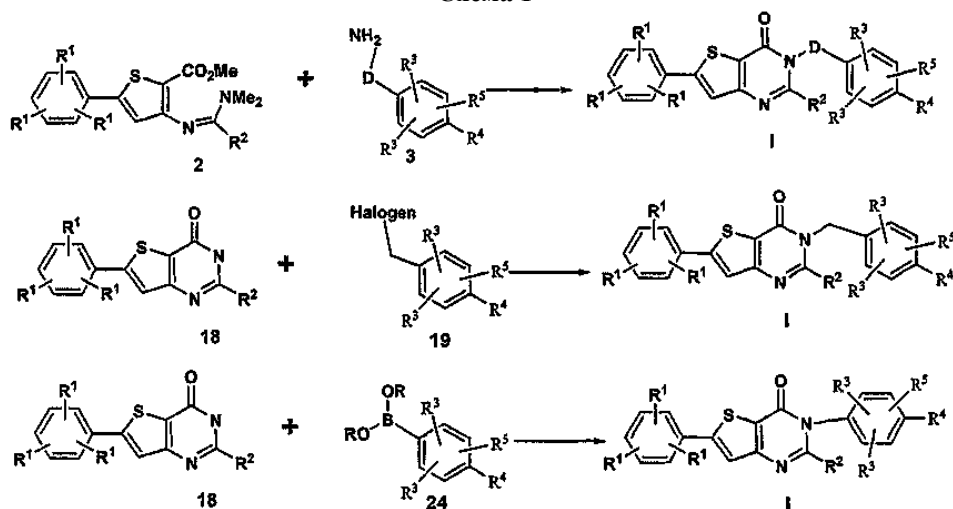
MS - масс-спектрометрия;

¹H ЯМР - ядерный магнитный резонанс.

Способы получения соединений

Как суммировано на схеме 1, соединения формулы I могут быть получены или путем конденсирования соединений формулы 2 с соединениями формулы 3, чтобы получить тиофенопиримидоновый центральный бициклический остаток *in situ*, или через алкилирование/арилирование соединений формулы 18 агентами алкилирования формулы 19 или агентами арилирования, таким как бораты формулы 24. В зависимости от полученной конкретной молекулы формулы I R⁴ может или быть полностью сформирован, или преобразован после формирования ядра структуры формулы I.

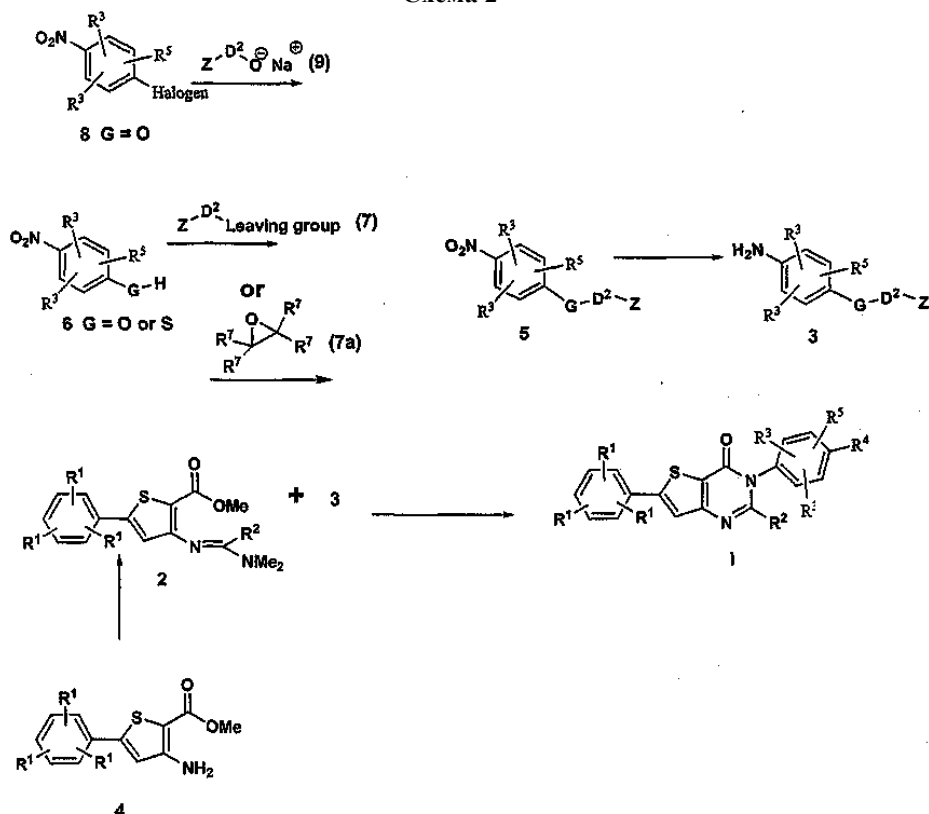
Схема 1



halogen = галоген

В частности, соединения формулы I могут быть получены путем конденсирования соединений формулы 2 с соединениями формулы 3 в растворителе, таком как горячий EtOH (схема 2). Соединения формулы 2 могут быть получены, как описано в WO 2003/033476, путем нагревания соединения формулы 4 с диметилформамид диметилацеталем. Получение соединения формулы 4 описано в WO 1998/49899. Амины формулы 3, для которых D представляет собой связь, могут быть получены путем восстановления нитроароматиков формулы 5 или путем каталитического гидрирования, используя катализатор, такой как Pd/C в растворителе, таком как EtOH или путем восстановления с помощью SnCl₂ в растворителе, таком как EtOAc. Соединения формулы 5, где G=O или S и D представляет собой связь, могут быть получены путем алкилирования соответствующего фенола или тиофенола формулы 6 с подходящим агентом алкилирования формулы 7 в присутствии основания, такого как Cs₂CO₃ или K₂CO₃ в растворителе, таком как ДМФА, используя методики, хорошо известные среднему специалисту. Альтернативно, соединения формулы 5 могут быть получены путем нагревания соли щелочного металла соединений формулы 6 с эпоксидами формулы 7a термически или предпочтительно в микроволновой печи в растворителе, таком как 15% H₂O/MeCN, содержащим NaH₂PO₄. Соединения формулы 5 могут быть также получены путем нагревания соединений формулы 8 с предварительно полученными натриевыми солями соединений формулы 9 в растворителе, таком как ДМФА. Соединения формулы 6 и 8 являются или коммерчески доступными, или могут быть легко получены в случае соединения формулы 6 из соответствующего ненитрованного фенола путем последовательного ацилирования, нитрирования или сульфонилирования, используя способы, известные средним специалистам.

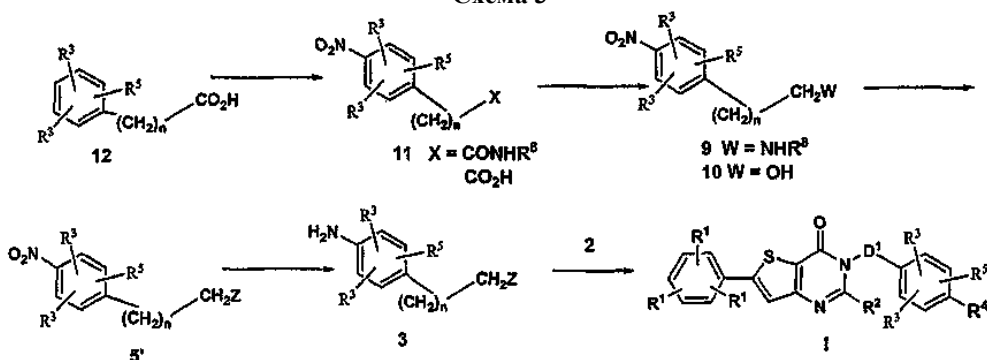
Схема 2



Leaving group = уходящая группа

Соединения формулы I, где G=алкилен и D представляет собой связь (схема 3), могут быть получены путем конденсирования соединений формулы 2 с соединениями формулы 3, которые получают, как ранее описано путем восстановления соединений формулы 5'. Соединения формулы 5' могут быть получены путем модифицирования аминов формулы 9 или спиртов формулы 10, применяя методики, хорошо известные среднему специалисту. Амины формулы 9 и спирты формулы 10 могут быть получены путем восстановления в присутствии BH_3 амидов и кислот соответственно формулы 11 в растворителе, таком как ТГФ. Соединения формулы 11 могут быть получены путем нитрования коммерчески доступных арилуксусной и гидрокориичной кислот формулы 12 с последующим превращением в соответствующий амид, если подходит.

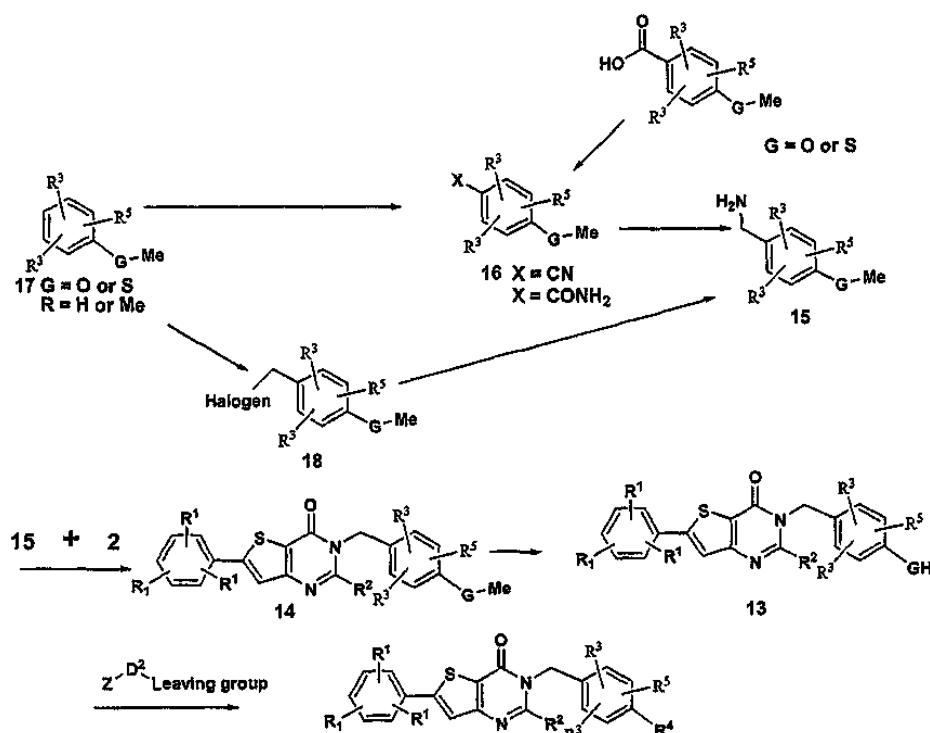
Схема 3



Соединения формулы I, для которых D¹ представляет собой метилен и G представляет собой O или S (схема 4), могут быть получены путем алкилирования соединений формулы 13 в растворителе, таком как ДМФА в присутствии основания, такого как NaH или Cs_2CO_3 с агентом, который будет вводить фрагмент Z-D², требуемый, чтобы преобразовать заместитель GH соединений формулы 13 в R⁴. Соединения формулы 13 могут быть получены путем деметилирования соединений формулы 14 с реагентом, таким как BBr_3 в растворителе, таком как CH_2Cl_2 . Соединения формулы 14 могут быть получены путем конденсирования соединений формулы 15 с соединениями формулы 2. Соединения формулы 15, которые не являются коммерчески доступными, могут быть получены путем восстановления арилнитрилов или первичных карбоксамидов формулы 16 с помощью агента восстановления, такого как LiAlH_4 или BH_3 в растворителе, таком как ТГФ. Соединения формулы 16 могут быть получены из коммерчески доступных бензойных кислот с помощью методик, известных средним специалистам. Соединения формулы 15 мо-

гут также быть получены путем хлорметилирования соединений формулы 17 ($R=H$) или бромированием соединений формулы 17 ($R=Me$) с последующей последовательной обработкой полученного бензильного галоида 18 NaN_3 в растворителе, таком как ДМФА с последующим восстановлением с помощью или Ph_3P в растворителе, таком как EtOH или с помощью каталитического гидрирования над Pd в EtOH.

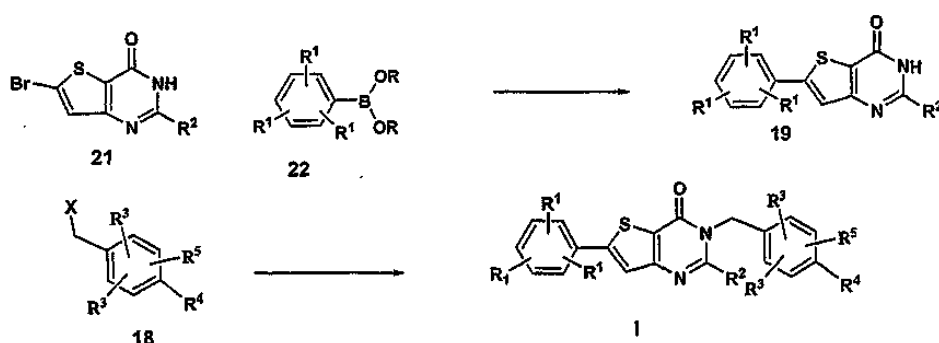
Схема 4



I R⁴, где G = O или S

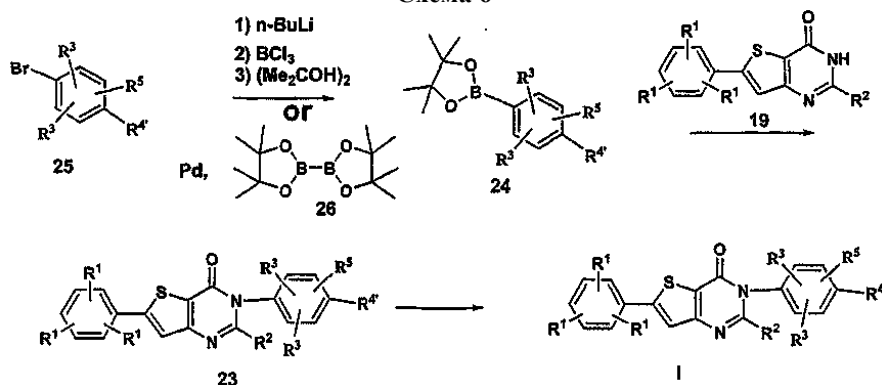
Альтернативным направлением (схема 5) получения соединений формулы I, где D представляет собой метилен, является алкилирование соединений формулы 19 в растворителе, таком как ДМФА, содержащим основание, такое как Cs_2CO_3 с помощью бензилгалоида формулы 20, несущим полностью скомпанованный заместитель R^4 , описанный формулой $G-D^2-Z$ или с помощью бензилгалоидов формулы 18. Превращение алкилированного продукта с помощью соединения 18 в соединения формулы I может быть проведено, используя методики, описанные на схеме для превращения соединений формулы 14 в соединения формулы I. Соединения формулы 19 могут быть получены, как описано в WO 03/033476, или путем связывания соединений формулы 21 с коммерческими арилборатами формулы 22 в присутствии катализатора, такого как $(Ph_3P)_4Pd$ в растворителе, таком как диоксан/водный раствор Na_2CO_3 . Соединения формулы 21 могут быть получены, как описано в WO 98/49899.

Схема 5



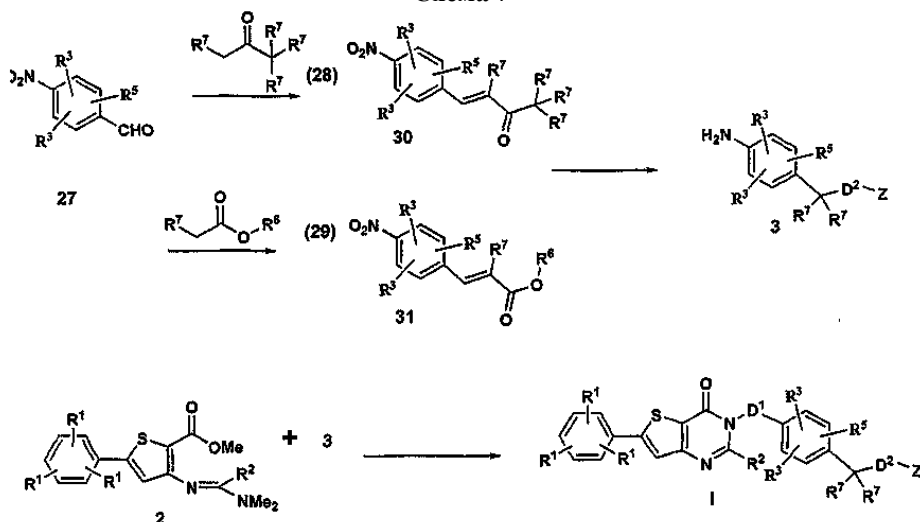
На схеме 6 соединения формулы I, где D представляет собой связь, могут быть получены путем преобразования, если необходимо, заместителя R^4 соединения формулы 23 в R^4 путем последовательного снятия защиты, алкилирования и/или ацилирования, используя методики, хорошо знакомые средним специалистам. Соединения формулы 23 могут быть получены путем арилирования соединений формулы 19 с помощью арилбората формулы 22 в присутствии $Cu(OAc)_2$ в растворителе, таком как CH_2Cl_2 , содержащим молекулярные сита. Арилбораты формулы 24 являются коммерчески доступными или могут быть образованы путем обработки коммерческих соединений формулы 25 или $n-BuLi$ в растворителе, таком как ТГФ, с последующим последовательным добавлением BCl_3 , а затем MeOH или альтернативно, перемешиванием соединения формулы 25 с боратом 26 в присутствии Pd катализатора.

Схема 6



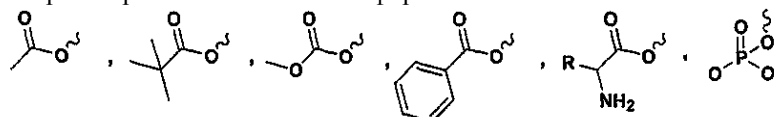
На схеме 7 соединения формулы I, где $G=CH_2$ и D представляет собой связь, могут быть получены путем конденсации соответствующего бензальдегида формулы 27 с подходящим кетоном формулы 28 или сложным эфиром формулы 29 в присутствии основания, такого как NaOH или $NaOR^6$ в растворителе, таком как ДМФА или EtOH, с помощью методики, хорошо известные среднему специалисту. Получение соединения формулы 3, где $G=CH_2$ и D представляет собой связь, может быть завершено путем восстановления кетонкарбонильных соединений формулы 30 агентом восстановления, таким как $NaBH_4$ в растворителе, таком как EtOH с последующим каталитическим гидрированием, используя H_2 и Pd/C в EtOH или смесь EtOH/EtOAc. Альтернативно, соединения формулы 31 могут быть преобразованы в соединения формулы 3 путем каталитического гидрирования, используя H_2 и Pd/C в EtOH или смеси EtOH/EtOAc.

Схема 7

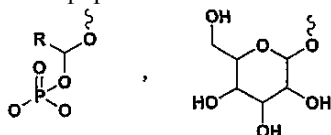


Термин "пролекарство" включает оба термина "пролекарственные сложные эфиры" и термин "пролекарственные простые эфиры". Термин "пролекарственные сложные эфиры", как используют в настоящем описании, включает сложные эфиры и карбонаты, образованные путем взаимодействия одного или большего количества гидроксильных соединений формулы I с или алкил, алкокси, или арилзамещенными агентами ацилирования, или агентом фосфорилирования, применяя методики, известные среднему специалисту, чтобы получить ацетаты, пивалаты, метилкарбонаты, бензоаты, сложные эфиры аминокислот, фосфаты и им подобные.

Примеры таких пролекарственных сложных эфиров включают



Термин "пролекарственные простые эфиры" включает оба фосфатацетали и O-гликозиды. Характерные примеры таких пролекарственных эфиров включают



Соединения формулы I могут присутствовать в виде солей, которые также находятся в границах на-

стоящего изобретения. Фармацевтически приемлемые (т.е. нетоксичные, физиологически приемлемые) соли являются предпочтительными. Если соединения формулы I имеют, например, по крайней мере один основной центр, они могут образовывать кислотно-аддитивные соли. Они образуются, например, с сильными неорганическими кислотами, такими как неорганические кислоты, например серная кислота, фосфорная кислота или галогидводородная кислота, с органическими карбоновыми кислотами, такими как алканкарбоновые кислоты, содержащими от 1 до 4 атомов углерода, например уксусная кислота, которая является незамещенной или замещенной, например, с помощью галогена, как хлоруксусная кислота, такая как насыщенные или ненасыщенные дикарбоновые кислоты, например щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, фталевая или терефталевая кислота, такие как гидроксикарбоновые кислоты, например аскорбиновая, гликолевая, молочная, яблочная, винная или лимонная кислота, такие как аминокислоты (например, аспарагиновая или глутаминовая кислота, или лизин, или аргинин) или бензойная кислота, или с органическими сульфоновыми кислотами, такими как (C₁-C₄)алкильные или арилсульфоновые кислоты, которые являются незамещенными или замещенными, например, с помощью галогена, например метил- или п-толуол-сульфоновая кислота. Соответствующие кислотно-аддитивные соли могут также быть образованы в случае наличия, если необходимо, дополнительного основного центра. Соединения формулы I, имеющие по крайней мере одну кислотную группу (например, COOH), могут также образовывать соли с основаниями. Подходящие соли с основаниями являются, например, соли металла, такие как соли щелочных металлов или соли щелочно-земельных металлов, например соли натрия, калия или магния, или аммонийные соли, или соли органическим амином, таким как морфолин, тиоморфолин, пиперидин, пирролидин, моно-, ди- или тринизший алкиламин, например этил, трет-бутил, диэтил, диизопропил, триэтил, трибутил или диметилпропиламин или моно-, ди- или тригидрокси низший алкиламин, например моно-, ди- или триэтаноламин. Кроме того, могут быть образованы соответствующие внутренние соли. Соли, которые являются неподходящими для фармацевтических применений, но которые могут быть использованы, например, для выделения или очистки свободных соединений формулы I или их фармацевтически приемлемых солей, являются также включенными.

Предпочтительные соли соединений формулы I, которые содержат основную группу, включают моногидрохлорид, гидросульфат, метансульфонат, фосфат, нитрат или ацетат.

Предпочтительные соли соединений формулы I, которые содержат кислотную группу, включают соли натрия, калия и магния и фармацевтически приемлемые органические амины.

Рассмотрены все стереоизомеры соединений по настоящему изобретению или в примесной, или в чистой, или в основном чистой форме. Соединение по настоящему изобретению могут иметь асимметричные центры на любом из атомов углерода, включая любой один из R заместителей. Следовательно, соединение формулы I может находиться в энантиомерных или диастереомерных формах или в их смесях. Способы получения могут использовать рацематы, энантиомеры или диастереомеры в виде исходных продуктов. Когда получены энантиомерные или диастереомерные продукты, они могут быть отделены с помощью обычных способов, например, хроматографически или фракционной кристаллизацией.

Примеры

Следующие примеры служат для лучшей иллюстрации, но не для ограничения, некоторых из предпочтительных воплощений патента.

Где возможно, модульный конвергентный способ используют для получения подходящего анилина с помощью последующих примеров осуществления синтеза, конденсации с формамидином, чтобы получить ядро бициклического тиенопиримидона с последующей разработкой, если необходимо, боковой цепи. Используют два условия для создания тиенопиримидинового бицикла: анилин и формамидин нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в EtOH в течение 18 ч. При охлаждении продукт высаживают и выделяют фильтрованием. Выходы составляют, как правило, 20-40% и редко превышают 40%. Альтернативно, анилин и формамидин в феноле нагревают до температуры 130°C в течение 10-30 мин; затем разбавляют MeOH, продукт выделяют фильтрованием и выходы достигают приблизительно 80%. Следует отметить, если продукт не очищают, выделение становится длительным и выходы могут резко упасть.

Значительно большая часть пара-алкоксианилинов являются или коммерчески доступными, или синтезированы по одной из трех методик: А, В или С.

Методика А (нуклеофильное ароматическое замещение). Требуется предварительное формирование алкоксида натрия с помощью NaN в ДМФА с последующим добавлением 2-хлор-5-нитроанизола. Как правило, реакционную смесь нагревают в течение 1 ч при температуре 90°C. После очистки с помощью хроматографии на силикагеле нитроанный ариловый эфир восстанавливают до желаемого анилина с помощью 10% Pd/C катализатора гидрирования (давление 50 пси (3.45 бар) H₂) в EtOH.

Методика В (промотированное основанием фенольное алкилирование). Осуществляют нагревание смеси калийной или натриевой соли нитрофенола с алкилгалогенидом в ДМФА в течение 2-4 ч при температуре 90°C. После выделения и очистки с помощью хроматографии на силикагеле продукт восстанавливают до желаемого анилина, как описано ранее.

Методика С (промотированное основанием фенольное алкилирование). Методику используют, когда методики А или В не подходят. Концентрированную суспензию калийной или натриевой соли фено-

ла, NaH_2PO_4 и подходящего эпоксида в смеси 9:1 $\text{MeCN}/\text{H}_2\text{O}$ нагревают до температуры 120-180°C в течение 30-90 мин в микроволновой печи или в течение 1-8 ч в стальном автоклаве (буферизация с помощью NaH_2PO_4 является необходимой для предупреждения обращения продукта в исходный фенол при увеличении значения pH во время реакции. Следует подчеркнуть, для небольшого масштаба реакции следует избегать значений температур более чем 180°C, чтобы минимизировать возможное последующее взрывоопасное разложение калийной соли 2-хлор-4-нитрофенола, быстро разлагающейся при температуре ~210°C, с выделением газообразных продуктов). Последующее выделение и очистка с помощью хроматографии на силикагеле восстанавливает продукт до желаемого анилина, как описано ранее.

Используют несколько аналитических HPLC способов; все контролируют УФ-абсорбцией при 220 нм.

Способ 1. Phenomenex Luna C18 S5 колонка 4.6×50 мм, 4 мин градиент при 4 мл/мин, 10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{O}/0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$ от 4 до 90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$ с 1 мин удержания в конце градиента.

Способ 2. YMC S5 C18 4.6×50 мм колонка, 4 мин градиент при 4 мл/мин, 10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{O}/0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$ от 4 до 90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$ с 1 мин удержания в конце градиента.

Способ 3. Phenomenex S5 C18 4.6×30 мм колонка, 2 мин градиент при 4 мл/мин, 10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{OA}$ (от 1% TFA до 90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{OA}$). 1% TFC 1 мин удержания в конце градиента.

Способ 4. Phenomenex S5 C18 4.6×30 мм колонка, 2 мин градиент при 4 мл/мин, 10% $\text{MeCN}/90\% \text{H}_2\text{OA}$ (от 1% TFA до 90% $\text{MeCN}/10\% \text{H}_2\text{OA}$). 1% TFC 1 мин удержания в конце градиента.

Способ 5. Phenomenex Luna C18 S5 колонка 4.6×50 мм, 4 мин градиент при 4 мл/мин, 10% $\text{MeCN}/90\% \text{H}_2\text{OA}$ (1% TFA и 90% $\text{MeCN}/10\% \text{H}_2\text{OA}$). 1% TFC 1 мин удержания в конце градиента.

Способ 6. Zorbax SB C18 S5 колонка 4.6×75 мм, 8 мин градиент от 50% растворитель В до 100% растворитель В при 2.5 мл/мин; растворитель А=10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{O}/0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$; растворитель В=90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.2\% \text{H}_3\text{PO}_4$ с 2 мин удержания при 100% растворителе В.

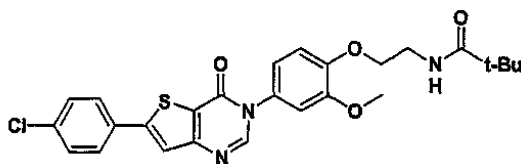
Способ 7. YMC A300-ODS S-5, 4.6×50 мм; 4 мин градиент при 4 мл/мин.; А=90:10 вода:метанол+0.2% фосфорная кислота, В=10:90 вода:метанол+0.2% фосфорная кислота; 0% В до 100% В 4 мин с 1 мин удержания в конце градиента.

Препаративные HPLC условия использованы YMC C18 колонки, используя применяемый градиент элюирования с подходящей смесью от 10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{OA}/0.1\% \text{TFA}$ до 90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$. Иногда используют смеси от 10% $\text{MeCN}/90\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$ и 90% $\text{MeCN}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$. Если молекула содержит кислотный чувствительный компонент, TFA отсутствует.

Масс-спектральные данные получают, используя Waters ZMD простой квадрупольный масс-спектрометр.

Типичными условиями являются Phenomenex C18 колонка 4.6×50 мм с обращенной фазой, 4-минутный градиент, от 10% $\text{MeOH}/90\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$ до 90% $\text{MeOH}/10\% \text{H}_2\text{O}/0.1\% \text{TFA}$, 1 мин удержания; 4 мл/мин, УФ определение при 220 нм.

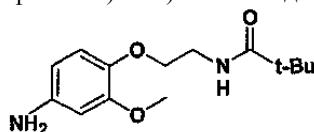
Пример 1. N-(2-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокс)-этил)пиваламид



Часть А. N-(2-Гидроксиэтил)пиваламид.

К перемешиваемому при температуре 4°C водному раствору, содержащему этаноламин (610 мг, 10 ммоль), KOH (840 мг, 15 ммоль) и H_2O (15 мл), добавляют пивалоилхлорид (1.44 г, 12 ммоль), после чего реакционному раствору дают возможность медленно нагреться до температуры 20°C. После перемешивания в течение 18 ч раствор экстрагируют 4×EtOAc. Объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 до концентрации, используя роторный испаритель, чтобы получить на выходе 737 мг прозрачного масла.

Часть В. N-(2-(4-Амино-2-метоксифенокс)этил)пиваламид

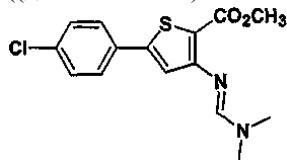


К перемешиваемому раствору ДМФА (2 мл), содержащему N-(2-гидроксиэтил)пиваламид (360 мг, 2.5 ммоль), под N_2 добавляют 60% NaH/парафин (100 мг, 2.5 ммоль). Когда прекратится выделение газа, добавляют 2-хлор-5-нитроанилин (285 мг, 1.55 ммоль) и реакционную смесь перемешивают в течение 18 ч при температуре 20°C. Реакционную смесь разбавляют H_2O и экстрагируют EtOAc 3×. Органические слои промывают дважды водным раствором Na_2CO_3 , рассолом и сушат над Na_2SO_4 до concentra-

ции. Хроматография на силикагеле, используя 25% смесь EtOAc/CH₂Cl₂ в качестве элюента, дает 360 мг N-(2-(4-нитро-2-метоксифенокси)этил)пиваламида в виде твердого вещества желтого цвета.

После растворения N-(2-(4-нитро-2-метоксифенокси)этил)пиваламида (360 мг, 1.2 ммоль) в EtOH (30 мл), содержащем 30 мг 10% Pd/C, смесь перемешивают под давлением 50 пси H₂ в течение 1 ч. Реакционную смесь фильтруют через плотный слой целита и концентрируют перед хроматографированием остатка на силикагеле, используя EtOAc, чтобы элюировать N-(2-(4-амино-2-метоксифенокси)этил)пиваламид (310 мг).

Часть С. Метил-5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиленамино)тиофен-2-карбоксилат



Указанное в заголовке соединение получают, следуя методике, описанной в WO 2003033476. Конденсация 2.00 г метил-3-амино-5-(4-хлорфенил)тиофен-2-карбоксилата с диметилформамид диметилацеталем в течение 3 ч с нагреванием при температуре кипения с обратным холодильником EtOH дает на выходе 2.52 г (100%) после удаления летучих веществ в вакууме.

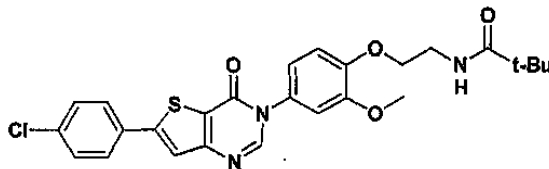
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 3.06 (с, 3H), 3.08 (с, 3H), 3.81 (с, 3H), 6.98 (с, 1H), 7.35 (д, J=8.79 Гц, 2H), 7.53 (д, J=8.24 Гц, 2H), 7.69 (с, 1H);

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 34.31, 40.26, 51.44, 112.43, 122.28, 126.95, 129.09, 132.18, 134.45, 145.79, 156.09, 159.16, 163.22;

HPLC (способ 1): 2.45 мин время задержки;

MS (ES): m/e 323 [M+H]⁺.

Часть D.



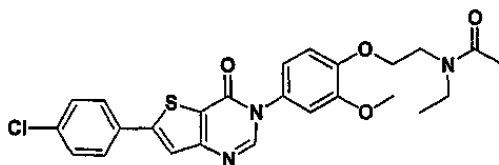
Следуя методике, описанной в WO 2003033476, N-(2-(4-амино-2-метоксифенокси)этил)пиваламид (316 мг, 1.2 ммоль) конденсируют с метил-5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиленамино)тиофен-2-карбоксилатом (355 мг, 1.1 ммоль) путем нагревания раствора EtOH (3 мл) из двух компонентов до температуры кипения с обратным холодильником в течение 15 ч. После охлаждения и фильтрации, указанное в заголовке соединение выделяют в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.22 (с, 9H), 3.71 (м, 2H), 3.90 (с, 3H), 4.176 (т, 2H, J=5 Гц), 6.35 (м, 1H), 6.94 (дд, 1H, J=8.2 Гц, J=2.1 Гц), 6.99 (д, 1H, J=2.1 Гц), 7.05 (д, 1H, J=8.2 Гц), 7.45 (д, 2H, J_{AB}=8.9 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.67 (д, 2H, J_{AB}=8.9 Гц), 8.41 (с, 1H);

HPLC (способ 1): 3.8 мин;

LCMS m/e: 512 [M+H].

Пример 2. N-(2-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-этил)-N-этилацетамид



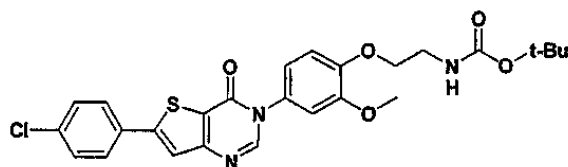
Аналогичную методику, описанную для получения соединений по примеру 1, применяют, чтобы превратить N-этилэтаноламин в указанное в заголовке соединение.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.16 (т, 0.75H, J=7 Гц), 1.24 (т, 2.25H, J=7 Гц), 2.13 (с, 2.25H), 2.24 (с, 0.75H), 2.25 (с, 0.75H), 3.49 (кв, 2 H, J=7 Гц), 3.76 (т, 2H, J=5.7 Гц), 3.87 (с, 0.75H), 3.885 (с, 2.25H), 4.16 (т, 0.55H, J=5.7 Гц), 4.26 (т, 1.5H, J=5.7 Гц), 6.95 (м, 2H), 7.06 (д, 1H, 9 Гц), 7.44 (д, 2H, J_{AB}=8.7 Гц), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J_{AB}=8.7 Гц), 8.14 (с, 1H). (ротамеры коалесцируют после нагревания);

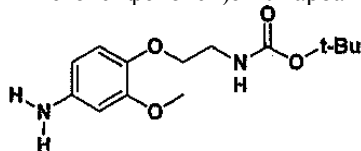
HPLC (способ 1): 3.67 мин;

LCMS m/e: 498 [M+H].

Пример 3. трет-Бутил-2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)этилкарбамат

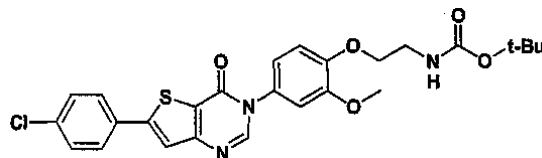


Часть А. трет-Бутил-2-(4-амино-2-метоксифенокс)этилкарбамат



Суспензию K_2CO_3 (280 мг, 2 ммоль), NaI (700 мг, 5 ммоль), калийной соли 2-метокси-4-нитрофенола (1.37 г, 6.6 ммоль), и трет-бутил-2-хлорэтилкарбамата (1.4 г, 8 ммоль) в ДМФА (8 мл) нагревают при температуре $90^\circ C$ в течение 6 ч. После разбавления H_2O , смесь экстрагируют $4 \times CH_2Cl_2$. Объединенные органические слои промывают $2 \times$ водным раствором K_2CO_3 , затем рассолом до высушивания над Na_2SO_4 . После удаления растворителя в вакууме, остаток хроматографируют на силикагеле, используя 5% смесь $EtOAc/CH_2Cl_2$, чтобы элюировать 870 мг нитрофенилового эфира. Восстановление на катализаторе Pd в этаноле, как описано в примере 1, дает на выходе трет-бутил-2-(4-амино-2-метоксифенокс)этилкарбамат (700 мг) в виде твердого вещества грязно-белого цвета, которое переносят на следующую стадию без дополнительной очистки.

Часть В.



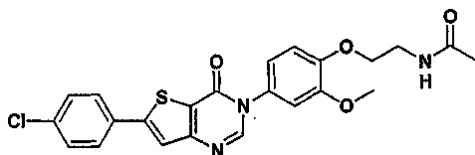
Указанное в заголовке соединение (560 мг) получают фильтрацией твердого вещества, которое образуется при стоянии при температуре $20^\circ C$ после нагревания смеси трет-бутил-2-(4-амино-2-метоксифенокс)этилкарбамата (700 мг) и метил-5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиленамино)-тиофен-2-карбоксилата (800 мг, 2.5 ммоль) в $EtOH$ (3 мл) при температуре кипения с обратным холодильником в течение 15 ч.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.46 (с, 9H), 3.59 (м, 2H), 3.90 (с, 3H), 4.14 (т, 2H, $J=4.8$ Гц), 5.14 (м, 1H), 6.94 (дд, 1H, $J=8.4$ Гц, $J=2.2$ Гц), 6.97 (д, 1H, $J=2.2$ Гц), 7.02 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J_{AB}=8.9$ Гц), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, 2H, $J_{AB}=8.9$ Гц), 8.13 (с, 1H);

HPLC (способ 1) 3.92 мин;

LCMS м/е: 528 $[M+H]$.

Пример 4. N-(2-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокс)-этил) ацетамид



10%-ный Раствор TFA/CH_2Cl_2 (0.5 мл), содержащий трет-бутил-2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокс)этилкарбамата (15 мг, 0.03 ммоль) (пример 3), перемешивают в течение 2.5 ч, после чего летучие вещества удаляют в вакууме. К остатку, содержащему 3-(4-(2-аминоэтокс)-3-метоксифенил)-6-(4-хлорфенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он, последовательно добавляют CH_2Cl_2 (0.25 мл), Ac_2O (20 мг, 0.2 ммоль) и Et_3N (74 мг, 0.7 ммоль). После стояния в течение ночи реакционную смесь разбавляют водным раствором Na_2CO_3 и экстрагируют $4 \times CH_2Cl_2$. Объединенные органические слои промывают рассолом и сушат над Na_2SO_4 . После удаления растворителя остаток хроматографируют на силикагеле, используя 5-10% смесь $MeOH/EtOAc$, чтобы элюировать желаемый ацетамид (12 мг).

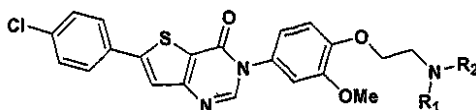
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 2.03 (с, 3H), 3.72 (м, 2H), 3.91 (с, 3H), 4.16 (т, 2H, $J=4.8$ Гц), 6.13 (м, 1H), 6.94 (дд, 1H, $J=8.4$ Гц, $J=2.2$ Гц), 6.98 (д, 1H, $J=2.2$ Гц), 7.02 (д, 1H, $J=8.4$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J_{AB}=8.7$ Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, $J_{AB}=8.7$ Гц), 8.14 (с, 1H);

HPLC (способ 1): 3.67 мин;

LCMS м/е: 498 $[M+H]$.

Примеры 5-11.

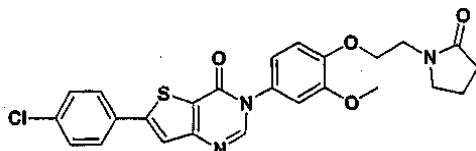
Указанные производные получают в соответствии с методикой, аналогичной методике, описанной в примере 4, или согласно близкого аналога путем ацилирования или сульфонирования первичного амина



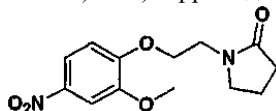
| Пример # | R ₁ | R ₂ | Масс спек. M+H | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР | Комментарии синтеза |
|----------|---------------------|----------------|----------------|------------------------|---|--|
| 5 | MeSO ₂ | H | 506 | 3.35 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.06 (с, 3H), 3.60 (м, 2H), 3.89 (с, 3H), 4.20 (т, 2H, J = 4.8 Гц), 4.99 (м, 1H), 6.95 (дд, 1H, J = 8.8 Гц, J = 2.2 Гц), 6.98 (д, 1H, J = 2.2 Гц), 7.03 (д, 1H, J = 8.8 Гц), 7.45 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 8.14 (с, 1H) | Получают путем взаимодействия MsCl с амином, описанным в Пр. 4 |
| 6 | Et ₂ NCO | H | 527 | 3.71 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.15 (т, 6H, J = 7.4 Гц), 3.28 (кв, 4H, J = 7.4 Гц), 3.7 (м, 2H), 3.89 (с, 3H), 4.18 (т, 2H, J = 4.8 Гц), 4.97 (м, 1H), 6.93 (дд, 1H, J = 8.4 Гц, J = 2.2 Гц), 6.97 (д, 1H, J = 2.2 Гц), 7.05 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.44 (д, 2H, J _{AB} = 8.3 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.3 Гц), 8.14 (с, 1H) | Получают путем взаимодействия Et ₂ NCOCl с амином, описанным в Пр. 4 |
| 7 | BnCO | H | 546 | 3.70 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.61 (с, 2H), 3.68 (м, 2H), 3.83 (с, 3H), 4.11 (т, 2H, J = 4.8 Гц), 6.03 (м, 1H), 6.90 - 6.97 (м, 3H), 7.28 - 7.38 (м, 5H), 7.45 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 8.13 (с, 1H) | Получают путем взаимодействия BnCOCl с амином, описанным в Пр. 4 |
| 8 | BnSO ₂ | H | 582 | 3.72 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.83 (с, 3H), 3.90 (м, 2H), 4.06 (т, 2H, J = 4.8 Гц), 4.35 (с, 2H), 6.93 - 7.1 (м, 3H), 7.26 (м, 5H), 7.40 (м, 1H), 7.45 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 8.13 (с, 1H) | Получают путем взаимодействия BnSO ₂ Cl с амином, описанным в Пр. 4 |
| 9 | CF ₃ CO | H | 524 | 3.69 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.81 (м, 2H), 3.91 (с, 3H), 4.21 (т, 2H, J = 4.8 Гц), 6.13 (м, 1H), 6.96 (дд, 1H, J = 8.4 Гц, J = 2.6 Гц), 7.01 (д, 1H, J = 2.6 Гц), 7.08 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.45 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 8.14 (с, 1H) | Получают путем взаимодействия TFAA с амином, описанным в Пр. 4 |
| 10 | MeOC(O) | H | 486 | 3.5 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.65 (м, 2H), 3.70 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 4.14 (т, 2H, J = 4.8 Гц), 4.97 (м, 1H), 6.93 (дд, 1H, J = 8.4 Гц, J = 2.2 Гц), 6.97 (д, 1H, J = 2.2 Гц), 7.02 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.44 (д, 2H, J _{AB} = 8.3 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.3 Гц), 8.14 (с, 1H) | Получают путем взаимодействия MeOCOC(=O)Cl с амином, описанным в Пр. 4 |
| 11 | MeOC(O) | Me | 500 | 3.74 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.07 (с, 3H), 3.71 (уширенный с, 5H), 3.88 (с, 3H), 4.17-4.27 (м, 2H), 6.92-7.04 (м, 3H), 7.44 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.55 (с, 1H), 7.66 (д, J = 7.70 Гц, 2H), 8.19 (с, 1H) | Получают путем последовател. обработки соед. по Пр. 129 MeNH ₂ , затем MeOCOC(=O)Cl |

Пример 12.

6-(4-Хлорфенил)-3-(3-метокси-4-(2-(2-оксопирролидин-1-ил)этокси)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Часть А. 1-(2-(2-Метокси-4-нитрофенокси)этил)пирролидин-2-он



Следуя методике, описанной в примере 1,2-хлор-5-нитроанизол (200 мг) и 2-гидрокси-1-(пирролидин-2-он (0.18 мл) конденсируют, чтобы получить 191 мг указанного в заголовке соединения (64%).

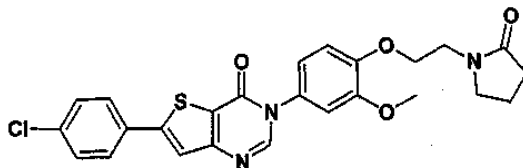
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.00-2.06 (м, 2H), 2.36-2.39 (м, 2H), 3.60-3.63 (м, 2H), 3.72-3.74 (м, 2H), 3.92 (с, 3H), 4.22-4.24 (м, 2H), 6.88 (д, $J=8.80$ Гц, 1H), 7.73 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.87 (дд, $J=8.80$ Гц, 2.20 Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 18.22, 30.69, 42.08, 49.03, 56.27, 67.84, 106.75, 111.09, 117.66, 141.73, 149.11, 153.46, 175.42;

HPLC (способ 1): 2.34 мин время задержки, (100%);

LCMS m/e : 281 $[\text{M}+\text{H}]$.

Часть В.



Нитроарилловый эфир из части А превращают в соединение по примеру 12, следуя методике, описанной в примере 1 и выделяют в виде твердого вещества белого цвета.

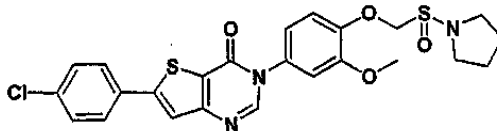
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.02-2.08 (м, 2H), 2.39-2.42 (м, 2H), 3.65-3.68 (м, 2H), 3.74-3.76 (м, 2H), 3.89 (с, 3H), 4.21-4.23 (м, 2H), 6.93 (дд, $J=8.25$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.97 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 6.99 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 18.20, 30.77, 42.22, 48.99, 56.11, 67.92, 111.03, 113.22, 119.18, 120.84, 123.17, 127.63, 129.43, 130.28, 131.50, 135.66, 148.12, 148.72, 149.90, 151.66, 156.79, 157.38, 175.36;

HPLC (способ 1): 3.56 мин время задержки;

MS (ES): m/e 496 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 13. 6-(4-Хлорфенил)-3-(3-метокси-4-((пирролидин-1-илсульфонил)метокси)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



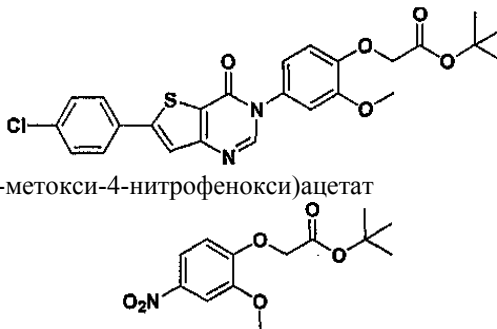
К раствору пирролидина при температуре 0°C (1.23 мл, 14.8 ммоль) в CH_2Cl_2 (мл) добавляют раствор хлорметилсульфонилхлорида (1.0 г, 65.71 ммоль) в течение более 30 мин. Баню удаляют и реакционную смесь перемешивают в течение 3 ч при температуре 20°C , после чего ее промывают 1 N HCl (20 мл). После высушивания над MgSO_4 , концентрации, получают на выходе твердое вещество желтого цвета (899 мг), которое в дальнейшем не очищают перед использованием для алкилирования калийной соли 2-метокси-4-нитрофенола, чтобы в конечном счете получить указанное в заголовке соединения, следуя методике, описанной в примере 3.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.96-1.99 (м, 4H), 3.52 (т, 4H), 3.89 (с, 3H), 5.14 (с, 2H), 6.95 (дд, $J=8.25$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.03 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 7.27 (д, $J=8.24$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 8.13 (с, 1H);

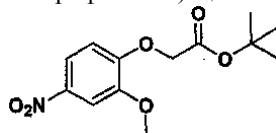
HPLC (способ 1): 4.23 мин время задержки;

MS (ES); m/e 532 $[\text{M}+\text{H}]$.

Пример 14. трет-Бутил-2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)ацетат



Часть А. трет-Бутил-2-(2-метокси-4-нитрофенокси)ацетат



Раствор 4-нитрогваялкокалийной соли (613 мг; 2.96 ммоль) и трет-бутилбромацетата (0.65 мл; 4.43 ммоль) в ДМФА (7 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 0.5 ч до разбавления H_2O и экстрагирования EtOAc. Органический слой промывают H_2O , сушат над $MgSO_4$, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc, градиент от 100:0 до 1:1), чтобы получить указанное в заголовке соединение (738 мг; 88%) в виде твердого вещества бежевого цвета.

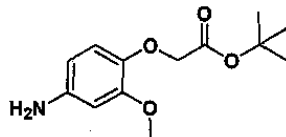
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.46 (с, 9H), 3.96 (с, 3H), 4.67 (с, 2H), 6.77 (д, $J=8.79$ Гц, 1H), 7.76 (д, $J=2.74$ Гц, 1H), 7.85 (дд, $J=8.80$ Гц, 2.75 Гц, 1H);

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 27.98, 56.37, 66.18, 83.09, 107.07, 111.52, 117.28, 142.17, 149.19, 152.69, 166.66;

HPLC (способ 1): 3.13 мин время задержки, (97%);

MS (ES): m/e 306 $[M+Na]^+$.

Часть В. трет-Бутил-2-(4-амино-2-метоксифенокси)ацетат



Восстановление 718 мг трет-бутил-2-(2-метокси-4-нитрофенокси)ацетата из части А, как описано в примере 1, дает на выходе 601 мг (94%).

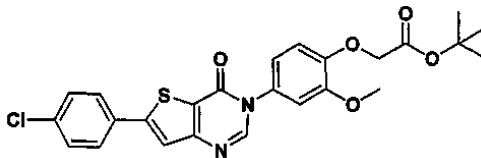
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.45 (с, 9H), 3.48 (уширенный с, 2H), 3.80 (с, 3H), 4.46 (с, 2H), 6.16 (дд, $J=8.80$ Гц, 2.75 Гц, 1H), 6.28 (д, $J=2.19$ Гц, 1H), 6.70 (д, $J=8.80$ Гц, 1H);

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 28.02, 55.71, 67.98, 81.77, 100.78, 106.36, 116.92, 140.41, 141.97, 150.69, 168.60;

HPLC (способ 1): 1.43 мин время задержки, (100%);

MS (ES): m/e 276 $[M+Na]^+$.

Часть С. трет-Бутил-2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-*d*]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)ацетат



Конденсация метил-5-(4-хлорфенил)-3-((диметиламино)метиленамино)тиофен-2-карбоксилата (740 мг) и трет-бутил-2-(4-амино-2-метокси-фенокси)ацетата из части С (581 мг), как описано в примере 1, дает на выходе указанное в заголовке соединение 388 мг (34%).

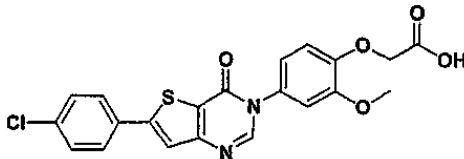
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.50 (с, 9H), 3.92 (с, 3H), 4.65 (с, 2H), 6.91 (уширенный с, 2H), 6.99 (уширенный с, 1H), 7.44 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 28.04, 56.21, 66.57, 82.58, 111.28, 113.76, 118.98, 120.86, 123.21, 127.65, 129.45, 130.85, 131.52, 135.68, 148.12, 150.00, 151.66, 156.73, 157.36, 167.51;

HPLC (способ 1): 3.89 мин время задержки;

MS (ES): m/e 499 $[M+H]^+$.

Пример 15. 2-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-*d*]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-уксусная кислота



Раствор трет-бутил-2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-*d*]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)ацетата из примера 14 (370 мг; 0.741 ммоль) в смеси 1:1 TFA/ CH_2Cl_2 (6 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрации при пониженном давлении и азеотропной отгонки с толуолом остаток растирают в порошок с MeOH, чтобы получить указанное в заголовке соединение (290 мг; 88%) в виде твердого вещества белого цвета.

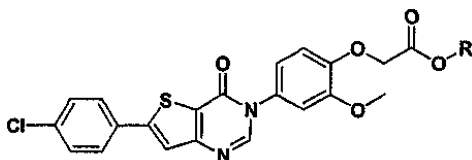
1H ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 3.79 (с, 3H), 4.75 (с, 2H), 6.99-7.04 (м, 2H), 7.22 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.91 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.40 (с, 1H), 13.06 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($DMSO-d_6$) δ 55.76, 64.86, 111.95, 112.70, 119.41, 121.70, 121.98, 127.83, 129.26, 130.21, 131.18, 134.26, 147.36, 148.80, 149.44, 149.79, 156.06, 157.39, 169.9;

HPLC (способ 1): 3.44 мин время задержки;

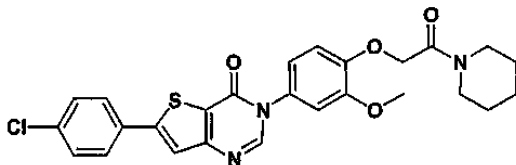
MS (ES): m/e 443 $[M+H]^+$.

Примеры 16 и 17



| Пример # | R | Масс спек. M+H | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР | Комментарии синтеза |
|----------|------|----------------|------------------------|---|--|
| 16 | O-Et | 471 | 3.70 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.32 (т, 3H), 3.92 (с, 3H), 4.29 (кв, 2H), 4.75 (с, 2H), 6.91-6.96 (м, 2H), 7.00 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) | Методика аналогична той, которая раскрыта в Пр. 14 |
| 17 | O-Me | 457 | 3.54 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.71 (с, 3H), 3.79 (с, 3H), 4.87 (с, 2H), 7.02 (уширенный с, 2H), 7.23 (уширенный с, 1H), 7.57 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.40 (с, 1H) | Методика аналогична той, которая раскрыта в Пр. 14 |

Пример 18. 6-(4-Хлорфенил)-3-(3-метокси-4-(2-оксо-2-(пиперидин-1-ил)этокси)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Раствор 2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)уксусной кислоты из примера 15 (20 мг; 0.045 ммоль), пиперидина (7 мкл; 0.068 ммоль), гидрохлорида EDC (10 мг; 0.054 ммоль) и гидрата гидроксибензотриазола (8 мг; 0.054 ммоль) в 70 мкл ДМФА и 415 мкл CH₂Cl₂ охлаждают до температуры 0°C. После завершения добавления N-метилморфолина (6 мкл; 0.054 ммоль), раствору дают возможность нагреться до комнатной температуры, после чего перемешивают в течение 23 ч. После концентрации при пониженном давлении и разбавления водой, смесь экстрагируют EtOAc. Органический слой промывают водой и рассолом, сушат над MgSO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок в MeOH, чтобы получить указанное в заголовке соединение (20 мг; 87%) в виде твердого вещества белого цвета.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.57-1.67 (м, 6H), 3.52-3.59 (м, 4H), 3.90 (с, 3H), 4.81 (с, 2H), 6.91 (дд, J=8.25 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.98 (д, J=2.75 Гц, 1H), 7.09 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.79 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J=8.80 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H);

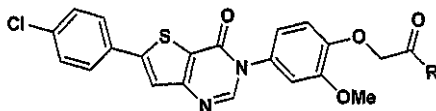
¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 24.42, 25.54, 26.47, 43.27, 46.39, 56.15, 68.65, 111.13, 113.98, 119.14, 120.86, 123.21, 127.65, 129.45, 130.75, 131.54, 135.68, 148.14, 148.28, 149.88, 151.66, 156.75, 157.40, 165.65;

HPLC (способ 1): 3.65 мин время задержки;

MS (ES): m/e 510 [M+H]⁺.

Примеры 19-29.

Следующие амиды синтезированы из соединения по примеру 15 и коммерчески доступных аминов в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения, описанной в примере 18.



| Пример # | R | Масс спек. М+Н | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР |
|----------|--|----------------|------------------------|--|
| 19 | Пирролидин | 496 | 3.54 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.84-1.91 (м, 2H), 1.96-2.03 (м, 2H), 3.52-3.59 (м, 4H), 3.91 (с, 3H), 4.76 (с, 2H), 6.91 (дд, J = 8.35 Гц, 2.63 Гц, 1H), 6.98 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.08 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 20 | Морфолин | 512 | 3.40 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.36-3.57 (м, 8H), 3.90 (с, 3H), 4.82 (с, 2H), 6.92 (дд, J = 8.80 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.99 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 7.10 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 21 | NEt ₂ | 498 | 3.63 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.14 (т, 3H), 1.22 (т, 3H), 3.38-3.43 (м, 4H), 3.89 (с, 3H), 4.80 (с, 2H), 6.89 (дд, J = 8.80 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.51 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) |
| 22 | N(Et)CH ₂ CH ₂ OH | 514 | 3.38 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.15-1.26 (м, 3H), 3.43-3.56 (м, 4H), 3.77-3.81 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 4.84, 4.88 (с, 2H), 6.88-6.91 (м, 1H), 6.96-6.98 (м, 1H), 7.02-7.04 (м, 1H), 7.41-7.43 (м, 2H), 7.50, 7.51 (с, 1H), 7.62-7.64 (м, 2H), 8.11, 8.12 (с, 1H) |
| 23 | N(CH ₂ CH ₂ OH) ₂ | 530 | 3.24 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CD ₃ OD-CDCl ₃) δ 3.41 (м, 4H), 3.63 (м, 4H), 3.76 (с, 3H), 3.95 (с, 2H), 4.83 (с, 2H), 6.77 (дд, J = 8.79 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.84 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 6.92 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.31 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.41 (с, 1H), 7.54 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.04 (с, 1H) |
| 24 | NH ₂ | 442 | 3.37 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.80 (с, 3H), 4.51 (с, 2H), 7.01-7.06 (м, 2H), 7.24 (с, 1H), 7.40 (уширенный с, 1H), 7.44 (уширенный с, 1H), 7.57 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.40 (с, 1H) |
| 25 | NH(CH ₂) ₂ NMe ₂ | 513 | 2.72 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 2.25 (с, 6H), 2.46 (т, 2H), 3.42-3.45 (м, 2H), 3.92 (с, 3H), 4.60 (с, 2H), 6.95 (дд, J = 8.79 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.01-7.03 (м, 2H), 7.30 (уширенный с, 1H), 7.44 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 26 | NHBu | 498 | 3.87 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.95 (т, 3H), 1.35-1.42 (м, 2H), 1.53-1.59 (м, 2H), 3.35-3.39 (кв, 2H), 3.92 (с, 3H), 4.59 (с, 2H), 6.90 (уширенный с, 1H), 6.95-7.03 (м, 3H), 7.45 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| Пример # | R | Масс спек. М+Н | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР |
| 27 | NH(CH ₂) ₂ -Ph- <i>p</i> -OH | 562 | 3.66 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 2.63 (т, 2H), 3.28-3.33 (м, 2H), 3.79 (с, 3H), 4.52 (с, 2H), 6.67 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 6.96-7.00 (м, 3H), 7.03 (дд, J = 8.78 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.23 (д, J = 2.19 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.92-7.97 (м, 3H), 7.99 (с, 1H), 8.40 (с, 1H), 9.18 (с, 1H) |
| 28 | NH(CH ₂) ₂ -Ph- <i>p</i> -SO ₂ NH ₂ | 625 | 3.42 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 2.83 (т, 2H), 3.38-3.43 (м, 2H), 3.79 (с, 3H), 4.53 (с, 2H), 6.96 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.04 (дд, J = 8.79 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.24 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.29 (уширенный с, 2H), 7.40 (д, J = 8.34 Гц, 2H), 7.58 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.74 (д, J = 8.34 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.99 (с, 1H), 8.08 (т, 1H), 8.39 (с, 1H) |
| 29 | NH(CH ₂) ₂ -4-липеперидин-NBn | 643 | 2.98 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.32 (уширенный с, 3H), 1.50-1.53 (м, 2H), 1.67-1.71 (м, 2H), 1.95 (т, 2H), 2.87-2.91 (м, 2H), 3.37-3.41 (кв, 2H), 3.51 (с, 2H), 3.90 (с, 3H), 4.57 (с, 2H), 6.83 (т, 1H), 6.94-7.01 (м, 3H), 7.24-7.31 (м, 5H), 7.45 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |

Примеры 30-75.

Указанные амиды получают в виде библиотеки, используя следующую методику.

Следующие растворы последовательно добавляют в реакционный сосуд: 2-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокс)уксусную кислоту (получение описано в примере 15) (13.29 мг, 30 мкмоль) в 300 мкл ДМФА, HOBT (5.07 мг, 38 мкмоль) в 150 мкл ДМФА и 150 мкл ДМФА, содержащего EDC (7.19 мг, 38 мкмоль) и NEt(iPr)₂ (26.1 мг, 150 мкмоль). Затем объединенные растворы перемешивают в течение 10 мин, добавляют 150 мкл ДМФА, содержащего амин (38 мкмоль) для осуществления ацилирования. Полученную смесь перемешивают в течение ночи при температуре 65°C, после чего реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры и переносят в пластиковые микротрубки, используя ДМФА в виде промывочного растворителя. Для очистки сырые реакционные смеси вводят непосредственно из пластиковых микротрубок на препаративную LCMS, которая иницирует CMS на желаемую массу иона, чтобы собрать подходящие фракции. Детали очистки включают градиент элюирования, используя 20-100% растворитель В от Waters Sunfire 19×100 5 мкм колонка с силикагелем в течение более 10 мин с 5-минутной задержкой.

Растворитель А: 10/90 ацетонитрил/вода, содержащий 0.1% TFA.

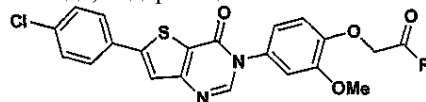
Растворитель В: 90/10 ацетонитрил/вода, содержащий 0.1% TFA.

УФ @ 220 нМ; MS @ ESI+.

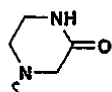

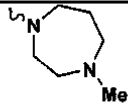
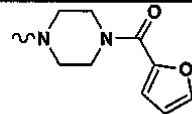
Фракции сушат в течение ночи, разбавляют 1 мл ДМФА и переносят в чистые, тарные пластиковые микротрубки. Небольшую аликвоту отбирают для анализа с помощью аналитической LCMS, разбавляют ДМФА для растворения. Микротрубки сушат в течение ночи и затем взвешивают. Данные аналитических хроматографии содержат оценку чистоты с помощью градиента элюирования от Waters Sunfire 4.6×50, 5 мкм колонка с силикагелем, используя 0-100% В в течение более 4 мин, 1-минутной задержкой, общее время выполнения 5 мин, контролирование УФ @ 220 нМ и MS @ ESI+.

Растворитель А: 10/90 метанол/вода, содержащий 0.1% TFA.

Растворитель В: 90/10 метанол/вода, содержащий 0.1% TFA.

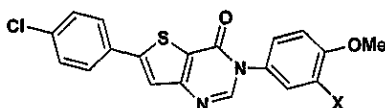


| Пример # | R | Масс спек. M+ | HPLC задержки (минуты) |
|----------|--|---------------|------------------------|
| 30 | NH-изо-пентил | 512 | 4.03 |
| 31 | NH(CH ₂) ₂ OH | 486 | 3.43 |
| 32 | NH-циклопентил | 510 | 3.95 |
| 33 | N(Me)Et | 484 | 3.61 |
| 34 | NH(CH ₂) ₂ CO ₂ Me | 528 | 3.63 |
| 35 | NH-циклопропил | 482 | 3.66 |
| 36 | Пиперидин-4-ОН | 526 | 3.46 |
| 37 | Пиперидин-4-NMe ₂ | 553 | 3.01 |
| 38 | Пиперидин-4-Ph | 586 | 4.12 |
| 39 | Пиперазин-4-Ме | 525 | 2.99 |
| 40 | Пиперазин-4-Ph | 587 | 3.86 |
| 41 | Пиперазин-4-Ph-п-МеО | 617 | 3.53 |
| 42 | Пиперазин-4-CH ₂ Ph | 601 | 3.22 |
| 43 | NH(CH ₂) ₂ пирролидин | 539 | 3.05 |
| 44 | NHCH ₂ -2-ТГФ | 576 | 3.72 |
| 45 | NH(CH ₂) ₂ морфолин | 555 | 3.04 |
| 46 | NH CH ₂ Ph | 532 | 3.96 |
| 47 | NH(CH ₂) ₂ Ph | 546 | 4.04 |
| 48 | NH(CH ₂) ₃ Ph | 560 | 4.11 |
| 49 | NH-CH ₂ Ph-п-Cl | 566 | 4.1 |
| 50 | NH(CH ₂) ₂ OPh | 562 | 4.01 |
| 51 | N(Me) CH ₂ Ph | 546 | 3.94 |
| 52 | NHCH ₂ -2-тиофен | 538 | 3.87 |
| 53 | NH(CH ₂) ₂ Ph-п-OMe | 576 | 4.01 |
| 54 | NH(CH ₂) ₂ OEt | 514 | 3.72 |
| 55 | NH-втор.-Bu | 498 | 3.89 |

| Пример # | R | Масс спек.М+ | HPLC задержки (минуты) |
|----------|--|--------------|------------------------|
| 56 | NH(CH ₂) ₂ O- <i>изо</i> -Pr | 528 | 3.86 |
| 57 | NH(CH ₂) ₃ NMe ₂ | 527 | 3.01 |
| 58 |  | 525 | 3.35 |
| 59 | NH(CH ₂)CONH ₂ | 498 | 3.36 |
| 60 | NHCH ₂ циклопропил | 496 | 3.81 |
| 61 | NH-циклобутил | 496 | 3.84 |
| 62 | NH(CH ₂) ₃ -N-пирролидон. | 567 | 3.56 |
| 63 | Пиперидин-4-Me | 524 | 3.93 |
| 64 | Морфоллин-3,5-Me ₂ | 540 | 3.90 |
| 65 |  | 579 | 3.03 |
| 66 |  | 539 | 3.00 |
| 61 | NH(CH ₂) ₃ -N-морфоллин | 569 | 3.02 |
| 68 | NHCH ₂ Ph- <i>м</i> -CF ₃ | 600 | 4.09 |
| 69 | NHCH ₂ Ph- <i>н</i> -SO ₂ NH ₂ | 611 | 3.48 |
| 70 | NMe(CH ₂) ₂ Ph | 560 | 3.99 |
| 71 |  | 605 | 3.57 |
| 72 | NHPh- <i>п</i> -NMe ₂ | 561 | 3.17 |
| 72 | <i>цис</i> -NHциклопропил-2-Ph | 558 | 4.04 |
| 74 | NH(CH ₂) ₂ -2-пирролидин.-NMe | 553 | 3.06 |
| 75 | Пиперазин-4-CH(Ph) ₂ | 677 | 3.50 |

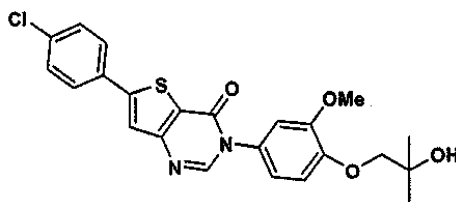
Примеры 76-81.

Следуя методике, описанной в примере 1, соединения по примерам 76-81 получают из соответственно замещенного 4-нитроанизола.

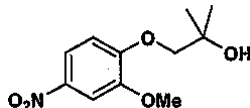


| Пример # | X | Масс спек. М+Н | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР |
|----------|-----|----------------|------------------------|--|
| 76 | OMe | 399 | 3.63 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.89 (с, 3H), 3.93 (с, 3H), 6.9 - 7.0 (м, 3H), 7.43 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 7.51 (с, 1H), 7.63 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 8.12 (с, 1H) |
| 77 | H | 369 | 3.78 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.88 (с, 3H), 7.05 (д, 2H, J _{AB} = 8.8 Гц), 7.35 (д, 2H, J _{AB} = 8.8 Гц), 7.44 (д, 2H, J _{AB} = 8.8 Гц), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8.8 Гц), 8.13 (с, 1H) |
| 78 | OH | 385 | 3.52 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.93 (с, 3H), 6.85 - 6.95 (м, 3H), 7.38 (д, 2H, J _{AB} = 8.8 Гц), 7.46 (с, 1H), 7.51 (д, 2H, J _{AB} = 8.8 Гц), 8.06 (с, 1H) |
| 79 | Cl | 403 | 3.96 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.93 (с, 3H), 7.32 (уширенный с, 1H), 7.51-7.58 (м, 3H), 7.73 (с, 1H), 7.93-7.98 (м, 3H), 8.41 (с, 1H) |
| 80 | CN | 394 | 3.61 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.99 (с, 3H), 7.43 (д, J = 8.78 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.88-7.94 (м, 3H), 8.00 (с, 1H), 8.04 (д, J = 2.64 Гц, 1H), 8.44 (с, 1H) |
| 81 | Me | 383 | 3.96 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 2.28 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 6.95 (д, J = 7.9 Гц, 1H), 7.20-7.22 (м, 2H), 7.45 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) |

Пример 82. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3Н)-он



Часть А. 1-(2-Метокси-4-нитрофенокси)-2-метилпропан-2-ол



Стальной автоклав, оснащенный внутренней термопарой, манометром и предохранительным выпускным клапаном, настроенный на давление 3000 пси, с объемом ~55 мл, загружают калийной солью 2-метокси-4-нитрофенола (6 г, 29 ммоль), NaH_2PO_4 (3.3 г, 27.7 ммоль), изобутиленоксидом (2.8 г, 35 ммоль) и 30 мл 15% $\text{H}_2\text{O}/\text{MeCN}$. Герметизированный автоклав нагревают при температуре 170°C в течение трех ч. После охлаждения, HPLC выявляет, что весь исходный фенол превращен в продукт. Двухфазный раствор концентрируют, используя роторный испаритель перед распределением между CH_2Cl_2 и H_2O . Водную фазу экстрагируют 3× CH_2Cl_2 ; объединенные CH_2Cl_2 фракции промывают 3× водным раствором $\text{KHCO}_3/\text{K}_2\text{CO}_3$ и один раз H_2O . После высушивания над Na_2SO_4 , концентрация в вакууме дает на выходе 6.9 г желаемого продукта в виде твердого вещества желто-коричневого цвета.

(Буферизация с помощью NaH_2PO_4 является необходимой для предупреждения обращения продукта в исходный фенол при увеличении значения pH в течение реакции. Следует подчеркнуть, для небольшого масштаба реакции следует избегать значений температур более чем 180°C, чтобы снизить возможное последующее взрывоопасное разложение калийной соли 2-хлор-4-нитрофенола, быстро разлагающейся при температуре ~210°C, с выделением газообразных продуктов).

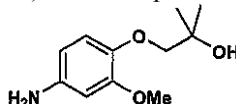
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.42 (с, 6H), 2.5 (с, 1H), 3.91 (с, 3H), 3.94 (с, 3H), 6.90 (д, J=9 Гц, 1H), 7.74 (д, J=2 Гц, 1H), 7.87 (дд, J=2 и 9 Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 26.02, 56.18, 70.00, 77.42, 106.77, 111.74, 117.56, 141.73, 149.37, 153.95;

HPLC (способ 1): 3.26 мин время задержки (99% API);

LCMS (ES): m/e 242.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Часть В. 1-(4-Амино-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-ол



Перемешиваемую EtOH суспензию (320 мл), содержащую 1-(2-метокси-4-нитрофенокси)-2-метилпропан-2-ол, из части А (13.6 г, 56.4 ммоль) и 10% Pd/C (0.25 г) гидрируют при давлении 60 пси H_2 в течение 6 ч. HPLC анализ выявляет отсутствие исходного нитрокатехольного эфира. Полученную черного цвета суспензию фильтруют через стекловолокнистую фильтровальную бумагу под газообразным N_2 . Полученный прозрачный, окрашенный в темно-красный цвет раствор сразу концентрируют, используя роторный испаритель в вакууме, чтобы получить на выходе 12.4 желаемого продукта в виде масла темно-оранжевого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

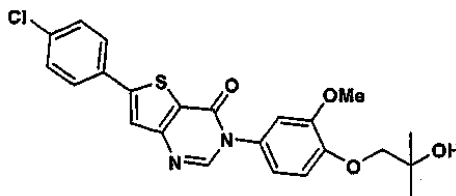
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.29 (с, 6H), 3.40, (уширенный с, 2H), 3.74 (с, 2H), 3.78 (с, 3H), 6.20 (дд, J=8.35 Гц, 2.64 Гц, 1H), 6.28 (д, J=2.64 Гц, 1H), 6.76 (д, J=8.35 Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 25.90, 55.67, 70.02, 80.30, 100.76, 106.81, 118.27, 141.55, 141.93, 150.99;

HPLC (способ 1): 0.88 мин время задержки;

LCMS (ES): m/e 212.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Часть С.



Превращения 1-(2-метокси-4-аминофенокси)-2-метилпропан-2-ола в указанное в заголовке соединение достигается с помощью методики, описанной в примере 1.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.38 (с, 6H), 2.74, (с, 1H), 3.87 (с, 3H), 3.89 (с, 2H), 6.93 (дд, J=8.25 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.96 (д, J=2.20 Гц, 1H), 7.01 (д, J=8.25 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.79 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J=8.80 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H);

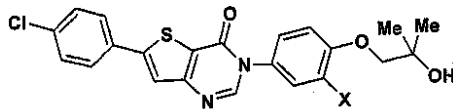
^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 26.02, 56.11, 70.08, 78.05, 111.19, 114.49, 119.20, 120.82, 123.19, 127.61, 129.43, 130.46, 131.50, 135.66, 148.16, 149.35, 150.30, 151.64, 155.77, 157.34;

HPLC (способ 1): 4.29 мин время задержки, (99% API);

LCMS (ES): m/e 457 $[\text{M}+\text{H}]$.

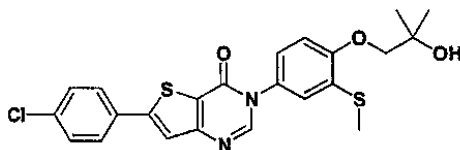
Примеры 83-88.

Указанные соединения получают в соответствии с методикой, аналогичной методике получения соединения по примеру 82.

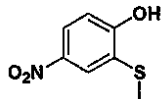


| Пример # | X | Масс. спек. M+H | HPLC задержки (минуты) | ^1H ЯМР | Комментарии синтеза |
|----------|----|-----------------|------------------------|---|---|
| 83 | F | 445 | 6.37 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.39 (с, 6H), 3.92 (с, 2H), 6.93 (AB _q , J = 8.3 Гц, 1H), 7.20 (AB _q , J = 8.3 Гц, 1H), 7.24 (м, 1H), 7.44 (AB _q , J = 8 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (AB _q , J = 8 Гц, 2H), 8.11 (с, 1H) | ArNH ₂ через методику С |
| 84 | Me | 441 | 7.03 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.40 (с, 6H), 2.32 (с, 3H), 3.86 (с, 2H), 7.15 (м, 2H), 7.22 (м, 1H), 7.44 (AB _q , J = 8.8 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (AB _q , J = 8.4 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) | ArNH ₂ через методику С |
| 85 | Cl | 461 | 7.04 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.41 (с, 6H), 2.05 (с, 1H), 3.91 (с, 2H), 7.05 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.30 (д, J = 2.5 Гц, 8.8 Гц, 1H), 7.45 (AB _q , J = 8.4 Гц, 2H), 7.49 (д, J = 2.5 Гц, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (AB _q , J = 8.4 Гц, 2H), 8.10 (с, 1H) | ArNH ₂ через методику С |
| 86 | H | 427 | 6.22 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.38 (с, 6H), 2.24 (с, 1H), 3.86 (с, 2H), 7.07 (AB _q , J = 8.7 Гц, 2H), 7.36 (AB _q , J = 8.7 Гц, 2H), 7.44 (AB _q , J = 8.3 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (AB _q , J = 8.3 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) | ArNH ₂ через методику С |
| 87 | Et | 455 | 7.59 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.26 (т, J = 7 Гц, 3H), 1.40 (с, 6H), 2.2 (с, 1H), 2.74 (кв, J = 7 Гц, 2H), 3.87 (с, 2H), 6.95 (AB _q , J = 8.7 Гц, 1H), 7.22 (с, 2H), 7.44 (AB _q , J = 7.9 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (AB _q , J = 7.9 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) | ArNH ₂ через методику С |
| 88 | CN | 452 | 5.64 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.32 (с, 6H), 3.89 (с, 1H), 4.02 (с, 2H), 7.48 (д, J = 9.2 Гц, 1H), 7.61 (AB _q , J = 8.2 Гц, 2H), 7.89 (д, J = 2.2 Гц, 9.0 Гц, 1H), 7. (AB _q , J = 8.2 Гц, 2H), 8.01 (с, 1H), 8.06 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 8.48 (с, 1H) | ArNH ₂ через методику В, используя 1-хлор-2-метил-2-пропанол |

Пример 89. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(метилтио)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он

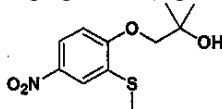


Часть А. 2-(Метилтио)-4-нитрофенол



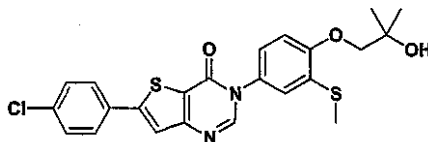
К перемешиваемому при температуре 4°C раствору NaSMe (710 мг, 10.1 ммоль) в H_2O (20 мл) последовательно добавляют порошок Cu (30 мг, ммоль), а затем водный раствор BF_4 соли 2-гидрокси-5-нитробензолдизония (298 мг, 1.8 ммоль), который получают, как описано у Can J. Chem, 1972, 50, 2025-2030). После перемешивания в течение 30 мин, реакционную смесь нагревают до температуры 20°C и перемешивают еще 2 ч перед фильтрованием. Значение pH фильтрата доводят до 5 с помощью 1 N HCl до экстрагирования 3× EtOAc. После высушивания над Na_2SO_4 и концентрации, твердое вещество черного цвета очищают с помощью хроматографии на силикагеле, используя 20-30% смесь EtOAc/гексан, чтобы элюировать (190 мг) в виде твердого вещества черного цвета.

Часть В. 2-Метил-1-(2-(метилтио)-4-нитрофенокси)пропан-2-ол



Раствор 4-нитро-2-метилтио-1-фенола (60 мг, 0.32 ммоль), изобутиленоксида (0.44 мл, 4.9 ммоль) и K_2CO_3 (134 мг, 0.97 ммоль) в 10% смеси $H_2O/MeCN$ (3 мл) нагревают при микроволновом излучении до температуры 125°C в течение 1 ч. После охлаждения и разбавления H_2O , смесь экстрагируют 3× EtOAc. После высушивания объединенной органической фракции над Na_2SO_4 и концентрации остаток хроматографируют на силикагеле, используя 30-50% смесь Смесь EtOAc/гексан, чтобы элюировать нитроарильный эфирный продукт (70 мг).

Часть С.



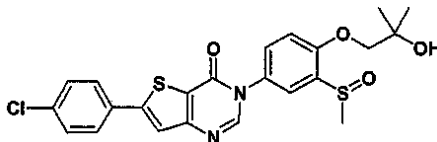
Указанный продукт из части В в MeOH (10 мл), содержащем 10% Pd/C (20 мг) перемешивают при давлении 60 пси H_2 в течение 1 ч. Когда подтверждается завершение восстановления, с помощью LCMS анализа, реакционную смесь фильтруют. После концентрации остаток вместе с формамидином из примера 1, часть С (119 мг, 0.36 ммоль) и фенолом (0.5 г) нагревают до температуры 130°C в течение 30 мин. После охлаждения и разбавления MeOH, полученное твердое вещество собирают фильтрованием. Частичное окисление до соответствующего сульфоксида происходит во время концентрации при температуре 50°C, фракции собирают во время последней очистки с помощью препаративной HPLC, используя градиент водного раствора MeOH, содержащий 0.1% TFA. При повторении хроматографического отделения, чистый сульфид и сульфоксид получают, если фракции концентрируют при температуре <20°C.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 141 (с, 6H), 2.45 (с, 3H), 3.93 (с, 2H), 6.45 (д, 1H), 7.13 (с, 2H), 7.45 (AB_q, J=8.3 Гц, 2H), 7.55 (с, 1H), 7.67 (AB_q, J=8.3 Гц, 2H), 8.16 (с, 1H);

HPLC (способ 6): 6.83 мин;

LCMS м/е: 473 (M+H).

Пример 90. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(метилсульфинил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



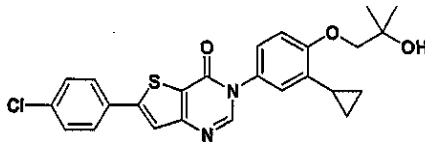
Методика получения и выделения описана в примере 89.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.15 (с, 1H), 7.86 (д, J=2.6 Гц, 1H), 7.67 (д, J=8.8 Гц, 2H), 7.60 (дд, J=8.8, 2.6 Гц, 1H), 7.55 (с, 1H), 7.46 (д, J=8.8 Гц, 2H), 7.11 (д, J=8.8 Гц, 1H), 4.02 (д, J=9.0, 1H), 3.96 (д, J=9.0, 1H), 2.91 (с, 3H), 1.42 (с, 6H);

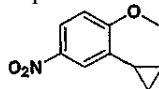
HPLC (способ 6): 4.9 мин;

LCMS м/е: 489 (M+H).

Пример 91. 6-(4-Хлорфенил)-3-(3-циклопропил-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Часть А. 2-Циклопропил-1-метокси-4-нитробензол

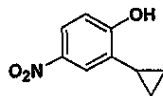


К 0.5 М 9-BBN/ТГФ раствору (26.0 мл, 13.0 ммоль) добавляют пропаргилбромид (0.71 мл, 6.37 ммоль, 80% в толуоле) и смесь нагревают при температуре 65°C в течение 5 ч. После охлаждения до температуры 20°C добавляют предварительно дегазированный раствор NaOH (749 мг, 18.7 ммоль) в воде (6.3 мл) и перемешивание продолжают в течение 1,5 ч. Смесь переносят во вторую колбу, содержащую 2-бром-4-нитроанизол (1.29 г, 5.45 ммоль) и тетраис(трифенилфосфин)палладия(0) (187 мг, 0.16 ммоль) в ТГФ (8.0 мл). После нагревания при температуре 60°C в течение 14 ч, реакцию гасят водой (15 мл) и экстрагируют эфиром (3×40 мл). Объединенные органические экстракты непродолжительно промывают 2 М NaOH (3×20 мл) и водой (3×20 мл), сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Очистка с помощью двухсекционной хроматографической колонки (SiO_2 , первое элюирование со смесью 9/1 гек-

сан/EtOAc, второе элюирование со смесью 7/3 гексан/CH₂Cl₂) дает возможность выделить указанное в заголовке соединение (113 мг, 11% выход) в виде масла желтоватого цвета.

LCMS (ES) м/е 194 (M+H).

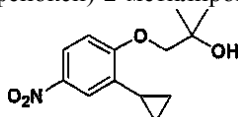
Часть В. 2-Циклопропил-4-нитрофенол



К раствору соединения из части А (113 мг, 0.59 ммоль) в CH₂Cl₂ (1.0 мл) добавляют бортрифторид-диметилсульфидный комплекс (0.37 мл, 3.52 ммоль) и смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 7.5 ч. После завершения добавления MeOH (6.0 мл), смесь перемешивают в течение 20 мин и упаривают в вакууме. Хроматография (SiO₂ 230-400 ячеек, смесь 4/1 гексан/EtOAc) остатка дает указанное в заголовке соединение (44.3 мг, 42% выход) в виде твердого вещества красноватого цвета.

LCMS (ES) м/е 180 (M+H).

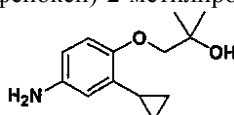
Часть С. 1-(2-Циклопропил-4-нитрофенокси)-2-метилпропан-2-ол



Смесь соединения из части В (84.0 мг, 0.47 ммоль), карбонат калия (195 мг, 1.41 ммоль), CH₃CN (4.0 мл), воду (0.4 мл) и изобутиленоксид (0.26 мл, 2.84 ммоль) нагревают при температуре 130°C в течение 3 ч в микроволновом реакторе. Конечную смесь упаривают и остаток распределяют между EtOAc (50 мл) и водой (8.0 мл). Органический слой промывают рассолом (8.0 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Хроматография (SiO₂ 230-400 ячеек, смесь от 7/3 до 3/2 гексан/EtOAc) сырого продукта дает указанное в заголовке соединение (73.0 мг, 62% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

LCMS (ES) м/е 252 (M+H).

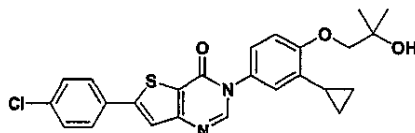
Часть D. 1-(4-Амино-2-циклопропилфенокси)-2-метилпропан-2-ол



К раствору соединения из части С (43.5 мг, 0.17 ммоль) в EtOAc (2.5 мл) добавляют 5% Pd-C (9.0 мг) и суспензию гидрируют (1 атм) в течение 40 мин. Суспензию фильтруют через плотный слой целита и фильтровальную лепешку промывают MeOH (20 мл). Объединенные фильтраты упаривают, чтобы получить на выходе указанное в заголовке соединение (38.0 мг, квант, но содержит 6% от его n-пропильного производного) в виде бесцветного масла.

LCMS (ES) м/е 222 (M+H).

Часть E.



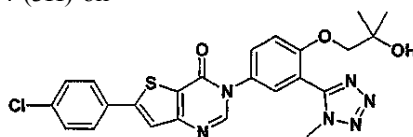
Продукт из части D (62.2 мг, 0.27 ммоль) и формамидин, описанный в части С примера 1 (185 мг, 0.57 ммоль) смешивают с фенолом (430 мг) и нагревают при температуре 130°C в течение 35 мин. После охлаждения до температуры 20°C, смесь растворяют в эфире (8.0 мл) и дают возможность отстояться в течение 1 ч. Эфирный раствор декантируют и образованное твердое вещество кристаллизуют из смеси CH₂Cl₂/эфир, чтобы получить желаемое соединение (65.0 мг, 50% выход, содержит 5% от его n-пропильного производного) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР δ (CD₂Cl₂, част./млн) 8.09 (с, 1H), 7.69 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.56 (с, 1H), 7.46 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.18 (дд, J=8.5, 2.4 Гц, 1H), 6.97 (д, J=8.5 Гц, 1H), 6.92 (д, J=2.4 Гц, 1H), 3.90 (с, 2H), 2.21 (м, 1H), 1.38 (с, 6H), 0.98 (м, 2H), 0.67 (м, 2H);

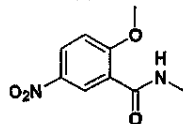
HPLC (способ 6): 8.18 мин;

LCMS (ES): м/е 467 (M+H).

Пример 92. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



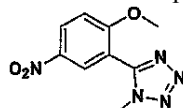
Часть А. 2-Метокси-N-метил-5-нитробензамид



К раствору метил-2-метокси-5-нитробензоата (389 мг, 1.84 ммоль) в ТГФ (3.0 мл) добавляют 33% раствор $\text{MeNH}_2/\text{EtOH}$ (2.0 мл, 16.0 ммоль) и смесь перемешивают при температуре 20°C в течение ночи. Раствор упаривают и остаток хроматографируют (SiO_2 230-400 ячеек), элюируя со смесью 7:3 гексан/ EtOAc , чтобы удалить 2-(метиламино)-5-нитробензоатные производные. Дальнейшее элюирование EtOAc обеспечивает указанное в заголовке соединение (268.5 мг, 70% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета.

LCMS (ES) m/e 211 (M+H).

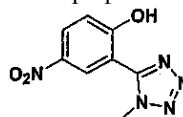
Часть В. 5-(2-Метокси-5-нитрофенил)-1-метил-1H-тетразол



К раствору соединения из части А (268.5 мг, 1.28 ммоль), Ph_3P (370 мг, 1.41 ммоль) и азидотриметилсилана (0.19 мл, 1.44) в ТГФ (12.6 мл) добавляют диэтилазодикарбоксилат (0.23 мл, 1.42 ммоль) и смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 15.5 ч. Добавляют дополнительные количества PPh_3 (370 мг), TMSN_3 (0.19 мл) и DEAD (0.23 мл) и смесь нагревают при температуре 50°C в течение 14 ч. Добавляют третью часть каждого из PPh_3 (370 мг), TMSN_3 (0.19 мл) и DEAD (0.23 мл) и нагревание при температуре 50°C продолжают в течение 15 ч. Большую часть растворителя удаляют путем продувания азота через реакционную смесь. Остаток хроматографируют (SiO_2 230-400 ячеек, смесь от 1/1 до 7/3 гексан/ EtOAc), что дает желаемый тетразол, загрязненный Ph_3PO . Очистка с помощью хроматографии (SiO_2 230-400 ячеек, смесь от 9/1 до 4/1 CH_2Cl_2 /эфир) дает указанное в заголовке соединение (150.8 мг, 50% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета.

LCMS (ES) m/e 236 (M+H).

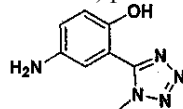
Часть С. 2-(1-Метил-1H-тетразол-5-ил)-4-нитрофенол



К раствору соединения из части В (150.8 мг, 0.64 ммоль) в CH_2Cl_2 (1.0 мл) добавляют бортрифторид-диметилсульфидный комплекс (0.41 мл, 3.90 ммоль) и смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 28 ч. После завершения добавления MeOH (6.0 мл), смесь перемешивают в течение 1 ч и упаривают в вакууме. Хроматография (SiO_2 230-400 ячеек, смесь 4:1 CH_2Cl_2 /эфир) остатка обеспечивает указанное в заголовке соединение (135 мг, 96% выход) в виде твердого вещества красноватого цвета.

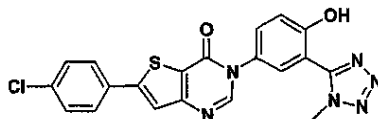
LCMS (ES) m/e 222 (M+H).

Часть D. 4-Амино-2-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)фенол



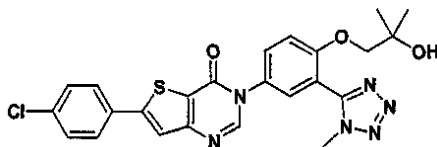
К раствору соединения из части С (64.0 мг, 0.29 ммоль) в EtOAc (5.0 мл) и MeOH (0.3 мл) добавляют 5% Pd-C (15.0 мг) и суспензию гидрируют (1 атм) в течение 4.5 ч. Суспензию фильтруют через плотный слой целита и фильтровальную лепешку промывают MeOH (20 мл). Объединенные фильтраты упаривают, чтобы получить указанное в заголовке соединение (52.2 мг, 93% выход) в виде масла красноватого цвета: MS (электроспрей, + ионы) m/e 192 (M+H).

Часть Е. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-гидрокси-3-(1-метил-1H-тетразол-5-ил)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Продукт из части D (52.2 мг, 0.27 ммоль) и формамидин, описанный в части С Примера 1 (175 мг, 0.54 ммоль) смешивают с фенолом (295 мг) и нагревают при температуре 125°C в течение 46 мин. После охлаждения до температуры 20°C , смесь растворяют в эфире (8.0 мл) и дают возможность отстояться в течение 1 ч. Эфирный раствор декантируют и образованное твердое вещество кристаллизуют из смеси CH_2Cl_2 /эфир, чтобы получить указанное в заголовке соединение (64.5 мг, 55% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета: MS (электроспрей, + ионы) m/e 437 (M+H).

Часть F.



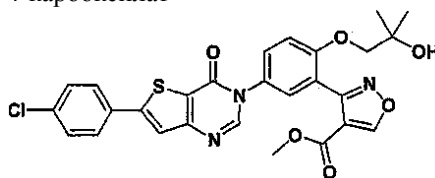
Смесь продукта из части E (30.3 мг, 0.07 ммоль), K_2CO_3 (11.0 мг, 0.08 ммоль), CH_3CN (2.0 мл), воды (0.2 мл) и изобутиленоксида (45 мкл, 0.51 ммоль) нагревают при температуре 125°C в течение 2.5 ч в микроволновом реакторе. Конечную смесь разбавляют CH_2Cl_2 (40 мл) и промывают водой (5.0 мл). Водный раствор промывают, снова экстрагируют CH_2Cl_2 (2×5 мл) и объединенные органические экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют. Хроматография (SiO_2 230-400 ячеек, смесь от 1/4 до 1/9 $CH_2Cl_2/EtOAc$) сырого продукта дает указанное в заголовке соединение (17.0 мг, 48% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета.

1H ЯМР ($CD_2Cl_2+CD_3OD$ капли, 35°C, част./млн) δ 8.23 (с, 1H), 7.70 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.66 (дд, $J=8.8$, 2.6 Гц, 1H), 7.58 (с, 1H), 7.56 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.31 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.09 (с, 3H), 3.95 (с, 2H), 1.15 (с, 6H);

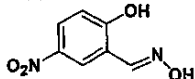
HPLC (способ 6): 6.85 мин;

LCMS (ES): m/e 509 (M+H).

Пример 93. Метил-3-(5-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)изоксазол-4-карбоксилат

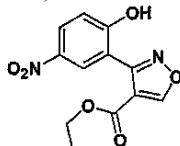


Часть A. 2-Гидрокси-5-нитробензальдегидоксим



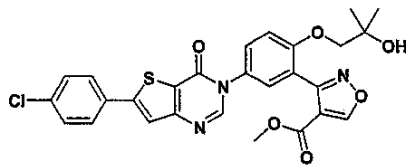
К раствору 2-гидрокси-5-нитробензальдегида (2.10 г, 12.6 ммоль) в пиридине (31.0 мл) и EtOH (5.0 мл) добавляют гидрохлорид гидроксилamina (1.75 г, 25.2 ммоль). После перемешивания при температуре 20°C в течение 10 ч, смесь разбавляют CH_2Cl_2 (125 мл) и промывают водой (4×70 мл) и рассолом (50 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4) и упаривают. Остаток растирают в порошок с EtOH и фильтруют. Полученное твердое вещество промывают эфиром и сушат в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1.86 г, 81% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета: MS (электроспрей, + ионы) m/e 183 (M+H).

Часть B. Этил-3-(2-гидрокси-5-нитрофенил)изоксазол-4-карбоксилат



К раствору соединения из части A (365 мг, 1.96 ммоль) и пиридина (35 мкл, 0.43 ммоль) в 1,2-дихлорэтане (6.0 мл) добавляют N-хлорсукцинимид (296 мг, 2.17 ммоль) порциями в течение более 15 мин. После завершения добавления смесь перемешивают при температуре 20°C в течение 25 мин и при температуре 50°C в течение 20 мин. Добавляют дополнительное количество NCS (150 мг, 1.10 ммоль) и нагревание при температуре 50°C продолжают в течение 20 мин. В это время добавляют этил(3-диметиламино)акрилат (0.56 мл, 3.91 ммоль) с последующим добавлением раствора Et_3N (0.30 мл, 2.15 ммоль) в 1,2-DCE (3.0 мл) в течение более 40 мин. Перемешивание продолжают затем при температуре 50°C в течение 1.5 ч и при температуре 20°C в течение ночи. Смесь разбавляют EtOAc (100 мл) и промывают 0.5 M KH_2PO_4 (30 мл) и рассолом (30 мл). Органический слой сушат (Na_2SO_4 и концентрируют. Сырой продукт очищают с помощью двух последовательных хроматографий (SiO_2 230-400 ячеек, первый элюент: смесь 7:3 гексан/EtOAc, второй элюент: смесь 95/5 CH_2Cl_2 /эфир), чтобы получить указанное в заголовке соединение (134.6 мг, 25% выход) в виде твердого вещества желтоватого цвета: MS (электроспрей, + ионы) m/e 279 (M+H).

Часть С.



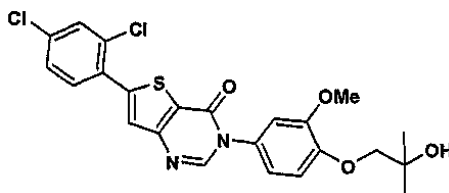
Применяют аналогичные методики, описанные для получения соединений в частях D, E и F примера 92, чтобы превратить продукт из части В в соответствующую карбоновую кислоту указанного в заголовке соединения. Обработка указанной кислоты смесью 3 М HCl/CH₂Cl₂, MeOH, MeOAc (получают путем добавления AcCl в раствор 3:2 CH₂Cl₂/MeOH при температуре 0°C и последующее перемешивание при температуре 20°C в течение 30 мин) дает на выходе желаемый метилэфирное соединение.

¹H ЯМР (CD₂Cl₂ + CD₃OD капли, част./млн) δ 8.36 (с, 1H), 8.21 (с, 1H), 8.05 (д, J=2.6 Гц, 1H), 7.72 (д, J=8.5 Гц, 2H), 7.61 (с, 1H), 7.57 (дд, J=8.8, 2.6 Гц, 1H), 7.48 (д, J=8.5 Гц, 2H);

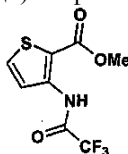
HPLC (способ 6): 7.63 мин;

LCMS (ES): 552 (M+H).

Пример 94. 1-(4-(6-(2,4-Дихлорфенил)-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метокси-фенокси)-2-метил-2-пропанол

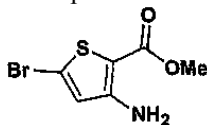


Часть А. Метил-3-(2,2,2-трифторацетиламино)тиофен-2-карбоксилат



К раствору метил-3-амино-2-тиофенкарбоксилата (10 г, 64 ммоль) и пиридина (6.2 мл, 76 ммоль) в MeCN (130 мл) при температуре 0°C добавляют по каплям TFAA (12 мл, 83 ммоль) с такой скоростью, чтобы поддержать значение внутренней температуры ниже 7°C. После перемешивания в течение 5 мин реакционному раствору дают возможность нагреться до комнатной температуры. Через 30 мин при этой температуре реакционную смесь выливают в воду со льдом (1.5 л). Смесь перемешивают в течение 40 мин. Твердое вещество собирают фильтрованием, промывают водой (2×50 мл) и частично сушат на фильтре. Осадок совместно упаривают трижды с EtOH (200-мл порции), чтобы обеспечить метил-3-(трифторацетиламино)-2-тиофенкарбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (15 г, 96%).

Часть В. Метил-3-амино-5-бромтиофен-2-карбоксилат

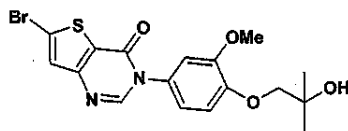


К перемешиваемому раствору изо-Pr₂NH (6.2 мл, 3.2 ммоль) в ТГФ (100 мл) на бане сухой лед-изо-PrOH добавляют по каплям н-бутиллития (2.5 N в гексане, 17 мл, 43 ммоль). Через 5 мин смесь помещают на баню воды со льдом. Через еще 5 мин смесь охлаждают на бане сухой лед-изо-PrOH. К указанному перемешиваемому раствору добавляют по каплям в течение более 2 мин раствор метил-3-(трифторацетиламино)-2-тиофенкарбоксилата (3.5 г, 14 ммоль) в ТГФ (15 мл). Через 5 мин добавляют одной порцией 1,2-диброметан (4 мл). Через 5 мин последовательно добавляют MeOH (3.5 мл) и насыщенный раствор NaHCO₃ (150 мл), содержащий тиосульфат натрия (5 г). Смесь удаляют из охлаждающей бани и дают возможность нагреться до комнатной температуры, после чего добавляют EtOAc (250 мл). После разделения водный слой экстрагируют EtOAc (2×100 мл). Три объединенных органических слоя промывают рассолом (2×100 мл), сушат (MgSO₄ и концентрируют в вакууме. Остаток абсорбируют на Целите® 545 и хроматографируют (12 г силикагеля, от 10% смесь EtOAc-гексан до 25% смесь EtOAc/гексан, 50 мл/мин). Фракции, содержащие продукт объединяют и повторно хроматографируют (12 г силикагеля, 10% смесь EtOAc-гексан, 50 мл/мин), чтобы обеспечить метил-5-бром-3-(трифторацетиламино)-2-тиофенкарбоксилат в виде твердого вещества бледно-желтого цвета 0.98 г (21%).

Метил-5-бром-3-(трифторацетиламино)-2-тиофенкарбоксилат (2.0 г, 6.2 ммоль) перемешивают в 120 мл 0.25 N K₂CO₃ в смеси 7:3 MeOH/вода. Через 2.5 ч основную часть MeOH удаляют в вакууме. Остаток распределяют между рассолом (75 мл) и CH₂Cl₂ (100 мл). Органический слой сушат (MgSO₄) и

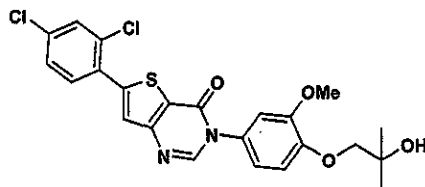
концентрируют в вакууме, чтобы обеспечить метил-5-бром-3-амино-2-тиофенкарбоксилат в виде твердого вещества желтого цвета (1.4 г, 100%).

Часть С.



Раствор этил-5-бром-3-амино-2-тиофенкарбоксилата (1.0 г, 4.2 ммоль) и диметилформамид диметилацеталя (1.1 мл, 8.5 ммоль) в EtOH (30 мл), нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 50 мин. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме. Остаток азеотропно упаривают с толуолом (2×20 мл), чтобы получить на выходе метил-5-бром-3-(((диметиламино)-метил)амино)-2-тиофенкарбоксилат. Остаток и 1-((4-амино-2-метокси)фенокси)-2-метил-2-пропанол (0.90 мг, 4.2 ммоль) (описано в части В примера 82) смешивают с фенолом (4 г) до нагревания при температуре 130°C в течение 40 мин. После охлаждения смесь хроматографируют (120 г силикагеля, от CH₂Cl₂ до 50% смеси EtOAc-CH₂Cl₂), чтобы обеспечить 1-(4-(6-бром-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метил-2-пропанол в виде твердого вещества желто-коричневого цвета (1.2 г, 67%).

Часть D.



Смесь 1-(4-(6-бром-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метил-2-пропанола (50 мг, 0.12 ммоль), 2,4-дихлорбензолбороновой кислоты (21 мг, 0.18 ммоль), Na₂CO₃ (31 мг, 0.29 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия (10 мг, 0.0088 ммоль), N₂-дегазированый диоксан (1 мл) и N₂-дегазированную воду (0.5 мл) нагревают на бане при температуре 110°C в течение 30 мин. Смесь после охлаждения выливают в полунасыщенный раствор NaHCO₃ (3 мл). Смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (2×5 мл). Объединенные органические слои сушат (MgSO₄) и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют (4 г силикагеля, от CH₂Cl₂ до 50% смеси EtOAc-CH₂Cl₂), чтобы обеспечить 1-(4-(6-(2,4-дихлорфенил)-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метил-2-пропанол в виде твердого вещества грязно-белого цвета (41 мг, 71%).

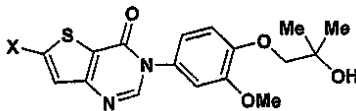
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.09 (с, 1H), 7.54 (с, 1H), 7.49 (м, 2H), 7.29 (дд, J=8,2 Гц, 1H), 6.84-6.96 (м, 3H), 3.81 (с, 5H), 1.30 (с, 6H);

HPLC (способ 7) 4.2 мин;

LCMS (ES) m/e 491 (M+H).

Примеры 95-103.

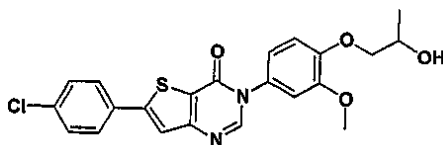
Следующие соединения получают из 1-(4-(6-бром-4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метил-2-пропанола, используя методики, аналогичные тем, которые описаны в примере 94, часть E. Время реакции меняется от 20 мин до 17 ч и температура меняется от комнатной температуры до 100°C. В некоторых случаях используют большой избыток (до 3 эквивалентов) подходящей бороновой кислоты. Используют растирание в порошок хроматографированных продуктов с метанолом, чтобы удалить следы 1-(4-оксо-тиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метил-2-пропанола. Для хроматографии смеси MeOH/CH₂Cl₂, EtOAc/CH₂Cl₂ или Смесь EtOAc/гексан используют в виде растворителей.



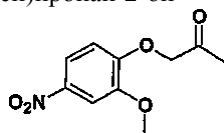
| Пример # | X | Масс спек. M+H | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР |
|----------|--------------|----------------|------------------------|---|
| 95 | 4-Cl-2-Me-Ph | 471 | 4.1 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.16 (с, 1H), 7.40 (м, 1H), 7.28-7.34 (м, 3 H), 7.01-7.04 (м, 1H), 6.92-6.97 (м, 2 H), 3.89 (с, 5 H), 2.46 (с, 3 H), 1.38 (с, 6 H) |

| | | | | |
|----------|--------------------------|----------------|------------------------|---|
| 96 | 3, 4-Me ₂ -Ph | 451 | 4.2 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.06 (с, 1H), 7.39-7.44 (м, 3 H), 7.15-7.17 (м, 1H), 6.84-6.96 (м, 3 H), 3.82 (с, 5 H), 2.28 (с, 3 H), 2.25 (с, 3 H), 1.30 (с, 6 H) |
| 97 | 4-MeO-Ph | 453 | 3.8 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.04 (с, 1H), 7.58-7.60 (м, 2 H), 7.37 (с, 1H), 6.83-6.95 (м, 5 H), 3.80 (с, 5 H), 3.79 (с, 3 H), 2.50 (уширенный с, 1H), 1.29 (с, 6 H) |
| 98 | 4-Et-Ph | 451 | 4.2 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.06 (с, 1H), 7.46 (с, 1H), 7.22-7.60 (Ar A ₂ B ₂ , 4 H), 6.84-6.96 (м, 3 H), 3.82 (с, 5 H), 2.64 (кв, J = 8 Гц, 2 H), 1.30 (с, 6 H), 1.21 (т, J = 8 Гц) |
| Пример # | X | Масс спек. M+H | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР |
| 99 | 4-CF ₃ -Ph | 491 | 4.0 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.09 (с, 1H), 7.66-7.79 (Ar A ₂ B ₂ , 4 H), 7.57 (с, 1H), 6.95-6.97 (м, 1H), 6.85-6.90 (м, 2 H), 3.82 (с, 5 H), 1.31 (с, 6 H) |
| 100 | 4-CN-Ph | 448 | 3.5 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.19 (с, 1H), 7.78-7.87 (Ar A ₂ B ₂ , 4 H), 7.68 (с, 1H), 7.05 (д, J = 8 Гц, 1H), 6.94-6.98 (м, 2 H), 3.91 (с, 5 H), 1.40 (с, 6 H) |
| 101 | 3-CN-Ph | 448 | 3.5 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ: 8.09 (с, 1H), 7.93 (т, J = 1 Гц, 1H), 7.87-7.89 (м, 1H), 7.64-7.66 (м, 1H), 7.52-7.54 (м, 2H), 6.96 (д, J = 8 Гц, 1H), 6.85-6.90 (м, 2 H), 3.82 (с, 5 H), 2.51 (уширенный с, 1H), 1.31 (с, 6H) |
| 102 | 4-NH ₂ -Ph | 438 | 2.9 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8.10 (с, 1H), 7.56 (д, J = 9 Гц, 2 H), 7.39 (с, 1H), 6.91-7.0 (м, 3 H), 6.74 (д, J = 8 Гц, 2H), 3.88 (с, 5H), 1.37 (с, 6H) |
| 103 | 4-NMe ₂ -Ph | 466 | 3.8 Способ #7 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 8.03 (с, 1H), 7.56 (д, J = 9 Гц, 2 H), 7.32 (с, 1H), 6.84-6.96 (м, 3 H), 6.70 (м, 2 H), 3.81 (с, 5 H), 2.98 (с, 6 H), 1.30 (с, 6 H) |

Пример 104. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Часть А. 1-(2-Метокси-4-нитрофенокси)пропан-2-он



Смесь калийной соли 4-нитрогваякола (2.00 г, 9.65 ммоль) и хлорацетона (1.15 мл, 14.5 ммоль) в 20 мл ДМФА нагревают при температуре 80°C в течение 3 ч. Суспензию охлаждают до комнатной температуры и разбавляют водой. Образуется осадок, который фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1.63 г) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

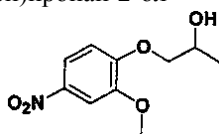
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 2.29 (с, 3H), 3.96 (с, 3H), 4.71 (с, 2H), 6.74 (д, J=8.80 Гц, 1H), 7.76 (д, J=2.20 Гц, 1H), 7.84 (дд, J=8.79 Гц, 2.20 Гц, 1H);

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 26.37, 56.33, 73.62, 107.11, 111.88, 117.36, 142.33, 149.23, 152.49, 203.40;

HPLC (способ 1): 1.98 мин (100%);

LCMS (ES): m/e 226 [M+H].

Часть В. 1-(2-Метокси-4-нитрофенокси)пропан-2-ол



К смеси 1-(2-метокси-4-нитрофенокси)пропан-2-она (300 мг, 1.33 ммоль) в 1.3 мл MeOH и 1.3 мл H₂O при комнатной температуре добавляют по каплям в течение более 5 мин раствор NaBH₄ (53 мг, 1.40 ммоль) в 0.5 мл H₂O. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч и разбавляют 0.2 мл HOAc, а затем 2 мл H₂O. Осадок фильтруют, промывают H₂O и сушат в вакууме, чтобы получить указанное в заголовке соединение (270 мг) в виде твердого вещества желтого цвета.

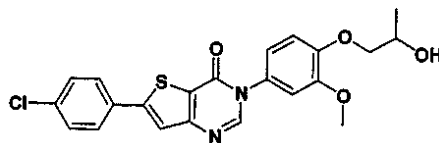
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 1.28 (д, J=6.05 Гц, 3H), 2.68, (с, 1H), 3.87-3.92 (м, 4H), 4.03-4.05 (м, 1H), 4.23-4.29 (м, 1H), 6.89 (д, J=9.35 Гц, 1H), 7.72 (д, J=2.20 Гц, 1H), 7.86 (дд, J=8.80 Гц, 2.75 Гц, 1H);

¹³C ЯМР (CDCl₃) δ 18.66, 56.19, 65.90, 74.84, 106.73, 111.66, 117.60, 141.79, 149.21, 153.62;

HPLC (способ 1) 2.29 мин время задержки, (100%);

LCMS (ES): m/e 228 $[M+H]$.

Часть С. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-(3Н)-он



1-(2-Метокси-4-нитрофенокси)пропан-2-ол превращают в указанное в заголовке соединение соответствии с методикой, аналогичной методике, ранее описанной в примере 1.

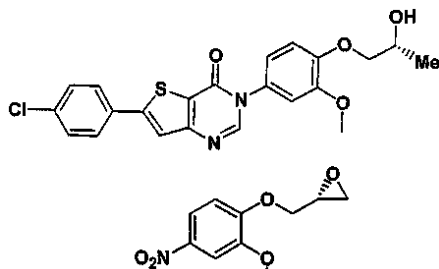
^1H ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ 1.16 (д, $J=6.05$ Гц, 3H), 3.77-3.82, (м, 4H), 3.88-3.91 (м, 1H), 3.94-4.02 (м, 1H), 4.89 (д, $J=4.39$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J=8.79$ Гц, 1.64 Гц, 1H), 7.10 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.18 (д, $J=1.65$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($\text{DMSO-}d_6$) δ 20.03, 55.58, 64.21, 73.88, 111.63, 112.68, 119.43, 121.56, 121.84, 127.66, 129.10, 129.57, 131.02, 134.09, 148.27, 148.80, 149.32, 149.60, 155.91, 157.23;

HPLC (способ 1) 3.64 мин время задержки, (100%);

LCMS (ES): m/e 443 $[M+H]^+$.

Пример 105. (R)-6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-*d*]пиримидин-4-(3Н)-он



Часть А. (R)-2-((2-Метокси-4-нитрофенокси)метил)окисан.

К раствору Ph_3P (23.3 г; 88.7 ммоль) в 450 мл ТГФ, охлажденному до температуры 0°C , добавляют раствор ди-трет-бутилазодикарбоксилата (20.4 г; 88.7 ммоль) в 50 мл ТГФ в течение более 15 мин. После перемешивания при температуре 0°C в течение 10 мин добавляют 4-нитрогваякол (10.0 г; 59.1 ммоль), а затем (S)-глицидный спирт (6.3 мл; 94.6 ммоль) в течение более 10 мин, смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение 2 ч. Раствор концентрируют и остаток растворяют в EtOAc, промывают H_2O и рассолом, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc; градиент от 100:0 до 1:3). Фракции с примесями концентрируют при пониженном давлении и остаток затем очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc; градиент от 100:0 до 0:100). Чистые фракции после обеих очисток объединяют и концентрируют при пониженном давлении, чтобы получить 9.58 г (72%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

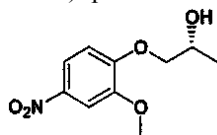
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.78-2.80 (м, 1H), 2.94-2.96 (м, 1H), 3.40-3.43 (м, 1H), 3.96 (с, 3H), 4.06-4.11 (м, 1H), 4.41-4.44 (м, 1H), 6.98 (д, $J=8.79$ Гц, 1H), 7.75 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.89 (дд, $J=8.79$ Гц, 2.19 Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 28.20, 44.57, 49.75, 56.28, 70.17, 106.80, 111.71, 117.50, 141.92, 149.20, 153.38;

HPLC (способ 1) 2.09 мин время задержки;

LCMS (ES): m/e 226 $[M+H]^+$.

Часть В. (R)-1-(2-Метокси-4-нитрофенокси)пропан-2-ол



К 160 мл Et_2O , охлажденному до температуры 0°C , добавляют порциями LiClO_4 (80 г; 752 ммоль) в течение более 20 мин. Смеси дают возможность нагреться до комнатной температуры и добавляют (R)-2-((2-метокси-4-нитрофенокси)метил)окисан (9.55 г; 42.5 ммоль). Суспензию перемешивают в течение 10 мин, добавляют диметиламиноборан (3.40 г; 46.6 ммоль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Суспензию разбавляют CH_2Cl_2 и перемешивают в химическом стакане с H_2O , пока не прекратится выделение газа. Органический слой промывают H_2O , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток растирают в порошок в CH_2Cl_2 , фильтруют и фильтрат очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc; градиент от 100:0 до 100:0), чтобы получить 6.83 г (70%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества желтого цвета.

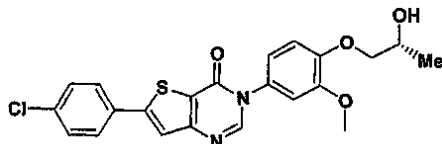
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.31 (д, $J=6.59$ Гц, 3H), 2.77 (уширенный с, 1H), 3.90-3.94 (м, 4H), 4.05-4.08 (м, 1H), 4.24-4.32 (м, 1H), 6.92 (д, $J=9.35$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J=2.75$ Гц, 1H), 7.88 (дд, $J=8.79$ Гц, 2.74 Гц, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 18.64, 56.18, 65.87, 74.85, 106.73, 111.66, 117.60, 141.76, 149.20, 153.63;

HPLC (способ 1) 2.17 мин время задержки;

LCMS (ES): m/e 228 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Часть С.



Превращение (R)-1-(2-метокси-4-аминофенокси)-пропан-2-ола в указанное в заголовке соединение осуществляют в расплавленном феноле, как описано в примере 89.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.16 (д, $J=6.05$ Гц, 3H), 3.77-3.82, (м, 4H), 3.88-3.91 (м, 1H), 3.94-4.02 (м, 1H), 4.89 (д, $J=4.39$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J=8.79$ Гц, 1.64 Гц, 1H), 7.10 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.18 (д, $J=1.65$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H);

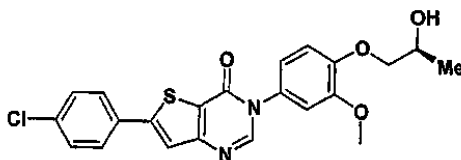
^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 20.03, 55.58, 64.21, 73.88, 111.63, 112.68, 119.43, 121.56, 121.84, 127.66, 129.10, 129.57, 131.02, 134.09, 148.27, 148.80, 149.32, 149.60, 155.91, 157.23;

$[\alpha]_{589}=-10.1^\circ\text{C}$ при температуре 23°C в течение 12.3 мг в 1 мл CH_2Cl_2 ;

HPLC (способ 1) 3.64 мин время задержки, (100%);

LCMS (ES): m/e 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 106. (S)-6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d] пиримидин-4-(3H)-он



Указанное в заголовке соединение получают, как описано в примере 105 за исключением замены (R)-глицидного спирта на (S)-глицидный спирт.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.16 (д, $J=6.05$ Гц, 3H), 3.77-3.82, (м, 4H), 3.88-3.91 (м, 1H), 3.94-4.02 (м, 1H), 4.89 (д, $J=4.39$ Гц, 1H), 7.03 (дд, $J=8.79$ Гц, 1.64 Гц, 1H), 7.10 (д, $J=8.25$ Гц, 1H), 7.18 (д, $J=1.65$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 20.03, 55.58, 64.21, 73.88, 111.63, 112.68, 119.43, 121.56, 121.84, 127.66, 129.10, 129.57, 131.02, 134.09, 148.27, 148.80, 149.32, 149.60, 155.91, 157.23;

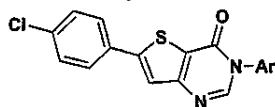
$[\alpha]_{589}=+9.5^\circ\text{C}$ при температуре 23°C в течение 10.08 мг в 1 мл CH_2Cl_2 ;

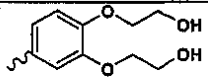
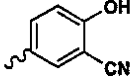
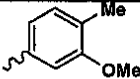
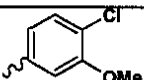

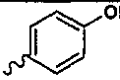
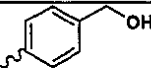
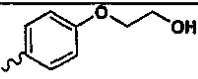
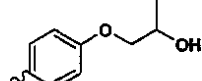
HPLC (способ 1) 3.64 мин время задержки, (100%);

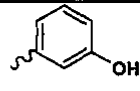
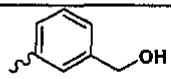
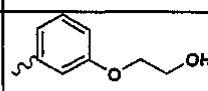
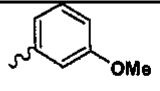
LCMS (ES): m/e 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примеры 109-121.

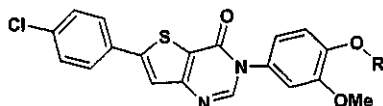
Указанные примеры получают, следуя способу, описанному в примере 1. За исключением того, что анилиновый компонент является коммерчески доступным.



| Пример # | Аг | Масс спек. М+Н | HPLC задержки (минуты) | Н ЯМР | Коммен- тарии синтеза |
|----------|---|----------------------|------------------------------|---|---|
| 109 |  | 459 | 3.39 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.69-3.76 (м, 4H), 3.99-4.07 (м, 4H), 4.84-4.90 (м, 2H), 7.03 (д, J = 8.79 Гц, 2.63 Гц, 1H), 7.12 (д, J = 8.35 Гц, 1H), 7.20 (д, J = 2.64 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.98 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | ArNH ₂ с помощью методики В |
| 110 |  | 380 | 3.55 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 7.03 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.56-7.58 (м, 3H), 7.76 (уширенный с, 1H), 7.91 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | |
| 111 |  | 383 | 3.99 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 2.28 (с, 3H), 3.86 (с, 3H), 6.88-6.89 (м, 2H), 7.26-7.29 (м, 1H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.15 (с, 1H) | |
| 112 |  | 403 | 3.93 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.88 (с, 3H), 7.16 (д, J = 8.35 Гц, 2.19 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.61 (д, J = 8.35 Гц, 1H), 7.93 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 8.00 (с, 1H), 8.45 (с, 1H) | |
| 113 |  | 339 | 3.73 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 7.44-7.46 (м, 4H), 7.52-7.59 (м, 4H), 7.65-7.69 (м, 2H), 8.15 (с, 1H) | |
| 114 |  | 355 | 3.59 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 6.89 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.31 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.36 (с, 1H), 9.89 (уширенный с, 1H) | |
| 115 |  | 369 | 3.53 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 4.57 (д, J = 5.7 Гц, 2H), 5.35 (т, 1H), 7.48 (с, 4H), 7.59 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.98 (с, 1H), 8.41 (с, 1H) | |
| 116 |  | 399 | 3.51 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.72-3.76 (м, 2H), 4.05 (т, 2H), 4.92 (т, 1H), 7.09 (д, J = 9.23 Гц, 2H), 7.44 (д, J = 9.23 Гц, 2H), 7.57 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | ArNH ₂ с помощью методики В |
| 117 |  | 413 | 3.68 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 1.16 (д, J = 6.16 Гц, 3H), 3.33 (с, 3H), 3.83-4.00 (м, 3H), 4.92 (д, J = 4.84 Гц, 1H), 7.08 (д, J = 9.23 Гц, 2H), 7.44 (д, J = 9.23 Гц, 2H), 7.58 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | ArNH ₂ с помощью методики В |

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------------------|---|--|
| 118 |  | 355 | 3.61 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 6.90-6.94 (м, 3H), 7.32-7.36 (м, 1H), 7.58 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.34 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) 9.93 (уширенный с, 1H) | |
| 119 |  | 369 | 3.51 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 4.57 (д, J = 5.7 Гц, 2H), 5.37 (т, 1H), 7.39-7.54 (м, 4H), 7.58 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.98 (с, 1H), 8.41 (с, 1H) | |
| 120 |  | 399 | 3.55 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 2.05 (уширенный с, 1H), 3.99 (уширенный м, 2H), 4.14 (т, 2H), 7.01-7.08 (м, 3H), 7.44-7.49 (м, 3H), 7.54 (с, 1H), 7.65-7.68 (м, 2H), 8.14 (с, 1H) | AgNH ₂ с помощью методики В |
| 121 |  | 369 | | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 3.85 (с, 3H), 7.02-7.1 (м, 3H), 7.48 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.64 (с, 1H), 7.76 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.27 (с, 1H) | |

Примеры 122-153.



| Пример # | R | Масс спек. М+Н | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР | Комментарии синтеза |
|----------|------------------------------------|----------------|------------------------|--|--|
| 122 | H | 385 | 3.62 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.78 (с, 3H), 6.88-6.93 (м, 2H), 7.12 (д, J = 1.65 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.37 (с, 1H), 9.42 (с, 1H) | |
| 123 | Ac | 427 | 4.48 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 2.30 (с, 3H), 3.80 (с, 3H), 7.15 (д, J = 8.79 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.27 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.40 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.46 (с, 1H) | Ацилирование соед. по Пр. 122 |
| 124 | CH ₂ CN | 424 | 3.56 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.81 (с, 3H), 5.22 (с, 2H), 7.14 (д, J = 8.35 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.27 (д, J = 8.35 Гц, 1H), 7.32 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.98 (с, 1H) 8.43 (с, 1H) | AgNH ₂ с помощью методики В |
| 125 | (CH ₂) ₄ Me | 455 | 4.19 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.95 (т, J = 7.7 Гц, 3H), 1.38-1.52 (м, 4H), 2.43 (квинтет, J = 7 Гц, 2H), 3.89 (с, 3H), 4.07 (т, 2H, J = 7.0 Гц), 6.91-6.95 (м, 2H), 6.98 (д, 1H, J = 8.4 Гц), 7.45 (д, 2H, J _{AB} = 8.7 Гц), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, J _{AB} = 8-7 Гц), 8.14 (с, 1H) | AxNH ₂ с помощью методики В |

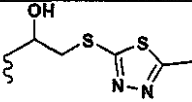
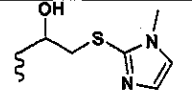
| | | | | | |
|-----|---|-----|-------------------|---|--|
| 126 | $(\text{CH}_2)_4\text{CO}_2\text{Me}$ | 499 | 3.78 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.81-1.96 (м, 4H), 2.43 (т, 2H, $J = 4.4$ Гц), 3.69 (с, 3H), 3.89 (с, 3H), 4.09 (т, 2H, $J = 6.1$ Гц), 6.91-6.95 (м, 2H), 6.98 (д, 1H, $J = 8.4$ Гц), 7.45 (д, 2H, $J_{\text{AB}} =$ 8.7 Гц), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H, $J_{\text{AB}} = 8.7$ Гц), 8.14 (с, 1H) | AgNH_2 с помощью методики В |
| 127 | $(\text{CBb})_4\text{CONH}_2$ | 484 | 3.39 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.81-1.96 (м, 4H), 2.43 (т, 2H,), 3.89 (с, 3H), 4.13 (т, 2H), 6.91- 7.04 (м, 3H), 7.45 (д, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, 2H), 8.14 (с, 1H) | Нагревание соед. По Пр. 126 с NH_3MeOH |
| 128 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ | 429 | 3.49 Способ #1 | ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.72-3.75 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 4.03 (т, 2H), 4.91 (т, 1H), 7.03 (дл, J $= 8.80$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.10 (д, $J = 8.80$ Гц, 1H), 7.18 (д, $J =$ 2.75 Гц, 1H), 7.56 (д, J $= 8.79$ Гц, 2H), 7.91 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | AgNH_2 с помощью методики В |
| 129 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OSO}_2\text{Me}$ | 507 | 3.53 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.17 (с, 3H), 3.88 (с, 3H), 4.33-4.35 (м, 2H), 4.64-4.66 (м, 2H), 6.95 (дл, $J = 8.79$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.99 (д, $J =$ 2.20 Гц, 1H), 7.02 (д, J $= 8.24$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, $J =$ 8.80 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) | Обработка соед. по Пр. 128 MsCL |
| 130 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OCONHMe}$ | 486 | 3.54 Способ #1 | ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.82 (д, $J = 4.95$ Гц, 3H), 3.90 (с, 3H), 4.29 (т, 2H), 4.48 (т, 2H), 6.92 (дл, $J = 8.25$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.96 (д, J $= 2.75$ Гц, 1H), 7.03 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.26 (с, 1H), 7.45 (д, $J =$ 8.80 Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | Ацилирование соед. по Пр. 128 MeNCO |

| | | | | | |
|-----|----------------------------|-------|-------------------|--|--|
| 131 | <chem>CH2CH2OMe</chem> | 443 | 3.64 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.46 (с, 3H), 3.80-3.83 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 4.23 (т, 2H), 6.91 (д, $J = 8.80$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.94 (д, $J = 2.20$ Гц, 1H), 7.03 (д, $J = 8.24$ Гц, 1H), 7.43 (д, $J = 8.79$ Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.64 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | Метилирование соед. по Пр. 128 MeI |
| 132 | <chem>CH2COMe</chem> | 441 | 3.64 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.32 (с, 3H), 3.92 (с, 3H), 4.66 (с, 2H), 6.87-6.94 (м, 2H), 7.01 (д, $J = 2.20$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, $J = 8.24$ Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) | AgNH_2 с помощью методики В |
| 133 | <chem>CH2CH(OH)CO2H</chem> | 473 | 3.5 Способ #1 | ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.77 (с, 3H), 3.92-3.97 (м, 2H), 4.24-4.29 (м, 1H), 6.73-6.76 (м, 1H), 7.01 (д, $J = 8.79$ Гц, 2.64 Гц, 1H), 7.08-7.16 (м, 3H), 7.57 (д, $J = 8.79$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J = 8.79$ Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.40 (с, 1H) | AgNH_2 с помощью методики С |
| 134 | <chem>CH2CH(Bu)OH</chem> | 485.6 | 7.34 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.96 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.37-1.40 (м, 4H), 1.46-1.58 (м, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.89-3.91 (м, 1H), 4.12 (д, $J = 7$ Гц, 2H), 6.93 (д, $J = 2.6$ Гц, 8.4 HZ, 1H), 6.95 (д, $J_{\text{AB}} = 8.6$, 1H), 7.03 (д, $J_{\text{AB}} = 8.6$, 1H), 7.44 (д, $J = 8.8$, 2H), 7.54 (с, 2H), 7.66 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | AgNH_2 с помощью методики С |
| 135 | <chem>CH2CH(Pr)OH</chem> | 4.71 | 6.76 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.94 (т, $J = 7.1$ Гц, 3H), 1.41-1.55 (м, 4H), 3.89 (с, 3H), 3.90-3.92 (м, 1H), 4.09 (д, $J = 7.5$ Гц), 6.92 - 6.98 (м, 2H), 7.03 (д, $J = 7.5$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 8.8$, 2H), 7.54 (с, 2H), 7.66 (д, $J = 8.8$ Гц, 2H), 8.17 (с, 1H) | AgNH_2 с помощью методики С |

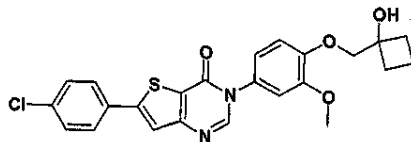
| | | | | | |
|-----|--|-----|-------------------|---|--------------------------------------|
| 136 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Et})\text{OH}$ | 457 | 6.12 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.05 (т, J = 7.5 Гц, 3H), 1.61 (м, 2H), 4.0 (м, 1H), 4.12 (д, J = 8 Гц, 2H), 6.94 (дд, 1H), 6.95 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.04 (д, J = 8.4 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.4 Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | ArNH_2 с помощью методики С |
| 137 | $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})(\text{Et})\text{OH}$ | 471 | 6.64 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.00 (т, J = 7.5 Гц, 3H), 1.31 (с, 3H), 1.71 (м, 2H), 3.89 (с, 3H), 3.91 (м, 2H), 6.92-6.96 (м, 2H), 7.03 (д, J = 8.3 Гц, 1H), 7.46 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.58 (с, 2H), 7.66 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.15 (с, 1H) | ArNH_2 с помощью методики С |
| 138 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OH}$ | 471 | 6.14 Способ #6 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.44 (с, 6H), 2.02 (т, J = 5.6 Гц, 2H), 3.87 (с, 3H), 3.94 (AB _q , 2H), 6.91 (дд, J = 2.6, 8.3 Гц, 1H), 6.99 (д, J = 2.6 Гц, 1H), 7.19 (д, J = 8.8 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 7.54 (с, 2H), 7.67 (д, J = 8.8 Гц, 2H), 8.27 (с, 1H) | ArNH_2 с помощью методики В |
| 139 | $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{OH}$ | 459 | 3.40 Способ #1 | ^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 3.43-3.50 (м, 2H), 3.77 (с, 3H), 3.77-3.85 (м, 1H), 3.90-3.94 (м, 1H), 4.02-4.05 (м, 1H), 4.68 (т, 1H), 4.98 (д, J = 4.83 Гц, 1H), 7.03 (дд, J = 8.35 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.10 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.18 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | ArNH_2 с помощью методики В |

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------------------|---|---|
| 140 | $\text{CH}_2\text{CHOH}(\text{Me})\text{CH}_2\text{OH}$ | 473 | 3.43 Способ #1 | ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 1.15 (с, 3H), 3.32-3.43 (м, 2H), 3.78-3.90 (м, 5H), 4.53 (с, 1H), 4.65 (т, 1H), 7.02 (д, J = 8.25 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.10 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.17 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.91 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.38 (с, 1H) | ArNH_2 с помощью методики В, применяя 1) алкилирование металлil Вг 2) OsO_4 |
| 141 | $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{Cl}$ | 477 | 3.70 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.09 (д, J = 4.95 Гц, 1H), 3.75-3.83 (м, 2H), 3.88 (с, 3H), 4.19 (д, J = 5.50 Гц, 2H), 4.26-4.29 (м, 1H), 6.94 (д, J = 8.24 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.98 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.06 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | ArNH_2 с помощью методики В, используя эпихлоргидрин; 2) HCl/CHCl_3 3) Fe, NH_4Cl |
| 142 | $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SEt}$ | 503 | 3.88 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.29 (т, 3H), 2.60-2.90 (м, 4H), 3.21 (уширенный с, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.10-4.19 (м, 3H), 6.93 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 7.05 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | методика В, используя эпихлоргидрин; 2) EtSH |
| 143 | $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{S(O)Et}$ | 519 | 3.39 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.39 (т, 3H), 2.84-3.11 (м, 4H), 3.87-3.91 (м, 4H), 4.09-4.28 (м, 2H), 4.69-4.77 (м, 1H), 6.95 (д, J = 8.35 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 2.63 Гц, 1H), 7.07 (д, J = 8.35 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 7.9 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | mCBA Окисление соед. по Пр. 142 |

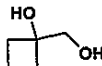
| | | | | | |
|-----|--|-----|-------------------|---|---|
| 144 | $\text{CH}_2\text{CHOHCH}_2\text{SO}_2\text{Et}$ | 535 | 3.44 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.46 (т, 3H), 3.16-3.38 (м, 5H), 3.89 (с, 3H), 4.14-4.15 (м, 2H), 4.63-4.69 (м, 1H), 6.95 (дд, $J = 8.35$ Гц, 2.63 Гц, 1H), 6.99 (д, $J = 2.20$ Гц, 1H), 7.06 (д, $J = 8.35$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 8.35$ Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 8.35$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | мСВА Окисление соед. по Пр. 142 |
| | $\text{CH}_2\text{C}(\text{Me})_2\text{OCH}_2\text{SMe}$ | 517 | 4.42 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.42 (с, 6H), 2.20 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 3.97 (с, 2H), 4.73 (с, 2H), 6.91 (дд, $J = 8.25$ Гц, 2.75 Гц, 1H), 6.95 (д, $J = 2.20$ Гц, 1H), 7.00 (д, $J = 8.80$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J = 8.79$ Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, $J = 8.79$ Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) | Обработка соед. по Пр. 82 As_2O и DMSO в AcOH |
| 146 | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{SMe}$ | 459 | 3.90 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.25 (с, 3H), 2.97 (т, 2H), 3.90 (с, 3H), 4.26 (т, 2H), 6.93 (дд, $J = 8.24$ Гц, 2.19 Гц, 1H), 6.97 (д, $J = 2.20$ Гц, 1H), 7.01 (д, $J = 8.25$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J = 8.25$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, $J = 8.80$ Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | Обработка соед. по Пр. 131 NaSMe |
| 147 | $\text{CH}_2\text{COH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{H}$ | 487 | 3.58 Способ #1 | ^1H ЯМР (CD_3OD)S 1.52 (с, 3H), 3.90 (с, 3H), 4.09 (д, $J = 9.67$ Гц, 1H), 4.34 (д, $J = 9.66$ Гц, 1H), 7.00 (дд, $J = 8.35$ Гц, 2.19 Гц, 1H), 7.09 (д, $J = 2.63$ Гц, 1H), 7.13 (д, $J = 8.35$ Гц, 1H), 7.48 (д, $J = 8.79$ Гц, 2H), 7.63 (с, 1H), 7.75 (д, $J = 8.35$ Гц, 2H), 8.29 (с, 1H) | AgNH_2 через Методику С |

| | | | | | |
|-----|---|-----|-------------------|---|--|
| 148 | $\text{CH}_2\text{CHONCF}_3$ | 497 | 4.00 Способ #1 | ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 3.78 (с, 3H), 4.10-4.13 (м, 1H), 4.22-4.25 (м, 1H), 4.40-4.45 (м, 1H), 6.71 (д, J = 6.59 Гц, 1H), 7.06 (дд, J = 8.25 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.18 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.23 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.57 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.91 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.97 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) | ArNH_2 через Методику С |
| 149 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{Me})\text{OPO}(\text{OMe})_2$ | 551 | 3.71 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.50 (д, J = 6.05 Гц, 3H), 3.80 (с, 3H), 3.82 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 4.07-4.18 (м, 2H), 4.89-4.92 (м, 1H), 6.93 (дд, J = 7.70 Гц, 1.10 Гц, 1H), 6.97 (с, 1H), 7.03 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.17 (с, 1H) | Последовательная обработка соедин. по Пр. 102 в пиридине POCl_3 , а затем MeOH |
| 150 |  | 573 | 3.69 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 2.73 (с, 3H), 3.54-3.58 (м, 1H), 3.71-3.75 (м, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.16-4.22 (м, 2H), 4.49 (уширенный с, 2H), 6.93 (дд, J = 8.25 Гц, 1.65 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | Обработка соедин. по Пр. 141 на соль 2- меркаптодиазазола |
| 151 |  | 555 | 2.76 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.32-3.36 (м, 1H), 3.48-3.51 (м, 1H), 3.61 (с, 3H), 3.87 (с, 3H), 4.10-4.14 (м, 1H), 4.23-4.25 (м, 1H), 4.45-4.48 (м, 1H), 6.89-6.96 (м, 4H), 7.07 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | Обработка соедин. по Пр. 141 на соль 2- меркаптоимидазола |
| 152 | $\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CF}_3$ | 511 | 3.56 Способ #1 | ^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 2.28-2.56 (м, 2H), 3.68 (с, 3H), 3.82-3.93 (м, 2H), 4.04-4.05 (м, 1H), 5.37 (д, J = 6.05 Гц, 1H), 6.95 (дд, J = 8.25 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.02 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.11 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.46 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.81 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.86 (с, 1H), 8.29 (с, 1H) | ArNH_2 через Методику С |
| 153 | $\text{CH}_2\text{CHONCH}_2\text{F}$ | 461 | 3.66 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 3.14 (уширенный с, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.14-4.34 (м, 3H), 4.53-4.70 (м, 2H), 6.94 (дд, J = 8.24 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.98 (д, J = 2.19 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) | ArNH_2 через Методику С |

Пример 154.



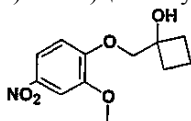
Часть А. 1-(Гидроксиметил)циклобутанол



Mg стружки (1.38 г, 57 ммоль) добавляют в хорошо высушенную током N_2 круглодонную колбу, оборудованную холодильником, магнитной мешалкой и делительной воронкой, которую загружают ТГФ (70 мл) и хлорметилдиметилизопропоксисиланом (9.5 г, 57 ммоль). После добавления ~10 мл раствора ТГФ и 1,2-диброэтана (30 мкл) раствор указанного Mg становится мутным и теплым. Оставшийся раствор добавляют в течение более 30 мин с такой скоростью, чтобы поддержать мягкое кипение. По завершении, реакционную смесь нагревают до температуры кипения с обратным холодильником в течение 45 мин перед охлаждением до температуры $0^\circ C$, после чего добавляют по каплям раствор циклобутанона (3 г, 42.7 ммоль) в ТГФ (17 мл) в течение более 40 мин. Реакционную смесь перемешивают в течение еще 45 мин до гашения медленным добавлением 10% водного раствора NH_4Cl в течение более 40 мин. После перемещения реакционной смеси в делительную колбу, фазы разделяют и водную фазу экстрагируют $3 \times Et_2O$. Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют.

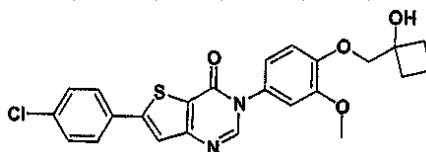
К полученному остатку добавляют ТГФ (43 мл), MeOH (43 мл), $KHCO_3$ (4.27 г, 42.7 ммоль) и KF (4.96 г, 84.4 ммоль). К указанной перемешиваемой смеси добавляют одной порцией 30% H_2O_2 (116 мл, 140 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 2.5 ч, температура повышается до $\sim 46^\circ C$ перед понижением. Остаток H_2O_2 ликвидируют путем добавления 32 г порошкообразного $Na_2S_2O_3 \cdot H_2O$ и перемешивают в течение 15 мин. После разбавления Et_2O (200 мл) смесь фильтруют через плотный слой целита и концентрируют до ~ 50 г без нагревания. Добавляют вторую порцию Et_2O (200 мл) и раствор сушат над Na_2SO_4 . Остаток после концентрации хроматографируют на силикагеле, применяя Et_2O в виде элюента. После концентрации получают 2.64 г продукта в виде диола.

Часть В. 1-((2-Метокси-4-нитрофенокси)метил)циклобутанол



1-(Гидроксиметил)циклобутанол (1.27 г, 12.5 ммоль) добавляют к суспензии 60% NaN/дисперсионное минеральное масло (0.50 г, 12.5 ммоль) в DMSO (14.6 мл). Позднее, через 30 мин после прекращения выделения газа к перемешиваемому раствору добавляют 2-бром-4-нитроанизол (1.95 г, 8.4 ммоль) в 5.9 мл DMSO. Реакционную смесь перемешивают в течение 2.5 ч перед выливанием в 0.1 N HCl (300 мл). Смесь экстрагируют $2 \times Et_2O$; объединенные органические слои промывают рассолом, сушат над $MgSO_4$ и концентрируют в вакууме. Остаток хроматографируют на силикагеле; градиент элюирования от CH_2Cl_2 до смеси 1:1 $CH_2Cl_2/EtOAc$ дает на выходе 0.65 г желаемого продукта.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 7.89 (дд, $J=2.6, 8.8$ Гц, 1H), 7.74 (д, $J=2.6$ Гц, 1H), 6.96 (д, $J=8.8$ Гц, 1H), 4.10 (с, 2H), 3.93 (с, 3H), 3.05 (уширенный с, 1H), 2.22 (м, 4H), 1.87 (м, 1H), 1.62 (м, 1H)



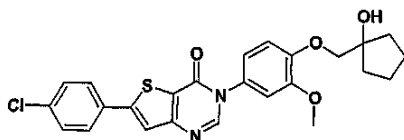
Используя методику, описанную в части С примера 89, продукт из части В превращают в указанное в заголовке соединение при последовательном восстановлении и конденсации с формамидином из примера 1, часть С.

1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 8.07 (с, 1H), 7.58 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.46 (с, 1H), 7.37 (д, $J=8.4$ Гц, 2H), 7.00 (д, $J=7.6$ Гц, 1H), 6.89 (д, $J=2.2$ Гц, 1H), 6.85 (дд, $J=2.2, 7.6$ Гц, 1H), 4.01 (с, 2H), 3.80 (с, 3H), 3.09 (уширенный с, 1H), 2.15 (м, 4H), 1.80 (м, 1H), 1.53 (м, 1H);

HPLC (способ 5) 4.32 мин;

LCMS m/e : 469 $[M+H]$.

Пример 155.



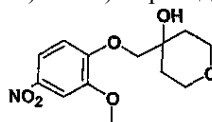
¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.14 (с, 1H), 7.67 (д, J=9.4 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.46 (д, J=9.4 Гц, 2H), 7.03 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.96 (д, J=2.2 Гц, 1H), 6.93 (дд, J=2.2, 8.2 Гц, 1H), 4.01 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 2.37 (с, 1H), 1.90-1.60 (м, 8H);

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 8.14 (с, 1H), 7.67 (д, J=9.4 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.46 (д, J=9.4 Гц, 2H), 7.03 (д, J=8.2 Гц, 1H), 6.96 (д, J=2.2 Гц, 1H), 6.93 (дд, J=2.2, 8.2 Гц, 1H), 4.01 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 2.37 (с, 1H), 1.90-1.60 (м, 8H);

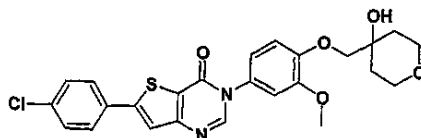
LCMS m/e : 483 [M+H].

COc1cc(OC2C(O)CCC2)cnc3c4c(s3)-c5ccc(Cl)cc5cc4=OC1CCC(CC1)C2OC2

Часть В. 4-((2-Метокси-4-нитрофенокс)метил)тетрагидро-2Н-пиран-4-ол



Часть С.



¹H ЯМР (CDCl₃) δ част./млн 1.70-1.87 (м, 4H), 3.78-3.96 (м, 9H), 6.91-6.96 (м, 1H), 6.97 (д, 1H), 7.03 (д, 1H), 7.45 (д, 2H), 7.51-7.57 (м, 1H), 7.66 (д, 2H);

LCMS (ES) m/e : 499 (M+H).

Oc1c(C(F)(F)F)c(C(F)(F)F)COc2ccc(N3C(=O)c4cc(cc4S3)c5ccc(Cl)cc5)cc2

- 40 -

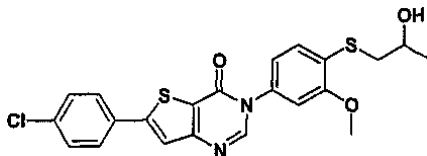
ловке соединение при последовательном восстановлении и конденсации в феноле с формамидином из примера 1, часть С.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 4.13-4.17 (м, 1H), 4.24-4.28 (м, 1H), 4.40-4.46 (м, 1H), 6.72 (д, $J=6.59$ Гц, 1H), 7.14 (д, $J=9.4$ Гц, 2H), 7.47 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.56 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.90 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.95 (с, 1H), 8.38 (с, 1H);

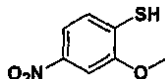
HPLC (способ 4): 4.05 мин;

LCMS (ES) m/e : 467 (M+H).

Пример 158. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропилтио)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Часть А. 2-Метокси-4-нитробензолтиол

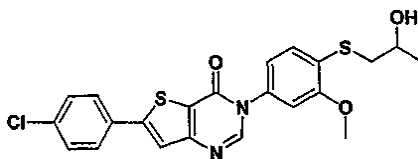


К суспензии 2-хлор-5-нитроанизола (1.00 г; 5.33 ммоль) в 10 мл этанола при комнатной температуре добавляют раствор наонагидрата сульфида натрия (1.30 г; 5.41 ммоль) в 1.4 мл воды и 0.8 мл этанола тремя порциями в течение более 3 мин. Полученную суспензию нагревают при температуре 100°C в течение 10 мин. Суспензию охлаждают и концентрируют при пониженном давлении до получения твердого вещества темного цвета, которое используют сразу на следующей стадии.

HPLC 2.23 мин время задержки;

LCMS (ES): m/e 186 [M+H] $^+$.

Часть В.



2-Метокси-4-нитробензолтиол превращают в указанное в заголовке соединение, следуя методике, описанной в примере 104.

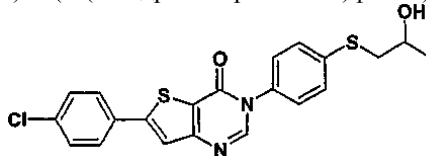
^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 1.18 (д, $J=6.05$ Гц, 3H), 2.87-3.03 (м, 2H), 3.78-3.83 (м, 4H), 4.98 (д, $J=4.94$ Гц, 1H), 7.11 (дд, $J=8.25$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.20 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.38 (д, $J=8.79$ Гц, 1H), 7.57 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.92 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.98 (с, 1H), 8.42 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (DMSO-d_6) δ 22.58, 56.05, 64.87, 110.26, 119.92, 121.75, 121.95, 126.20, 126.68, 127.84, 129.28, 131.16, 134.29, 134.62, 149.27, 149.88, 155.80, 155.92, 157.39;

HPLC (способ 1) 3.91 мин время задержки, (98%);

LCMS (ES): m/e 459 [M+H] $^+$.

Пример 159. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропилтио)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



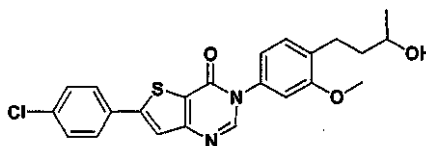
Коммерчески доступный 4-нитротифенол превращают в указанное в заголовке соединение, следуя методике, описанной в примере 104.

^1H ЯМР (DMSO-d_6) δ 1.19 (д, $J=6.04$ Гц, 3H), 2.97-3.11 (м, 2H), 3.80-3.85 (м, 1H), 4.99 (д, $J=4.95$ Гц, 1H), 7.47 (с, 4H), 7.56 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.91 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.40 (с, 1H);

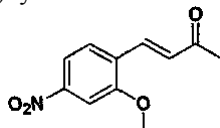
HPLC (способ 1) 4.00 мин;

LCMS (ES) m/e 429 (M+H).

Пример 160.



Часть А. 4-(2-Метокси-4-нитрофенил)бут-3-ен-2-он

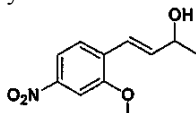


К смеси 2-метокси-4-нитробензальдегида (10.0 г; 55.2 ммоль) в 11 мл воды и 11 мл ацетона при температуре 65°C добавляют 1%-ный раствор NaOH (13.8 мл) в течение более 30 мин. Смесь нагревают при температуре 65°C в течение 2 ч, охлаждают на бане со льдом и нейтрализуют 10% HCl. Осажденное твердое вещество фильтруют, промывают водой и сушат в вакууме, чтобы получить 12.2 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества красновато-коричневого цвета.

HPLC (способ 1) 2.48 мин время задержки, (80%);

MS (ES): м/е 222 [M+H]⁺.

Часть В. 4-(2-Метокси-4-нитрофенил)бут-3-ен-2-ол

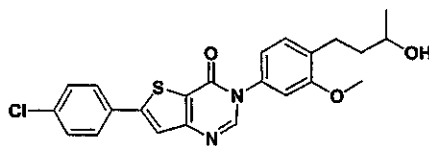


К суспензии 4-(2-метокси-4-нитрофенил)бут-3-ен-2-она (12.2 г; 55.2 ммоль) в 150 мл этанола при комнатной температуре добавляют NaBH₄ (2.30 г; 60.7 ммоль) в течение более 5 мин. Суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч, разбавляют 1 М NaHPO₄ (~60 мл), а затем водой (100 мл) и концентрируют при пониженном давлении, чтобы удалить этанол. После экстрагирования водного остатка CH₂Cl₂, органический слой промывают водой и рассолом, сушат над безводным MgSO₄, фильтруют. Концентрация фильтрата при пониженном давлении дает 12.3 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде смолы темно-красного цвета.

HPLC (способ 1) 3.68 мин время задержки, (50%);

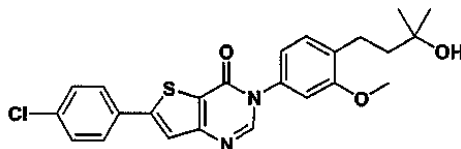
MS (ES): м/е 206 [M-OH]⁺.

Часть С.

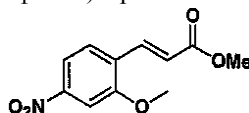


Указанный нитроаллиловый спирт после восстановления до соответствующего анилина, несущий насыщенный гидроксильный эфир со смесью H₂/Pd/C в EtOH нагревают в расплавленном феноле при температуре 130°C с формамидином из примера 1, чтобы произвести указанное в заголовке соединение.

Пример 161. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(3-гидрокси-3-метилбутил)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



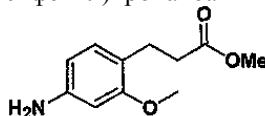
Часть А. Метил-3-(2-метокси-4-нитрофенил)акрилат



Раствор 2-метокси-4-нитробензальдегида (904 мг, 4.99 ммоль) и метил-(трифенилфосфоранилиден)ацетата (2.04 г, 5.86 ммоль) в CH₂Cl₂ (25.0 мл) перемешивают при температуре 20°C в течение 14 ч. Растворитель упаривают при пониженном давлении и остаток хроматографируют (SiO₂, 230-400 ячеек, смесь 4/1 гексан/EtOAc), что дает указанное в заголовке соединение (1.18 г, 4/1 E/Z изомерная смесь, квант.) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (электроспрей, + ионы) м/е 238 (M+H).

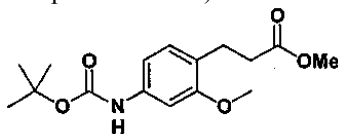
Часть В. Метил-3-(4-амино-2-метоксифенил)пропаноат



К раствору соединения из части А (1.15 г, 4.85 ммоль) в смеси 1/1 ТГФ/MeOH (26.0 мл) добавляют 5% Pd-C (275 мг, типа Дегусса) и суспензию гидрируют (1 атм) в течение 2 ч. Суспензию фильтруют через плотный слой целита и фильтровальную лепешку промывают MeOH (70 мл). Объединенные фильт-

раты упаривают, чтобы получить указанное в заголовке соединение (1.01 г, квант.) в виде масла коричневатого цвета. MS (электроспрей, + ионы) м/е 210 (M+H).

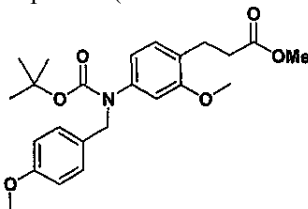
Часть С. Метил-3-(4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-метоксифенил)пропаноат



Раствор соединения из части В (1.01 г, 4.83 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбоната (2.11 г, 9.67 ммоль) в диоксане (36.0 мл) нагревают при температуре 95°C в атмосфере аргона в течение 4.5 ч. После охлаждения до температуры 20°C, растворитель удаляют в вакууме и остаток хроматографируют (SiO₂, 230-400 ячеек, смесь от 4/1 до 3/2 гексан/EtOAc), чтобы обеспечить указанное в заголовке соединение (1.41 г, 94% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

MS (электроспрей, + ионы) м/е 254 (M+H -изобутилен).

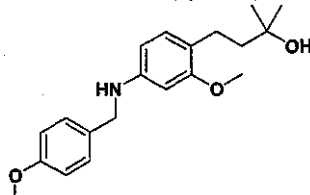
Часть D. Метил-3-(4-(трет-бутоксикарбонил(4-метоксифенил)амино)-2-метоксифенил)пропаноат



К раствору соединения из части С (1.41 г, 4.56 ммоль) в ДМФА, в атмосфере аргона, добавляют карбонат цезия (4.45 г, 13.7 ммоль) и иодид тетрабутиламмония (5.13 г, 13.6 ммоль). После перемешивания в течение 40 мин при температуре 20°C к суспензии добавляют 4-метоксифенилхлорид (1.27 мл, 9.36 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 7 ч при температуре 20°C. Добавляют воду (25.0 мл) и смесь экстрагируют EtOAc (3×50 мл). Объединенные органические слои промывают водой (2×30 мл) и рассолом (30 мл), сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Хроматография (SiO₂, 230-400 ячеек, смесь 4/1 гексан/EtOAc) сырого продукта дает указанное в заголовке соединение (1.90 г, 97% выход) в виде бесцветного масла.

MS (электроспрей, + ионы) м/е 452 (M+Na).

Часть E. 4-(2-Метокси-4-(4-метоксифениламино)фенил)-2-метилбутан-2-ол



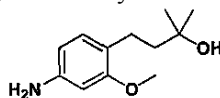
Раствор метилмагний иодид/эфир (6.9 мл, 20.7 ммоль) разбавляют эфиром (7.0 мл) и охлаждают до температуры 0°C. К полученному раствору добавляют по каплям раствор соединения из части D (1.90 г, 4.42 ммоль) в эфире (5.0 мл). После перемешивания при температуре 0°C в течение 35 мин медленно добавляют 1 М HCl (15 мл) и значение pH водной смеси доводят до 6.5 путем дальнейшего добавления 1 М HCl. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×40 мл) и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Хроматография (SiO₂, 230-400 ячеек, смесь от 3/2 до 1/1 гексан/EtOAc) дает желаемый третичный спирт в виде смеси 3/2 ВОС-карбамат/амин (1.75 г, бесцветное масло).

Часть из указанной смеси (82.1 мг) обрабатывают ~3 М HCl/MeOH, MeOAc [получают путем добавления AcCl (1.3 мл) в MeOH (5.0 мл) при температуре 0°C и перемешивания при температуре 20°C в течение 30 мин] в течение 3 ч. После упаривания раствора указанное в заголовке соединение (78.1 мг, количественный выход соединения из части D, в виде твердого вещества желтоватого цвета) получают в виде его гидрохлоридной соли: MS (электроспрей, + ионы) м/е 330 (M+H).

Указанную HCl соль (78.1) растворяют в изо-PrOH (3.0 мл) и воде (10 мл) и значение pH водной смеси доводят до 10 путем добавления 1 М K₂CO₃. Смесь экстрагируют CH₂Cl₂ (3×30 мл) и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄) и концентрируют. Высушивание в вакууме обеспечивает указанное в заголовке соединение (68.0 мг, количественный выход) в виде бесцветного масла.

MS (электроспрей, + ионы) м/е 330 (M+H).

Часть F. 4-(4-Амино-2-метоксифенил)-2-метилбутан-2-ол

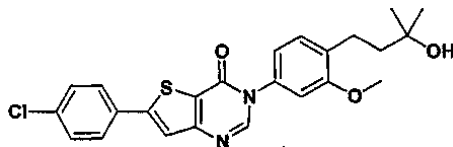


К раствору соединения из части E (68.0 мг, 0.21 ммоль) и формиата аммония в MeOH добавляют 10% Pd-C (8.0 мг) и суспензию нагревают при температуре 62°C в атмосфере аргона в течение 50 мин.

После охлаждения до температуры 20°C смесь фильтруют через плотный слой целита и фильтровальную лепешку промывают MeOH (20 мл). Объединенные фильтраты упаривают и остаток переносят в CH₂Cl₂ и промывают водой. Органический слой сушат (Na₂SO₄) и упаривают. Хроматография (SiO₂ 230-400 ячеек, смесь 95/5 CH₂Cl₂/MeOH) сырого продукта дает указанное в заголовке соединение (38.0 мг, 87% выход) в виде бесцветного масла.

MS (электроспрей, + ионы) м/е 210 (M+H).

Часть G.



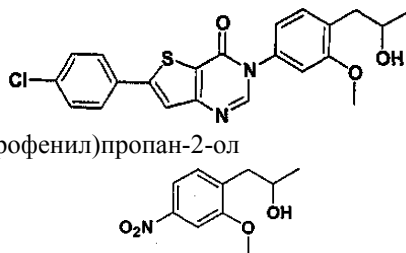
Соединение из части F (57.1 мг, 0.27 ммоль), формамидин из примера 1, часть C (185 мг, 0.57 ммоль) и фенол (480 мг) смешивают и нагревают при температуре 130°C в течение 45 мин. Смеси дают возможность отстояться при температуре 20°C в течение 20 мин и затем обрабатывают MeOH (2.0 мл) и фильтруют. Выделенное твердое вещество промывают MeOH (4×0.5 мл) и CH₂Cl₂ (2×0.25 мл) и сушат в вакууме, чтобы обеспечить желаемое соединение (49.6 мг, 41% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

¹H ЯМР δ (CDCl₃ + CD₃OD капли, част./млн) 8.16 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.8 Гц, 2H), 7.55 (с, 1H), 7.45 (д, J=8.8 Гц, 2H), 7.31 (м, 1H), 6.91 (м + с, 2H), 3.87 (с, 3H), 2.76 (м, 2H), 1.78 (м, 2H), 1.31 (с, 6H);

HPLC (способ 6): 7.21 мин;

LCMS (ES): м/е 455 (M+H).

Пример 162. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-гидроксипропил)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Часть А. 1-(2-Метокси-4-нитрофенил)пропан-2-ол

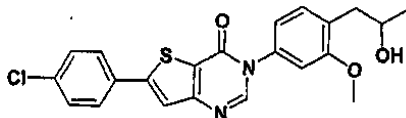
К перемешиваемому при температуре -78°C раствору TiCl₄ (1.0 М в CH₂Cl₂, 1.43 мл, 1.43 ммоль) в безводном Et₂O (7 мл) добавляют по каплям MeLi (1.6 М в Et₂O, 0.9 мл, 1.43 ммоль) в течение более 20 мин. Реакционной смеси дают возможность медленно нагреться до температуры -30°C, при которой добавляют по каплям раствор 2-(2-метокси-4-нитрофенил)ацетальдегида (275 мг, 1.43 ммоль) (получают, как описано в PCT WO 2000/73288 A1) в безводном Et₂O (0.750 мл) и дают возможность медленно нагреться до температуры -10°C. Реакционную смесь выливают в холодную воду и экстрагируют Et₂O (3×50 мл). Объединенные эфирные экстракты промывают водой (1×100 мл), сушат над безводным MgSO₄ и концентрируют при пониженном давлении, чтобы получить 0.253 г (85%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества оранжевого цвета.

¹H ЯМР (500 МГц, CDCl₃) δ 1.25 (д, J=6.0 Гц, 3H), 1.62 (уширенный, с, 1H), 2.81 (дд, J=13.2, 7.7 Гц, 1H), 2.89-2.94 (м, 1H), 3.93 (с, 3H), 4.06-4.15 (м, 1H), 7.32 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.72 (д, J=2.2 Гц, 1H), 7.82 (дд, J=8.2, 2.2 Гц, 1H);

HPLC (способ 1): 2.68 мин время задержки, (89%);

LCMS (ES): м/е 194 [M-H₂(HH)]⁺.

Часть В.



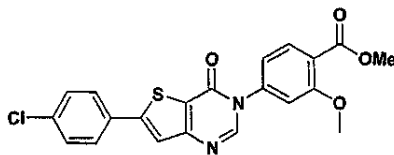
Следуя методике, описанной в примере 89, 253 мг 1-(2-метокси-4-нитрофенил)пропан-2-ола восстанавливают до соответствующего анилина до конденсации с формамидином (0.288 г, 0.894 ммоль) из примера 1, часть C в 1.0 г фенола при температуре 130°C в течение 0.25 ч, чтобы получить указанное в заголовке соединение (0.072 г).

¹H ЯМР (500 МГц, CD₂Cl₂) δ 1.19-1.23 (м, 3H), 1.72 (уширенный, с, 1H), 2.72 (дд, J=13.2, 8.2 Гц, 1H), 2.86 (дд, J=13.2, 4.4 Гц, 1H), 3.82 (с, 3H), 4.01-4.09 (м, 1H), 6.91 (с, 1H), 6.93 (с, 1H), 7.30 (д, J=7.7 Гц, 1H), 7.44 (д, J=8.2 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.67 (д, J=8.8 Гц, 2H), 8.11 (с, 1H);

HPLC (способ 1): 3.75 мин время задержки, (100%);

LCMS (ES): м/е 427 [M+H]⁺.

Пример 163. Метил-4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксибензоат



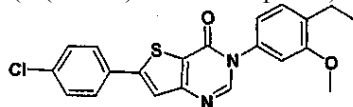
Следуя методике, описанной в примере 89, коммерчески доступный метил-4-амино-2-метоксибензоат (0. г, 0.894 ммоль) конденсируют с формамидином (0.312 г, 0.967 ммоль) из примера 1, часть С в 1.0 г фенола при температуре 130°C в течение 0.25 ч, чтобы получить указанное в заголовке соединение (0.039 г) в виде бесцветного твердого вещества.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 3.84 (д, J=12.6 Гц, 6H), 7.22 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.44 (с, 1H), 7.58 (д, J=8.2 Гц, 2H), 7.79 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.94 (д, J=8.2 Гц, 2H), 8.01 (с, 1H), 8.48 (с, 1H);

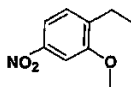
HPLC (способ 1): 3.66 мин время задержки, (99%);

LCMS (ES): m/e 427 [M+H]⁺.

Пример 164. 6-(4-Хлорфенил)-3-(4-(2-этил)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-он



Часть А. 1-Этил-2-метокси-4-нитробензол

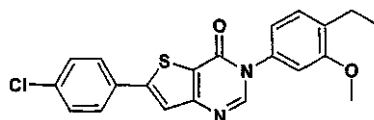


Следуя опубликованной методике нитруют 2-этиланилин (Bergman, J.; Su, P. Tempahedron, 1990, 46, 1085) и затем превращают в 2-этил-5-нитрофенол (PCT WO 1995/15954). Смесь 2-этил-5-нитрофенола (0.320 г, 1.92 ммоль), K₂CO₃ (0.200 г, 1.44 ммоль) и MeI (0.300 г, 2.11 ммоль) в ацетоне (4.0 мл) нагревают при температуре 70°C в течение 15 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, разбавляют H₂O, концентрируют и экстрагируют CH₂Cl₂ (3×30 мл). Объединенные органические слои сушат над безводным Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении, чтобы получить указанное в заголовке соединение (0.347 г) в виде масла оранжевого цвета, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

HPLC (способ 1): 3.46 мин время задержки (75%);

LCMS (ES): m/e 182 [M+H]⁺.

Часть В.



Следуя методике, описанной в примере 89, 253 мг 1-этил-3-метокси-4-нитробензола восстанавливают до соответствующего анилина до конденсации с формамидином (0.265 г, 0.821 ммоль) из примера 1, часть С в 0.75 г фенола при температуре 130°C в течение 0.25 ч, чтобы получить указанное в заголовке соединение (149 мг) в виде твердого вещества серого цвета.

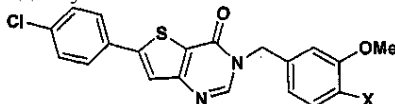
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO) δ 1.16 (т, J=7.7 Гц, 3H), 2.62 (кв, J=7.5 Гц, 2H), 3.80 (с, 3H), 7.04 (д, J=7.7 Гц, 1H), 7.17 (с, 1H), 7.30 (д, J=8.2 Гц, 1H), 7.58 (д, J=8.2 Гц, 2H), 7.93 (д, J=8.8 Гц, 2H), 7.98 (с, 1H), 8.42 (с, 1H);

HPLC (способ 1) 4.50 мин время задержки, (98%);

LCMS (ES): m/e 397 [M+H]⁺.

Примеры 165 и 166.

Следующие примеры получают, следуя методике, описанной в примере 1 за исключением замещения соответствующего коммерчески доступного бензиламина на анилинный компонент.

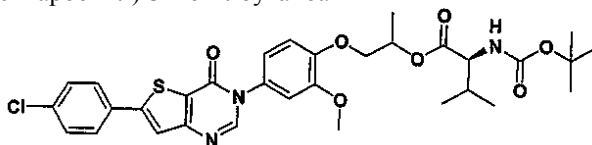


| Пример # | X | Масс спек. М+ Н | НРЛС задержки (минуты) | Н ЯМР |
|----------|-----|-----------------------|------------------------------|---|
| 165 | OMe | 413 | 3.7 Способ #1 | ¹ Н ЯМР (CDCl ₃) δ 3.864 (с, 3Н), 3.868 (с, 3Н), 5.16 (с, 2Н), 6.84 (д, J = 8.1 Гц, 1Н), 6.92 (д, J = 8.3 Гц, 1Н), 6.92 (с, 1Н), 7.42 (д, J = 8 Гц, 2Н), 7.46 (с, 1Н), 7.63 (д, J = 8 Гц, 2Н), 8.11 (с, 1Н) |
| 166 | ОН | 399 | 3.56 Способ #1 | ¹ Н ЯМР (DMSO-d ₆) δ 3.74 (с, 3Н), 5.09 (с, 2Н), 6.71 (д, J = 7.9 Гц, 1Н), 6.78 (дд, J = 7.9 Гц, 1.76 Гц, 1Н), 7.04 (д, J = 1.76 Гц, 1Н), 7.55 (д, J = 8.78 Гц, 2Н), 7.87 (д, J = 8.79 Гц, 2Н), 7.88 (с, 1Н), 8.63 (с, 1Н), 9.05 (уширенный с, 1Н) |

Пролекарства получают из выбранных вторичных и третичных спиртов, чтобы улучшить растворимость и экспонирование. Применяют стандартные условия, чтобы получить все аминокислотные сложные эфиры, кроме глицинового сложного эфира третичных спиртов, представленного в примере 167. Получение глицинового сложного эфира третичных спиртов представлено в примере 168. Соответствующие сложные полуэфиры щавелевой, малоновой, янтарной и глутаровой кислоты представлены в примерах 169-172. Пример 173 иллюстрирует получение О-гликозидного пролекарства; Пример 174 иллюстрирует получение монофосфатного сложного эфира.

Пример 167.

Часть А. (2S)-1-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-пропан-2-ил-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-метилбутаноат



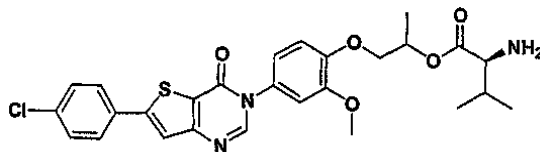
Смесь спирта, описанного в примере 104 (50 мг, 0.113 ммоль), диизопропилкарбодиимида (21 мкл, 0.135 ммоль), 4-диметиламинопиридина (1 мг, 0.011 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина (29 мг, 0.135 ммоль) в 1 мл CH₂Cl₂ перемешивают при комнатной температуре в течение 1 ч. Затем вводят дополнительное количество диизопропилкарбодиимида (5 мкл, 0.032 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)-L-валина (5 мг, 0.023 ммоль) и смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3.5 ч. Суспензию разбавляют CH₂Cl₂, промывают водой, сушат над MgSO₄, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь CH₂Cl₂/CH₃OH, градиент от 100:0 до 98:2), чтобы получить указанное в заголовке соединение (76 мг) в виде твердого вещества белого цвета.

¹Н ЯМР (CDCl₃) δ 0.90-0.95 (м, 3Н), 0.97-1.02 (м, 3Н), 1.40 (д, 3Н), 1.45 (с, 9Н), 2.15-2.19 (м, 1Н), 3.86 (д, 3Н), 4.05-4.27 (м, 3Н), 5.05-5.08 (м, 1Н), 5.35-5.41 (м, 1Н), 6.92-6.96 (м, 2Н), 7.00-7.05 (м, 1Н), 7.45 (д, J=8.79 Гц, 2Н), 7.54 (с, 1Н), 7.66 (д, J=8.80 Гц, 2Н), 8.15 (д, 1Н);

НРЛС (способ 1) 4.73 мин время задержки, (99%);

LCMS (ES): m/e 642 [M+H].

Часть В.



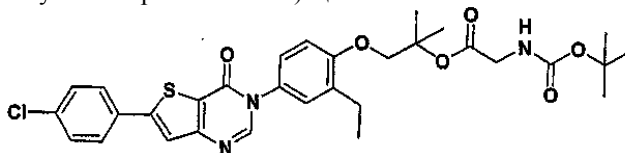
Продукт из части А растворяют в смеси 1:2 TFA/CH₂Cl₂ (1 мл). НРЛС анализ через 1 ч при температуре 20°C показывает завершение реакции, после чего летучие вещества удаляют в вакууме. Остаток при растворении в CH₂Cl₂ промывают 2× водным раствором NaHCO₃/Na₂CO₃, а затем рассолом до высушивания над Na₂SO₄. После концентрации получают 65 мг (94%) указанного в заголовке соединения.

¹Н ЯМР (DMSO-d₆) δ 0.97-1.01 (м, 6Н), 1.34-1.36 (м, 3Н), 2.11-2.18 (м, 1Н), 3.75 (д, 3Н), 3.94-3.97 (м, 1Н), 4.09-4.21 (м, 2Н), 5.29-5.37 (м, 1Н), 7.04-7.07 (м, 1Н), 7.12-7.16 (м, 1Н), 7.20-7.23 (м, 1Н), 7.58 (д, J=8.25 Гц, 2Н), 7.92 (д, J=8.80 Гц, 2Н), 7.98 (с, 1Н), 8.34 (уширенный с, 3Н), 8.39 (с, 1Н);

НРЛС (способ 1) 3.07 мин;

MS (ES): m/e 542 [M+H]⁺.

Пример 168. 1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотieno[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-этилфенокси)-2-метилпропан-2-ил-2-(трет-бутоксикарбониламино)ацетат



К раствору 6-(4-хлорфенил)-3-(3-этил-4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3H)-она (0.96 г, 2.11 ммоль), 4-пирролидинопиридина (0.31 г, 2.11 ммоль) и N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (1.11 г, 6.33 ммоль) в 20 мл CH_2Cl_2 , нагретому при температуре кипения с обратным холодильником, добавляют диизопропилкарбодиимид (0.98 мл; 6.33 ммоль) в течение более 3 ч через шприцевой насос. Суспензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и вводят дополнительное количество N-(трет-бутоксикарбонил)глицина (0.55 г, 3.17 ммоль), а затем диизопропилкарбодиимида (0.55 мл, 3.17 ммоль) в течение более 2 ч через шприцевой насос. Суспензию нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 1 ч и охлаждают до комнатной температуры. Добавляют моногидрат гидразина (0.34 мл, 7.01 ммоль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Суспензию охлаждают до температуры 0°C , фильтруют и фильтрат промывают холодным 1 N HCl, холодным, разбавленным раствором NaHCO_3 , сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, Смесь EtOAc/гексан, градиент от 0:100 до 1:1), чтобы получить 1.37 г (100%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

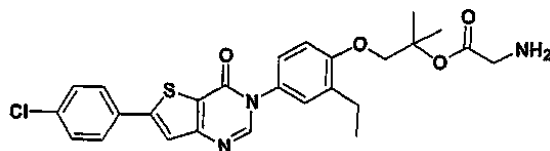
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.24 (т, 3H), 1.45 (с, 9H), 1.64 (с, 6H), 2.68-2.73 (м, 2H), 3.85 (д, $J=4.95$ Гц, 2H), 4.18 (с, 2H), 4.98 (уширенный с, 1H), 6.92 (д, $J=9.35$ Гц, 1H), 7.20-7.22 (м, 2H), 7.44 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 8.13 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 13.68, 23.39, 23.67, 28.28, 42.87, 72.72, 79.86, 81.86, 111.48, 120.82, 123.25, 125.42, 127.62, 129.42, 129.67, 131.54, 134.25, 135.59, 148.29, 151.50, 155.58, 156.69, 156.92, 157.37, 169.47;

HPLC (способ 1) 4.80 мин время задержки;

LCMS (ES): m/e 612 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Часть В.



Следуя методике, описанной в части В примера 167, ВОО группу отщепляют и указанное в заголовке соединение выделяют в виде твердого вещества белого цвета.

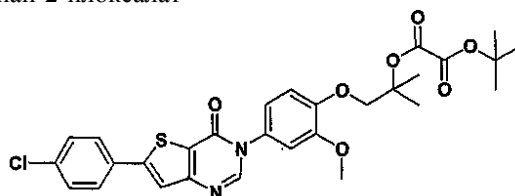
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.24 (т, 3H), 1.48 (уширенный с, 2H), 1.64 (с, 6H), 2.68-2.74 (м, 2H), 3.38 (с, 2H), 4.19 (с, 2H), 6.93 (д, $J=9.34$ Гц, 1H), 7.19-7.22 (м, 2H), 7.44 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 8.12 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 13.68, 23.42, 23.75, 44.54, 72.72, 81.02, 111.43, 120.82, 123.22, 125.45, 127.62, 129.42, 129.62, 131.54, 134.17, 135.59, 148.27, 151.50, 156.77, 156.92, 157.37, 173.56;

HPLC (способ 1): 3.27 мин время задержки, (100%);

LCMS (ES): m/e 512 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 169. трет-Бутил-1-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илоксалат



К оксалилхлориду (0.50 мл; 5.91 ммоль), охлажденному до температуры 0°C , добавляют трет-бутанол (0.28 мл; 2.95 ммоль) в течение более 30 мин. После нагревания раствора до комнатной температуры и концентрации при пониженном давлении, остаток растворяют в 1 мл CH_2Cl_2 , после чего добавляют 6-(4-хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]-пиримидин-4-(3H)-он (100 мг; 0.219 ммоль) (продукт из примера 82) и пиридин (42 мкл; 0.522 ммоль). Затем суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Полученный раствор разбавляют CH_2Cl_2 , промывают 1 N HCl и рассолом, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc; градиент от 100:0 до 1:1), чтобы получить 120 мг (94%) указанного в заголовке соединения в виде пены белого цвета.

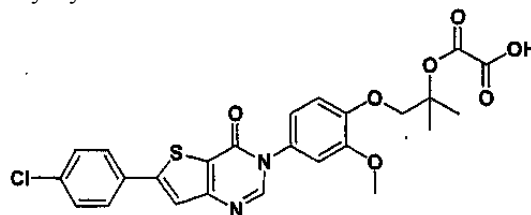
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.55 (с, 9H), 1.70 (с, 6H), 3.87 (с, 3H), 4.24 (с, 2H), 6.92 (дд, $J=8.25$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.96 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.04 (д, $J=8.24$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 8.13 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 23.14, 27.74, 56.36, 74.39, 84.26, 84.51, 111.76, 115.30, 119.27, 120.84, 123.22, 127.65, 129.47, 130.78, 131.54, 135.67, 148.19, 149.25, 150.64, 151.63, 156.77, 157.22, 157.35, 157.60;

HPLC (способ 1) 4.40 мин время задержки, (100%);

MS (ES): m/e 585 $[M+H]^+$.

Часть В. 2-(1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илокси)-2-оксоуксусная кислота



Раствор трет-бутил-1-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илоксалата (124 мг; 0.212 ммоль) в 0.5 мл TFA и 1 мл CH_2Cl_2 перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Раствор концентрируют при пониженном давлении, чтобы получить 102 мг (91%) указанного в заголовке соединения в виде пены белого цвета.

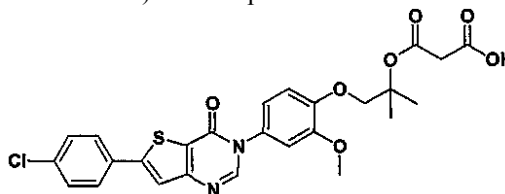
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.70 (с, 6H), 3.86 (с, 3H), 4.30 (с, 2H), 6.91-6.94 (м, 2H), 7.09 (д, $J=8.80$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 7.66-7.69 (м, 3H), 8.74 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 22.76, 56.26, 74.60, 85.93, 111.25, 116.62, 119.30, 122.64, 127.93, 129.47, 129.70, 130.35, 136.86, 148.88, 151.00, 151.55, 155.17, 155.98, 157.04, 158.59, 159.55, 159.95;

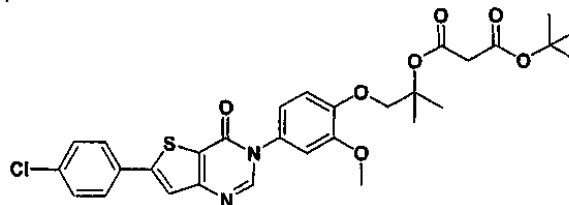
HPLC (способ 1) 4.13 мин время задержки, (99%);

MS (ES): m/e 529 $[M+H]^+$.

Пример 170. 3-(1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илокси)-3-оксопропановая кислота



Часть А. трет-Бутил-1-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илмалонат



Суспензию 6-(4-хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3Н)-она (100 мг; 0.219 ммоль) (пример 82), 3-трет-бутоксипропановой кислоты (83 мкл; 0.538 ммоль), диизопропилкарбодиимида (83 мкл; 0.538 ммоль) и 4-N,N-диметиламинопиридина (27 мг; 0.219 ммоль) в 1 мл CH_2Cl_2 перемешивают при комнатной температуре в течение 17 ч. Вводят дополнительное количество 3-трет-бутоксипропановой кислоты (83 мкл; 0.538 ммоль) и диизопропилкарбодиимида (83 мкл; 0.538 ммоль) и суспензию перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. Суспензию разбавляют CH_2Cl_2 , фильтруют и фильтрат промывают 1 N HCl, насыщенным водным раствором. $NaHCO_3$ и рассолом, сушат над безводным $MgSO_4$, фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc; градиент от 100:0 до 1:1), чтобы получить 104 мг (79%) указанного в заголовке соединения в виде пены бежевого цвета.

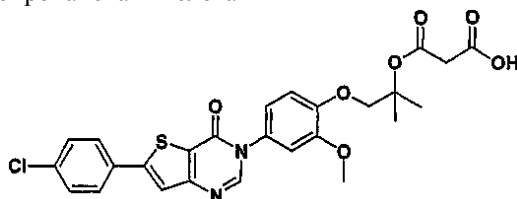
1H ЯМР ($CDCl_3$) δ 1.47 (с, 9H), 1.64 (с, 6H), 3.23 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 4.20 (с, 2H), 6.91 (дд, $J=8.24$ Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.95 (д, $J=2.20$ Гц, 1H), 7.02 (д, $J=8.24$ Гц, 1H), 7.44 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 8.13 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($CDCl_3$) δ 23.37, 27.92, 44.04, 56.23, 74.44, 81.83, 82.01, 111.53, 114.75, 119.20, 120.87, 123.22, 127.65, 129.47, 130.51, 131.54, 135.67, 148.19, 149.30, 150.49, 151.63, 156.79, 157.40, 165.85, 166.20;

HPLC (способ 1) 4.46 мин время задержки, (97%);

MS (ES): m/e 599 $[M+H]^+$.

Часть В. 3-(1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илокси)-3-оксoproпановая кислота



Следуя методике, описанной в примере 169, часть В, продукт из части А превращают в указанное в заголовке соединение.

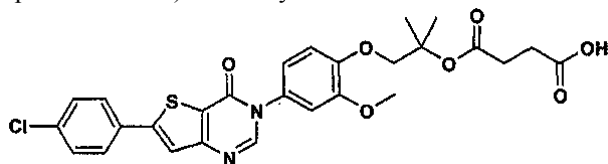
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.65 (с, 6H), 3.23 (с, 2H), 3.89 (с, 3H), 4.32 (с, 2H), 6.91-6.94 (м, 2H), 7.09 (д, $J=8.80$ Гц, 1H), 7.45 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.55 (с, 1H), 7.65 (д, $J=8.79$ Гц, 2H), 8.22 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 22.89, 42.14, 56.20, 75.00, 83.88, 111.58, 116.26, 119.60, 120.54, 122.82, 127.72, 129.52, 130.00, 131.32, 135.95, 148.09, 149.58, 150.82, 152.62, 157.40, 157.58, 166.43, 167.52;

HPLC (способ 1) 4.22 мин время задержки;

MS (ES): m/e 529 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 171. 4-(1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпроп -2-илокси)-4-оксobутановая кислота



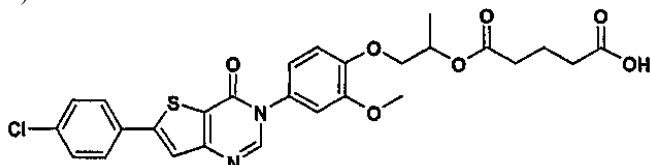
К смеси содинения по примеру 82 (140 мг, 0.306 ммоль) и DMAP (56 мг, 0.459 ммоль) в DMA (0.6 мл) при температуре 140°C добавляют янтарный ангидрид (183 мг, 1.83 ммоль) в течение более 5 ч. Реакционную смесь перемешивают при температуре 140 С в течение еще 2 ч и затем охлаждают до комнатной температуры. Смесь разбавляют DCM и загружают на силикагельную колонку. Элюирование от DCM до DCM:ACN:HOAc (90:5:5) дает частично очищенный продукт, который перекристаллизовывают из EtOH, получая указанное в заголовке соединение (90 мг, 53% выход) в виде твердого вещества грязно-белого цвета.

^1H ЯМР (CDCl_3) δ част./млн 2.48-2.57 (м, 4H), 3.90 (с, 3H), 4.32 (с, 2H), 6.89-6.96 (м, 2H), 7.03 (д, $J=8.14$ Гц, 1H), 7.15-7.21 (м, 1H), 7.45 (д, $J=8.65$ Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.65$ Гц, 2H), 8.16 (с, 1H).

HPLC (способ 1) 4.71 мин время задержки;

MS (ES): m/e 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 172. 5-(1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотиено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)пропан-2-илокси)-5-оксopентановая кислота



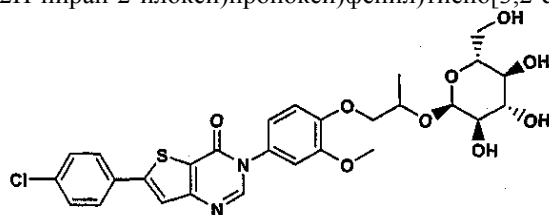
Раствор соединения по примеру 104 (100 мг, 0.225 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют к раствору гидроксида натрия (8.1 мг, 0.338 ммоль) в ДМФА (2 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Затем добавляют глутаровый ангидрид (129 мг, 1.128 ммоль) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакционную смесь выливают в раствор 1.0 N HCl (40 мл) и экстрагируют EtOAc (30 мл). Слой EtOAc сушат над сульфатом натрия и концентрируют. Сырой продукт продукт очищают с помощью препаративной HPLC (ODS, смесь вода-MeOH-TFA градиент от 90:10:0.1 до 10:90:0.1), что дает указанное в заголовке соединение (114 мг, твердого вещества белого цвета).

^1H ЯМР (CDCl_3) δ част./млн 1.81-1.92 (м, 2H), 2.31 (кв, 4H), 3.89 (с, 3H), 4.25 (с, 2H), 6.88-6.96 (м, 2H), 7.04 (д, $J=8.65$ Гц, 1H), 7.15-7.21 (м, 1H), 7.45 (д, $J=8.65$ Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.65$ Гц, 2H), 8.16 (с, 1H);

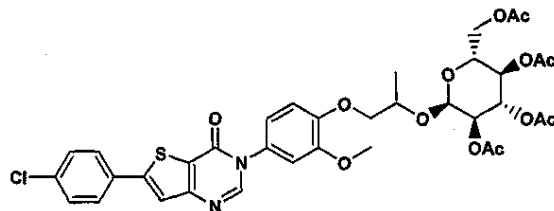
HPLC (способ 1) 3.50 мин время задержки;

MS (ES): m/e 557 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Пример 173. 6-(4-Хлорфенил)-3-(3-метокси-4-(2-((2S,3R,4S,5S,6R)-3,4,5-тригидрокси-6-(гидроксиметил)тетрагидро-2Н-пиран-2-илокси)пропокси)фенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4-(3Н)-он

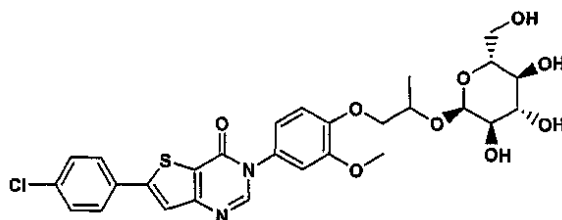


Часть А.



К смеси соединения по примеру 104 (100 мг, 0.225 ммоль), карбоната серебра (311 мг, 1.12 ммоль) и 4 Å молекулярных сит (500 мг) в хлороформе (7 мл) медленно добавляют раствор 5-ацетил-1-деокси-1-бром- α -D-глюкозы (232 мг, 0.564 ммоль) в хлороформе (3 мл). Реакционную смесь перемешивают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 48 ч. Выпавший в осадок продукт фильтруют и фильтрат концентрируют и подвергают ISCO флэш-хроматографии (смесь силикагель/гексан-EtOAc градиент от 100:0 до 0:100), что дает указанное в заголовке соединение (139 мг, 80% выход) в виде смолы коричневого цвета.

Часть В.



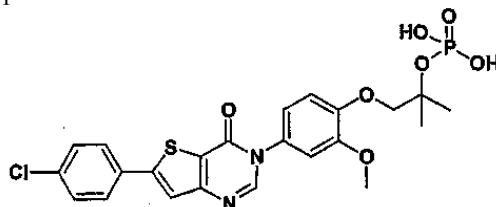
Натрий (75 мг, 3.12 ммоль) добавляют к MeOH (3 мл) и реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 30 мин. Таким образом, полученный раствор NaOMe затем добавляют к раствору соединения А (60 мг, 0.077 ммоль) в MeOH (1 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1.5 ч. Смесь затем концентрируют и остаток растворяют в воде (10 мл) и загружают на ODS колонку (10 г). Колонку в начальной стадии элюируют водой и затем от 100% воды до 100% градиента MeOH, что дает указанное в заголовке соединение (39 мг, 83% выход) в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР (MeOD) δ част./млн 1.20-1.32 (м, 3H), 3.06-3.15 (м, 1H), 3.24-3.32 (м, 1H), 3.52-3.63 (м, 1H), 3.68-3.82 (м, 5H), 3.90-4.04 (м, 2H), 4.11-4.30 (м, 2H), 4.33-4.59 (м, 1H), 6.88-6.95 (м, 1H), 7.02-7.10 (м, 2H), 7.39-7.45 (м, 2H), 7.59-7.64 (м, 1H), 7.69-7.76 (м, 2H), 8.22-8.29 (м, 1H);

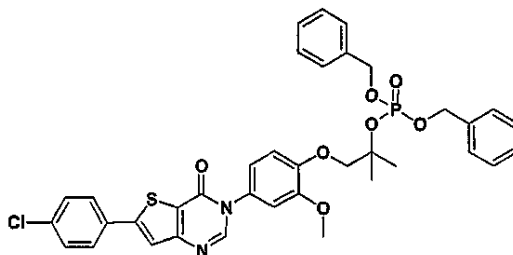
HPLC (способ 2) 2.65 мин время задержки;

MS (ES): m/e 605 $[M+H]^+$.

Пример 174. 1-(4-(6-(4-Хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-ил дигидрофосфат



Часть А. Дибензил-1-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4Н)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илфосфат



Суспензию 6-(4-хлорфенил)-3-(4-(2-гидрокси-2-метилпропокси)-3-метоксифенил)тиено[3,2-d]пиримидин-4(3H)-она (пример 82) (3.00 г; 6.56 ммоль), 1,2,4-триазола (1.36 г; 19.7 ммоль) и дибензил-N,N-диизопропилфосфорамидита (6.62 мл; 19.7 ммоль) в 40 мл CH_2Cl_2 нагревают при температуре кипения с обратным холодильником в течение 16 ч. Раствор охлаждают до комнатной температуры, добавляют 30% H_2O_2 в воде (4.00 мл; 35.3 ммоль) и раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2.5 ч. Раствор разбавляют CH_2Cl_2 , промывают 1 М раствором метабисульфита натрия, 1 N HCl, водой и рассолом, сушат над безводным MgSO_4 , фильтруют и фильтрат концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (силикагель, смесь гексан/EtOAc; градиент от 100:0 до 0:100), чтобы получить 3.79 г (80%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

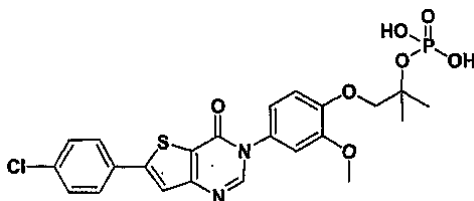
^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.65 (с, 6H), 3.75 (с, 3H), 4.07 (с, 2H), 5.04-5.06 (м, 4H), 6.87-6.96 (м, 3H), 7.29-7.35 (м, 10H), 7.44 (д, $J=8.24$ Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 8.10 (с, 1H);

^{13}C ЯМР (CDCl_3) δ 22.56, 25.04, 56.08, 68.98, 69.03, 75.36, 82.87, 111.30, 113.91, 119.15, 120.87, 127.42, 127.67, 127.88, 128.33, 128.48, 129.47, 130.33, 131.54, 135.69, 136.07, 148.19, 149.10, 150.19, 151.63, 156.79, 157.37;

HPLC (способ 1) 4.85 мин время задержки, (100%);

MS (ES): m/e 717 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Часть В.



Раствор дибензил-1-(4-(6-(4-хлорфенил)-4-оксотииено[3,2-d]пиримидин-3-(4H)-ил)-2-метоксифенокси)-2-метилпропан-2-илфосфата (166 мг; 0.231 ммоль) в 2 мл TFA и 0.11 мл воды перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч. Раствор разбавляют метанолом и концентрируют при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью препаративной HPLC, чтобы получить 59 мг (48%) указанного в заголовке соединения в виде твердого вещества белого цвета.

^1H ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.52 (с, 6H), 3.79 (с, 3H), 4.03 (с, 2H), 7.04-7.12 (м, 2H), 7.20 (с, 1H), 7.57 (д, $J=8.25$ Гц, 2H), 7.91 (д, $J=8.80$ Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.39 (с, 1H);

^{13}C ЯМР ($\text{DMSO}-d_6$) δ 25.00, 56.42, 75.75, 79.18, 112.54, 113.80, 120.13, 122.12, 122.40, 128.25, 129.66, 130.47, 131.61, 134.67, 148.84, 149.52, 149.88, 150.18, 156.48, 157.82;

HPLC (способ 1) 3.73 мин время задержки, (98%);

MS (ES): m/e 537 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Примеры с 175 по 207

| Пример # | Пролекарство Примера # | Пролекарство | Масс спек. М+Н | HPLC задержки (минуты) | ¹ H ЯМР |
|----------|---------------------------|--------------------------------|----------------------|------------------------------|--|
| 175 | 104 | L-аланиновый сложный эфир | 514 | 2.91 Способ* 1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 1.34 (д, 3H), 1.37-1.41 (м, 3H), 3.77 (д, 3H), 4.08-4.25 (м, 3H), 5.25-5.32 (м, 1H), 7.06 (д, 1H), 7.15 (д, 1H), 7.22-7.23 (м, 1H), 7.58 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.92 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.98 (с, 1H), 8.32 (уширенный с, 3H), 8.39 (с, 1H) |
| 176 | 104 | 761232 D- валин | 542 | Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.92 (д, J = 6.59 Гц, 3H), 1.00 (д, J = 7.15 Гц, 3H), 1.40 (д, J = 6.60 Гц, 3H), 1.45 (уширенный с, 2H), 2.01-2.09 (м, 1H), 3.30 (д, J = 4.49 Гц, 1H), 3.87 (с, 3H), 4.08-4.19 (м, 2H), 5.35-5.39 (м, 1H), 6.92 (дд, J = 8.24 Гц, 2.19 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 7.03 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 177 | 104 | α-Me-Ala сложный эфир | 528 | 2.92 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 1.34 (д, J = 6.60 Гц, 3H), 1.43 (с, 3H), 1.45 (с, 3H), 3.76 (с, 3H), 4.09-4.14 (м, 1H), 4.23-4.26 (м, 1H), 5.27-5.31 (м, 1H), 7.06 (дд, J = 8.79 Гц, 2.64 Гц, 1H), 7.16 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.22 (д, J = 2.19 Гц, 1H), 7.58 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.93 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.99 (с, 1H), 8.33 (уширенный с, 2H), 8.38 (с, 1H) |
| 178 | 104 | L-лизиновый сложный эфир | 571 | 2.40 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.25-1.84 (м, 13H), 2.63-2.72 (м, 2H), 3.43-3.47 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 4.02-4.18 (м, 2H), 5.33-5.41 (м, 1H), 6.92-7.04 (м, 3H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.14 (д, 1H) |
| 179 | 104 | L-аспартаговый сложный эфир | 558 | 2.89 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 1.15-1.25 (м, 3H), 1.79 (уширенный с, 1H), 1.96-2.00 (м, 1H), 2.41-2.75 (м, 3H), 3.70 (с, 3H), 3.78-4.35 (м, 3H), 5.04-5.15 (м, 1H), 6.97 (дд, J = 8.25 Гц, 1.65 Гц, 1H), 7.03-7.08 (м, 1H), 7.14 (с, 1H), 7.50 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.86 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.91 (с, 1H), 8.32 (с, 1H) |
| 180 | 104 | L-глутаматовый сложный эфир | 558 | 2.89 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.25-1.46 (м, 4H), 2.23 (уширенный с, 2H), 2.63 (уширенный с, 2H), 3.79 (д, 3H), 4.14-4.24 (м, 3H), 5.41-5.47 (м, 1H), 6.90-7.02 (м, 3H), 7.42 (д, 2H), 7.60 (д, 3H), 8.11 (уширенный с, 2H), 8.56 (с, 1H) |

| | | | | | |
|-----|-----|---------------------------------------|-----|--------------------|--|
| 181 | 104 | Глициновый сложный эфир | 500 | | ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.42 (д, J = 6.60 Гц, 3H), 3.72-3.79 (м, 2H), 3.87 (с, 3H), 4.17 (д, J = 4.95 Гц, 2H), 5.40-5.44 (м, 1H), 6.97 (дд, J = 8.80 Гц, 2.75 Гц, 1H), 7.05 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.09 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.60 (с, 1H), 7.71 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.25 (с, 1H) |
| 182 | 104 | Phe сложный эфир | 590 | 3.26 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.32-1.40 (м, 3H), 1.48 (уширенный с, 2H), 2.88-3.11 (м, 2H), 3.72-3.78 (м, 1H), 3.85 (д, 3H), 4.00-4.16 (м, 2H), 5.32-5.36 (м, 1H), 6.91-7.02 (м, 3H), 7.21-7.36 (м, 5H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) |
| 183 | 104 | Пролиновый сложный эфир | 540 | 2.99 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 1.40 (д, J = 6.05 Гц, 3H), 1.71-1.95 (м, 3H), 2.08-2.19 (м, 2H), 2.89-2.95 (м, 1H), 3.06-3.13 (м, 1H), 3.76-3.80 (м, 1H), 3.87 (д, 3H), 4.08-4.18 (м, 2H), 5.33-5.41 (м, 1H), 6.92-7.05 (м, 3H), 7.45 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.13 (д, 1H) |
| 184 | 104 | Leu сложный эфир | 556 | 3.23 Способ #1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.91-0.96 (м, 6H), 1.39-1.47 (м, 6H), 1.54-1.62 (м, 1H), 1.77-1.85 (м, 1H), 3.45-3.50 (м, 1H), 3.87 (д, 3H), 4.07-4.19 (м, 2H), 5.32-5.38 (м, 1H), 6.92-7.05 (м, 3H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 185 | 104 | *634 полуэфир щавелевой кислоты | 515 | 4.49 | ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.49 (м, 3H), 3.84 (м, 3H), 4.14-4.24 (м, 2H), 5.41-5.45 (м, 1H), 6.92-7.08 (м, 3H), 7.41-7.44 (м, 2H), 7.53 (м, 1H), 7.65-7.68 (м, 2H), 8.18 (м, 1H) |
| 186 | 104 | *634 полуэфир малоновой кислоты | 529 | 4.22 | ^1H ЯМР ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ 1.43 (м, 3H), 3.41 (м, 2H), 3.90 (м, 3H), 4.13-4.23 (м, 2H), 5.34-5.41 (м, 1H), 6.96-7.13 (м, 3H), 7.46-7.51 (м, 2H), 7.59 (м, 1H), 7.70-7.74 (м, 2H), 8.23 (м, 1H) |
| 187 | 104 | *634 полуэфир янтарной кислоты | 543 | 3.47*** | ^1H ЯМР (ТГФ-D8) δ част. на млн. 1.35 (д, 3 H), 2.42 - 2.51 (м, 4 H), 3.81 - 3.88 (м, 3 H), 4.01-4.16 (м, 2 H), 4.67 - 4.76 (м, 1H), 5.19 - 5.29 (м, 1H), 6.93 - 6.99 (м, 1H), 7.05 - 7.13 (м, 2 H), 7.47 - 7.53 (м, 2 H), 7.67 - 7.73 (м, 1H), 7.78 - 7.87 (м, 2 H), 8.16 - 8.23 (м, 1H) |
| 188 | 105 | L-валиновый сложный эфир | 542 | 2.84 Способ # 1 | ^1H ЯМР (CDCl_3) δ 0.92 (д, J = 6.59 Гц, 3H), 1.00 (д, J = 7.15 Гц, 3H), 1.40 (д, J = 6.60 Гц, 3H), 1.45 (уширенный с, 2H), 2.01-2.09 (м, 1H), 3.30 (д, J = 4.49 Гц, 1H), 3.87 (с, 3H), 4.08-4.19 (м, 2H), 5.35-5.39 (м, 1H), 6.92 (дд, J = 8.24 Гц, 2.19 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 7.03 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |

| | | | | | |
|-----|-----|---------------------------------|-----|----------------|--|
| 189 | 105 | OPO(OH) ₂ | 523 | 3.70 Способ #1 | ¹ H ЯМР (DMSO-d ₆) δ 1.35 (д, J = 6.05 Гц, 3H), 3.79 (с, 3H), 4.01-4.13 (м, 2H), 4.55 (уширенный с, 1H), 7.03 (дд, J = 8.25 Гц, 1.10 Гц, 1H), 7.13 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.20 (с, 1H), 7.57 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.91 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.96 (с, 1H), 8.39 (с, 1H) |
| 190 | 106 | L-валиновый сложный эфир | 542 | 2.78 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.92 (д, J = 7.15 Гц, 3H), 1.00 (д, J = 6.60 Гц, 3H), 1.40 (д, J = 6.60 Гц, 3H), 1.50 (уширенный с, 2H), 2.01-2.09 (м, 1H), 3.31 (д, J = 4.95 Гц, 1H), 3.86 (с, 3H), 4.06-4.16 (м, 2H), 5.34-5.42 (м, 1H), 6.92 (дд, J = 8.25 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.96 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.02 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 191 | 82 | L-аланиновый сложный эфир | 528 | 3.03 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.31 (д, J = 7.03 Гц, 3H), 1.53 (уширенный с, 2H), 1.62 (с, 6H), 3.43-3.49 (м, 1H), 3.87 (с, 3H), 4.20-4.25 (м, 2H), 6.92 (дд, J = 8.35 Гц, 2.64 Гц, 1H), 6.95 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.00 (д, J = 8.35 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 192 | 82 | L-валиновый сложный эфир | 556 | 3.15 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.05-1.08 (м, 6H), 1.61 (с, 3H), 1.65 (с, 3H), 2.33-2.36 (м, 1H), 3.75 (уширенный д, 1H), 3.84 (с, 3H), 4.21-4.30 (м, 2H), 6.92-6.93 (м, 2H), 7.00 (д, J = 8.25 Гц, 1H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.58 (с, 1H), 7.64 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 7.86 (уширенный с, 2H), 8.37 (с, 1H) |
| 193 | 82 | Глициновый сложный эфир | 514 | 3.69 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.42 (уширенный с, 2H), 1.62 (с, 6H), 3.34 (с, 2H), 3.87 (с, 3H), 4.23 (с, 2H), 6.91 (дд, J = 8.24 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.95 (д, J = 2.75 Гц, 1H), 7.01 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 194 | 82 | Phe сложный эфир | 604 | 3.34 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.59 (с, 6H), 1.70 (с, 2H), 2.84-2.89 (м, 1H), 3.05-3.10 (м, 1H), 3.64-3.67 (м, 1H), 3.83 (с, 3H), 4.14-4.19 (м, 2H), 6.91-6.99 (м, 3H), 7.21-7.30 (м, 5H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) |
| 195 | 82 | 482 полуэфир глутаровой кислоты | 571 | 4.82 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ част. На млн. 1.81- 1.92 (м, 2 H), 2.31 (кв, 4 H), 3.89 (с, 3 H), 4.25 (с, 2 H), 6.88 – 6.96 (м, 2 H), 7.04 (д, J = 8.65 Гц, 1H), 7.15 – 7.21 (м, 1H), 7.45 (д, J=8.65 Гц, 2 H), 7.54 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.65 Гц, 2 H), 8.16 (с, 1H) |
| 196 | 83 | Глициновый сложный эфир | 502 | 2.91 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.54 (уширенный с, 2H), 1.62 (с, 6H), 3.37 (с, 2H), 4.28 (с, 2H), 7.09-7.16 (м, 2H), 7.22-7.25 (м, 1H), 7.45 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.10 (с, 1H) |

| | | | | | |
|-----|-----|-------------------------------------|-----|-------------------|---|
| 197 | 84 | Глициновый сложный эфир | 498 | 3.05 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.54 (уширенный с, 2H), 1.63 (с, 6H), 2.29 (с, 3H), 3.38 (с, 2H), 4.19 (с, 2H), 6.92 (д, J = 8.35 Гц, 1H), 7.18-7.21 (м, 2H), 7.44 (д, J = 8.35 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.11 (с, 1H) |
| 198 | 85 | Глициновый сложный эфир | 518 | 3.13 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.53 (уширенный с, 2H), 1.64 (с, 6H), 3.39 (с, 2H), 4.28 (с, 2H), 7.05 (д, J = 8.80 Гц, 1H), 7.29 (дд, J = 8.80 Гц, 2.20 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.48 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.09 (с, 1H) |
| 199 | 86 | Глициновый сложный эфир | 484 | 2.83 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 1.54 (уширенный с, 2H), 1.61 (с, 6H), 3.37 (с, 2H), 4.19 (с, 2H), 7.06 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.34 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) |
| 200 | 148 | L-Валиновый сложный эфир | 596 | 3.23 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.93 (д, J = 6.59 Гц, 3H), 1.02 (д, J = 7.15 Гц, 3H), 1.58 (уширенный с, 2H), 2.07-2.15 (м, 1H), 3.41 (д, J = 4.39 Гц, 1H), 3.87 (с, 3H), 4.31-4.49 (м, 2H), 5.79-5.87 (м, 1H), 6.94 (дд, J = 8.24 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.99 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.06 (д, J = 8.79 Гц, 1H), 7.45 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 201 | | бис-1- Валиновый сложный эфир | 657 | 2.13 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.90-1.02 (м, 12H), 1.55 (уширенный с, 4H), 1.98-2.11 (м, 2H), 3.30-3.36 (м, 2H), 3.86 (д, 3H), 4.23-4.26 (м, 2H), 4.35-4.41 (м, 1H), 4.57-4.64 (м, 1H), 5.50-5.51 (м, 1H), 6.93 (дд, J = 8.24 Гц, 2.20 Гц, 1H), 6.97 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.03-7.05 (м, 1H), 7.45 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.80 Гц, 2H), 8.13(с, 1H) |
| 202 | 161 | Глициновый сложный эфир | 512 | 6.96 Способ #6 | ¹ H ЯМР ЯМР (CDCl ₃) δ 8.15 (с, 1H), 7.67 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.54 (с, 1H), 7.45 (д, J = 8.6 Гц, 2H), 7.28 (м, 1H), 6.91 (м + с, 2H), 3.86 (с, 3H), 3.32 (с, 2H), 2.70 (м, 2H), 2.09 (м, 2H), 1.55 (с, 6H) |
| 203 | 158 | L-Валиновый сложный эфир | 558 | 3.13 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.89-0.94 (м, 3H), 0.97-1.02 (м, 3H), 1.39-1.41 (м, 3H), 1.55 (уширенный с, 2H), 1.98-2.12 (м, 1H), 2.98-3.05 (м, 1H), 3.20-3.30 (м, 2H), 3.93 (с, 3H), 5.08-5.17 (м, 1H), 6.96-6.99 (м, 2H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.51-7.53 (м, 2H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.14 (с, 1H) |
| 204 | 160 | L-Валиновый сложный эфир | 540 | 3.18 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.92-1.04 (м, 6H), 1.29-1.31 (м, 3H), 1.54 (уширенный с, 2H), 1.79-2.15 (м, 3H), 2.62-2.79 (м, 2H), 3.28-3.31 (м, 1H), 3.85 (с, 3H), 4.99-5.06 (м, 1H), 6.90-6.92 (м, 2H), 6.26 (д, J = 8.24 Гц, 1H), 7.43 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.14 (д, 1H) |

| | | | | | |
|-----|-----|--------------------------|-----|----------------|--|
| 205 | 159 | L-Валиновый сложный эфир | 528 | 3.50 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.89-0.94 (м, 3H), 0.97-1.02 (м, 3H), 1.39-1.41 (м, 3H), 1.56 (уширенный с, 2H), 1.98-2.11 (м, 1H), 3.02-3.09 (м, 1H), 3.20-3.30 (м, 2H), 5.11-5.17 (м, 1H), 7.37 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 7.44 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.52-7.55 (м, 3H), 7.65 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 8.12 (с, 1H) |
| 206 | 152 | L-Валиновый сложный эфир | 610 | 3.15 Способ #1 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.090 (т, 3H), 1.00 (т, 3H), 1.51 (уширенный с, 2H), 2.02-2.14 (м, 1H), 2.68-2.78 (м, 2H), 3.33-3.35 (м, 1H), 3.87 (д, 3H), 4.19 (т, 2H), 5.51-5.60 (м, 1H), 6.92-6.94 (м, 1H), 6.98 (д, J = 2.20 Гц, 1H), 7.02-7.05 (м, 1H), 7.45 (д, J = 8.24 Гц, 2H), 7.53 (с, 1H), 7.66 (д, J = 8.25 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |
| 207 | 153 | L-Валиновый сложный эфир | | 3.27 | ¹ H ЯМР (CDCl ₃) δ 0.090-1.02 (м, 6H), 1.52 (уширенный с, 2H), 2.03-2.13 (м, 1H), 3.37-3.41 (м, 1H), 3.87 (д, 3H), 4.26-4.29 (м, 2H), 4.65-4.84 (м, 2H), 5.42-5.50 (м, 1H), 6.92-7.07 (м, 3H), 7.44 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 7.52 (с, 1H), 7.65 (д, J = 8.79 Гц, 2H), 8.13 (с, 1H) |

Биологическая оценка

Опыт по радиолигандному связыванию для оценки активности MCHR1.

Мембраны из устойчивых трансфекционных HEK-293 клеток, экспрессирующих мутированный (E4Q, A5T) hMCHR1 рецептор, получают гомогенизацией в гомогенизаторе Даунса и дифференциальным центрифугированием. Эксперименты по связыванию выполняют с 0.5-1.0 µg мембранного белка, культивированного в целом в 0.2 мл в 25-мМ HEPES (pH 7.4) с 10-мМ MgCl₂, 2 мМ EGTA и 0.1% BSA (Связывающий буфер) в течение 90 мин. Для сравнительных опытов по связыванию, реакции выполняют в присутствии 0.06-0.1 нМ [Phe¹³, [¹²⁵I]Tyr¹⁹]-MCH при увеличении концентрации немеченных тестовых молекул. Реакции заканчивают быстрой вакуумной фильтрацией над 96 ячеечных-GFC Unifilter плат, предварительно покрытых 0.075 мл связывающего буфера, содержащего 1% BSA и промытых трижды 0.4 мл фосфобуферизованным соляным раствором (Phospho-buffered Saline) (pH 7.4), содержащим 0.01% TX-100. Фильтраты высушивают, в каждую ячейку добавляют 0.05 мл микросцинтилянта 20 и затем радиоактивность измеряют путем импульсной сцинтилляции на TopCountTM микроплатном сцинтилляционном счетчике (Packard). Ингибиторные константы определяют с помощью нелинейного анализа методом наименьших квадратов, используя четыре параметра логистического уравнения.

Применения и комбинации

Применения.

Соединения настоящего изобретения могут вводиться млекопитающим, предпочтительно людям, для лечения множества патологических состояний и расстройств, включая помимо прочего, расстройства, такие как обмен веществ и пищевое поведение, также как и патологические состояния, связанные с метаболическими расстройствами (например, ожирение, диабет, артериосклероз, гипертензия, болезнь поликистозных яичников, сердечно-сосудистое заболевание, остеоартроз, дерматологические расстройства, нарушенный гомеостаз глюкозы, инсулинорезистентность, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, холелитиаз, дислипидемические состояния, нервная булимия и компульсивные расстройства пищевого поведения); расстройства сна; и психиатрические расстройства, такие как депрессия, тревожность, шизофрения, токсикомания, нарушение когнитивной функции и болезнь Паркинсона.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы для усиления эффектов агентов, улучшающих когнитивную функцию, таких как ингибиторы ацетилхолинэстеразы (например, такрин), агонисты мускариновых рецепторов 1-го типа (например, миламелин), никотиновые агонисты, модуляторы рецептора глутаминовой кислоты (AMPA и NMDA) и ноотропные агенты (например, пирацетам, леветирацетам). Примеры подходящих лечебных воздействий для терапии болезни Альцгеймера и когнитивных расстройств для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения включают донепезил, такрин, ревастигмин, 5HT₆, ингибиторы гамма-секретазы, ингибиторы бета-секретазы, блокаторы SK-каналов, блокаторы каналов Maxi-K и блокаторы KCNQ.

Соединения, описанные в настоящем изобретении, могут быть использованы для усиления эффектов агентов, применяемых в лечении болезни Паркинсона. Примеры агентов, использованных для лечения болезни Паркинсона, включают леводопу с или без ингибитора КОМТ, антиглутаматергические средства (амантадин, рилузол), альфа-2-адреноантагонисты, такие как идазоксан, опиатные антагонисты, такие как налтрексон, другие дофаминовые агонисты или модуляторы транспортера, такие как ропинирол, или прамипексол или нейротрофические факторы, такие как глиальный нейротрофический фактор (GDNF).

Комбинации.

Настоящее изобретение, включая в свои рамки фармацевтические композиции, содержащие активный ингредиент, терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного из соединений формулы I, в чистом виде или в комбинации с фармацевтическим носителем или разбавителем. По необходимости, соединения настоящего изобретения могут быть использованы в виде монотерапии, в комбинации с другими подходящими терапевтическими агентами, применяемыми в лечении вышеупомянутых расстройств, включая агенты против ожирения; противодиабетические агенты, подавляющие аппетит средства; агенты, снижающие холестерин/липиды; агенты, повышающие уровень ЛВП; агенты, улучшающие когнитивную функцию; агенты, применяемые для лечения нейродегенеративных состояний; агенты, применяемые для лечения дыхательных расстройств; агенты, применяемые для лечения кишечных расстройств; противовоспалительные агенты; противотревожные агенты; антидепрессанты; антигипертензивные средства; сердечные гликозиды и противоопухолевые агенты.

Такой(ие) другой(ие) терапевтический(ие) агент(ы) может быть введен перед, одновременно или после введения антагонистов рецептора меланин-концентрирующего гормона (MCHR) в соответствии с данным изобретением.

Примеры агентов против ожирения, подходящих для использования в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают агонисты рецептора меланокортина (MC4R), модуляторы каннабиноидных рецепторов, антагонисты рецепторов стимуляторов секреции гормона роста (GHSR), модуляторы галаниновых рецепторов, антагонисты орексина, агонисты ССК, агонисты GLP-1 и другие пептиды, производные пре-проглюкагона; антагонист NPY1 или NPY5, модуляторы NPY2 и NPY4, агонисты кортиколиберина, модуляторы гистаминового рецептора 3 типа (H3), ингибиторы $\alpha 2$, модуляторы PPAR-гамма, модуляторы PPAR-дельта, ингибиторы ацетил-КоА карбоксилазы (ACC), ингибиторы 11β -HSD-1, модуляторы рецептора адинопектина; агонисты бета-3-адренорецепторов, такие как AJ9677 (Takeda/Dainippon), L750355 (Merck) или CP331648 (Pfizer) или другие известные бета-3 агонисты, раскрытые в патентах US 5541204, 5770615, 5491134, 5776983 и 5488064, модулятор тиреоидного рецептора, такой как лиганд тиреоидного рецептора, раскрытый в WO 97/21993 (U. Cal SF), WO 99/00353 (KaroBio) и WO 00/039077 (KaroBio), ингибитор липазы, такой как орлистат или ATL-962 (Alizyme), агонисты серотонинового рецептора, (например, BVT-933 (Biovitrum)), ингибиторы обратного захвата моноаминов или высвобождающие агенты, такие как фенфлурамин, дексфенфлурамин, флувоксамин, флуоксетин, пароксетин, сертралин, хлорфентермин, клофорекс, клортермин, пицилорекс, сибутрамин, дексамфетамин, фентермин, фенилпропаноламин или мазиндол, анорексигенные агенты, такие как топирамат (Johnson & Johnson), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор)/Axokine® (Regeneron), BDNF (нейротрофический фактор мозга), лептин и модуляторы лептиновых рецепторов, антагонисты каннабиноидных рецепторов 1-го типа, такие как SR-141716 (Sanofi) или SLV-319 (Solvay).

Примеры противодиабетических агентов, подходящих для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают стимуляторы секреции инсулина или инсулиновые сенситизаторы, которые могут включать бигуаниды, препараты сульфонилмочевины, ингибиторы глюкозидазы, ингибиторы альдозоредуктазы, агонисты PPAR γ , такие как тиазолидиндионы, агонисты PPAR α (такие как производные фиброевой кислоты), антагонисты или агонисты PPAR δ , двойные агонисты PPAR α/γ , ингибиторы 11β -HSD-I, ингибиторы дипептидилпептидазы IV (DP4), ингибиторы SGLT2, включая тапаглифлозин и сераглифлозин, ингибиторы гликогенфосфорилазы и/или меглитиниды, также как и инсулин и/или глюкагоноподобный пептид 1-го типа (GLP-I), агонист GLP-I и/или ингибитор PTP-1B (ингибитор протеинтирозинфосфатазы-1B).

Противодиабетический агент может быть пероральным антигипергликемическим агентом, предпочтительно бигуанидом, таким как метформин или фенформин или их соли, предпочтительно метформин-HCl. В случаях, когда противодиабетический агент является бигуанидом, соединения настоящего изобретения будут применяться в соотношении с бигуанидом по массе в пределах от около 0,001:1 до около 10:1, предпочтительно от около 0,01:1 до около 5:1.

Противодиабетический агент может также предпочтительно быть препаратом сульфонилмочевины, таким как глибурид (также известный как глибенкламид), глимепирид (раскрытый в патенте US 4379785), глипизид, гликлазид или хлорпропамид, другие известные препараты сульфонилмочевины или другие антигипергликемические агенты, которые воздействуют на АТФ-зависимый канал бета-клеток, предпочтительно глибурид и глипизид, которые могут быть введены в той же или в отдельной пероральной лекарственной форме. Пероральный противодиабетический агент может также быть ингибитором глюкозидазы, таким как акарбоза (раскрыта в патенте US 4904769) или миглитол (раскрыт в патенте US 4639436), которые могут быть введены в той же или в отдельной пероральной лекарственной форме.

Соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с агонистами PPAR γ , такими как тиазолидиндионовый пероральный противодиабетический агент или другие инсулиновые сенситизаторы (которые оказывают сенситизирующим к инсулину действием на пациентов с ИНСД), такие как розиглитазон (SKB), пиоглитазон (Takeda), Mitsubishi's MCC-555 (раскрыт в патенте US 5594016), Glaxo-Wellcome's GL-262570, энглитазон (CP-68722, Pfizer) или дарглитазон (CP-86325, Pfizer,

изаглитазон (MIT/J&J), JTT-501 (JPNT/P&U), L-895645 (Merck), R-119702 (Sankyo/WL), NN-2344 (Dr. Reddy/NN) или YM-440 (Yamanouchi), предпочтительно розиглитазон и пиоглитазон.

Соединения настоящего изобретения могут применяться с двойным агонистом PPAR α /y, таким как МК-767/KRP-297 (Merck/Kyorin, как описано в K. Yajima, et al., *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 284: E966-E971 (2003)), AZ-242 (тезаглитазар; Astra-Zeneca, как описано в B. Ljung, et al., *J. Lipid Res.*, 43, 1855-1863 (2002)); мураглитазар; или соединения, описанные в патенте US 6414002.

Соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с антигиперлипидемическими агентами или агентами, которые используются для лечения атеросклероза. Примером гиполипидемического агента является ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы, который включает помимо прочего мевастатин и родственные соединения, как раскрыто в патенте US 3983140, ловастатин (мевинолин) и родственные соединения, как раскрыто в патенте US 4231938, правастатин и родственные соединения, такие как раскрытые в патенте US 4346227, симвастатин и родственные соединения, такие как раскрытые в патентах US 4448784 и 4450171. Другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, которые могут применяться таким способом, включают помимо прочего флувастатин, раскрытый в патенте US 5354772, церивастатин, раскрытый в патентах US 5006530 и 5177080, аторвастатин, раскрытый в патентах US Nos. 4681893, 5273995, 5385929 и 5686104, правастатин (Nissan/Sankyo's нисвастатин (NK-104) или итавастатин), раскрытый в US 5011930, Shionogi-Astra/Zeneca розувастатин (визастатин (ZD-4522)), раскрытый в патенте US 5260440, и родственные статиновые соединения, раскрытые в патенте US 5753675, производные пироловых аналогов мевалонолактона, раскрытые в патенте US 4613610, производные инденовых аналогов мевалонолактона, раскрытые в заявке PCT WO 86/03488, 6-[2-(замещенные пиррол-1-ил)алкил]пиран-2-оны и их производные, раскрытые в патенте US 4647576; Searle's SC-45355 (3-замещенное производное пентандиевой кислоты) дихлорацетат, имидазоловые аналоги мевалонолактона, раскрытые в заявке PCT WO 86/07054, производные 3-карбокси-2-гидрокси-пропан-фосфоновой кислоты, раскрытые во французском патенте No. 2596393; 2,3-дизамещенные производные пиррола, фурана и тиофена, раскрытые в европейской патентной заявке No. 0221025, нафтиловые аналоги мевалонолактона, раскрытые в патенте US 4686237, октагидронафталены, такие как раскрытые в патенте US 4499289, кетоновые аналоги мевинолина (ловастатина), раскрытые в европейской патентной заявке No. 0142146 A2 и хинолиновые и пиридиновые производные, раскрытые в патентах US 5506219 и 5691322. Кроме того, соединения фосфиновой кислоты, пригодные для ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы, подходящие для применения таким способом, раскрыты в GB 2205837.

Ингибиторы скваленсинтетазы, подходящие для применения таким способом, включают помимо прочего α -фосфоносульфаты, раскрытые в патенте US 5712396, те, которые раскрыты Biller, et al., *Med. Chem.*, 31, 1869-1871 (1998), включая изопреноид(фосфинил-метил)фосфонаты, также как и другие известные ингибиторы скваленсинтетазы, например, раскрытые в патенте US 4871721 и 4924024 и в Biller, S.A., Neuenschwander, K., Ponpipom, M.M., and Poulter, C.D., *Current Pharmaceutical Design*, 2, 1-40 (1996).

Кроме того, другие ингибиторы скваленсинтетазы, подходящие для применения таким способом, включают терпеноидные пирофосфаты, раскрытые P. Ortiz de Montellano, et al., *J. Med. Chem.*, 20, 243-249 (1977), фарнезил дифосфат аналог A и аналоги прескваленпирофосфата (PSQ-PP), раскрытые Corey и Volante, *J. Am. Chem. Soc.*, 98, 1291-1293 (1976), фосфинилфосфонаты, описанные McClard, R.W. et al., *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 5544 (1987), и циклопропаны, описанные Capson, T.L., PhD dissertation, June, 1987, Dept. Med. Chem. U of Utah, Abstract, Table of Contents, p. 16, 17, 40-43, 48-51, Summary.

Другие гиполипидемические агенты, подходящие для применения таким способом, включают помимо прочего производные фиброевой кислоты, такие как фенофибрат, гемфиброзил, клофибрат, безафибрат, ципрофибрат, клинофибрат и т.п., пробукол и родственные соединения, раскрытые в патенте US 3674836, пробукол и гемфиброзил являются предпочтительными, секвестранты желчных кислот, такие как холестирамин, колестипол и DEAE-Sephadex (SECHOLEX, POLICEXIDE) и холестагель (Sankyo/Geltex), также как и липостабил (Rhone-Pouenc), Eisai E-5050 (N-замещенное производное этаноламина), иманиксил (НОЕ-402), тетрагидролипостатин (THL), истигмастанилфосфорилхолин (SPC, Roche), аминоклодекстрин (Tanabe Seiyoku), Ajinomoto AJ-814 (производное азулена), мелинамид (Sumitomo), Sandoz 58-035, American Cyanamid CL-277,082 и CL-283,546 (двузамещенные производные мочевины), никотиновая кислота (ниацин), аципимокс, ацифран, неомицин, п-аминосалициловая кислота, аспирин, поли(диаллилметиламин) производные, такие как раскрытые в патенте US 4759923, четвертичный амин поли(диаллилдиметиламмония хлорид) и ионены, такие как раскрытые в патенте US 4027009, и другие известные агенты, снижающие уровень холестерина в сыворотке.

Другой гиполипидемический агент может быть ингибитором ACAT (который также обладает активностью против атеросклероза), таким как раскрытый в *Drugs of the Future*, 24, 9-15 (1999), (авасимиб); "The ACAT inhibitor, CI-1011 is effective in the prevention and regression of aortic fatty streak area in hamsters", Nicolosi et al., *Atherosclerosis* (Shannon, Irel), 137 (1), 77-85 (1998); "The pharmacological profile of FCE 27677: a novel ACAT inhibitor with potent hypolipidemic activity mediated by selective suppression of the hepatic secretion of ApoB100-containing lipoprotein", Ghiselli, Giancarlo, *Cardiovasc. Drug Rev.*, 16 (1), 16-30 (1998); "RP 73163: a bioavailable alkylsulfinyl-diphenylimidazole ACAT inhibitor", Smith, C, et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 6 (1), 47-50 (1996); "ACAT inhibitors: physiologic mechanisms for hypolipidemic and anti-

atherosclerotic activities in experimental animals", Krause et al., Editor(s): Ruffolo, Robert R., Jr.; Hollinger, Manfred A., *Inflammation: Mediators Pathways*, 173-98 (1995), Publisher: CRC, Boca Raton, Fla.; "ACAT inhibitors: potential anti-atherosclerotic agents", Sliskovic et al., *Curr. Med. Chem.*, 1 (3), 204-25 (1994); "Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol O-acyl transferase (ACAT) as hypocholesterolemic agents. 6. The first water-soluble ACAT inhibitor with lipid-regulating activity. Inhibitors of acyl-CoA:cholesterol acyltransferase (ACAT). 7. Development of a series of substituted N-phenyl-N'-[(1-phenylcyclopentyl)-methyl]ureas with enhanced hypocholesterolemic activity", Stout et al., *Chemtracts: Org. Chem.*, 8 (6), 359-62 (1995), or TS-962 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd), также как F-1394, CS-505, F-12511, HL-004, K-10085 и YIC-C8-434.

Гиполипидемический агент может быть понижающим регулятором активности ЛНП рецептора, таким как MD-700 (Taisho Pharmaceutical Co. Ltd) и LY295427 (Eli Lilly). Гиполипидемический агент может быть ингибитором всасывания холестерина, предпочтительно Schering-Plough's SCH48461 (эзетимбом), также как и те, которые раскрыты в *Atherosclerosis* 115,45-63 (1995) и *J. Med. Chem.* 41, 973 (1998).

Другой липидный агент или липид-модулирующий агент может быть ингибитором белка-переносчика эфиров холестерина (CETP), таким как Pfizer's CP-529,414, также как и такими, как раскрытые в WO 0038722 и EP 818448 (Bayer) и EP 992496 и Pharmacia's SC-744 и SC-795, также как и CETi-I и JTT-705.

Гиполипидемический агент может быть ингибитором подвздошно-кишечного котранспортера Na^+ /желчная кислота, таким как раскрытый в *Drugs of the Future*, 24, 425-430 (1999). Ингибитор АТФ-цитратлиазы, который может применяться в комбинации заявки, может включать, например, соединения, раскрытые в патенте US 5447954.

Другой липидный агент также включает фитоэстрогеновое соединение, такое как раскрытое в WO 00/30665, включая выделенный соевый белок, концентрат соевого белка или соевую муку, также как и изофлавоны, такой как генистеин, даидзеин, глицитеин или эквол, или фитостеролы, фитостанол или токотриенол, раскрытые в WO 2000/015201; бета-лактаминный ингибитор всасывания холестерина, такой как раскрытый в EP 675714; ЛВП повышающий регулятор, такой как агонист LXR, агонист PPAR α и/или агонист FXR; промоутер катаболизма ЛНП, такой как раскрытый в EP 1022272; ингибитор натрий-протонового обмена, такой как раскрытый в DE 19622222; индуктор ЛНП-рецептора или стероидный гликозид, такой как раскрытый в патенте US 5698527 и GB 2304106; антиоксидант, такой как бета-кروتин, аскорбиновая кислота, α -токоферол или ретинол, раскрытые в WO 94/15592, также как и витамин С и антигомоцистеиновый агент, такой как фолиевая кислота, фолат, витамин В6, витамин В12 и витамин Е; изониазид, раскрытый в WO 97/35576; ингибитор всасывания холестерина, ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы или ингибитор ланостерол-деметилазы, раскрытые в WO 97/48701; агонист PPAR δ для лечения дислипидемии; или белок 1-го типа, связывающий стерил-регулирующий элемент (SREBP-I), раскрытый в WO 2000/050574, например, сфинголипид, такой как церамид или нейтральная сфингомиелиназа (N-SMase) или их фрагмент. Предпочтительными гиполипидемическими агентами являются правастатин, ловастатин, симвастатин, аторвастатин, флувастатин, питаваастатин и розувастатин, также как и ниацин и/или холестагель.

Соединения настоящего изобретения могут применяться в комбинации с антигипертензивными агентами. Примеры антигипертензивных агентов, подходящих для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают бета-адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов (L-типа и/или T-типа; например, дилтиазем, верапамил, нифедипин, амлодипин и мибеградил), диуретики (например, хлортиазид, гидрохлортиазид, флуметиазид, гидрофлуметиазид, бендрофлуметиазид, метилхлортиазид, трихлорметиазид, политиазид, бензетиазид, этакриновая кислота, трикринафен, хлорталидон, фуросемид, мусолимин, буметанид, триамтренен, амилорид, спиронолактон), ингибиторы ренина, ингибиторы АПФ (например, каптоприл, зофеноприл, фозиноприл, эналаприл, цераиноприл, цилазоприл, делаприл, пентоприл, квинаприл, рамиприл, лизиноприл), антагонисты рецептора АТ-I (например, лозартан, ирбесартан, вальсартан), антагонисты рецептора ЕТ (например, ситакссентан, атрсентан и соединения, раскрытые в патентах US 5612359 и 6043265), двойные антагонисты ЕТ/АП (например, соединения раскрытые в WO 00/01389), ингибиторы нейтральной эндопептидазы (NEP), ингибиторы вазопептидазы (двойные ингибиторы NEP-АПФ) (например, омапатрилат и гемопатрилат) и нитраты.

Антагонисты MCHR1 могут быть полезны в лечении других заболеваний, связанных с ожирением, включая расстройства сна. Следовательно, соединения, описанные в данном изобретении, могут применяться в комбинации с лекарственными средствами для лечения расстройств сна. Примеры подходящих лекарственных средств для лечения расстройств сна для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения включают аналоги мелатонина, антагонисты мелатониновых рецепторов, агонисты ML 1 B, модуляторы GABA-рецепторов; модуляторы NMDA-рецепторов, модуляторы гистаминовых рецепторов 3-го типа (H3), агонисты дофамина и модуляторы орексиновых рецепторов.

Антагонисты MCHR1 могут снижать или облегчать токсикоманию или аддиктивные расстройства. Следовательно, комбинация модуляторов каннабиноидных рецепторов с агентами, используемыми для лечения аддиктивных расстройств, могут снижать потребность в дозе или улучшать эффективность настоящих лекарственных средств от аддиктивных расстройств. Примерами агентов, применяемых для

лечения токсикомании или аддитивных расстройств, являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI), метадон, бупренорфин, никотин и бупропион.

Антагонисты MCHR1 могут снижать тревожность или депрессию; следовательно, соединения, описанные в данном изобретении, могут применяться в комбинации с противотревожными агентами или антидепрессантами. Примеры противотревожных агентов, подходящих для использования в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают бензодиазепины (например, диазепам, лоразепам, оксазепам, алпрозалам, хлордiazепоксид, клоназепам, хлоразепат, галазепам и празепам), агонисты рецептора 5HT1A (например, буспирон, флезиноксан, гепирон и ипсапирон) и антагонисты кортиколиберина (CRF).

Примеры классов антидепрессантов, подходящих для использования в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают ингибиторы обратного захвата норадреналина (третичные и вторичные трициклические амины), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (SSRI) (флуоксетин, флувоксамин, пароксетин и сертралин), ингибиторы моноаминоксидазы (MAOI) (изокарбоксазид, фенелзин, транилципромин, селегилин), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы (RTMA) (моклобемид), серотонин и ингибиторы обратного захвата норадреналина (SNRI) (венлафаксин), антагонисты рецептора кортиколиберина (CRF), антагонисты альфа-адренорецепторов и атипичные антидепрессанты (бупропион, литий, нефазодон, тразодон и виллоксазин).

Комбинация традиционных антипсихотических препаратов с антагонистами MCHR1 может также усилить уменьшение симптомов в лечении психоза или мании. Более того, такая комбинация может сделать возможным быстрое уменьшение симптомов, снижая потребность в длительном лечении антипсихотическими агентами. Такая комбинация может также снижать потребность в эффективной антипсихотической дозе, приводя к снижению вероятности развития двигательной дисфункции, типичной для длительного антипсихотического лечения.

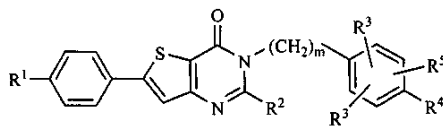
Примеры антипсихотических агентов, подходящих для применения в комбинации с соединениями настоящего изобретения, включают фенотиазин (хлорпромазин, мезоридазин, тиоридазин, ацетофеназин, флуфеназин, перфеназин и трифторперазин), тioxантин (хлорпротиксен, тиотиксен), гетероциклический дибензазепин (клозапин, оланзепин и арипипразол), бутирофенон (галоперидол), дифенилбутилпиперидин (пимозид) и индолон (молиндолон) классы антипсихотических агентов. Другие антипсихотические агенты с потенциальным терапевтическим значением в комбинации с соединениями в настоящем изобретении включают локсапин, сульпирид и рисперидон.

Комбинация соединений в настоящем патенте с традиционными антипсихотическими лекарственными препаратами может также обеспечить усиленный терапевтический эффект в лечении шизофренических расстройств, как описанные выше для маниакальных расстройств. В данном описании шизофренические расстройства включают параноид, дезорганизованную, кататоническую, недифференцированную и остаточную шизофрению, шизофреноформное расстройство, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, краткое психотическое расстройство и неопределенное психотическое расстройство. Примеры антипсихотических лекарственных препаратов, подходящих для комбинирования с соединениями настоящего изобретения, включают вышеупомянутые антипсихотические средства, также как и антагонисты дофаминовых рецепторов, агонисты мускариновых рецепторов, антагонисты рецепторов 5HT2A и антагонисты рецепторов 5HT2A/дофамина или частичные агонисты (например, оланзепин, арипипразол, рисперидон, zipрасидон).

Необходимо понимать, что поскольку патент описан здесь на основе конкретных воплощений, изложенных в деталях, такие воплощения представлены для иллюстрации общих принципов изобретения и оно не ограничивается ими. Некоторые модификации и варианты в любом представленном веществе, этапе процесса или химическая формула будут очевидны специалисту в данной области без нарушения сущности и объема настоящего изобретения и все такие модификации и варианты должны рассматриваться в рамках нижеприведенной формулы изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, или его фармацевтически приемлемая соль, или стереоизомер, или пролекарство, или сольват формулы I



I

где R¹ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-8алкила, C₃-10циклоалкила, фенила, нафтила, CF₃, CN, NR⁷R⁷, OR⁶ и SR⁶;

R² выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-8алкила;

R³ независимо выбран из группы, состоящей из водорода и C₁-8алкила;

R⁴ представляет собой G-D²-Zₙ;

R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C₁-8алкила, CF₃, SR⁶, C₁-8алкокси, CN, SOR⁶, SO₂R⁶, CO₂R⁶ и COR⁶;

m представляет собой целое число от 0 до 1;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

G выбран из группы, состоящей из O и S;

D² выбран из группы, состоящей из прямой связи, C₁-8алкила и C₃-10циклоалкила;

Z выбран из группы, состоящей из гидроксила, C₃-10циклоалкила, C₃-10циклоалкокси, OCOR⁶, CN, OSO₂R⁶, SR⁶, SOR⁶, SO₂R⁶, CO₂R⁷, OPO(OR⁶)₂ и COR⁶;

R⁶ независимо выбран из группы, состоящей из C₁-8алкила и C₃-10циклоалкила;

R⁷ независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-8алкила и C₃-10циклоалкила;

причем пролекарства представляют собой ацетаты, пивалаты, метилкарбонаты, бензоаты, образованные аминокислотами сложные эфиры, фосфаты, фосфоацетали или O-гликозиды, образованные по гидроксильной связи одной или более гидроксильных групп соединения формулы I.

2. Соединение по п.1, где R⁵ выбран из группы, состоящей из водорода, C₁-8алкила и C₁-8алкокси.

3. Соединение по п.1, где R¹ выбран из группы, состоящей из галогена и C₁-8алкила.

4. Соединение по п.3, где галоген представляет собой хлор.

5. Соединение по п.4, где n представляет собой целое число от 1 до 2.

6. Соединение по п.5, где G представляет собой O, D² выбран из группы, состоящей из C₁-8алкила и C₃-10циклоалкила.

7. Соединение по п.6, где R² представляет собой водород и по крайней мере один R³ представляет собой водород.

8. Фармацевтическая композиция, содержащая

по крайней мере одно соединение по п.1 и

по крайней мере один фармацевтически приемлемый разбавитель или носитель.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, дополнительно содержащая по крайней мере один дополнительный терапевтический агент.

10. Фармацевтическая комбинация, содержащая

по крайней мере одно соединение по п.1 и

по крайней мере один дополнительный терапевтический агент, где дополнительный терапевтический агент может быть введен пациенту перед соединением по п.1, одновременно с соединением по п.1 или после соединения по п.1.

11. Способ лечения ожирения, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения по п.1 отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическим агентом.

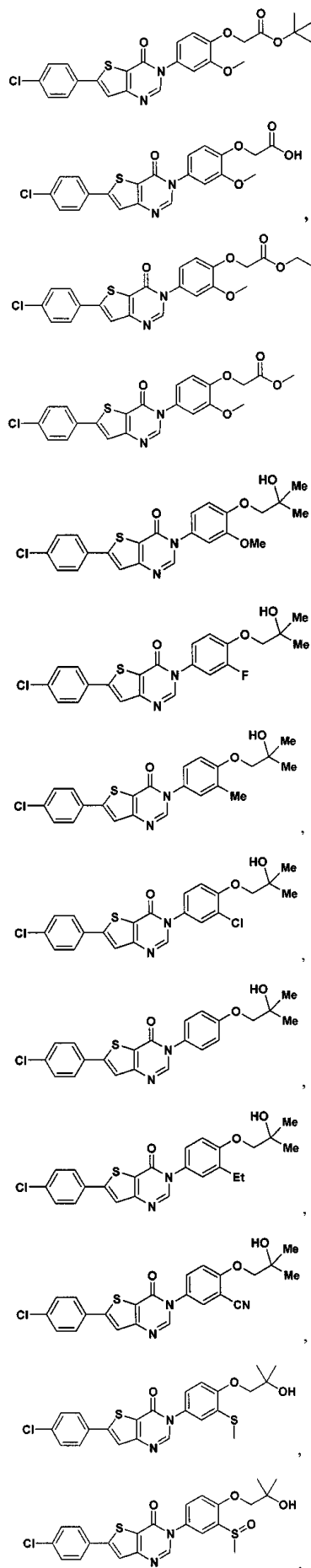
12. Способ лечения диабетов, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения по п.1 отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическим агентом.

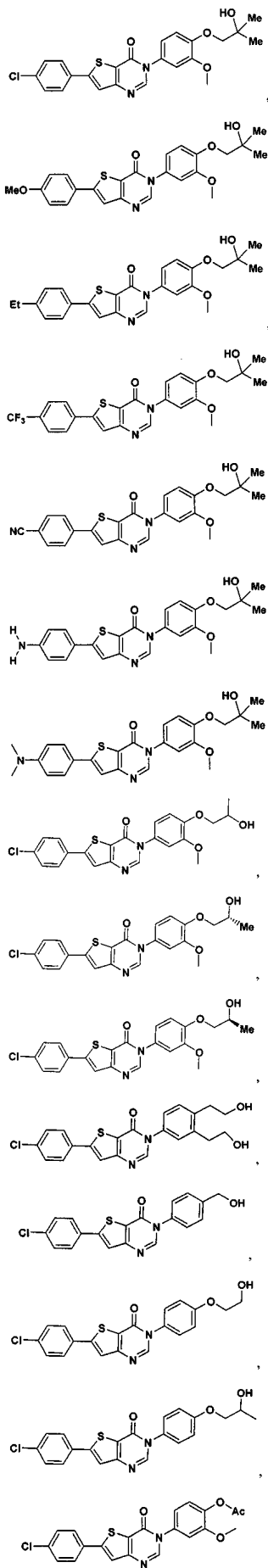
13. Способ по п.12, где диабет является диабетом типа II.

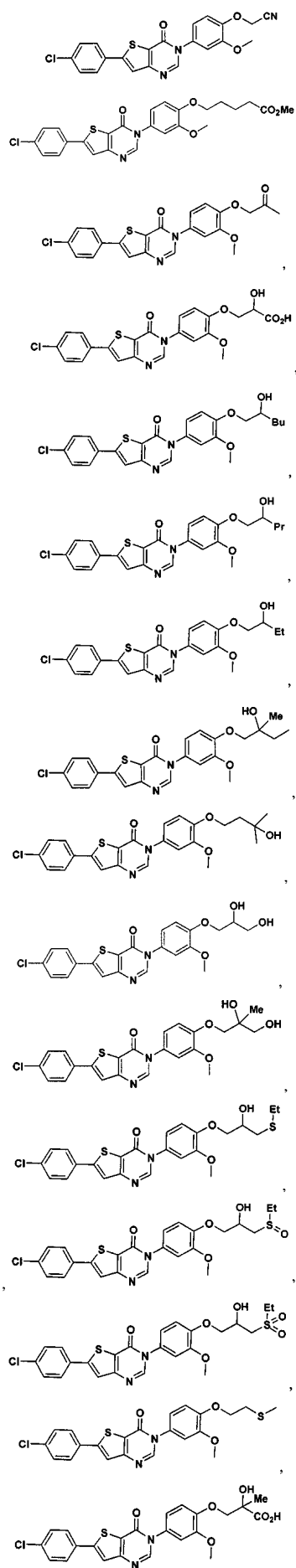
14. Способ лечения депрессии, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения по п.1 отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическим агентом.

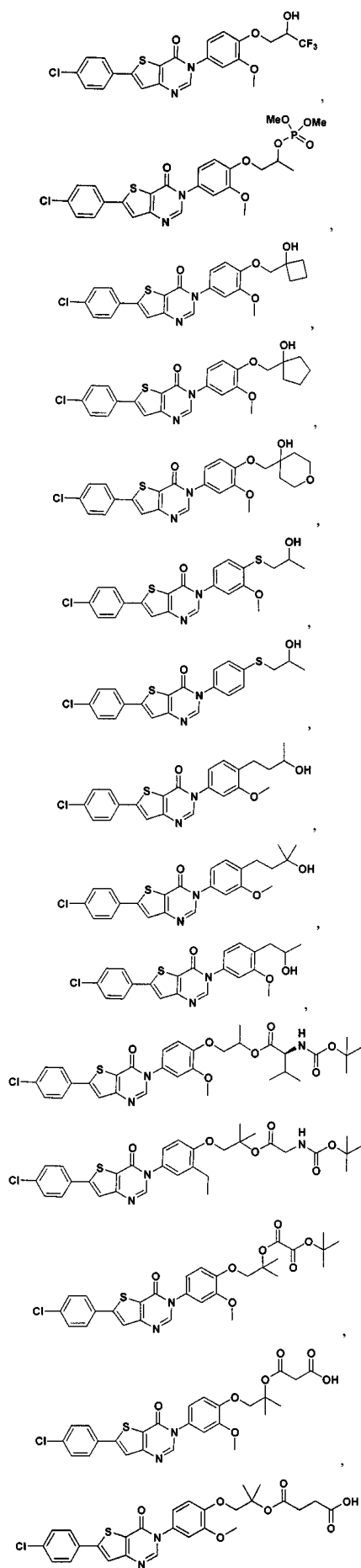
15. Способ лечения анексии, включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества по крайней мере одного соединения по п.1 отдельно или в комбинации с одним или более терапевтическим агентом.

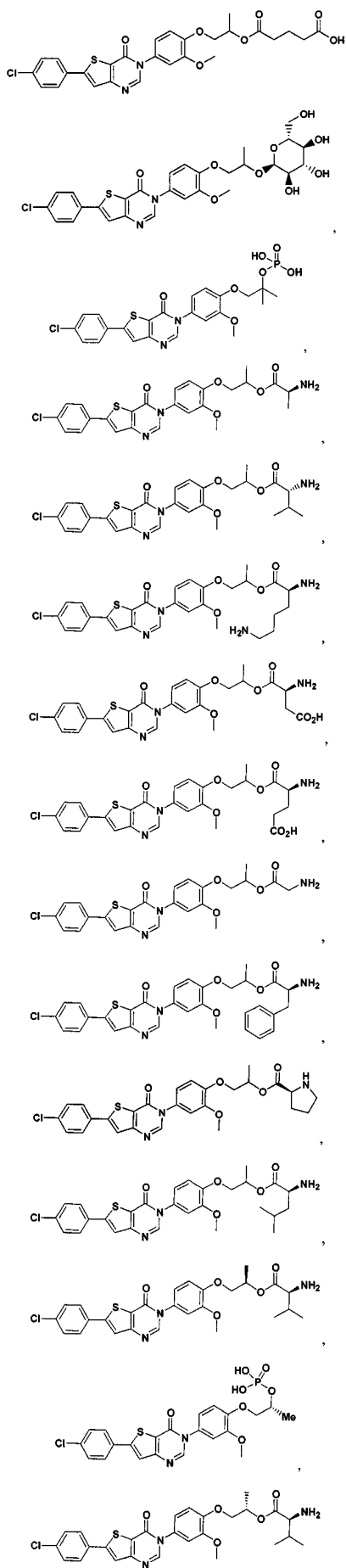
16. Соединение, выбранное из группы, состоящей из

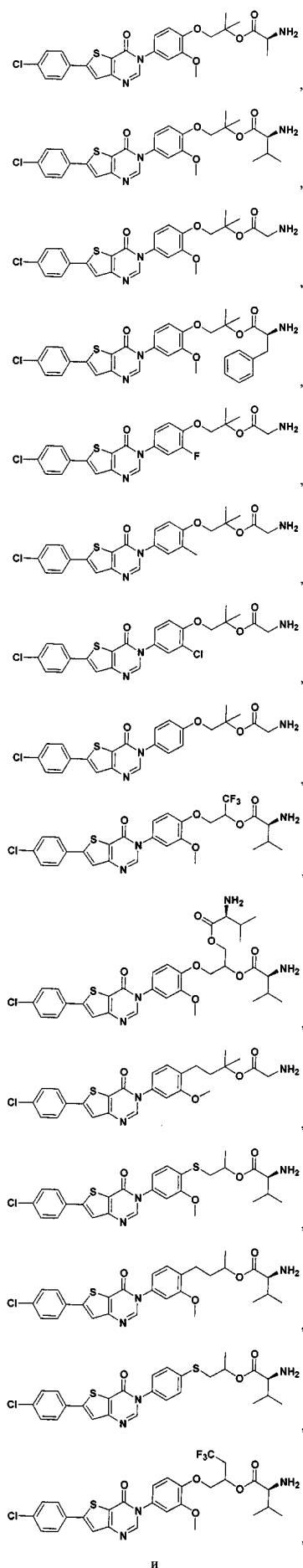




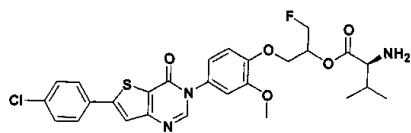






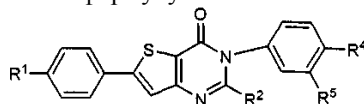


H



или его фармацевтически приемлемая соль либо стереоизомер.

17. Соединение по п.1, которое имеет формулу



представленное его пролекарством, где

R^1 независимо выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-8} алкила, C_{3-10} циклоалкила, фенила, нафтила, CF_3 , CN, OR^6 и SR^6 ;

R^2 представляет собой водород;

R^4 представляет собой $G-D^2-Z_n$;

n представляет собой целое число от 1 до 3;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, галогена, C_{1-8} алкила, CF_3 , SR^6 , C_{1-8} алкокси, CN, SOR^6 , SO_2R^6 , CO_2R^6 и COR^6 ;

G представляет собой O;

D^2 выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

Z выбран из группы, состоящей из гидроксила, C_{3-10} алкокси, C_{3-10} циклоалкокси, $OCOR^6$, CN, OSO_2R^6 , SR^6 , SOR^6 , SO_2R^6 , CO_2R^7 , $OPO(OR^6)_2$ и COR^6 ;

R^6 независимо выбран из группы, состоящей из C_{1-8} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

R^7 независимо выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-8} алкила и C_{3-10} циклоалкила;

причем пролекарства представляют собой ацетаты, пивалаты, метилкарбонаты, бензоаты, образованные аминокислотами сложные эфиры, фосфаты, фосфоацетали или О-гликозиды, образованные по гидроксильной связи одной или более гидроксильных групп соединения формулы I.

18. Соединение по п.17, где R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-8} алкила, CF_3 , CN, OR^6 и SR^6 .

19. Соединение по п.3, где R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси.

20. Соединение по п.17, где n представляет собой целое число от 1 до 2.

21. Соединение по п.17, где

R^1 выбран из группы, состоящей из галогена, C_{1-8} алкила, CF_3 , CN, OR^6 и SR^6 ;

R^5 выбран из группы, состоящей из водорода, C_{1-8} алкила и C_{1-8} алкокси;

n представляет собой целое число от 1 до 2.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2