



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(19) **RU** (11) **2 470 017** (13) **C2**

(51) МПК
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009148320/04, 06.06.2008

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
06.06.2008

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
08.06.2007 EP 07109868.5
06.09.2007 EP 07115805.9

(43) Дата публикации заявки: 20.07.2011 Бюл. № 20

(45) Опубликовано: 20.12.2012 Бюл. № 35

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 2006038039 A1, 13.04.2006. US 0005789412 A1, 04.08.1998. EP 0000378207 B1, 22.09.1993. WO 2004072025 A2, 26.08.2004. WO 2006034441 A1, 30.03.2006. JP 2005206492 04.08.2005 A, 04.08.2005. EP 0001764360 A1, 21.03.2007. WO 2006134317 A1, 21.12.2006. RU 2003121018 A, 27.12.2004.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 11.01.2010

(86) Заявка РСТ:
EP 2008/057060 (06.06.2008)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/148868 (11.12.2008)

Адрес для переписки:
129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", А.В.Мицу, рег.№ 364

(72) Автор(ы):

БОНГАРТЗ Жан-Пьер Андре Марк (BE),
ЛИНДЕРС Йоаннес Теодорус Мария (BE),
МЕРПУЛ Ливен (BE),
ВАН ЛОММЕН Ги Розалия Эген (BE),
КУСЕМАНС Эрвин (BE),
БРАКЕН Мириэль (BE),
БЮЙК Кристоф Франсис Роберт Нестор
(BE),
БЕРВАР Моник Джени Мари (BE),
ДЕ ВАПЕНАРТ Катарина Антония
Германия Ж.М. (BE),
РУВЕНС Петер Вальтер Мария (BE),
БУКС Густаф Мария (BE),
Давиденко Петр Владимирович (RU)

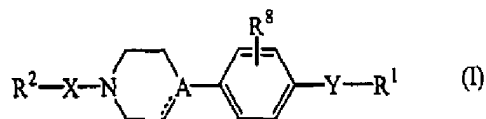
(73) Патентообладатель(и):

ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА Н.В. (BE)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ПИПЕРИДИНА/ПИПЕРАЗИНА

(57) Реферат:

Изобретение относится к ингибитору DGAT формулы (I), его N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли и сольвату, фармацевтической композиции на его основе и его применению для лечения заболеваний, опосредованных активностью DGAT, таких как ожирение и диабет. В общей формуле (I)



A представляет собой CH или N; X представляет собой -C(=O)-C(=O)-; -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-; Y представляет собой NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-

Z^2-NR^y- ; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$, $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O-$; R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, необязательно замещенный циано, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом или арилом; C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; адамантанил; арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил; при условии, что когда Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$, $-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-O-Z^2-$ или $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; тогда R^1 может также представлять собой водород; R^2 представляет собой R^3 ; R^3 представляет собой

фенил, нафталинил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, где каждый из указанных циклов необязательно может быть замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности одним-пятью заместителями, указанные заместители представляют собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидроксигруппой, полигалоген C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио, полигалоген C_{1-6} алкилокси, карбоксил, гидроксил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонил, нитро, $R^5R^4N-C(=O)-$; $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкил; Het C_{1-4} алкил, Het-C(=O)- C_{1-4} алкил, Het-C(=O)-; R^8 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, замещенный гидроксигруппой. Значение других радикалов указаны в формуле изобретения. 3 н. и 28 з.п. ф-лы, 5 табл., 352 пр.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
C07D 295/205 (2006.01)
C07D 211/16 (2006.01)
A61K 31/4965 (2006.01)
A61P 3/08 (2006.01)

(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009148320/04, 06.06.2008**(24) Effective date for property rights:
06.06.2008

Priority:

(30) Convention priority:
08.06.2007 EP 07109868.5
06.09.2007 EP 07115805.9(43) Application published: **20.07.2011 Bull. 20**(45) Date of publication: **20.12.2012 Bull. 35**(85) Commencement of national phase: **11.01.2010**(86) PCT application:
EP 2008/057060 (06.06.2008)(87) PCT publication:
WO 2008/148868 (11.12.2008)

Mail address:

129090, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
A.V.Mitsu, reg.№ 364

(72) Inventor(s):

BONGARTZ Zhan-P'er Andre Mark (BE),
LINDERS Joannes Teodorus Marija (BE),
MERPUL Liven (BE),
VAN LOMMEN Gi Rozalija Ehgen (BE),
KUSEMANS Ehrvin (BE),
BRAKEN Miriell' (BE),
BJuJK Kristof Fransis Robert Nestor (BE),
BERVAR Monik Dzhenni Mari (BE),
DE VAPENART Katarina Antonija Germanija
Zh.M. (BE),
RUVENS Peter Val'ter Marija (BE),
BUKS Gustaf Marija (BE),
Davidenko Petr Vladimirovich (RU)

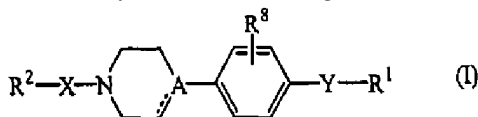
(73) Proprietor(s):

JaNSSEN FARMATsEVTIKA N.V. (BE)(54) **PIPERIDINE/PIPERAZINE DERIVATIVES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to DGAT inhibitor of formula (I), its N-oxide, pharmaceutically acceptable salt and solvate, based on it pharmaceutical composition and its application for treatment of diseases, mediated by DGAT activity, such as obesity and diabetes. In general formula (I)

A represents CH or N; X represents -C(=O)-C(=O); -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(O)-; -Z¹-NR^x-C(O)-; -C(O)-Z¹-; -NR^x-C(O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-; Y represents NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(<)-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-; R¹ represents C₁₋₁₂alkyl, optionally substituted with cyano, C₁₋₄alkyloxy, C₁₋₄alkyloxy C₁₋₄alkyloxy, C₃₋₆cycloalkyl or aryl; C₂₋₆alkenyl, C₂₋₆alkinyl; C₃₋₆cycloalkyl; adamantanyl; aryl¹; aryl¹C₁₋₆alkyl; Het¹; or HetC₁₋₆alkyl, on condition that when Y represents -NR^xC(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²- or -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; then R¹ can also represent hydrogen; R² represents R³; R³ represents phenyl, naphthalenyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl or 6-membered aromatic heterocycle, containing 1 or 2 N atoms, where each of said cycles can optionally be substituted with, at least, one substituent, in particular, one-five

substituents, said substituents represent halogen, C₁₋₆alkyl, optionally substituted with hydroxy, polyhalogen C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylthio, polyhalogen-C₁₋₆alkyloxy, carboxyl, hydroxyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₁₋₆alkyloxy, C₁₋₆alkyloxycarbonyl, nitro, R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆alkyl; HetC₁₋₄alkyl, Het-C(=O)-

C₁₋₄alkyl, Het-C(=O)-; R⁸ represents hydrogen, halogen, C₁₋₄alkyl, substituted with hydroxyl Values of other radicals are given in invention formula.

EFFECT: obtaining pharmaceutical composition for treatment of diseases, mediated by DGAT activity, such as obesity and diabetes.

31 cl, 5 tbl, 352 ex

R U 2 4 7 0 0 1 7 C 2

R U 2 4 7 0 0 1 7 C 2

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область изобретения

5 Настоящее изобретение относится к применению ингибитора
DGAT, в частности, ингибитора DGAT1, для получения
лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания
10 посредством повышения уровней одного или нескольких гормонов
насыщения, в частности GLP-1. Настоящее изобретение также
касается производных пиперидина/пиперазина, обладающих
15 ингибирующей активностью в отношении DGAT, в частности
ингибирующей активностью в отношении DGAT1. Изобретение
дополнительно относится к способам их получения и содержащим их
20 фармацевтическим композициям. Изобретение также относится к
применению указанных соединений для получения лекарственного
25 средства для профилактики или лечения заболевания,
опосредованного DGAT, в частности, DGAT1.

Предпосылки создания изобретения

30 Триглицериды представляют собой основную форму хранения
энергии у эукариотов. Нарушения и дисбаланс метаболизма
триглицеридов вовлечены в патогенез и повышенный риск
35 возникновения ожирения, синдрома резистентности к инсулину и
диабета типа II, ожирения печени неалкогольного происхождения и
40 коронарного заболевания сердца (см., Lewis, et al, Endocrine
Reviews (2002) 23:201 и Malloy и Kane, Adv. Intern. Med. (2001)
45 47:11 1). Кроме того, гипертриглицеридемия часто является
неблагоприятным последствием терапии рака (см., Bast, et al.

Cancer Medicine, 5th Ed., (2000) B.C. Decker, Hamilton, Ontario, CA).

5 Ключевым ферментом при синтезе триглицеридов является
ацилCoA: диацилглицеринацилтрансфераза или DGAT. DGAT
представляет собой микросомальный фермент, который широко
10 экспрессируется в тканях млекопитающих и катализирует соединений
1,2-диацилглицерина (DAG) и жирного ацила CoA с образованием
15 триглицеридов (TG) в эндоплазматической сети (обзоры приведены в
Chen and Farese, Trends Cardiovasc. Med. (2000) 10:188 и Farese,
et al, Curr. Opin. Lipidol. (2000) 11:229). Первоначально
20 предполагалось, что DGAT однозначно контролирует катализ
финальной стадии ацилирования диацилглицерина в триглицериды по
25 двум основным путям синтеза триглицеридов, глицеринфосфатному и
моноацилглицериновому путям. Поскольку триглицериды
рассматривались как необходимые для выживания и предполагалось,
30 что их синтез происходит по единственному механизму,
ингибирование синтеза триглицеридов посредством ингибирования
активности DGAT почти совершенно не разрабатывалось.

35 В настоящее время клонированы и охарактеризованы гены,
кодирующие мышинный DGAT1 и родственные гомологи человека ARGP1
40 (DGAT1 человека) и ARGP2 (ACAT2 человека) (Cases, et al. Proc
Nat. I Acad. Sci. (1998) 95:13018; Oelkers, et al, J. Biol.
Chem. (1998) 273:26765). Ген мышинного DGAT1 был использован для
45 создания DGAT-нокаутных мышей для того, чтобы лучше прояснить
функцию гена DGAT. Неожиданно, мыши, неспособные к экспрессии
функционального фермента DGAT1 (мыши Dgat1-/-) являются
50 жизнеспособными и все еще способны синтезировать триглицериды,

что указывает на то, что множество каталитических механизмов вносит свой вклад в синтез триглицеридов (Smith, et al, Nature Genetics (2000) 25:87). Также были выявлены другие ферменты, которые катализируют синтез триглицеридов, например, DGAT2 и диацилглицеринтрансацилаза (Cases, et al, J. Biol. Chem. (2001) 276:38870). Исследования с удаленным геном у мышей выявили, что DGAT2 играет фундаментальную роль в синтезе триглицеридов у млекопитающих и необходим для выживания. DGAT2-дефицитные мыши имеют отложения жира в тканях организма и умирают вскоре после рождения, очевидно от чрезмерного снижения в субстратах для энергетического метаболизма и от нарушенной функции барьера проницаемости кожи. (Farese, et al., J. Biol. Chem. (2004) 279:11767).

Существенно, что мыши Dgat1^{-/-} резистентны к вызванному питанием ожирению и остаются тощими. Даже при кормлении питанием с высоким содержанием жиров (21% жира) мыши Dgat1^{-/-} поддерживают вес, сравнимый с весом мышей, которые потребляли правильное питание (4% жира) и имели более низкие общие уровни триглицеридов в организме. Резистентность к ожирению у мышей Dgat1^{-/-} не является следствием пониженного поглощения калорий, а результатом повышенного расходования энергии и сниженной резистентности к инсулину и лептину (Smith, et al, Nature Genetics (2000) 25:87; Chen and Farese, Trends Cardiovasc. Med. (2000) 10:188; и Chen, et al, J. Clin. Invest. (2002) 109:1049). Кроме того, мыши Dgat1^{-/-} обладают пониженной скоростью всасывания триглицеридов (Buhman, et al, J. Biol. Chem. (2002) 277:25474). В дополнение к улучшенному метаболизму триглицеридов

мышь Dgat1-/- также обладают улучшенным метаболизмом глюкозы с более низкими уровнями глюкозы и инсулина после глюкозной нагрузки по сравнению с мышью дикого типа (Chen and Farese, Trends Cardiovasc. Med. (2000) 10:188).

Открытие того факта, что множество ферментов вносит свой вклад в синтез триглицеридов из диацилглицерина, является значимым, поскольку оно предоставляет возможность модулировать один каталитический механизм данной биохимической реакции для достижения терапевтических результатов у индивидуума с минимальными неблагоприятными побочными действиями. Соединения, которые ингибируют преобразование диацилглицерина в триглицерид, например, путем специфического ингибирования активности DGAT1, найдут применение для понижения концентраций в организме и поглощения триглицеридов с целью терапевтической нейтрализации патогенных действий, вызванных аномальным метаболизмом триглицеридов при ожирении, синдроме резистентности к инсулину и явном диабете типа II, застойной сердечной недостаточности и атеросклерозе и, как следствие, терапии рака.

Вследствие постоянно увеличивающейся распространенности ожирения, диабета типа II, сердечных заболеваний и рака в обществе по всему миру существует насущная необходимость в развитии новых видов лечения для эффективного лечения и профилактики данных заболеваний. Следовательно, представляет интерес создание соединений, которые могут эффективно и специфически ингибировать каталитическую активность DGAT, в частности DGAT1.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было

установлено, что соединения по настоящему изобретению обладают ингибирующей активностью в отношении DGAT, в частности ингибирующей активностью в отношении DGAT1, и, следовательно, их можно использовать для профилактики или лечения заболевания, связанного или опосредованного DGAT, такого как, например, ожирение, диабет типа II, заболевание сердца и рак. Соединения по изобретению отличаются от соединений по предшествующему уровню развития данной области по своей структуре, своей фармакологической активности, фармакологической эффективности и/или фармакологическому профилю.

Авторами настоящего изобретения неожиданно было установлено, что ингибиторы DGAT можно использовать для повышения уровней одного или нескольких гормонов насыщения, в частности глюкагоноподобного пептида 1 (GLP-1), и, соответственно, ингибиторы DGAT, в частности ингибиторы DGAT1, также можно использовать для профилактики или лечения заболевания, при котором могут оказаться полезными повышенные уровни гормона насыщения, в частности GLP-1. Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) представляет собой гормон кишечника, который обычно стимулирует секрецию инсулина в процессе гиперглицемии, подавляет секрецию глюкагона, стимулирует биосинтез (про)инсулина и замедляет опустошение желудка и секрецию кислоты. GLP-1 секретируется из L-клеток в тонкой и толстой кишке после переваривания жира и белка. GLP-1 был предложен, среди других показаний, в качестве возможного терапевтического агента для управления инсулинонезависимым сахарным диабетом типа 2, а также родственными метаболическими нарушениями, такими как

ожирение.

Таким образом, с помощью настоящего открытия заболевание,
5 при котором могут оказаться полезными повышенные уровни GLP-1,
можно будет лечить с использованием небольших молекул (по
сравнению с большими молекулами, такими как белки или
10 соединения, подобные белкам, например, аналоги GLP-1.

Предшествующий уровень развития данной области

15 В WO 2006/034441 описываются гетероциклические производные
и их применение в качестве ингибиторов стеарил CoA-десатуразы
(ингибиторы SCD-1).

20 WO 2006/086445 относится к комбинированной терапии с
использованием ингибитора SCD-1 и другого лекарственного
средства для лечения неблагоприятного набора веса.

25 WO 2006/004200 и JP2007131584 относятся к производным
мочевины и аминопроизводным, обладающим ингибирующей активностью
30 в отношении DGAT.

WO 2004/047755 относится к конденсированным бициклическим
азотсодержащим гетероциклам, обладающим DGAT-ингибирующей
35 активностью.

WO 2005/072740 относится к аноректическому действию
40 соединения, обладающему ингибирующей активностью в отношении
DGAT.

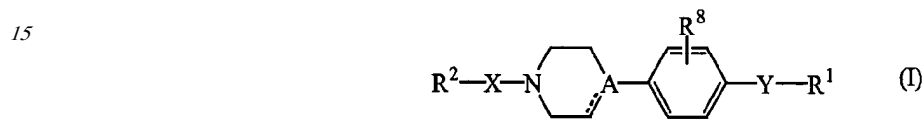
Описание фигур

45 На фиг.1 представлен профиль GLP-1 в плазме крови после еды
для соединения 223 (доза 0,3 мг/кг), определенный в соответствии
с протоколом, описанным в фармакологическом примере D.V.,
50 приведенном далее.

Описание изобретения

Настоящее изобретение относится к применению ингибитора DGAT для получения лекарственного средства для профилактики или лечения, в особенности для лечения, заболевания, при котором могут оказаться полезными повышенные уровни одного или нескольких гормонов насыщения, в частности, GLP-1,

Настоящее изобретение далее относится к соединению формулы



20 включая любую его стереохимически изомерную форму, где

A представляет собой CH или N;

штриховая линия представляет собой необязательную связь в том случае, когда A представляет собой атом углерода;

X представляет собой $-C(=O)-$; $-O-C(=O)-$; $-C(=O)-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-$; $-Z^1-C(=O)-$; $-Z^1-NR^X-C(=O)-$; $-C(O)-Z^1-$; $-NR^X-C(=O)-Z^1-$; $-S(=O)_p-$; $-C(=S)-$; $-NR^X-C(=S)-$; $-Z^1-C(=S)-$; $-Z^1-NR^X-C(=S)-$; $-C(=S)-Z^1-$; $-NR^X-C(=S)-Z^1-$;

35 Z^1 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиил; где каждый из указанных C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила
40 необязательно может быть замещенным гидроксиллом или амином; и где два атома водорода, связанных с одним и тем же атомом углерода в C_{1-6} алкандииле, необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

45 Y представляет собой $NR^X-C(=O)-Z^2-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-$

$O-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z^2-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-Z^2-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-C(=O)-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-O-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^X-O-Z^2-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-NR^Y-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-NR^Y-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-NR^Y-C(=O)-O-$;

Z^2 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиил; где каждый из указанных C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила необязательно может быть замещенным C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио, гидроксилем, циано или арилом; и где два атома водорода, связанных с одним и тем же атомом углерода при определении Z^2 , необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

R^X представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^Y представляет собой водород; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или арилом, или Het; C_{2-4} алкенил; или $-S(=O)_p$ -арил;

R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, необязательно замещенный циано, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом или арилом; C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; адамантанит; арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил; при условии, что когда Y представляет собой $-NR^X-C(=O)-Z^2-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-$; $-C(=O)-NR^X-O-Z^2-$ или $-C(=O)-NR^X-Z^2-NR^Y-$; тогда R^1 может также представлять собой водород;

R^2 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-6} алкенил или R^3 ;

R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, нафталинил, 2,3-

дигидро-1,4-бензодиоксинил, 1,3-бензодиоксилил, 2,3-
дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл,
5 содержащий 1 или 2 атома N, где указанный C₃₋₆-циклоалкил, фенил,
нафталенил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 1,3-бензодиоксилил
или гетероцикл необязательно может быть замещенным по меньшей
10 мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя,
четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо
15 выбирает из гидроксила; карбоксила; галогена; C₁₋₆-алкила,
необязательно замещенного гидроксильной группой; полигалогенC₁₋₆-алкила; C₁₋₆-
алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄-алкилокси; C₁₋₆-алкилтио;
20 полигалоген-C₁₋₆-алкилокси; C₁₋₆-алкилоксикарбонила, где C₁₋₆-алкил
необязательно может быть замещенным арилом; циано; C₁₋₆-
алкилкарбонила; нитро; амино; моно- или ди(C₁₋₄-алкил)амино; C₁₋₄-
25 алкилкарбониламино; -S(=O)_p-C₁₋₄-алкила; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆-
алкила; C_{3,6}-циклоалкила; C₃₋₆-циклоалкилC₁₋₄-алкила; C₃₋₆-циклоалкил-
30 C(=O)-; арила; арилокси; арилC₁₋₄-алкила; арил-C(=O)-C₁₋₄-алкила;
арил-C(=O)-; Het; HetC₁₋₄-алкила; Het-C(=O)-C₁₋₄-алкила; Het-C(=O)-;
Het-O-;

35 R⁴ представляет собой водород; C₁₋₄-алкил, необязательно
замещенный гидроксильной группой или C₁₋₄-алкилокси; R⁷R⁶N-C₁₋₄-алкил; C₁₋₄-
40 алкилокси; Het; HetC₁₋₄-алкил; арил; R⁷R⁶N-C(=O)-C₁₋₄-алкил;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₄-алкил;

R⁶ представляет собой водород; C₁₋₄-алкил; C₁₋₄-алкилкарбонил;

45 R⁷ представляет собой водород или C₁₋₄-алкил; или

R⁶ и R⁷ могут, взятые вместе с азотом, с которым они
50 связаны, образовывать насыщенный моноциклический 5, 6 или 7-
членный гетероцикл, который может дополнительно содержать один

или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; и данный гетероцикл необязательно может быть замещенным C₁₋₄алкилом;

R⁸ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилем;

арил представляет собой фенил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси, amino или моно- или ди(C₁₋₄алкил) amino; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; циано; аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄алкил) аминокарбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил) amino; S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

арил¹ представляет собой фенил, нафталенил или флуоренил; каждый из указанного фенила, нафталенила или флуоренила, необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного карбоксилем, C₁₋₄алкилоксикарбонилем или арил-C(=O)-; гидроксисC₁₋₆алкила, необязательно замещенного арилом или арил-C(=O)-; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилокси-карбонила, где C₁₋₆алкил необязательно может быть

5 замещенным арилом; циано; аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄-
 алкил)аминокарбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или
 10 ди(C₁₋₆алкил)амино; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкила; C₃₋₆циклоалкил-NR^x-; арил-NR^x-;
 Het-NR^x-; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкил-NR^x-; арилC₁₋₄алкил-NR^x-; HetC₁₋₄
 алкил-NR^x-; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄
 15 алкила; C₃₋₆циклоалкил-C(=O)-; арила; арилокси; арилC₁₋₄алкила;
 арил-C(=O)-C₁₋₄алкила; арил-C(=O)-; Het; HetC₁₋₄алкила; Het-C(=O)-
 C₁₋₄алкила; Het-C(=O)-; Het-O-;

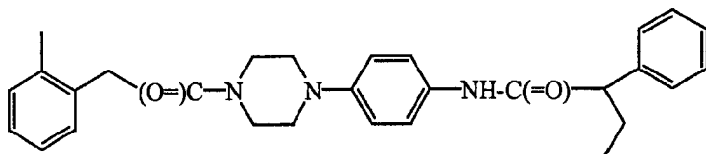
Het представляет собой моноциклический неароматический или
 ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один
 20 гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p
 или N; или бициклический или трициклический неароматический или
 ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один
 25 гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p
 или N; указанный моноциклический гетероцикл или указанный би-
 30 или трициклический гетероцикл необязательно является замещенным
 по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя,
 тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель
 35 независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена;
 C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси, amino или
 моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси,
 40 необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио;
 полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; циано;
 45 аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила; C₁₋₆
 алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; -
 S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

50 Het¹ представляет собой моноциклический неароматический или

ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; или бициклический или трициклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; указанный моноциклический гетероцикл или указанный би- или трициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного карбоксилем, C₁₋₄алкилоксикарбонилем или арил-C(=O)-; гидроксис₁₋₆алкила, необязательно замещенного арилом или арил-C(=O)-; полигалогенс₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенс₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилокси-карбонила, где C₁₋₆алкил необязательно может быть замещенным арилом; циано; аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; амино; моно- или ди(C₁₋₆алкил)амино; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкила; C₃₋₆циклоалкил-NR^x-; арил-NR^x-; Het-NR^x-; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкил-NR^x-; арилC₁₋₄алкил-NR^x-; HetC₁₋₄алкил-NR^x-; S(=O)_p-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкил-C(=O)-; арила; арилокси; арилC₁₋₄алкила; арил-C(=O)-C₁₋₄алкила; арил-C(=O)-; Het; HetC₁₋₄алкила; Het-C(=O)-C₁₋₄алкила; Het-C(=O)-; Het-O-;

p представляет собой 1 или 2;

при условии, что если X представляет собой -O-C(=O)-, то R² представляет собой R³ и при условии, что



5

исключено;

его N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли или сольвату.

10

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, при котором может оказаться полезным повышение уровней одного или нескольких гормонов насыщения, в особенности GLP-1, в частности, настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для лечения заболевания, при котором повышенные уровни GLP-1 могут принести пользу.

15

20

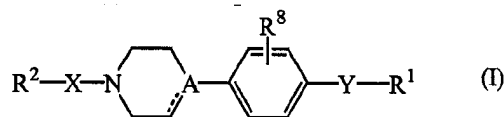
25

Настоящее изобретение дополнительно относится к применению соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, опосредованного DGAT, в частности настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для профилактики или лечения заболевания, при котором ингибирование DGAT может принести пользу, в частности для лечения заболевания при котором ингибирование DGAT, в особенности DGAT1, может принести пользу, при этом соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы

30

35

40



(I)

включая любую его стереохимически изомерную форму, где

50

A представляет собой CH или N;

необязательно могут быть заменены C₁₋₆алкандиилом;

R^x представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

5 R^y представляет собой водород; C₁₋₄алкил, необязательно замещенный C₃₋₆циклоалкилом или арилом, или Het; C₂₋₄алкенил; или -S(=O)_p-арил;

10 R¹ представляет собой C₁₋₁₂алкил, необязательно замещенный циано, C₁₋₄алкилокси, C₁₋₄алкилоксиC₁₋₄алкилокси, C₃₋₆циклоалкилом или арилом; C₂₋₆алкенил, C₂₋₆алкинил; C₃₋₆циклоалкил; адамантанил; арил¹; арил¹C₁₋₆алкил; Het¹; или Het¹C₁₋₆алкил; при условии, что
15 когда Y представляет собой NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²-; или -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y-; тогда R¹
20 может также представлять собой водород;

R² представляет собой водород, C₁₋₁₂алкил, C₂₋₆алкенил или R³;

R³ представляет собой C₃₋₆циклоалкил, фенил, нафталенил, 2,3-
30 дигидро-1,4-бензодиоксинил, 1,3-бензодиоксилил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, где указанный C₃₋₆циклоалкил, фенил,
35 нафталенил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, 1,3-бензодиоксилил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, необязательно может быть замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или
40 пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного гидрокси; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалоген-C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила, где C₁₋₆алкил
50

необязательно может быть замещенным арилом; циано; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; C₁₋₄алкилкарбониламино; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкила; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкил-C(=O)-; арила; арилокси; арилC₁₋₄алкила; арил-C(=O)-C₁₋₄алкила; арил-C(=O)-; Het; HetC₁₋₄алкила; Het-C(=O)-C₁₋₄алкила; Het-C(=O)-; Het-O-;

R⁴ представляет собой водород; C₁₋₄алкил, необязательно замещенный гидроксилем или C₁₋₄алкилокси; R⁷R⁶N-C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкилокси; Het; HetC₁₋₄алкил; арил; R⁷R⁶N-C(=O)-C₁₋₄алкил;

R⁵ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

R⁶ представляет собой водород; C₁₋₄алкил; C₁₋₄алкилкарбонил;

R⁷ представляет собой водород или C₁₋₄алкил; или

R⁶ и R⁷ могут, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образовывать насыщенный моноциклический 5, 6 или 7-членный гетероцикл, который может дополнительно содержать один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; и данный гетероцикл необязательно может быть замещенным C₁₋₄алкилом;

R⁸ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄алкил, C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилем;

арил представляет собой фенил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси, amino или моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси,

необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио;
 полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; циано;
 5 аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокрбонила; C₁₋₆
 алкилкарбонила; нитро; аино; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аино; -
 S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

10 арил¹ представляет собой фенил, нафталенил или флуоренил;
 каждый из указанного фенила, нафталенила или флуоренила,
 15 необязательно является замещенным по меньшей мере одним
 заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или
 пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из
 20 гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно
 замещенного карбоксилем, C₁₋₄алкилоксикарбонилем или арил-C(=O)-;
 25 гидроксисC₁₋₆алкила, необязательно замещенного арилом или арил-
 C(=O)-; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно
 замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси;
 30 C₁₋₆алкилоксикарбонила, где C₁₋₆алкил необязательно может быть
 замещенным арилом; циано; аминокрбонила; моно- или ди(C₁₋₄
 35 алкил)аминокрбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; аино; моно- или
 ди(C₁₋₆алкил)аино; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкила; C₃₋₆циклоалкил-NR^x-; арил-NR^x-
 ; Het-NR^x-; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкил-NR^x-; арилC₁₋₄алкил-NR^x-; HetC₁₋₄
 40 алкил-NR^x-; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила; C₃₋₆циклоалкила; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄
 алкила; C₃₋₆циклоалкил-C(=O)-; арила; арилокси; арилC₁₋₄алкила;
 арил-C(=O)-C₁₋₄алкила; арил-C(=O)-; Het; HetC₁₋₄алкила; Het-C(=O)-
 45 C₁₋₄алкила; Het-C(=O)-; Het-O-;

Het представляет собой моноциклический неароматический или
 50 ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один
 гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p

или N; или бициклический или трициклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; указанный моноциклический гетероцикл или указанный би- или трициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси, amino или моно- или ди(C₁₋₄алкил) amino; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; циано; аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄алкил) аминокарбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил) amino; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

Het¹ представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; или бициклический или трициклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; указанный моноциклический гетероцикл или указанный би- или трициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного карбоксилком, C₁₋

₄алкилоксикарбонилем или арил-С(=О)-; гидроксис₁₋₆алкила,
 необязательно замещенного арилом или арил-С(=О)-; полигалогенс₁₋₆
 5 алкила; с₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного с₁₋₄алкилокси;
 с₁₋₆алкилтио; полигалогенс₁₋₆алкилокси; с₁₋₆алкилоксикарбонила, где
 с₁₋₆алкил необязательно может быть замещенным арилом; циано;
 10 аминокарбонила; моно- или ди(с₁₋₄алкил)аминокарбонила; с₁₋₆
 алкилкарбонила; нитро; амино; моно- или ди(с₁₋₆алкил)амино;
 15 R⁵R⁴N-с₁₋₆алкила; с₃₋₆циклоалкил-NR^x-; арил-NR^x-; Het-NR^x-; с₃₋₆
 циклоалкилс₁₋₄алкил-NR^x-; арилс₁₋₄алкил-NR^x-; Hetс₁₋₄алкил-NR^x-; -
 S(=O)р-с₁₋₄алкила; с₃₋₆циклоалкила; с₃₋₆циклоалкилс₁₋₄алкила; с₃₋₆
 20 циклоалкил-С(=О)-; арила; арилокси; арилс₁₋₄алкила; арил-С(=О)-
 с₁₋₄алкила; арил-С(=О)-; Het; Hetс₁₋₄алкила; Het-С(=О)-с₁₋₄алкила;
 Het-С(=О)-; Het-О-;

р представляет собой 1 или 2;

при условии, что если Х представляет собой -О-С(=О)-, то R²
 30 представляет собой R³;

его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Как использовано ранее и далее в настоящем описании термин
 35 с₀₋₃алкил в качестве группы или части группы определяет линейные
 или разветвленные насыщенные углеводородные радикалы, содержащие
 40 от 0 (тогда он представлен простой связью) до 3 атомов углерода,
 такие как метил, этил, пропил, 1-метил-этил; с₁₋₂алкил в
 качестве группы или части группы определяет линейные или
 45 разветвленные насыщенные углеводородные радикалы, имеющие 1 или
 2 атома углерода, такие как метил, этил; с₁₋₄алкил в качестве
 группы или части группы определяет линейные или разветвленные
 50 насыщенные углеводородные радикалы, имеющие от 1 до 4 атомов

углерода, такие как метил, этил, пропил, 1-метилэтил, бутил; C₁-
5 алкил в качестве группы или части группы определяет линейные или
разветвленные насыщенные углеводородные радикалы, имеющие от 1
до 5 атомов углерода, такие как группы, определенные для C₁-
4 алкила и пентил, 2-метилбутил и тому подобные; C₁-6 алкил в
10 качестве группы или части группы определяет линейные или
разветвленные насыщенные углеводородные радикалы, имеющие от 1
до 6 атомов углерода, такие как группы, определенные для C₁-
15 4 алкила и для C₁-5 алкила и гексил, 2-метилпентил и тому подобные;
C₁-12 алкил в качестве группы или части группы определяет линейные
20 или разветвленные насыщенные углеводородные радикалы, имеющие от
1 до 12 атомов углерода, такие как группы, определенные для C₁-
6 алкила и гептил, 2-метилгептил и тому подобные; C₁-6 алкандиил
25 определяет линейные или разветвленные насыщенные двухвалентные
углеводородные радикалы, имеющие от 1 до 6 атомов углерода,
30 такие как метилен, 1,2-этандиил или 1,2-этилиден, 1,3-пропандиил
или 1,3-пропилиден, 1,4-бутандиил или 1,4-бутилиден, 1,5-
пентандиил и тому подобные; C₂-4 алкенил в качестве группы или
35 части группы определяет линейные или разветвленные
углеводородные радикалы, имеющие от 2 до 4 атомов углерода и
содержащие двойную связь, такие как этенил, пропенил, бутенил и
40 тому подобные; C₂-6 алкенил в качестве группы или части группы
определяет линейные или разветвленные углеводородные радикалы,
45 имеющие от 2 до 6 атомов углерода и содержащие двойную связь,
такие как группы определенные для C₂-4 алкенила и пентенил,
гексенил, 3-метилбутенил и тому подобные; C₂-6 алкендиил
50 определяет линейные или разветвленные двухвалентные

углеводородные радикалы, имеющие от 2 до 6 атомов углерода и имеющие двойную связь, такие как 1,2-этендиил, 1,3-пропендиил, 1,4-бутендиил, 1,5-пентендиил и тому подобные;

Термин «C₂₋₆алкиндиил» в качестве группы или части группы определяет линейные или разветвленные двухвалентные углеводородные радикалы, имеющие от 2 до 6 атомов углерода и имеющие тройную связь, такие как 1,2-этиндиил, 1,3-пропиндиил, 1,4-бутиндиил, 1,5-пентиндиил и тому подобные;

Термин «C₃₋₆циклоалкил» является общим термином для циклопропила, циклобутила, циклопентила и циклогексила.

Термин галоген является общим термином для фтора, хлора, брома и иода. Как использовано ранее и далее в настоящем описании, полигалогенC₁₋₆алкил в качестве группы или части группы определяются как C₁₋₆алкил, замещенный одним или несколькими, например, 2, 3, 4 или 5 атомами галогена, например, метил, замещенный одним или несколькими атомами фтора, например, дифторметил или трифторметил, 1,1-дифторэтил, 1,1-дифтор-2,2,2-трифторэтил и тому подобные. В том случае, когда более одного атома галогена присоединено к C₁₋₆алкильной группе в рамках определения полигалогенC₁₋₆алкила, они могут быть одинаковыми или разными.

Как использовано ранее в данном описании элемент (=O) образует карбонильный фрагмент, когда он присоединен к атому углерода, сульфоксидный фрагмент, когда присоединен к атому серы и сульфонильный фрагмент, когда два указанных элемента присоединены к атому серы. Термин «оксо» означает =O.

Радикал Het или Het¹, как определено ранее, могут

представлять собой необязательно замещенный моноциклический
неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по
5 крайней мере один гетероатом, в частности 1, 2 или 3
гетероатома, каждый из которых независимо выбирают из O, S,
S(=O)_p или N; или необязательно замещенный би- или
10 трициклический неароматический или ароматический гетероцикл,
содержащий по крайней мере один гетероатом, в частности, 1, 2,
15 3, 4 или 5 гетероатомов, из которых независимо выбирают из O, S,
S(=O)_p или N. Примеры таких незамещенных моноциклических
гетероциклов включают, но не ограничиваются указанным,
20 неароматические (полностью насыщенные или частично насыщенные)
или ароматические 4-, 5-, 6- или 7-членные моноциклические
гетероциклы, такие как, например, азетидинил, тетрагидрофуранил,
25 пирролидинил, диоксоланил, имидазолидинил, тиазолидинил,
тетрагидротиенил, дигидрооксазолил, изотиазолидинил,
30 изоксазолидинил, оксадиазолидинил, триазолидинил,
тиадиазолидинил, пиразолидинил, пиперидинил,
гексагидропиримидинил, гексагидропиразинил, диоксанил,
35 морфолинил, дитианил, тиоморфолинил, пиперазинил, тритианил,
гексагидродиазепинил, пирролинил, имидазолинил, пиразолинил,
40 пирролил, фурил, тиенил, имидазолил, оксазолил, изоксазолил,
тиазолил, изотиазолил, пиразолил, триазолил, тиадиазолил,
оксадиазолил, тетразолил, пиридил, пиримидинил, пиразинил,
45 пиридазинил, триазинил, пиранил и тому подобные. Примеры таких
незамещенных бициклических и трициклических гетероциклов
включают, но не ограничиваются указанным, неароматические
50 (полностью насыщенные или частично насыщенные) или ароматические

8-17 членные бициклические или трициклические гетероциклы, такие как, например, декагидрохинолинил, октагидроиндолил, 2,3-дигидробензофуранил, 1,3-бензодиоксолил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил, индолинил, бензофурил, изобензофурил, бензотиенил, изобензотиенил, индолизинил, индолил, изоиндолил, бензоксазолил, бензимидазолил, индазолил, бензизоксазолил, бензизотиазолил, бензопиразолил, бензоксадиазолил, бензотиадиазолил, бензотриазолил, пуринил, хинолинил, изохинолинил, циннолинил, хинолизинил, фталазинил, хиноксалинил, хиназолинил, нафтиридинил, птеридинил, бензопиранил, пирролопиридил, тиенопиридил, фурупиридил, изотиазолопиридил, тиазолопиридил, изоксазолопиридил, оксазолопиридил, пиразолопиридил, имидазопиридил, пирролопиразинил, тиенопиразинил, фурупиразинил, изотиазолопиразинил, тиазолопиразинил, изоксазолопиразинил, оксазолопиразинил, пиразолопиразинил, имидазопиразинил, пирролопиримидинил, тиенопиримидинил, фурупиримидинил, изотиазолопиримидинил, тиазолопиримидинил, изоксазолопиримидинил, оксазолопиримидинил, пиразолопиримидинил, имидазопиримидинил, пирролопиридазинил, тиенопиридазинил, фурупиридазинил, изотиазолопиридазинил, тиазолопиридазинил, изоксазолопиридазинил, оксазолопиридазинил, пиразолопиридазинил, имидазопиридазинил, оксадиазолопиридил, тиадиазолопиридил, триазолопиридил, оксадиазолопиразинил, тиадиазолопиразинил, триазолопиразинил, оксадиазолопиримидинил, тиадиазолопиримидинил, триазолопиримидинил, оксадиазолопиридазинил, тиадиазолопиридазинил, триазолопиридазинил, имидазооксазолил, имидазотиазолил,

имидазоимидазолил, имидазопиразолил; изоксазолотриазинил,
 изотиазолотриазинил, пиразолотриазинил, оксазолотриазинил,
 5 тиазолотриазинил, имидазотриазинил, оксадиазолотриазинил,
 тиadiaзолотриазинил, триазолотриазинил, карбазолил, акридинил,
 феназинил, фенотиазинил, феноксазинил и тому подобные.
 10 Необязательными заместителями для вышеуказанных Het гетероциклов
 являются гидроксил; оксо; карбоксил; галоген; C₁₋₆алкил,
 15 необязательно замещенный C₁₋₄алкилокси, амино или моно- или ди(C₁₋₄
 алкил)амино; полигалогенC₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси, необязательно
 замещенный C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси;
 20 C₁₋₆алкилоксикарбонил; циано; аминокарбонил; моно- или ди(C₁₋₄
 алкил)аминокарбонил; C₁₋₆алкилкарбонил; нитро; амино; моно- или
 ди(C₁₋₄алкил)амино; -S(=O)_p-C₁₋₄алкил. Необязательными
 25 заместителями для заместителей Het¹ являются гидроксил; оксо;
 карбоксил; галоген; C₁₋₆алкил, необязательно замещенный
 30 карбоксилем, C₁₋₆алкилоксикарбонилем или арил-C(=O); гидроксис₁₋₆
 алкил, необязательно замещенный арилом или арил-C(=O);
 полигалогенC₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенный C₁₋₄
 35 алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆
 алкилоксикарбонил, где C₁₋₆алкил необязательно может быть
 40 замещенным арилом; циано; аминокарбонил; моно- или ди(C₁₋₄
 алкил)амино; C₁₋₆алкилкарбонил; нитро; амино; моно- или ди(C₁₋₆
 алкил)амино; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил; C₃₋₆циклоалкил-NR^x-; арил-NR^x-; Het-
 45 NR^x-; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкил-NR^x-; арилC₁₋₄алкил-NR^x-; HetC₁₋₄алкил-
 NR^x-; -S(=O)_p-C₁₋₄алкил; C₃₋₆циклоалкил; C₃₋₆циклоалкилC₁₋₄алкил; C₃₋₆
 50 циклоалкил-C(=O)-; арил; арилокси; арилC₁₋₄алкил; арил-C(=O)-C₁₋₄
 алкил; арил-C(=O)-; Het; HetC₁₋₄алкил; Het-C(=O)-C₁₋₄алкил; Het-

$C(=O) - ; Het-O -$.

Примерами 6-членного ароматического гетероцикла, содержащего 1 или 2 атома N при определении R^3 являются пиридил, пиримидил, пиридазинил, пиазинил.


Когда любые переменные появляются более одного раза в любом компоненте (например арил, Het), каждое определение является независимым.

Подразумевается, что термин Het или Het^1 включают все возможные изомерные формы гетероциклов, например, пирролил включает 1H-пирролил и 2H-пирролил.


Карбоциклы или гетероциклы, охватываемые, например, терминами арил, арил¹, Het, Het^1 или R^3 , могут быть присоединены к остатку молекулы формулы (I) посредством любого углерода или гетероатома, как является подходящим, если не оговорено другого. Таким образом, например, когда гетероцикл представляет собой имидазолил, он может представлять собой 1-имидазолил, 2-имидазолил, 4-имидазолил и тому подобные, или когда карбоцикл представляет собой нафталенил, он может представлять собой 1-нафталенил, 2-нафталенил и тому подобные.

Линии, нарисованные от заместителей в кольцевые системы, указывают что связь может быть реализована с любым из подходящих кольцевых атомов.

Когда X определен, например, как $-NR^X-C(=O) -$, это означает, что азот в NR^X связан с заместителем R^2 , а атом углерода в $C(=O)$

связан с азотом кольца . Таким образом, левая часть двухвалентного радикала при определении X связана с заместителем

R², и правая часть двухвалентного радикала при определении X

5 связана с кольцевым фрагментом .

Когда Y определен, например, как -NR^x-C(=O)-Z²-, это
 10 означает, что азот в NR^x связан с фенильным кольцом, и Z² связан
 с заместителем R¹. Таким образом, левая часть двухвалентного
 радикала при определении Y связана с фенильным кольцом, и правая
 15 часть двухвалентного радикала при определении Y связана с
 заместителем R¹.

Некоторые из соединений формулы (I) также могут
 20 существовать в таутомерной форме. Подразумевается, что такие
 формы, хотя это подробно и не указано в вышеуказанной формуле,
 включены в объем настоящего изобретения.

25 Всякий раз при использовании ранее или далее в настоящем
 описании упоминания, что заместители могут быть выбраны, каждый
 30 независимо, из списка многочисленных определений, как, например,
 для R⁴ и R⁵, подразумеваются все возможные комбинации, которые
 являются химически возможными.

35 Для терапевтического применения солями соединений формулы
 (I) являются те, в которых противоион является фармацевтически
 приемлемым. Однако соли кислот и оснований, которые не являются
 40 фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение,
 например, при получении или очистке фармацевтически приемлемого
 соединения. Все соли, являются ли они фармацевтически
 45 приемлемыми или нет, включены в объем настоящего изобретения.

Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли, как
 50 отмечено ранее или далее в настоящем описании, включают

терапевтически активные нетоксичные кислотнo-аддитивные солевые формы, которые способны образовывать соединения формулы (I).
5 Последние удобным образом могут быть получены при обработке формы основания подходящими кислотами, такими как неорганические кислоты, например, галогенводородные кислоты, такие как
10 хлористоводородная, бромистоводородная и тому подобные; серная кислота; азотная кислота; фосфорная кислота и тому подобные; или органические кислоты, например, уксусная, пропановая,
15 гидроксиуксусная, 2-гидроксипропановая, 2-оксопропановая, щавелевая, малоновая, янтарная, малеиновая, фумаровая, яблочная, винная, 2-гидрокси-1,2,3-пропантрикарбоновая, метансульфоновая,
20 этансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-метилбензолсульфоновая, циклогексансульфоновая, 2-гидроксибензойная, 4-амино-2-
25 гидроксibenзойная и тому подобные кислоты. Наоборот, солевая форма может быть преобразована при обработке щелочью в форму
30 свободного основания.

Соединения формулы (I), содержащие кислые протоны, могут быть преобразованы в их терапевтически активные нетоксичные соли
35 металлов или аддитивные соли аминов при обработке подходящими органическими и неорганическими основаниями. Подразумевается, что фармацевтически приемлемые соли, как отмечено ранее и далее
40 в данном описании, также включают терапевтически активные нетоксичные соли металлов или формы аддитивных солей аминов (формы основно-аддитивных солей), которые способны образовывать
45 соединения формулы (I). Подходящие основно-аддитивные солевые формы включают, например, соли аммония, соли щелочных и
50 щелочноземельных металлов, например, лития, натрия, калия,

магния, соли кальция и тому подобные, соли с органическими основаниями, например, первичными, вторичными и третичными алифатическими и ароматическими аминами, такими как метиламин, 5 этиламин, пропиламин, изопропиламин, четыре изомера бутиламина, диметиламин, диэтиламин, диэтаноламин, дипропиламин, 10 диизопропиламин, ди-н-бутиламин, пирролидин, пиперидин, морфолин, триметиламин, триэтиламин, трипропиламин, хинуклидин, пиридин, хинолин и изохинолин, бензатин, N-метил-D-глюкамин, 2-амино-2-(гидроксиметил)-1,3-пропандиол, гидрабиновые соли и 15 соли с аминокислотами, такими как, например, аргинин, лизин и тому подобные.

Наоборот, солевая форма может быть преобразована при 20 обработке кислотой в форму свободной кислоты.

Термин «соль» также включает четвертичные аммониевые соли (четвертичные амины), которые способны образовывать соединения 25 формулы (I) при реакции между основным азотом соединения формулы (I) и подходящим кватернизующим агентом, таким как например, необязательно замещенный C₁₋₆алкилгалогенид, арилгалогенид, C₁₋₆алкилкарбонилгалогенид, арилкарбонилгалогенид, или арилC₁₋₆алкилгалогенид, например, метилиодид или бензилиодид. Также 35 можно использовать другие реагенты с хорошей уходящей группой, такие как, например, C₁₋₆алкил трифторметансульфонаты, C₁₋₆алкил метансульфонаты и C₁₋₆алкил п-толуолсульфонаты. Четвертичный амин 40 имеет положительно заряженный азот. Фармацевтически приемлемые противоионы включают хлор, бром, иод, трифторацетат, ацетат, трифлат, сульфат, сульфонат. Выбранный противоион может быть 45 введен с использованием ионообменных смол.

Термин «сольват» включает гидраты и аддитивные формы с растворителем, которые способны образовывать соединения формулы (I), а также их соли. Примерами таких форм являются гидраты, алкоголяты и тому подобные.

Подразумевается, что N-оксидные формы настоящих соединений включают соединения формулы (I), в которых один или несколько третичных атомов азота окислены в так называемый N-оксид.

Будет очевидно, что некоторые из соединений формулы (I) и их N-оксиды, соли и сольваты могут содержать один или несколько центров хиральности и существуют в виде стереохимически изомерных форм.

Термин «стереохимически изомерные формы», как он использован ранее и далее в данном описании, определяет все возможные стереоизомерные формы, которые могут иметь соединения формулы (I) и их N-оксиды, соли или сольваты. Если не отмечено или не указано другого, химические обозначения соединений означают смесь всех возможных стереохимически изомерных форм, указанные смеси содержат все диастереоизомеры и энантиомеры основной молекулярной структуры, а также каждую из индивидуальных изомерных форм формулы (I) и их N-оксидов, солей или сольватов, по существу не содержащих, т.е. объединенные менее чем с 10%, предпочтительно менее чем с 5%, в частности менее чем с 2% и наиболее предпочтительно менее чем с 1% других изомеров. Таким образом, когда соединение формулы (I) определено, например, как (E), это означает, что соединение по существу не содержит (Z) изомера.

В частности, стереогенные центры могут иметь R- или S-

конфигурацию; заместители при двухвалентных циклических (частично) насыщенных радикалах могут иметь либо цис-, либо транс-конфигурацию. Соединения, включающие двойные связи, могут иметь E (entgegen, (нем., напротив)) или Z (zusammen (нем., вместе)) стереохимию при указанной двойной связи. Термины цис, транс, R, S, E и Z хорошо известны специалисту в данной области.

Очевидно, что предполагается, что стереохимически изомерные формы соединений формулы (I) входят в объем данного изобретения.

В соответствии с конвенциями по CAS-номенклатуре, когда два стереогенных центра известной абсолютной конфигурации присутствуют в молекуле, R или S дескриптор приписывается (на основании правила последовательности Кана-Ингольда-Прелога) наименьшему по нумерации хиральному центру, ссылочному центру. Конфигурация второго стереогенного центра указывается с использованием относительных дескрипторов $[R^*, R^*]$ или $[R^*, S^*]$, где первый R^* всегда определяется как ссылочный центр, и $[R^*, R^*]$ указывает на центры с одинаковой хиральностью, а $[R^*, S^*]$ указывает центры с различной хиральностью. Например, если имеющий наименьшую нумерацию хиральный центр в молекуле имеет S конфигурацию и второй центр является R, стереодескриптор будет определен как S- $[R^*, S^*]$. Если используются обозначения " α " и " β ": положение имеющего наиболее высокое старшинство заместителя при асимметрическом атоме углерода в кольцевой системе, имеющем наиболее низкий номер в кольце, всегда произвольно определяется как " α " положение для усредненной плоскости, определяемой кольцевой системой. Положение имеющего наиболее высокое старшинство заместителя при другом асимметрическом атоме

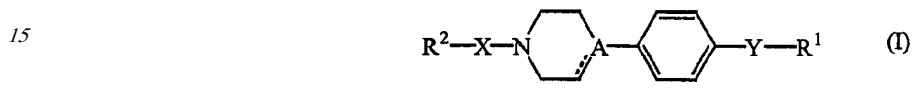
углерода в кольцевой системе относительно положения наиболее
высокого по старшинству заместителя на ссылочном атоме углерода
5 обозначается как "α", если он находится на ту же сторону
усредненной плоскости, определяемой кольцевой системой, или как
"β", если он располагается по другую сторону усредненной
10 плоскости, определяемой кольцевой системой.

Соединения (I) могут быть синтезированы в виде рацемических
15 смесей энантиомеров, которые могут быть отделены друг от друга в
соответствии с известными в данной области способами оптического
разделения. Рацемические соединения формулы (I) могут быть
20 преобразованы в соответствующие диастереомерные солевые формы
путем реакции с подходящей хиральной кислотой. Указанные
диастереомерные солевые формы впоследствии разделяют, например,
25 с помощью селективной дробной кристаллизации и энантиомеры из
них высвобождают с помощью щелочи. Альтернативный способ
30 разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) включает
жидкостную хроматографию с использованием хиральной стационарной
фазы. Указанные чистые стереохимически изомерные формы также
35 могут быть получены из соответствующих чистых стереохимически
изомерных форм подходящих исходных веществ, при условии, что
40 реакции протекают стереоспецифически. Предпочтительно, если
требуется определенный стереоизомер, указанное соединение будет
синтезировано стереоспецифическими способами получения. В данных
45 способах преимущественно будут использоваться энантиомерно
чистые исходные вещества.

50 Где бы ни использовался далее в данном описании,
подразумевается, что термин «соединения формулы (I) или любая

его подгруппа, также включает из N-оксидные формы, их соли, их стереохимически изомерные формы и их сольваты. Особый интерес представляют те соединения формулы (I), которые являются стереохимически чистыми.

К первому варианту осуществления настоящего изобретения относятся те соединения формулы (I), которые имеют следующую формулу



включая их любые стереохимически изомерные формы, где

A представляет собой CH или N;

штриховая линия представляет собой необязательную связь в том случае, когда A представляет собой атом углерода;

X представляет собой $-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-$; $-Z^1-C(=O)-$; $-Z^1-NR^X-C(=O)-$; $-C(O)-Z^1-$; $-NR^X-C(=O)-Z^1-$; $-S(=O)_p-$; $-C(=S)-$; $-NR^X-C(=S)-$; $-Z^1-C(=S)-$; $-Z^1-NR^X-C(=S)-$; $-C(=S)-Z^1-$; $-NR^X-C(=S)-Z^1-$;

Z^1 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиил; где каждый из указанных C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила необязательно может быть замещенным гидроксилом;

Y представляет собой $NR^X-C(=O)-Z^2-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z^2-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^X-C(=O)-O-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^Y-$; $-NR^X-C(=O)-Z^2-NR^Y-C(=O)-NR^Y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-Z^2-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-C(=O)-O-$; $-C(=O)-NR^X-Z^2-O-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^X-O-Z^2-$; $-$

$C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$
 $C(=O)-O-$;

5 Z^2 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из
 C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиил; где каждый из
указанных C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила
10 необязательно может быть замещенным C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио,
гидроксилем, циано или арилом; и где два атома водорода,
15 связанных с одним и тем же атомом углерода при определении Z^2 ,
необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

20 R^y представляет собой водород; C_{1-4} алкил, необязательно
замещенный C_{3-6} циклоалкилом или арилом, или Het; C_{2-4} алкенил; или
 $-S(=O)_p$ -арил;

25 R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, необязательно замещенный
циано, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом
30 или арилом; C_{2-6} алкенил; C_{2-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; арил¹; арил¹ C_{1-6}
алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил; при условии, что когда Y
представляет собой $NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-$
35 $Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y$; $-C(=O)-NR^x-$
 Z^2- ; $-C(=O)-NR^x-O-Z^2-$; или $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; тогда R^1 может также
40 представлять собой водород;

R^2 представляет собой водород, C_{1-6} алкил, C_{2-6} алкенил или R^3 ;

45 R^3 представляет собой C_{3-6} циклоалкил, фенил, нафталенил, 2,3-
дигидро-1,4-бензодиоксинил, 1,3-бензодиоксинил, где указанный C_{3-6}
циклоалкил, фенил, нафталенил, 2,3-дигидро-1,4-бензодиоксинил,
1,3-бензодиоксолил, необязательно может быть замещенным по
50 меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя,

5 тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель
 независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена; C₁-
 6алкила, необязательно замещенного гидрокси; полигалогенC₁-
 6алкила; C₁-6алкилокси, необязательно замещенного C₁-4алкилокси;
 C₁-6алкилтио; полигалоген-C₁-6алкилокси; C₁-6алкилоксикарбонила,
 10 где C₁-6алкил необязательно может быть замещенным арилом; циано;
 C₁-6алкилкарбонила; нитро; амино; моно- или ди(C₁-4алкил)амино; -
 15 S(=O)_p-C₁-4алкила; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁-6алкила; C₃-6циклоалкила;
 C₃-6циклоалкилC₁-4алкила; C₃-6циклоалкил-C(=O)-; арила; арилокси;
 арилC₁-4алкила; арил-C(=O)-; Het; HetC₁-4алкила; Het-C(=O)-; Het-
 20 O-;

R⁴ представляет собой водород; C₁-4алкил, необязательно
 25 замещенный гидроксилом или C₁-4алкилокси; R⁷R⁶N-C₁-4алкил; C₁-
 4алкилокси; Het; арил; R⁷R⁶N-C(=O)-C₁-4алкил;

R⁵ представляет собой водород или C₁-4алкил;

30 R⁶ представляет собой водород; C₁-4алкил; C₁-4алкилкарбонил;

R⁷ представляет собой водород или C₁-4алкил; или

35 R⁶ и R⁷ могут, взятые вместе с азотом, с которым они
 связаны, образовывать насыщенный моноциклический 5, 6 или 7-
 членный гетероцикл, который может дополнительно содержать один
 или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из
 40 O, S, S(=O)_p или N; и данный гетероцикл необязательно может быть
 замещенным C₁-4алкилом;

45 арил представляет собой фенил или фенил, замещенный по
 меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя,
 тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель
 50 независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена; C₁-

C_6 алкила, необязательно замещенного C_{1-4} алкилокси, amino или моно-
или ди(C_{1-4} алкил) amino; полигалоген C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкилокси,
5 необязательно замещенного C_{1-4} алкилокси; C_{1-6} алкилтио;
полигалоген C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонила; циано;
аминокарбонила; моно- или ди(C_{1-4} алкил) аминокарбонила; C_{1-}
10 C_6 алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C_{1-4} алкил) amino; -
 $\text{S}(=\text{O})_p$ - C_{1-4} алкила;

арил¹ представляет собой фенил, нафталенил или флуоренил;
каждый из указанного фенила, нафталенила или флуоренила,
необязательно является замещенным по меньшей мере одним
20 заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или
пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из
гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C_{1-6} алкила, необязательно
25 замещенного арил- $\text{C}(=\text{O})$ -; гидроксис C_{1-6} алкила, необязательно
замещенного арилом или арил- $\text{C}(=\text{O})$ -; полигалоген C_{1-6} алкила; C_{1-}
30 C_6 алкилокси, необязательно замещенного C_{1-4} алкилокси; C_{1-6} алкилтио;
полигалоген C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилокси-карбонила, где C_{1-6} алкил
необязательно может быть замещенным арилом; циано;
35 аминокарбонила; моно- или ди(C_{1-4} алкил) аминокарбонила; C_{1-}
 C_6 алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C_{1-6} алкил) amino; C_3 -
40 C_6 циклоалкил- NR^x -; арил- NR^x -; Het- NR^x -; C_3 - C_6 циклоалкил C_{1-4} алкил- NR^x -;
арил C_{1-4} алкил- NR^x -; Het C_{1-4} алкил- NR^x -; - $\text{S}(=\text{O})_p$ - C_{1-4} алкила; C_3 -
 C_6 циклоалкила; C_3 - C_6 циклоалкил C_{1-4} алкила; C_3 - C_6 циклоалкил- $\text{C}(=\text{O})$ -;
45 арила; арилокси; арил C_{1-4} алкила; арил- $\text{C}(=\text{O})$ -; Het; Het C_{1-4} алкила;
Het- $\text{C}(=\text{O})$ -; Het-O-;

Het представляет собой моноциклический неароматический или
50 ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один

гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; или бициклический или трициклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; указанный моноциклический гетероцикл или указанный би- или трициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси, amino или моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; циано; аминокарбонила; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

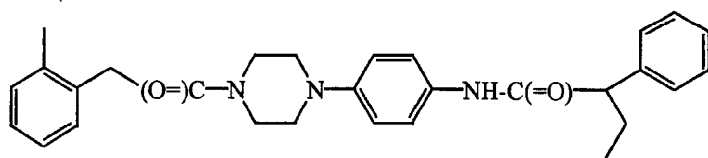
Het¹ представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом выбранный из O, S, S(=O)_p или N; или бициклический или трициклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом выбранный из O, S, S(=O)_p или N; указанный моноциклический гетероцикл или указанный би- или трициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; оксо; карбоксила; галогена; C₁₋₆алкила, необязательно замещенного арил-C(=O)-;

гидроксис₁₋₆алкила, необязательно замещенного арилом или арил-
 C(=O) -; полигалогенс₁₋₆алкила; с₁₋₆алкилокси, необязательно
 5 замещенного с₁₋₄алкилокси; с₁₋₆алкилтио; полигалогенс₁₋₆алкилокси;
 с₁₋₆алкилокси-карбонила, где с₁₋₆алкил необязательно может быть
 10 замещенным арилом; циано; аминокарбонила; моно- или ди(с₁₋₄
 алкил)аминокарбонила; с₁₋₆алкилкарбонила; нитро; амино; моно- или
 ди(с₁₋₆алкил)амино; с₃₋₆циклоалкил-NR^x-; арил-NR^x-; Het-NR^x-; с₃₋₆
 15 циклоалкилс₁₋₄алкил-NR^x-; арилс₁₋₄алкил-NR^x-; Hetс₁₋₄алкил-NR^x-; -
 S(=O)_p-с₁₋₄алкила; с₃₋₆циклоалкила; с₃₋₆циклоалкилс₁₋₄алкила; с₃₋₆
 циклоалкил-C(=O) -; арила; арилокси; арилс₁₋₄алкила; арил-C(=O) -;
 20 Het; Hetс₁₋₄алкила; Het-C(=O) -; Het-O-;

р представляет собой 1 или 2;

при условии, что

25



30

исключается, его N-оксид,

фармацевтически приемлемая соль или сольват.

Второй вариант осуществления настоящего изобретения
 35 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их
 подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления,
 где X представляет собой -C(=O)-C(=O)-; -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -
 40 Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -
 -NR^x-C(=S)-; в частности X представляет собой -NR^x-C(=O)-; -Z¹-
 45 C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-
 C(=S)-; более конкретно, X представляет собой -NR^x-C(=O)-; -Z¹-
 C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -NR^x-C(=S)- или -S(=O)_p-; еще
 50 более конкретно, X представляет собой -NR^x-C(=O)- или -Z¹-NR^x-

$C(=O)-$; и еще более конкретно, $-NR^x-C(=O)-$.

Третий вариант осуществления настоящего изобретения
5 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где А представляет собой N.

10 Четвертый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления,
15 где А представляет собой СН, в частности, где А представляет собой СН, и штриховая линия не представляет собой связь.

20 Пятый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления,
25 где R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; адамантанил; арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил; в частности, арил¹ C_{1-6} алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил; более конкретно, арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил, где указанный арил¹ или Het¹ представляет собой фенил, нафталенил, морфолинил, пиперидинил, пиперазинил,
35 пирролидинил, фуранил, имидазолил, тиенил, пиридил; каждый из указанных циклов представляющих собой арил¹ или Het¹ необязательно является замещенным одним или двумя заместителями;
40 в частности арилом, C_{1-6} алкилом, арил C_{1-4} алкилом, гидроксилем, галогеном, полигалоген C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилокси, нитро, C_{1-6} алкилоксикарбонилем, $-S(=O)_2-C_{1-2}$ алкилом; более конкретно,
45 арилом, C_{1-6} алкилом, арил C_{1-4} алкилом, галогеном, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонилем, $-S(=O)_2-C_{1-2}$ алкилом. Более конкретно, R^1
50 представляет собой арил¹, где арил¹ представляет собой

предпочтительно необязательно замещенный фенил. Еще более конкретно, R^1 представляет собой фенил, замещенный C_{1-6} алкилокси, например, метокси.

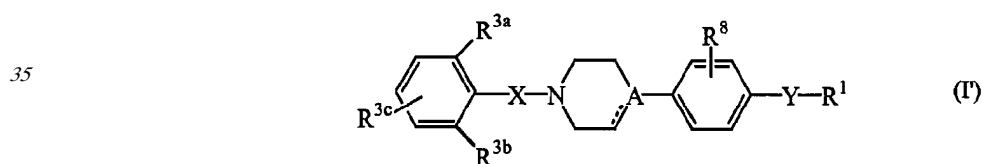
Шестой вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, необязательно замещенный циано, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкил-оксис C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом или арилом; C_{2-6} алкенил; C_{2-6} алкинил; при условии, что когда Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-O-Z^2-$ или $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; то R^1 может также представлять собой водород.

Седьмой вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где R^2 представляет собой C_{1-12} алкил, в частности C_{1-6} алкил.

Восьмой вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или R^3 ; в частности, где R^2 представляет собой R^3 , и указанный R^3 представляет собой фенил, нафталенил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, каждый из указанных циклов, в частности фенил, необязательно является замещенным одним-пятью заместителями, указанные заместители представляют собой в частности галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный

гидрокси, полигалогенC₁₋₆алкил, C₁₋₆алкилтио, полигалогенC₁₋₆алкилокси, карбоксил, гидроксид, C₁₋₆алкилкарбонил, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксикарбонил, нитро, R⁵R⁴N-C(=O)-, R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил, HetC₁₋₄алкил, Het-C(=O)-C₁₋₄алкил, Het-C(=O)-; указанные заместители более конкретно представляют собой галоген, C₁₋₆алкил
 10
 необязательно замещенный гидрокси, полигалогенC₁₋₆алкил, полигалогенC₁₋₆алкилокси, карбоксил, гидроксид, C₁₋₆алкилкарбонил, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилтио, C₁₋₆алкилоксикарбонил, нитро, R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил; еще более конкретно, когда R² представляет собой фенил, замещенный одним, двумя или тремя заместителями, предпочтительно
 20
 тремя заместителями, каждый заместитель выбирают из галогена, например, хлора, или HetC₁₋₄алкила, например, пирролидинилметила.

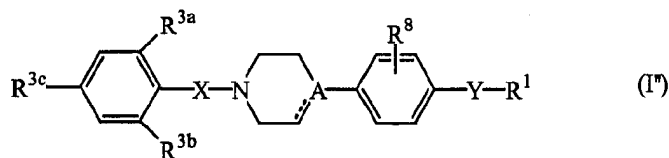
Девятый вариант осуществления настоящего изобретения
 25
 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I')



где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород;
 40
 гидроксил; карбоксил; галоген; C₁₋₆алкил; полигалогенC₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси, необязательно замещенный C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонил; циано;
 45
 аминокарбонил; моно- или ди(C₁₋₄алкил) аминокарбонил; C₁₋₆алкилкарбонил; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил) amino; S(=O)_p-C₁₋₄алкил; и где R^{3c} представляет собой водород; гидроксил;

карбоксил; галоген; C₁₋₆алкил; полигалогенC₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси,
 необязательно замещенный C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалоген-
 5 C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонил, где C₁₋₆алкил необязательно
 может быть замещенным арилом; циано; C₁₋₆алкилкарбонил; нитро;
 10 amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; -S(=O)_p-C₁₋₄алкил; R⁵R⁴N-
 C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил; C₃₋₆циклоалкил; арил; арилокси; арилC<sub>1-
 4</sub>алкил; арил-C(=O)-C₁₋₄алкил; арил-C(=O); Het; HetC₁₋₄алкил; Het-
 15 C(=O)-C₁₋₄алкил; Het-C(=O)-; Het-O-.

Десятый вариант осуществления настоящего изобретения
 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их
 20 подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления,
 где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы
 (I'')



где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород;
 гидроксил; карбоксил; галоген; C₁₋₆алкил; полигалогенC₁₋₆алкил; C<sub>1-
 35 6</sub>алкилокси, необязательно замещенный C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио;
 полигалогенC₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонил; циано;
 40 аминокарбонил; моно- или ди(C₁₋₄алкил)аминокарбонил; C<sub>1-
 6</sub>алкилкарбонил; нитро; amino; моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; -
 S(=O)_p-C₁₋₄алкил; и где R^{3c} представляет собой водород; гидроксил;
 45 карбоксил; галоген; полигалогенC₁₋₆алкил; C₁₋₆алкилокси,
 необязательно замещенный C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалоген-
 C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонил, где C₁₋₆алкил необязательно
 50 может быть замещенным арилом; циано; C₁₋₆алкилкарбонил; нитро;

амино; моно- или ди(C₁₋₄алкил)амино; -S(=O)_p-C₁₋₄алкил; R⁵R⁴N-
 C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил; C₃₋₆циклоалкил; арил; арилокси; арил-
 5 C(=O)-C₁₋₄алкил; арилC₁₋₄алкил; арил-C(=O); Het; HetC₁₋₄алкил; Het-
 C(=O)-C₁₋₄алкил; Het-C(=O)-; Het-O-.

Одиннадцатый вариант осуществления настоящего изобретения
 10 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их
 подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления,
 где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы
 15 (I') или (I''), и где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет
 собой галоген, C₁₋₆алкил или C₁₋₆алкилокси; в частности, галоген
 20 или C₁₋₆алкил; более конкретно, оба R^{3a} и R^{3b} представляют собой
 галоген, еще более конкретно, оба R^{3a} и R^{3b} представляют собой
 25 хлор.

Двенадцатый вариант осуществления настоящего изобретения
 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их
 30 подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления,
 где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы
 (I') или (I'''), и где R^{3c} представляет собой амино; моно- или
 35 ди(C₁₋₄алкил)амино; - R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил; Het-C(=O)-;
 Het-C(=O)-C₁₋₄алкил или HetC₁₋₄алкил; или R^{3c} представляет собой
 40 водород; более конкретно, где R^{3c} представляет собой амино; моно-
 или ди(C₁₋₄алкил)амино; R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкил; Het-C(=O)-
 или HetC₁₋₄алкил; или R^{3c} представляет собой водород; еще более
 45 конкретно, где R^{3c} представляет собой HetC₁₋₄алкил, например,
 пирролидинилметил.

Тринадцатый вариант осуществления настоящего изобретения
 50 представляют собой те соединения формулы (I) или любая их

подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где p представляет собой 2.

5 Четырнадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-O-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-O-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-C(=O)-O-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O-C(=O)-$; $-C(=O)-NR^x-O-Z^2$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-C(=O)$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; или где Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; или где Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$ или $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; или где Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$ или $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$. Более конкретно, Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$.

15 Пятнадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-O-Z^2-O-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O-$.

Шестнадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где Z^2 представляет собой C_{1-6} алкандиил или C_{2-6} алкендиил; в частности C_{1-6} алкандиил, более конкретно, метилен.

Семнадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где Z^1 представляет собой C_{1-6} алкандиил, необязательно замещенный гидроксильной группой или аминной группой, или где два атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода в C_{1-6} алкандиоле, необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиолом; в частности, где Z^1 представляет собой C_{1-6} алкандиол.

Восемнадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где R^x представляет собой водород.

Девятнадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где R^y представляет собой водород, или C_{1-4} алкил, или C_{2-4} алкенил, или $-S(=O)_p$ -арил.

Двадцатый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где R^b представляет собой водород.

Двадцать первый вариант осуществления настоящего

изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или
любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта
5 осуществления, где R⁶ представляет собой галоген, C₁₋₄алкил или
C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилем.

10 Двадцать второй вариант осуществления настоящего
изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или
любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта
15 осуществления, где арил представляет собой фенил или фенил,
замещенный одним или двумя заместителями, предпочтительно каждый
заместитель независимо выбирают из галогена, C₁₋₆алкила,
20 полигалогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксикарбонила или
нитро.

25 Двадцать третий вариант осуществления настоящего
изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или
любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта
30 осуществления, где Het¹ представляет собой моноциклический
неароматический или ароматический гетероцикл или бициклический
неароматический гетероцикл, каждый из указанных циклов
35 необязательно может быть замещенным. В частности, Het¹
представляет собой морфолинил, пирролидинил, пиперазинил,
40 гомопиперазинил, пиперидинил, фуранил, имидазолил, тиенил,
пиридил, 1,3-бензодиоксолил, тетрагидропиранил, каждый из
указанных гетероциклов необязательно может быть замещенным одним
45 или двумя заместителями, предпочтительно каждый заместитель
независимо выбирают из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆
алкилоксикарбонила, -S(=O)_p-C₁₋₄алкила, арила, арилC₁₋₄алкила,
50 полигалогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, нитро; более

предпочтительно, каждый заместитель независимо выбирают из галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилоксикарбонила, -S(=O)_p-C₁₋₄алкила, арила, арилC₁₋₄алкила.

Двадцать четвертый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где арил¹ представляет собой фенил, нафталинил или фенил, замещенный одним или двумя заместителями, предпочтительно каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила, галогена, C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксикарбонила или Het.

Двадцать пятый вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где Het представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, каждый из указанных гетероциклов необязательно является замещенным. В частности, Het представляет собой пиперидинил, пирролидинил, пиперазинил, пиридил, морфолинил, каждый из указанных гетероциклов необязательно является замещенным одним заместителем, предпочтительно заместитель выбирают из C₁₋₆алкила, C₁₋₆алкила, замещенного C₁₋₄алкилокси, -S(=O)_p-C₁₋₄алкила, C₁₋₆алкилкарбонила.

Двадцать шестой вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I) или любая их подгруппа, как отмечено ранее в качестве варианта осуществления, где применяются одно или более, предпочтительно все, из следующих ограничений:

а) X представляет собой -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-

$C(=O)-$; $-C(=O)-Z^1-$; $-S(=O)_p-$; $-NR^x-C(=S)-$;

b) R^2 представляет собой C_{1-6} алкил или R^3 ; с R^3
 5 представляющим собой фенил, нафталенил или 1,3-бензодиоксолил,
 каждый из указанных циклов необязательно может быть замещенным
 одним-пятью заместителями, указанные заместители представляют
 10 собой, в частности, галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный
 гидроксил, полигалоген C_{1-6} алкил, полигалоген- C_{1-6} алкилокси,
 15 карбоксил, гидроксил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6}
 C_{1-6} алкилтио, C_{1-6} алкилоксикарбонил, нитро, $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкил; Het C_{1-4}
 C_{1-4} алкил.

20 c) A представляет собой N;

d) A представляет собой CH;

25 e) Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; -

30 f) Z^1 представляет собой C_{1-6} алкандиол, необязательно замещенный гидроксил;

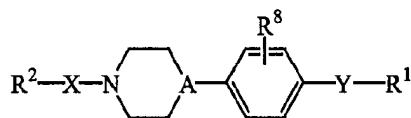
35 g) R^y представляет собой водород; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный C_{3-6} циклоалкилом или арилом, C_{2-4} алкенил; или $-S(=O)_p$ -арил;

40 h) арил¹ представляет собой фенил, указанный фенил необязательно является замещенным C_{1-6} алкилом, галогеном, полигалоген C_{1-6} алкилом, C_{1-6} алкилокси, нитро, C_{1-6} алкилоксикарбонил;

50 i) Het¹ представляет собой 5- или 6-членный неароматический или ароматический гетероцикл, такой как, например, морфолинил,

пиперидинил, пиперазинил, пирролидинил, фуранил, имидазолил, тиенил, пиридил, указанный 5- или 6-членный гетероцикл
 5 необязательно является замещенным арилом, C₁₋₆алкилом, арилC₁₋₆алкилом, галогеном, полигалогенC₁₋₆алкилом, C₁₋₆алкилоксикарбониллом, -S(=O)₂-C₁₋₄алкилом.

10 Двадцать седьмой вариант осуществления настоящего изобретения представляют собой те соединения формулы (I),
 15 которые имеют формулу



20 для которой применимы одно или несколько, предпочтительно все, из следующих ограничений:

25 а) А представляет собой СН или N;

30 б) X представляет собой -O-C(=O)-; -C(=O)-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-;

35 в) Z¹ представляет собой C₁₋₆алкандиил; где указанный C₁₋₆алкандиил необязательно может быть замещенным гидроксиллом или амином; и где два атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода в C₁₋₆алкандииле, необязательно могут быть
 40 заменены C₁₋₆алкандиилом;

45 д) Y представляет собой -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O;

50 е) Z² представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из

С₁₋₆-алкандиила, С₂₋₆-алкендиила или С₂₋₆-алкиндиила; где каждый из указанных С₁₋₆-алкандиила, С₂₋₆-алкендиила или С₂₋₆-алкиндиила
 5
 10
 15
 20
 25
 30
 35
 40
 45
 50

f) R^x представляет собой водород или С₁₋₄-алкил;

g) R^y представляет собой водород; С₁₋₄-алкил; С₂₋₄-алкенил или -S(=O)_p-арил;

h) R¹ представляет собой С₁₋₁₂-алкил, необязательно замещенный циано, С₁₋₄-алкилокси, С₁₋₄-алкилоксиС₁₋₄-алкилокси, С₃₋₆-циклоалкилом или арилом; С₂₋₆-алкенил, С₂₋₆-алкинил; С₃₋₆-циклоалкил; адамантанил; арил¹; Het¹; или Het¹С₁₋₆-алкил; при условии, что когда Y представляет собой -NR^x-C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-O-Z²- или -C(=O)-NR^x-Z²-NR^y; тогда R¹ может также представлять собой водород;

i) R² представляет собой С₁₋₁₂-алкил или R³;

j) R³ представляет собой фенил, нафталенил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N; где указанные фенил, нафталенил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N необязательно могут быть замещенными по крайней мере одним заместителем, в частности одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена, С₁₋₆-алкила, необязательно замещенного гидрокси; полигалогенС₁₋

6алкила, C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилтио; полигалоген-C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; C₁₋₆алкилкарбонила; нитро, R⁵R⁴N-C(=O)-; R⁵R⁴N-C₁₋₆алкила; HetC₁₋₄алкила, Het-C(=O)-C₁₋₄алкила; Het-C(=O)-;

k) R⁴ представляет собой водород; C₁₋₄алкил, необязательно замещенный гидроксилом или C₁₋₄алкилокси; R⁷R⁶N-C₁₋₄алкил; HetC₁₋₄алкил; R⁷R⁶N-C(=O)-C₁₋₄алкил;

l) R⁵ представляет собой водород или C₁₋₄алкил;

m) R⁶ представляет собой C₁₋₄алкил или C₁₋₄алкилкарбонил;

n) R⁷ представляет собой водород или C₁₋₄алкил; или

o) R⁶ и R⁷ могут, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образовывать насыщенный моноциклический 5, 6 или 7-членный гетероцикл, который может дополнительно содержать один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O или N;

p) R⁸ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилом;

q) арил представляет собой фенил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, в частности, одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C₁₋₆алкила; полигалогенC₁₋₆алкила, C₁₋₆алкилокси; нитро;

r) арил¹ представляет собой фенил или нафталенил; где фенил необязательно может быть замещенным одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; галогена; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила или Het;

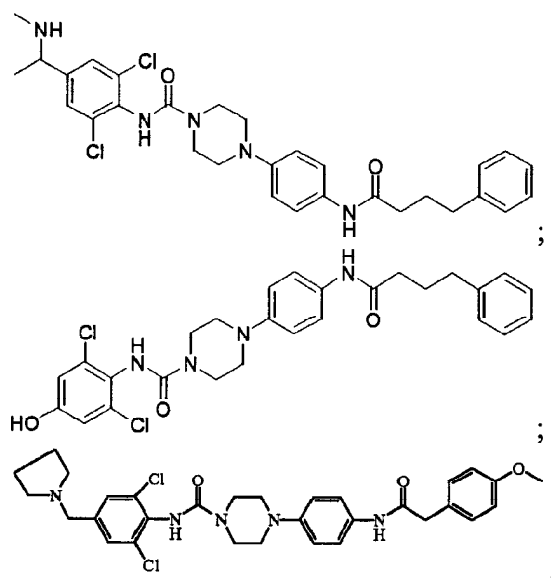
s) Het представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один

гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; в частности N; указанный моноциклический гетероцикл
 5 необязательно является замещенным одним заместителем, указанный заместитель выбирают из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₄алкилокси; C₁₋₆алкилкарбонила или -S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

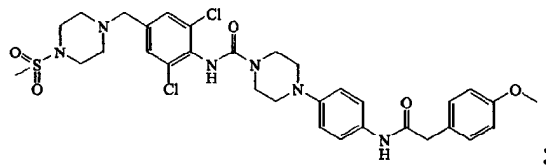
10 t) Het¹ представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N; в частности, N, O или S; или бициклический неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S, S(=O)_p или N, в частности O; указанный моноциклический гетероцикл или
 20 указанный бициклический гетероцикл необязательно является замещенным одним или двумя заместителем, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилоксикарбонила; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила; арила или арилC₁₋₄алкила;

у) р представляет собой 2.

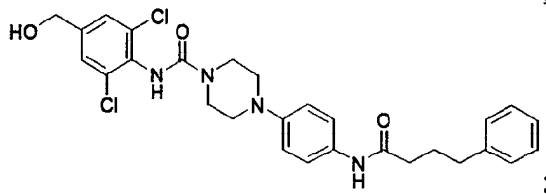
Предпочтительные соединения формулы (I) выбирают из



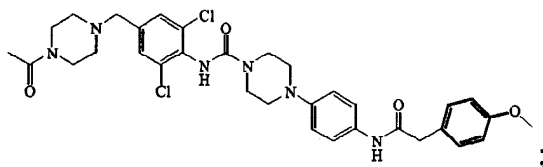
5



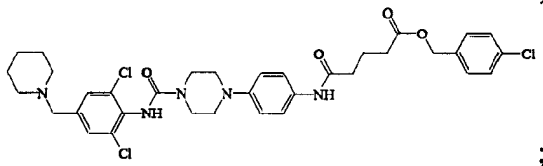
10



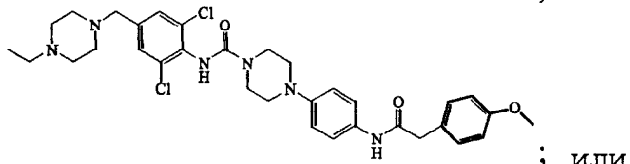
15



20

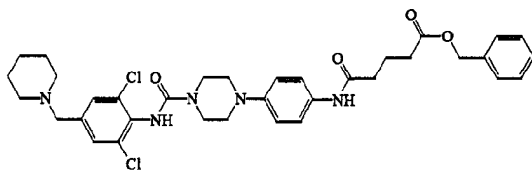


25



; ИЛИ

30



;

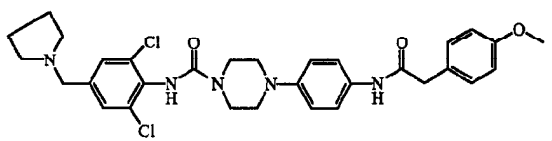
их N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

35

Предпочтительно, предпочтительные соединения формулы (I)

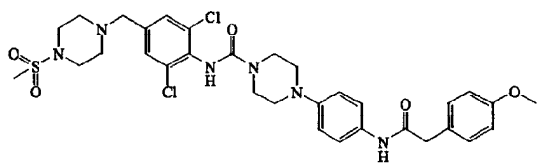
выбирают из

40



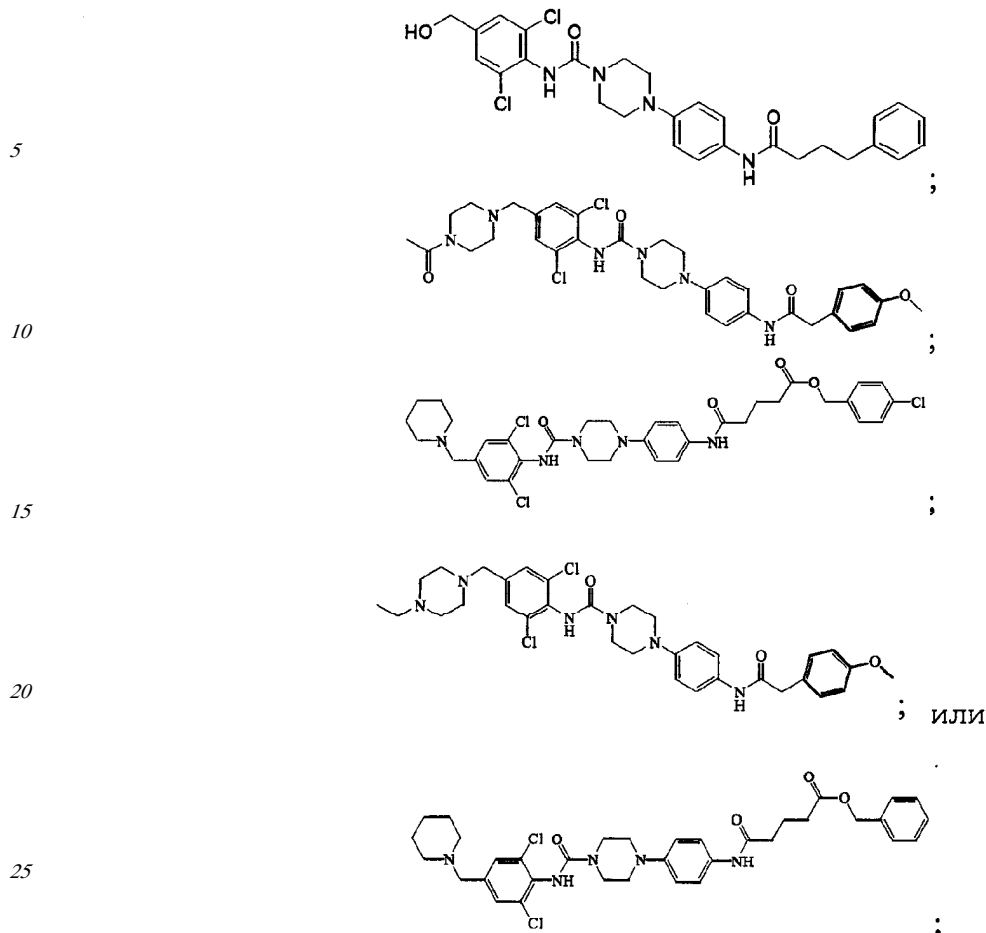
;

45



;

50



их N-оксида, фармацевтически приемлемой соли или сольвата.

30 Соединения формулы (I) могут быть получены в соответствии со следующими способами. Если не указано, специалисту будет понятно в приведенных ниже способах, когда R^2 представляет собой

35 водород, C_{1-12} алкил, C_{2-6} алкенил, или R^2 представляет собой R^3 , или R^2 представляет собой водород, C_{1-12} алкил, C_{2-6} алкенил или R^3 .

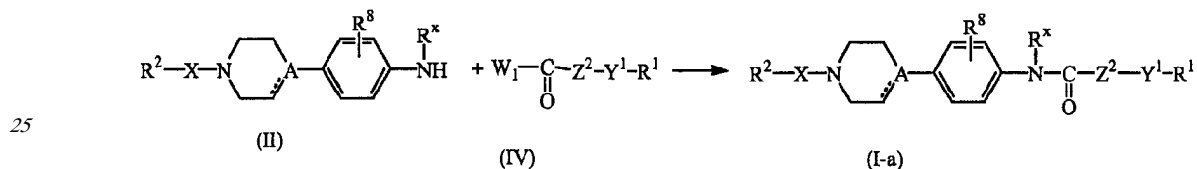
40 В общем, соединения формулы (I), где Y включает $NR^x-C(=O)-Z^2-$, указанные соединения представлены формулой (I-a), где Y^1 представляет собой остаток линкера Y, включая простую связь,

45 могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (II) с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего дегидратирующего

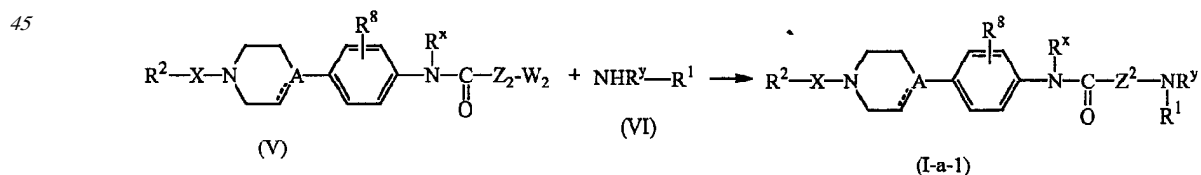
50 (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид

быстрого синтеза, такие как, например, полимер 1-этенил-4-(изоцианатометил)бензола с этенилбензолом.

5 Соединения формулы (I-a) также могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (II) с
10 промежуточным соединением формулы (IV), где W_1 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор и тому подобные, в присутствии подходящего
15 основания, такого как, например, гидрид натрия, бикарбонат натрия, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого, например, как N,N-
20 диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран

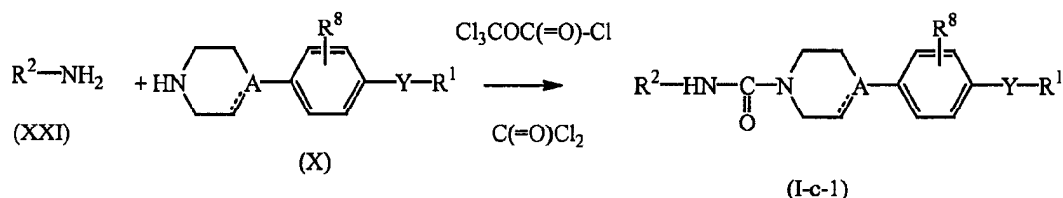


Соединения формулы (I), где Y представляет собой $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-Z}^2\text{-NR}^y\text{-}$,
30 указанные соединения представлены формулой (I-a-1), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного
35 соединения формулы (V), где W_2 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор, бром и тому подобные, с промежуточным соединением формулы (VI) в
40 присутствии подходящего основания, такого как, например, Na_2CO_3 , K_2CO_3 , и подходящего растворителя, такого, например, как N,N-диметилформамид.



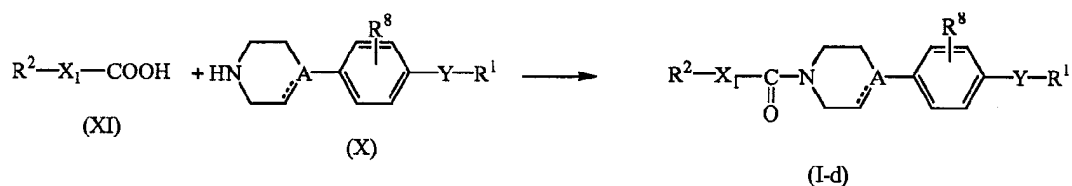
50 Соединения формулы (I), где Y представляет собой $\text{-NR}^x\text{-C(=O)-}$

растворителя, такого как, например, ацетонитрил или толуол, с последующим взаимодействием с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, N,N-диметилформаид или дихлорметан, необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин или N,N-диизопропилэтанамин.

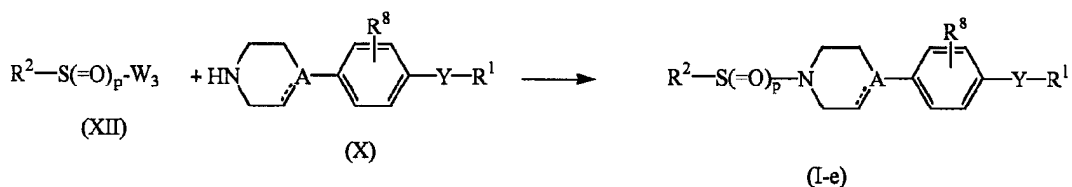


Соединения формулы (I), где X представляет собой $-\text{X}_1-\text{C}(=\text{O})-$ с X_1 , представляющим простую связь или Z^1 , указанные соединения представлены формулой (I-d), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XI) с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего дегидратирующего (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид N-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамина (EDCI), дихлорогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимдазол (CDI), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метиле]н-1Н-бензотриазолия (HBTU), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метиле]н-5-хлор-1Н-бензотриазолия (HCTU), тетрафторборат 0-бензотриазолилтетраметилизоурония (TBTU) или диэтилцианофосфонат (DECP), необязательно в сочетании с гидроксibenзотриазолом или хлоргидроксibenзотриазолом, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и необязательно в

присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин. Данная реакция промежуточного соединения формулы (XI) с промежуточным соединением формулы (X) также может быть осуществлена в присутствии подходящего активирующего агента, такого как, например, Cl-C(=O)-C(=O)-Cl, подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

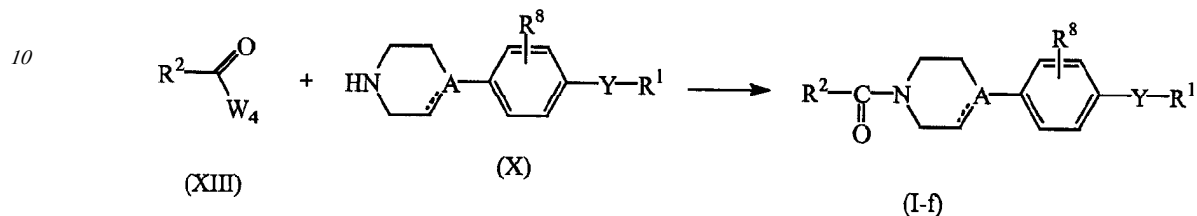


Соединения формулы (I), где X представляет собой -S(=O)_p-, указанные соединения представлены формулой (I-e), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XII), где W₃ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор и тому подобные, с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

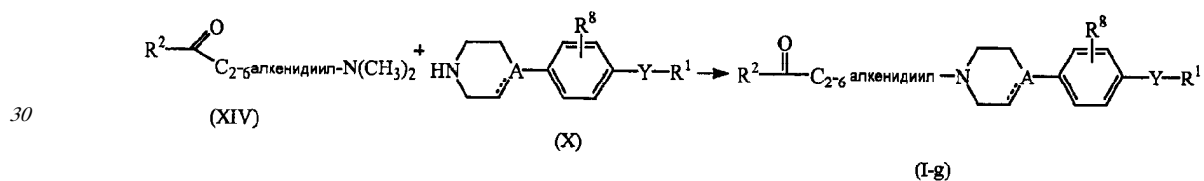


Соединения формулы (I), где X представляет собой C(=O), указанные соединения представлены формулой (I-f), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XIII), где W₄ представляет собой подходящую уходящую группу,

такого как, например, галоген, например, хлор и тому подобные, с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего основания, такого как, например, N-метилморфолин, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.

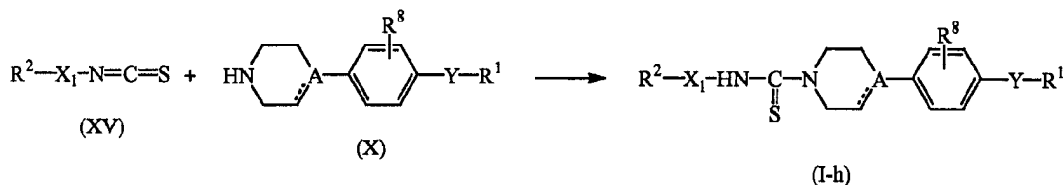


15 Соединения формулы (I), где X представляет собой $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}_1-$, указанные соединения представлены формулой (I-g), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XIV) с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, этанол.

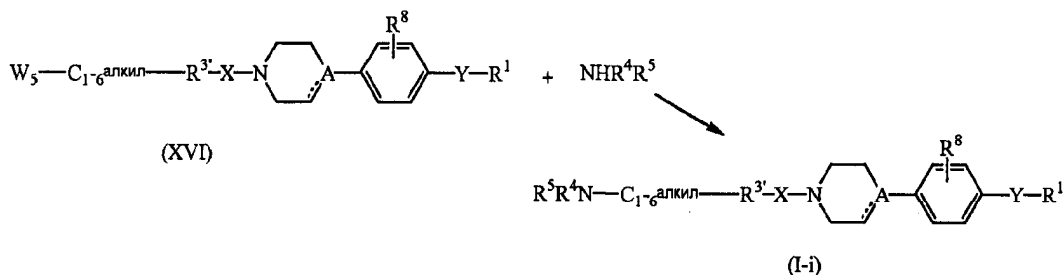


35 Соединения формулы (I), где X представляет собой $\text{X}_1-\text{NH}-\text{C}(=\text{S})-$ с X_1 представляющим простую связь или Z^1 , указанные соединения представлены формулой (I-h), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XV) с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан или тетрагидрофуран.

50

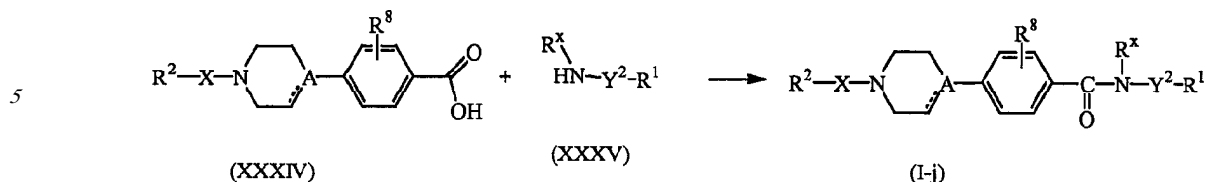


Соединения формулы (I), где R^2 представляет собой R^3 ,
указанный R^3 является замещенным $R^5R^4N\text{-C}_{1-6}$ алкилом, указанный R^2
представлен $R^{3'}\text{-C}_{1-6}$ алкил- NR^4R^5 и указанные соединения представлены
формулой (I-i), могут быть получены путем взаимодействия
промежуточного соединения формулы (XVI), где W_5 представляет
собой подходящую уходящую группу, такую как, например, $\text{CH}_3\text{-S}(=\text{O})_2\text{-O-}$,
с NHR^4R^5 в присутствии подходящего растворителя,
такого как, например, ацетонитрил. Промежуточные соединения
формулы (XVI) могут быть получены путем взаимодействия
соответствующих OH производных с $\text{CH}_3\text{-S}(=\text{O})_2\text{-Cl}$ в присутствии
подходящего основания, такого как, например, пиридин, и
подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.



Соединения формулы (I), где Y представляет собой $\text{-C}(=\text{O})\text{-NR}^x\text{-Y}^2$,
где Y^2 представляет собой остаток линкера Y , и указанные
соединения представлены формулой (I-j), могут быть получены
путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXXIV) с
промежуточным соединением формулы (XXXV) в присутствии DECP ,
подходящего основания, такого как, например, N,N -диэтилэтанамин
или N,N -диизопропилэтанамин, и подходящего растворителя, такого

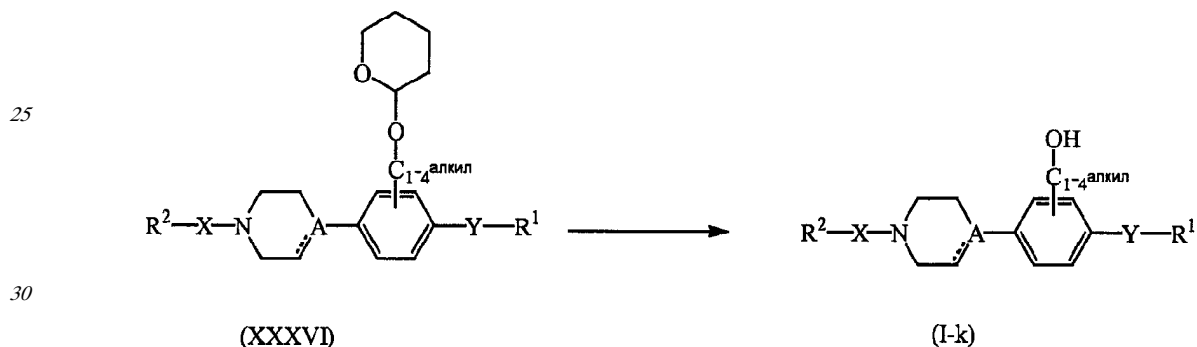
как, например, дихлорметан или ацетонитрил.



10 Соединения формулы (I), где R⁸ представляет собой C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилом, указанные соединения представлены формулой (I-k), могут быть получены путем взаимодействия

15 промежуточного соединения формулы (XXXVI) с подходящей кислотой, такой как, например, HCl и тому подобные, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например,

20 2-пропанол.

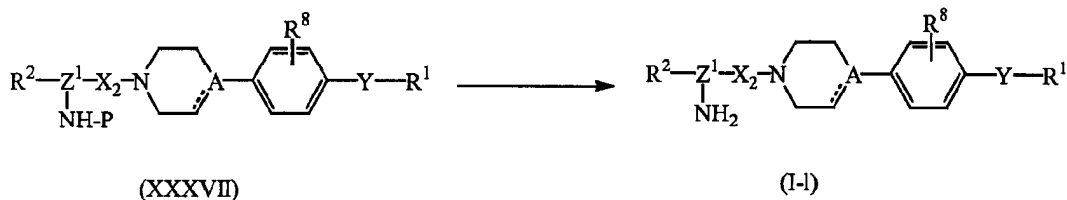


30 Соединения формулы (I), где X содержит Z¹, указанный Z¹ является замещенным аминогруппой, указанный X представлен как Z¹(NH₂)-X₂, где X₂ представляет собой остаток линкера X, и указанные соединения представлены формулой (1-1), могут быть

40 получены путем удаления защитной группы в промежуточном соединении формулы (XXXVII), где P представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, трет-бутоксикарбонил, с подходящей кислотой, такой как, например, трифторуксусная

45 кислота, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например,

50 например, дихлорметан.



10 Соединения формулы (I) могут дополнительно быть получены путем преобразования соединений формулы (I) друг в друга в соответствии с известными в данной области реакциями преобразования.

15 Соединения формулы (I) могут быть преобразованы в соответствующие N-оксидные формы в соответствии с известными в данной области способами превращения трехвалентного азота в его N-оксидную форму. Указанная реакция N-окисления обычно может
 20 быть выполнена путем взаимодействия исходного вещества формулы (I) с подходящим органическим или неорганическим пероксидом. Подходящие неорганические пероксиды включают, например, пероксид водорода, пероксиды щелочных металлов или щелочноземельных
 30 металлов, например, пероксид натрия, пероксид калия; подходящие органические пероксиды могут включать пероксикислоты, такие как, например, бензолкарбопероксокислоты или галогензамещенная бензолкарбопероксокислота, например, 3-хлорбензолкарбопероксокислота, пероксиалкановые кислоты, например, пероксоуксусная кислота, алкилгидропероксиды, например, трет-бутилгидропероксид. Подходящими растворителями являются, например, вода, низшие спирты, например, этанол и тому
 45 подобные, углеводороды, например, толуол, кетоны, например, 2-бутанон, галогенированные углеводороды, например, дихлорметан, и смеси таких растворителей.
 50

Соединения формулы (I), где R^1 или R^2 являются незамещенными, могут быть преобразованы в соединение, где R^1 или R^2 содержат заместитель C_{1-4} алкил-S(=O)_p-, путем взаимодействия с C_{1-4} алкил-S(=O)_p-W₆, где W₆ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор и тому подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^2 содержат C_{1-6} алкилоксикарбонильный заместитель, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R^1 или R^2 содержат карбоксильный заместитель, путем взаимодействия с подходящим основанием, таким как, например, гидроксид натрия, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диоксан.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^2 содержат C_{1-6} алкилоксикарбонильный заместитель, также могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R^1 или R^2 содержат CH_2-OH заместитель, путем взаимодействия с подходящим восстановителем, таким как, например, LiBH, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или диоксан.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^2 содержат C_{1-6} алкилоксикарбонильный заместитель, также могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R^1 или R^2 являются незамещенными, путем взаимодействия с подходящей кислотой, такой как, например, хлористоводородная кислота и тому подобные.

Соединения формулы (I), где R^1 или R^2 содержат C_{1-5} алкил-

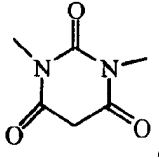
карбонильный заместитель, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R¹ или R² содержат C₁₋₅алкил-CH(OH)- заместитель, 5 путем взаимодействия с подходящим восстановителем, таким как, например, NaBH₄, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, метанол.

10 Соединения формулы (I), где R¹ или R² содержат C₁₋₆алкилокси заместитель, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R¹ или R² содержат OH заместитель, путем взаимодействия с 15 подходящим восстановителем, таким как, например, VBr₃, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан или дихлорэтан.

20 Соединения формулы (I), где R¹ или R² содержат карбоксильный заместитель, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R¹ или R² содержат Het-C(=O)- заместитель, где Het 25 представляет собой необязательно замещенный моноциклический насыщенный гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N, указанный гетероцикл является связанным посредством атома N с группой C(=O); путем взаимодействия с указанным гетероциклом в 30 присутствии подходящего дегидратирующего (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид N'-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамина (EDCI), 40 дициклогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимдазол (CDI), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазолия (HBTU), 45 гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-5-хлор-1H-бензотриазолия (HCTU), тетрафторборат O-бензотриазолил тетраметилизоурония (TBTU) или 50 диэтилцианофосфонат (DECP), необязательно в сочетании с

гидроксibenзотриазолом или хлоргидроксibenзотриазолом, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин. Данная реакция может быть осуществлена в виде реакции быстрого синтеза с использованием, в связи с этим, подходящих реагентов, хорошо известных для быстрого синтеза, таких как, например, дициклогексилкарбодимид (DCC) или крабонилдиимидазол (CDI), связанный с подходящим носителем, например, полистиролом. Также для очистки реакционной смеси можно использовать подходящие реагенты для быстрого синтеза, такие как, например, полимер 1-этенил-4-(изоцианатометил)бензола с этенилбензолом.

Соединения формулы (I), где R^Y представляет собой аллил, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R^Y представляет собой водород, путем взаимодействия с подходящим катализатором, таким как, например, Pd(PPh₃)₄, и подходящим

нуклеофильным агентом, таким как, например,  в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорэтан.

Соединения формулы (I), где R^Y представляет собой -S(=O)_p-арил, где арил представляет собой нитрозамещенный фенил, могут быть преобразованы в соединение формулы (I), где R^Y представляет собой водород, путем взаимодействия с LiOH и HS-CH₂-C(=O)-OH в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-

диметилформаид.

Соединения формулы (I) и некоторые промежуточные соединения по настоящему изобретению могут содержать асимметрический атом углерода. Чистые стереохимически изомерные формы указанных соединений и указанных промежуточных соединений могут быть получены за счет использования известных в данной области способов. Например, диастереоизомеры могут быть разделены физическими методами, такими как селективная кристаллизация или хроматографические методы, например, противоточное распределение, хиральная жидкостная хроматография, и тому подобными методами. Энантиомеры могут быть получены из рацемических смесей путем первоначального преобразования указанных рацемических смесей с использованием подходящих разделяющих агентов, таких как, например, хиральные кислоты, в смеси диастереомерных солей или соединений; затем физического разделения указанных смесей диастереомерных солей или соединений посредством, например, селективной кристаллизации или хроматографическими методами, например, жидкостной хроматографией и тому подобными методами, и наконец преобразования указанных разделенных диастереомерных солей или соединений в соответствующие энантиомеры. Чистые стереохимически изомерные формы также могут быть получены из чистых стереохимически изомерных форм подходящих промежуточных соединений и исходных веществ, при условии, что промежуточные реакции протекают стереоспецифически.

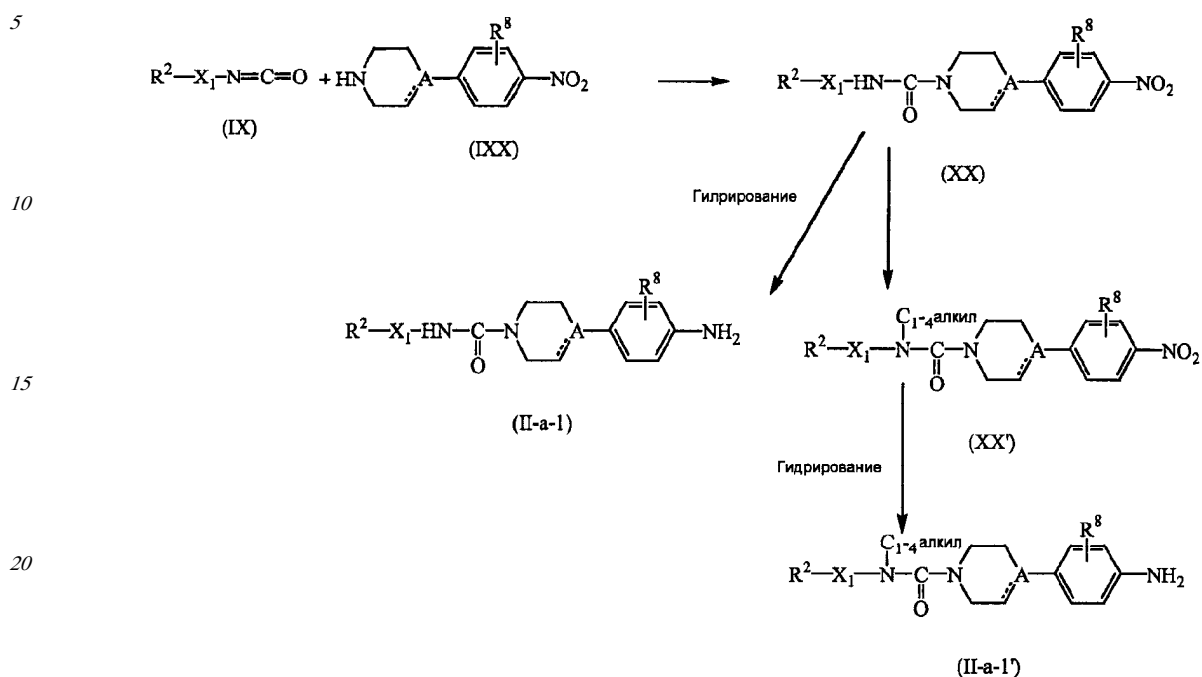
Альтернативный способ разделения энантиомерных форм соединений формулы (I) и промежуточных соединений включает

жидкостную хроматографию или SCF (сверхкритическая жидкостная) хроматографию, в особенности с использованием хиральной стационарной фазы.

Некоторые из промежуточных соединений и исходных веществ представляют собой известные соединения и могут быть коммерчески доступными или могут быть получены в соответствии с известными в данной области способами.

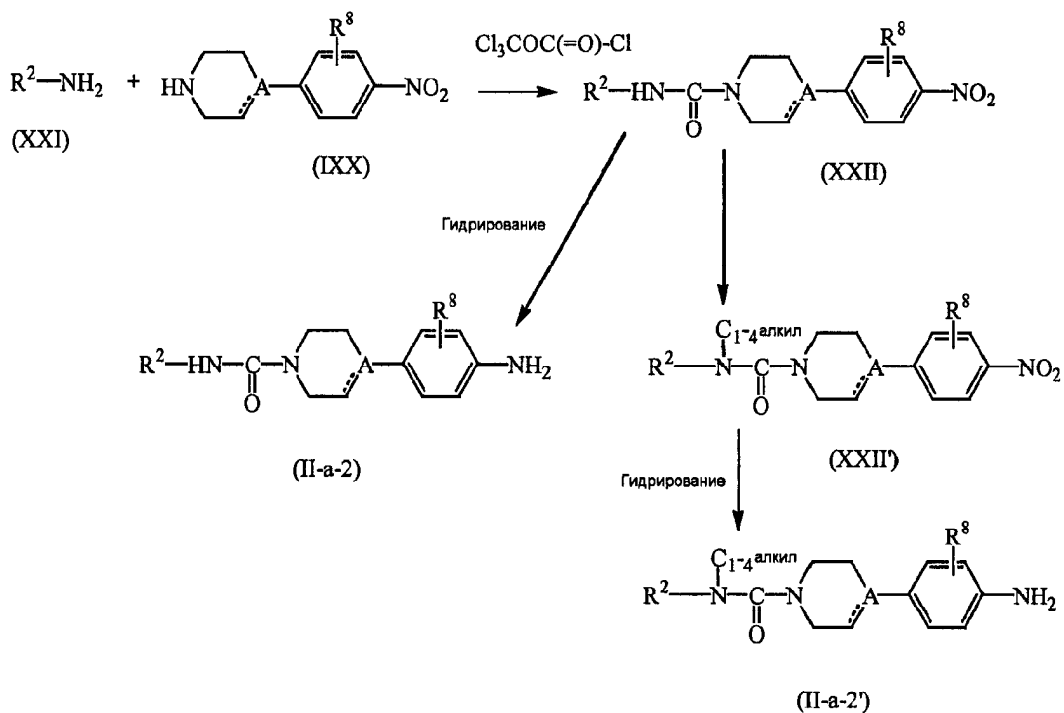
Промежуточные соединения формулы (II) где X представляет собой $-X_1-NH-C(=O)-$ с X_1 представляющим собой простую связь или Z^1 , указанные промежуточные соединения, представленные формулой (II-a), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IX) с промежуточным соединением формулы (XVII), где R представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, третичный бутилоксикарбонил, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, с последующим удалением защитной группы в полученном промежуточном соединении формулы (XVIII) в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, трифторуксусная кислота, и в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан. Перед проведением реакции удаления защитной группы промежуточное соединение формулы (XVIII) необязательно может быть преобразовано в промежуточное соединение формулы (XVIII') путем взаимодействия с C_{1-4} алкилгалогенидом, например, CH_3I , в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaN , и подходящего растворителя, такого как, например, N,N -диметилформамид.

подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.



Промежуточные соединения формулы (II-a), где R^x представляет собой водород, и где X_1 представляет собой простую связь, указанные промежуточные соединения представлены формулой (II-a-2), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXI) с $Cl_3COC(=O)-Cl$ с последующей реакцией с промежуточным соединением формулы (IXX) в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, толуол, с последующим гидрированием (H_2 или $N_2H_4 \cdot H_2O$) полученного промежуточного соединения формулы (XXII) в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, платина на угле или никель Ренея, необязательно в присутствии подходящего каталитического яда, такого как, например, раствор тиофена, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран или спирт, например, метанол. Перед проведением реакции

гидрирования промежуточное соединение формулы (XXII) необязательно может быть преобразовано в промежуточное соединение формулы (XXII') путем взаимодействия с C₁₋₄алкилгалогенидом, например, CH₃I, в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaN, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид.



35 Промежуточные соединения формулы (II), где X представляет собой -O-C(=O)-, указанные промежуточные соединения представлены формулой (II-b), могут быть получены путем взаимодействия

40 промежуточного соединения формулы (LII) с промежуточным соединением формулы (LIII), где W₃ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор, в

45 присутствии NaN, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, с последующим гидрированием полученного продукта формулы (LIV) на следующей стадии в

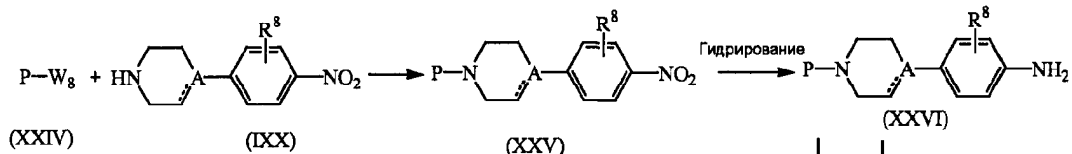
50 присутствии H₂, подходящего катализатора, такого как, например,

формулы (XXIV), где R представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, бензилоксикарбонил или третичный
5 бутилокси, или бензил, и где W₈ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор и
10 тому подобные, подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (IXX) в присутствии подходящего основания, такого как, например, NaHCO₃, и подходящего растворителя, такого
15 как, например, дихлорметан, с получением промежуточного соединения формулы (XXV), с последующим гидрированием (H₂) указанного промежуточного соединения формулы (XXV) в присутствии
20 подходящего катализатора, такого как, например, платина на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран и спирт, например, метанол, с образованием
25 промежуточного соединения формулы (XXVI). На следующей стадии указанное промежуточное соединение формулы (XXVI) подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (IV) в
30 присутствии подходящего основания, такого как, например, NaHCO₃, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, с получением промежуточного соединения формулы (XXVII), в котором
35 удаляют защитную группу на следующей стадии в присутствии H₂, подходящего катализатора, такого как, например, палладий-на угле, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт,
40 например, метанол, и необязательно в присутствии подходящей кислоты, такой как, например, метансульфоновая кислота; или в присутствии подходящей кислоты, такой как, например,
45 трифторуксусная кислота, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан; или в присутствии формиата аммония,

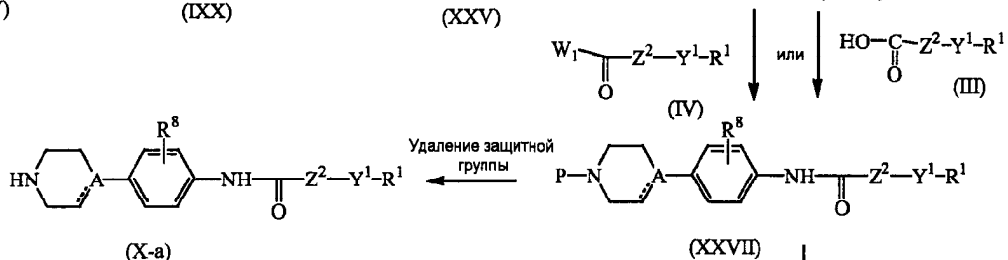
подходящего катализатора, такого как, например, палладий-на-
 угле, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт,
 например, метанол.

5

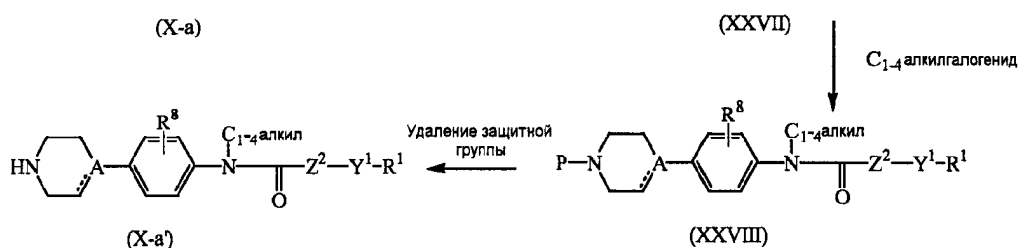
10



15



20



25

На вышеуказанной реакционной схеме промежуточное соединение
 формулы (XXVI) также может взаимодействовать с промежуточным
 соединением формулы (III) в присутствии подходящего
 активирующего агента, такого как, например, SOCl_2 или C1-C(=O)-
 C(=O)-C1 , подходящего основания, такого как, например, N,N-
 диэтилэтанамин или $\text{N,N-диизопропилэтанамин}$, и подходящего
 растворителя, такого как, например, дихлорметан или N,N-
 диметилформамид . Или промежуточное соединение формулы (III)
 может взаимодействовать с промежуточным соединением формулы
 (XXVI) в присутствии подходящего дегидратирующего
 (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид
 $\text{N-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамина}$ (EDCI),
 $\text{дициклогексилкарбодиимид}$ (DCC), карбонилдиимдазол (CDI),
 $\text{гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилден]-1Н-}$
 бензотриазолия (HBTU), $\text{гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-}$

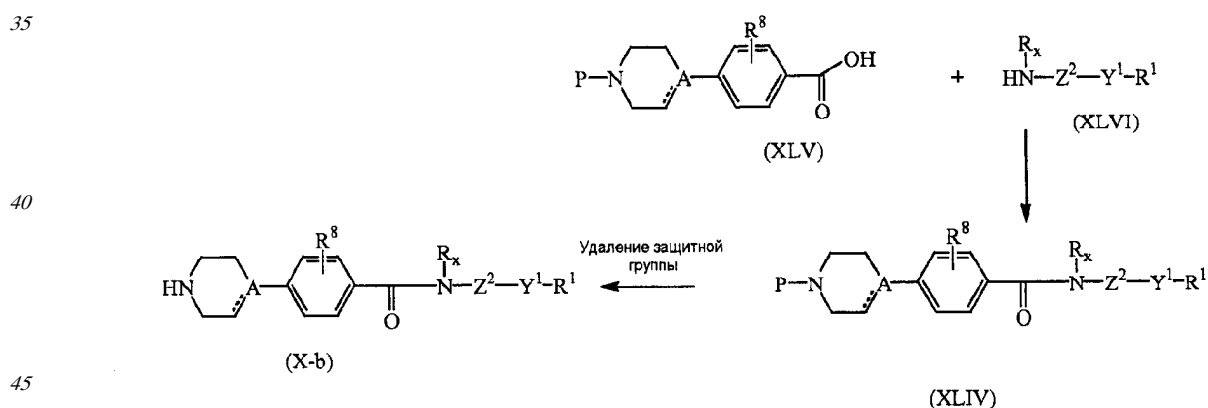
50

[бис(диметиламино)метилен]-5-хлор-1H-бензотриазолия (HSTU),
тетрафторборат O-бензотриазолил тетраметилизоурония (TBTU) или
5 диэтилцианофосфонат (DECP), необязательно в сочетании с
гидроксibenзотриазолом или хлоргидроксibenзотриазолом, в
присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-
10 диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и
необязательно в присутствии подходящего основания, такого как,
15 например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин.

Промежуточное соединение формулы (XXVII) также может
взаимодействовать с C₁₋₄алкилгалогенидом, например, CH₃I, в
20 присутствии подходящего основания, такого как, например, NaN, и
подходящего растворителя, такого как, например, N,N-
диметилформамид, с образованием промежуточного соединения
25 формулы (XXVIII), в котором может быть удалена защитная группа в
соответствии с вышеописанным протоколом, приводя к
30 промежуточному соединению формулы (X-a').

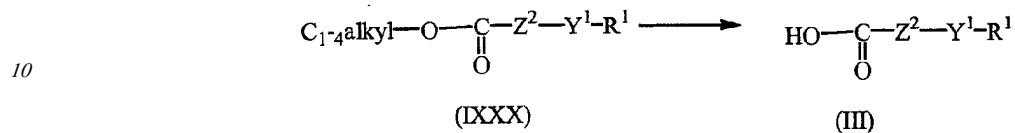
Промежуточные соединения формулы (X) где Y представляет
собой -C(=O)-NR^x-Z²-Y¹-, где Y¹ является таким, как определено
35 выше, указанные промежуточные соединения представлены формулой
(X-b), могут быть получены путем удаления защитной группы в
промежуточном соединении формулы (XLIV), где P представляет
40 собой подходящую уходящую группу, такого как, например,
третичный бутилоксикарбонил или бензил, в присутствии подходящей
45 кислоты, такой как, например, HCl или трифторуксусная кислота и
тому подобные, и подходящего растворителя, такого как, например,
спирт, например, изопропанол, или дихлорметан, или в присутствии
50 H₂ и подходящего катализатора, такого как, например, палладий-на-

угле, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, метанол. Промежуточные соединения формулы (XLIV) могут
 5 быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XLV) с промежуточным соединением формулы (XLVI) в присутствии подходящего дегидратирующего (конденсирующего)
 10 агента, такого как, например, моногидрохлорид N'-(этилкарбонимидоил)-N,N-диметил-1,3-пропандиамина (EDCI),
 15 дициклогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимидазол (CDI), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазолия (HBTU), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-
 20 [бис(диметиламино)метилен]-5-хлор-1H-бензотриазолия (HSTU), тетрафторборат O-бензотриазолил тетраметилизоурония (TBTU) или диэтилцианофосфонат (DECP), необязательно в сочетании с
 25 гидроксibenзотриазолом или хлоргидроксibenзотриазолом, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин.



Промежуточные соединения формулы (III) могут быть получены
 50 путем гидролиза промежуточного соединения формулы (IXXX) с

использованием подходящего основания, такого как, например, гидроксид калия или гидроксид натрия, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, вода, тетрагидрофуран или спирт, например, метанол.



Промежуточные соединения формулы (IXXX) где R¹ представляет собой Het¹, где указанный Het¹ представляет собой необязательно замещенный гетероцикл, дополнительно замещенный либо необязательно замещенным фенилом, либо необязательно замещенным гетероциклом, может быть получен путем взаимодействия защищенного, необязательно замещенного гетероцикла с необязательно замещенным фенилом в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда катализатора, такого как, например, 1,1'-(1,5-пентандиил)бис[1,1'-дифенилфосфин], подходящего основания, такого как, например, ацетат калия, и подходящего растворителя, такого как, например, N-метилпирролидин-2-он; или

путем взаимодействия защищенного, необязательно замещенного гетероцикла с необязательно замещенным фенилом, имеющим подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, бром, иод и тому подобные, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда катализатора, такого как, например, 1,3-пропандиилбис[дифенилфосфин], подходящего

основания, такого как, например, ацетат калия или карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, N-метилпирролидин-2-он; или

путем взаимодействия защищенного, необязательно замещенного гетероцикла с необязательно замещенным гетероциклом, имеющим подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, бром, иод и тому подобные, в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, ацетат палладия, в присутствии подходящего лиганда катализатора, такого как, например, 1,3-пропандиилбис [дифенилфосфин], подходящего основания, такого как, например, ацетат калия или карбонат цезия, и подходящего растворителя, такого как, например, N-метилпирролидин-2-он.

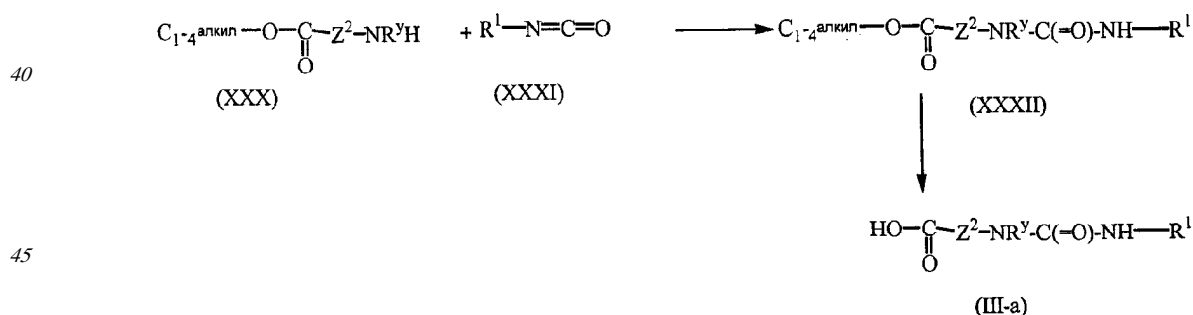
Промежуточные соединения формулы (IXXX), где R^1 представляет собой необязательно замещенный фенил, дополнительно замещенный любым из необязательно замещенного фенила или необязательно замещенного гетероцикла, могут быть получены соответственно.

Промежуточные соединения формулы (IXXX), где Y^1 содержит NR^Y , где R^Y представляет собой C_{2-4} алкенил, может быть получено из соответствующего промежуточного соединения, где R^Y представляет собой водород, путем взаимодействия с C_{2-4} алкенил- W_9 , где W_9 представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, иод и тому подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, K_2CO_3 или N,N-диизопропилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаид или спирт, например, этанол.

Промежуточные соединения формулы (IXXX), где Y^1 содержит

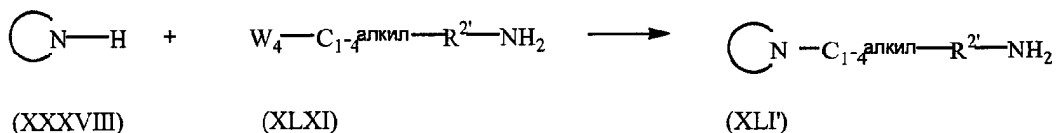
NR^Y , где R^Y представляет собой $-S(=O)_p$ -арил, может быть получено из соответствующего промежуточного соединения, где R^Y представляет собой водород, путем взаимодействия с $W_{10}-S(=O)_p$ -арил, где W_{10} представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, хлор и тому подобные, в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил.

Промежуточные соединения формулы (III), где Y^1 представляет собой $-NR^Y-C(=O)-NR^Y-$, указанные промежуточные соединения представлены формулой (III-a), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXX) с промежуточным соединением формулы (XXXI) в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, ацетонитрил, с последующим удалением защитной группы в полученном промежуточном соединении формулы (XXXII) с использованием подходящего основания, такого как, например, KOH, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, вода и спирт, например, этанол.



Промежуточные соединения формулы (IX), где X_1 представляет собой простую связь, и R^2 содержит заместитель Het- C_{1-4} алкил, где

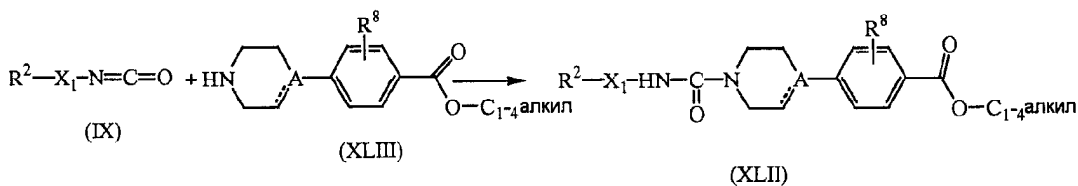
Нет представляет собой моноциклический насыщенный N-содержащий гетероцикл, представленный формулой (XXXVIII), указанное промежуточное соединение формулы (IX) представлено формулой (IX-а), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXXVIII) с промежуточным соединением формулы (XXXIX) в присутствии подходящего дегидратирующего (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид N' - (этилкарбонимидоил) -N,N-диметил-1,3-пропандиамина (EDCI), дициклогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимидазол (CDI), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазолия (HBTU), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-5-хлор-1H-бензотриазолия (HCTU), тетрафторборат O-бензотриазолил тетраметилизоурония (TBTU) или диэтилцианофосфонат (DECP), необязательно в сочетании с гидроксibenзотриазолом или хлоргидроксibenзотриазолом, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин. Полученное промежуточное соединение формулы (XL) в дальнейшем может быть восстановлено на следующей стадии в присутствии подходящего восстановителя, такого как, например, боран, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, в промежуточное соединение формулы (XLI), которое затем может быть преобразовано в промежуточное соединение формулы (IX-а) с фосгеном в присутствии HCl в диэтиловом эфире и подходящего растворителя, такого как,



5

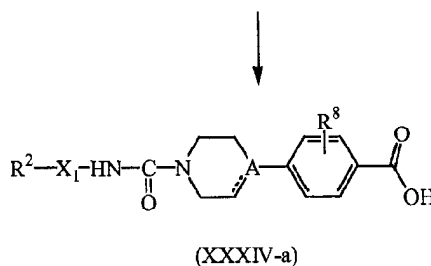
Промежуточные соединения формулы (XXXIV), где X представляет собой $-\text{X}_1-\text{HN}-\text{C}(=\text{O})-$, указанные промежуточные соединения представлени формулой (XXXIV-a), могут быть получены путем гидролиза промежуточного соединения формулы (XLII) в присутствии подходящего основания, такого как, например, гидроксид натрия, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, диоксан и, необязательно, спирт, например, метанол. Промежуточные соединения формулы (XLII) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (IX) с промежуточным соединением формулы (XLIII) в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.

30



35

40



45

50

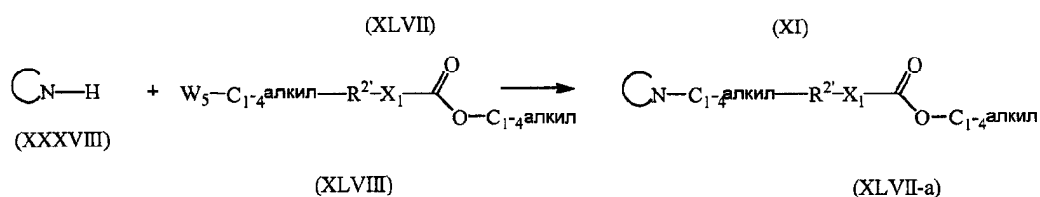
Промежуточные соединения формулы (XXXIV), где X представляет собой $-\text{X}_1-\text{C}(=\text{O})-$, указанные промежуточные соединения представлени формулой (XXXIV-b), могут быть получены путем гидролиза промежуточного соединения формулы (XLII-a) в присутствии подходящего основания, такого как, например,

путем гидролиза промежуточного соединения формулы (XLVII) в присутствии LiOH, кислоты, такой как, например, HCl, и подходящего растворителя, такого как, например, спирт, например, метанол. Промежуточные соединения формулы (XLVII), где R² содержит Het-C₁₋₄алкил в качестве заместителя, указанные промежуточные соединения представлены формулой (XLVII-a), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XLVIII), где W₅ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, галоген, например, бром и тому подобные, с промежуточным соединением формулы (XXXVIII).

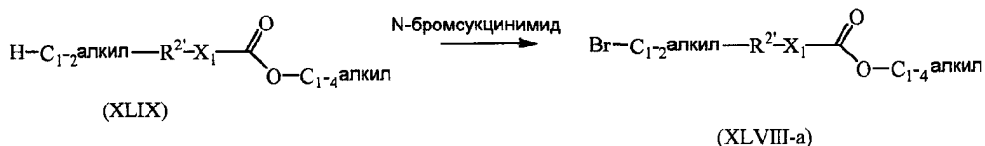
Промежуточные соединения формулы (XLVIII-a), как указано ниже, могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XLIX) с N-бромсукцинимидом в присутствии 2,2'-(1,2-дiazендиил)бис[2-метилпропаннитрил] и подходящего растворителя, такого как, например, CCl₄. Промежуточные соединения формулы (XLIX), где X₁ представляет собой CH₂, указанные промежуточные соединения представлены формулой (XLIX-a), могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XLX) с металлическим натрием, в присутствии подходящего C₁₋₄алкил-ОН, с последующим добавлением подходящей кислоты, такой как, например, серная кислота. Промежуточные соединения формулы (XLX) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XXI-a) с 1,1-димилэтиловым эфиром азотистой кислоты, CuCl₂, 1,1-дихлорэтаном в подходящем растворителе, таком как, например, ацетонитрил.



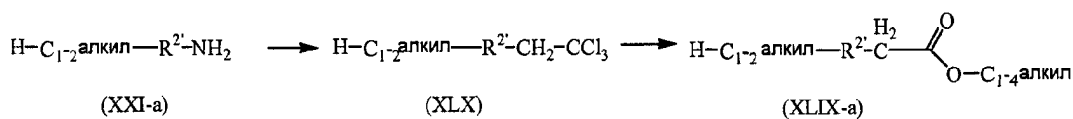
5



10



15



20

Промежуточные соединения формулы (XXXVI-a) могут быть получены в соответствии со следующей реакционной схемой. На первой стадии, промежуточное соединение формулы LV, где W₁₁ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как, например, фтор, подвергают взаимодействию с 3,4-дигидро-2Н-пираном в присутствии 4-метилбензолсульфоновой кислоты и подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан, приводя к образованию промежуточного соединения формулы (LVI). Указанное промежуточное соединение на следующей стадии подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (LVII), где Р представляет собой подходящую защитную группу, такую как, например, бензил, в присутствии Na₂CO₃ и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформаид, с получением промежуточного соединения формулы (LVIII). На следующей стадии, указанное промежуточное соединение гидрируют с использованием H₂ в присутствии а подходящего катализатора, такого как, например, платина на угле, каталитического яда,

50

такого как, например, тиофен, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, приводя к получению промежуточного соединения формулы (LIX). Данное промежуточное соединение затем подвергают взаимодействию с промежуточным соединением формулы (III) в присутствии подходящего дегидратирующего (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид N' - (этилкарбонимидоил) -N,N-диметил-1,3-пропандиамина (EDCI), дициклогексилкарбодиимид (DCC), карбонилдиимидазол (CDI), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-1Н-бензотриазолия (HBTU), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-5-хлор-1Н-бензотриазолия (HCTU), тетрафторборат О-бензотриазолилтетраметилизоурония (TBTU) или диэтилцианофосфонат (DECP), необязательно в сочетании с гидроксibenзотриазолом или хлоргидроксibenзотриазолом, в присутствии подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид, дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и необязательно в присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин. Данная реакция промежуточного соединения формулы (LIX) с промежуточным соединением формулы (III) также может быть осуществлена в присутствии подходящего активирующего агента, такого как, например, Cl-C(=O)-C(=O)-Cl, подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид. Данная реакция может быть осуществлена в виде реакции быстрого синтеза с использованием, в связи с этим, подходящих реагентов, хорошо известных для

быстрого синтеза, таких как, например, дициклогексилкарбодиимид (DCC), связанный с подходящим носителем, например, полистиролом.

5 Также для очистки реакционной смеси можно использовать подходящие реагенты для быстрого синтеза, такие как, например, полимер 1-этенил-4-(изоцианатометил)бензола с этенилбензолом.

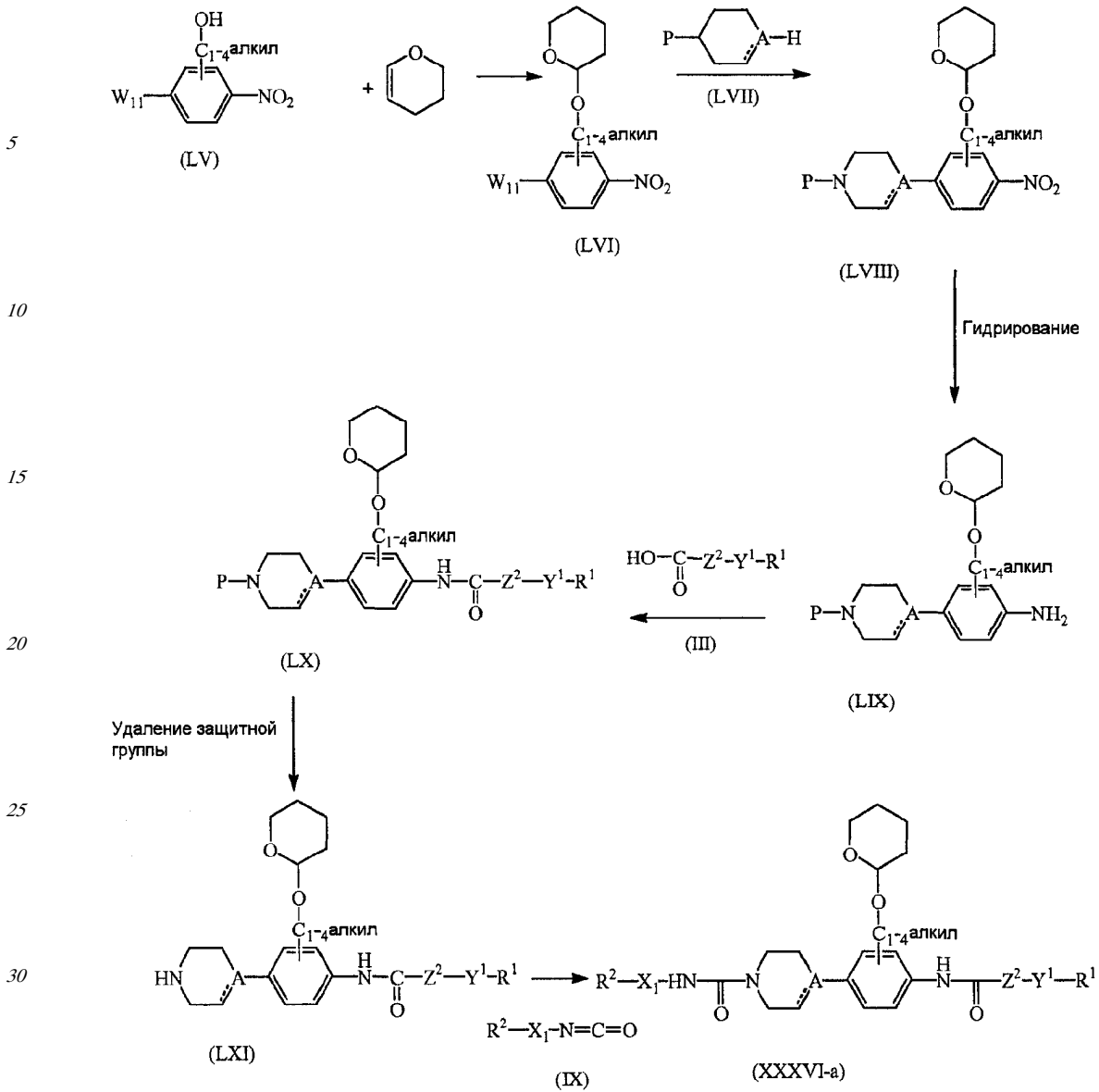
10 На следующей стадии в промежуточном соединении формулы (LX) удаляют защитную группу с использованием H_2 , в присутствии подходящего катализатора, такого как, например, палладий на
15 угле, подходящего основания, такого как, например, N,N-диэтилэтанамин, и подходящего растворителя, такого как, например, тетрагидрофуран, с образованием промежуточного
20 соединения формулы (LXI), которое может быть подвергнуто взаимодействию на следующей стадии с промежуточным соединением формулы (IX) в присутствии подходящего растворителя, такого как,
25 например, дихлорметан, для получения промежуточного соединения формулы (XXXVI-a).

35

40

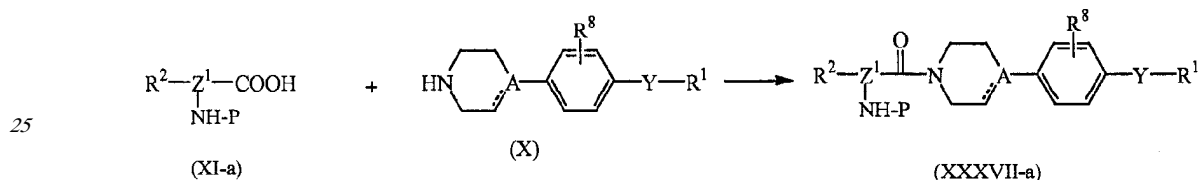
45

50

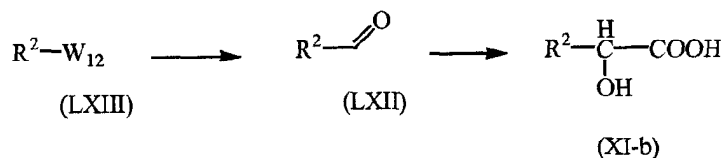


Промежуточные соединения формулы (XXXVII-a) могут быть получены путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (XI), где X₁ является замещенной защищенной (P такой как, например, третичный бутилоксикарбонил) аминогруппой, указанное промежуточное соединение представлено формулой (XI-a), с промежуточным соединением формулы (X) в присутствии подходящего дегидратирующего (конденсирующего) агента, такого как, например, моногидрохлорид N' - (этилкарбонимидоил) -N,N- диметил-1,3-пропандиамина (EDCI), дициклогексилкарбодимид (DCC),

карбонилдиимидазол (CDI), гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-
 [бис(диметиламино)метилен]-1Н-бензотриазолия (НВТУ),
 5 гексафторфосфат (1-)3-оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-5-хлор-
 1Н-бензотриазолия (НСТУ), тетрафторборат О-бензотриазолил
 тетраметилизуорония (ТВТУ) или диэтилцианофосфонат (ДЕСР),
 10 необязательно в сочетании с гидроксibenзотриазолом или
 хлоргидроксibenзотриазолом, в присутствии подходящего
 15 растворителя, такого как, например, N,N-диметилформамид,
 дихлорметан, ацетонитрил или тетрагидрофуран, и необязательно в
 присутствии подходящего основания, такого как, например, N,N-
 20 диизопропилэтанамин или N,N-диэтилэтанамин.



Промежуточные соединения формулы (XI), где X₁ представляет
 30 собой СНОН, указанные промежуточные соединения представлены
 формулой (XI-b), могут быть получены путем взаимодействия
 промежуточного соединения формулы (LXII) в присутствии ZnBr₂,
 35 Si(CH₃)₃-CN и кислоты, такой как, например, HCl, в присутствии
 подходящего растворителя, такого как, например, дихлорметан.
 Промежуточные соединения формулы (LXII) могут быть получены
 40 путем взаимодействия промежуточного соединения формулы (LXIII),
 где W₁₂ представляет собой подходящую уходящую группу, такую как,
 45 например, галоген, например, бром и тому подобные, с N,N-
 диметилформамидом в присутствии BuLi и подходящего растворителя,
 такого как, например, тетрагидрофуран.
 50



5

Фармакологическая часть

10

15

20

25

30

35

40

45

Как уже указано выше, настоящее изобретение относится к применению ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1 для повышения уровня одного или более гормонов насыщения, в частности уровней GLP-1. Настоящее изобретение также относится к применению ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения, в особенности для лечения заболевания при котором может оказаться полезным повышенный уровень одного или нескольких гормонов насыщения, в частности, заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1. Конкретно, уровни GLP-1 являются повышенными в плазме крови и в крови воротной вены, более конкретно, в плазме крови. Под выражением «повышенные уровни GLP-1», например, повышенный уровень GLP-1 в плазме крови или повышенный уровень GLP-1 в крови воротной вены, подразумевается, что уровень GLP-1 у субъекта, принимающего ингибитор DGAT1, является повышенным или выше по сравнению с субъектом в тех же самых условиях, но не принимающего ингибитор DGAT1. В частности, уровни GLP-1 являются повышенными в условиях натощак или после приема пищи, более конкретно после приема пищи.

50

Терапевтические применения для соединения, которое повышает уровень GLP-1, включают, но не ограничиваются указанным, улучшение обучаемости, повышение нейропротекции и/или облегчение

симптомов заболевания или нарушения центральной нервной системы, например, посредством модулирования нейрогенеза, и например, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, болезнь Хантингтона, ALS, инсульт, кровоизлияние, цереброваскулярное происшествие, ADD, и нейропсихиатрические синдромы; преобразование стволовых/исходных клеток печени в функциональные панкреатические клетки; предотвращение повреждения бета-клеток и стимулирование пролиферации бета-клеток; лечение панкреатита; лечение ожирения; подавление аппетита и вызывание насыщения; лечение синдрома воспаленного кишечника или воспалительного заболевания кишечника, такого как болезнь Крона и язвенный колит; уменьшение заболеваемости и/или смертности, связанной с инфарктом миокарда и инсультом; лечение острого коронарного синдрома, характеризующегося отсутствием Q-волны инфаркта миокарда; ослабление катаболических изменений после хирургического вмешательства; лечение бездействия миокарда или диабетической кардиомиопатии; подавление уровней норепинефрина в плазме крови; повышение выведения натрия с мочой, уменьшение концентрации калия в моче; лечение состояний или нарушений, связанных с токсической гиперволемией, например, почечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность; нефротический синдром, цирроз, отек легких и гипертензия; индуцирование инотропной ответной реакции и повышение частоты сердечных сокращений; лечение синдрома поликистоза яичников; лечение респираторного дистресс-синдрома; улучшение питания способом, не пищевым способом, т.е. путем внутривенной, подкожной, внутримышечной, внутривнутрибрюшинной или другой инъекции

или внутрикапельного введения; лечение нефропатии; лечение систолической дисфункции левого желудочка, например, при аномальной фракции опорожнения левого желудочка; ингибирование антро-дуоденальной моторики, например, для лечения или профилактики желудочно-кишечных заболеваний, таких как диарея, постоперационный синдром опорожнения желудка и синдром воспаления кишечника, и в качестве лекарственного средства при эндоскопических процедурах; лечение критической полиневропатии (CIPN) и синдрома системной воспалительной ответной реакции (SIRS); модулирование уровней триглицеридов и лечение дислипидемии; лечение повреждения тканей органов (например, повреждение ткани мозга), вызванное реперфузией кровотока после ишемии; улучшение функции ишемической и реперфузионной ткани мозга; лечение синдрома фактора риска коронарного заболевания сердца (CHDRF). Дополнительные заболевания, при которых может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1, включают, но не ограничиваются указанным, ишемический миокардиальный приступ; ишемическое/реперфузионное повреждение; острый инфаркт миокарда; дисфункцию левого желудочка сердца; сосудистое заболевание; невропатию, включая периферическую сенсорную невропатию, связанную с диабетом типа II, костные заболевания, включая остеопороз, ожирение, диабет. Вследствие влияния на GLP-1, ингибиторы DGAT также можно использовать для обеспечения кардиопротекции.

Ссылки, подтверждающие вышеуказанные показания, включают *Experimental Neurology*, т. 203(2), стр. 293-301 (2007); патент США 7186683; *J. Pharm. Exp. Ther.* vol. 312, No. 1, pp 303-308

(2005); Diabetes, vol. 54, pp 146-151 (2005); заявка на патент США US 2007/0021339, которые включены в данное описание путем ссылки.

Принимая во внимание ингибирующую активность в отношении DGAT, в частности, ингибирующую активность в отношении DGAT1, настоящие соединения формулы (I), их N-оксидные формы, их фармацевтически приемлемые соли или их сольваты можно использовать в качестве лекарственного средства. В частности, настоящее изобретение относится к соединению формулы (I), его N-оксиду, фармацевтически приемлемой соли или сольвату для применения в качестве лекарственного средства, в частности для применения в качестве лекарственного средства для профилактики или для лечения заболеваний, при которых может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1. В частности, настоящее изобретение также относится к применению соединения формулы (I) для получения лекарственного средства для профилактики или для лечения заболеваний, при которых может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1, такие как заболевания и нарушения, указанные выше.

Принимая во внимание описанное выше применение в качестве ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, в настоящем изобретении разработан способ лечения теплокровного млекопитающего, включая человека, страдающего от заболевания, или способ профилактики у теплокровного млекопитающего, включая человека, возникновения заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1, в частности способ лечения теплокровного млекопитающего, включая человека, страдающего от

заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный
уровень GLP-1. Указанные способы включают введение эффективного
5 количества ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1,
теплокровному млекопитающему, включая человека.

Принимая во внимание ингибирующую активность соединений
10 формулы (I) в отношении DGAT, в настоящем изобретении разработан
способ лечения теплокровного млекопитающего, включая человека,
страдающего от заболевания, или способ профилактики у
15 теплокровного млекопитающего, включая человека, возникновения
заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный
уровень GLP-1, в частности способ лечения теплокровного
20 млекопитающего, включая человека, страдающего от заболевания,
при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1.
25 Указанные способы включают введение эффективного количества
соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически
приемлемой соли или сольвата теплокровному млекопитающему,
30 включая человека.

Принимая во внимание ингибирующую активность в отношении
35 DGAT, настоящее изобретение также относится к соединению формулы
(I), его N-оксидной форме, фармацевтически приемлемой соли или
сольвату для применения в качестве лекарственного средства, в
40 частности для применения в качестве лекарственного средства для
профилактики или для лечения заболеваний, при которых может
оказаться полезным ингибирование DGAT, в частности, DGAT1.
45 Изобретение также относится к применению соединения формулы (I),
его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или
50 сольвата для получения лекарственного средства для профилактики

или для лечения заболеваний, при которых может оказаться полезным ингибирование DGAT, в частности, DGAT1. Заболевания или нарушения, при которых может оказаться полезным ингибирование DGAT, в частности, DGAT1, включают, но не ограничиваются указанным, метаболические нарушения, такие как ожирение и связанные с ожирением нарушения (включая периферическое сосудистое заболевание, сердечную недостаточность, ишемию миокарда, церебральную ишемию, сердечную миопатию), диабет, в особенности сахарный диабет типа II и возникающие при нем осложнения (такие как ретинопатия, нейропатия, нефропатия), синдром X, резистентность к инсулину, нарушенную переносимость глюкозы, состояние при слабости при отсутствии поступления глюкозы, гипогликемию, гиперглицемию, гиперурицемию, гиперинсулинемию, панкреатит, гиперхолестеринемию, гиперлипидемию, дислипидемию, смешанную дислипидемию, гипертриглицеридемию и ожирение печени неалкогольного происхождения, ожирение печени, повышенное содержание жира в брыжейке, стеатогепатит неалкогольного происхождения, фиброз печени, метаболический ацидоз, кетоз, дисметаболический синдром; дерматологические болезненные состояния, включая угри, псориаз; сердечно-сосудистые заболевания, такие как атеросклероз, артериосклероз, острая сердечная недостаточность, застойная сердечная недостаточность, заболевание коронарной артерии, кардиомиопатия, инфаркт миокарда, стенокардия, гипертензия (повышенное давление крови), гипотензия (пониженное давление крови), инсульт, ишемия, ишемическое реперфузионное повреждение, аневризм, рестеноз и стеноз сосудов; неопластические

заболевания, такие как плотные опухоли, рак кожи, меланома, лимфома и виды эндотелиального рака, например, рак молочной железы, рак легких, колоректальный рак, рак желудка, другие виды рака желудочно-кишечного тракта (например, рак пищевода и рак поджелудочной железы), рак предстательной железы, рак почки, рак печени, рак мочевого пузыря, рак шейки матки, рак матки, рак яичек и рак яичников; и другие заболевания и состояния, которые являются чувствительными или дают ответную реакцию на модулирование, в частности, на ингибирование, функции DGAT, в частности функции DGAT1.

Конкретные заболевания или нарушения, при которых может оказаться полезным ингибирование DGAT, в частности, DGAT1, выбирают из ожирения, гиперхолестеринемии, гиперлипидемии, дислипидемии, смешанной дислипидемии, гипертриглицеридемии, ожирения печени, ожирения печени неалкогольного происхождения, фиброза печени, стеатогепатита неалкогольного происхождения или диабета, в особенности диабета типа II.

Принимая во внимание ингибирующую активность соединений формулы (I) в отношении DGAT, в настоящем изобретении разработан способ лечения теплокровного млекопитающего, включая человека, страдающего от заболевания, или способ профилактики у теплокровного млекопитающего, включая человека, возникновения заболевания, при котором может оказаться полезным ингибирование DGAT, в частности способ лечения теплокровного млекопитающего, включая человека, страдающего от заболевания, при котором может оказаться полезным ингибирование DGAT. Указанные способы включают введение эффективного количества соединения формулы

(I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата теплокровному млекопитающему, включая человека.

5 Настоящее изобретение также относится к композициям для предотвращения или лечения заболевания, при котором может
оказаться полезным повышенный уровень GLP-1 или при котором
10 может принести пользу ингибирование DGAT, в особенности DGAT1, в частности для лечения заболевания, при котором могут оказаться
15 полезными повышенные уровни GLP-1 или при котором может принести пользу ингибирование DGAT, в особенности DGAT1. Указанные
композиции включают терапевтически эффективное количество
20 соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата, и фармацевтически приемлемый
носитель.

25 Соединения по настоящему изобретению могут быть введены в состав различных фармацевтических форм в целях введения. В
качестве подходящих композиций здесь могут быть упомянуты все
30 композиции, обычно используемые для системного введения лекарственных средств. Для получения фармацевтических композиций
по данному изобретению эффективное количество конкретного
35 соединения, необязательно в виде соли, в качестве активного ингредиента объединяют в виде однородной смеси с фармацевтически
40 приемлемым носителем, указанный носитель может находиться в различном виде в зависимости от формы препарата, желаемого для
введения. Данные фармацевтические композиции желательны в виде
45 единичной препаративной лекарственной формы подходящей, в частности, для введения перорально, ректально, подкожно или с
50 помощью парентеральной инъекции. Например, при получении

композиций в пероральной препаративной лекарственной форме можно использовать любые из обычных фармацевтических сред, такие как, например, вода, гликоли, масла, спирты и тому подобные в случае пероральных жидких препаратов, таких как суспензии, сиропы, эликсиры, эмульсии и растворы; или твердые носители, такие как крахмалы, сахара, каолин, разбавители, лубриканты, связующие вещества, дезинтегрирующие агенты и тому подобные в случае порошков, пилюль, капсул и таблеток. Вследствие легкости применения таблетки и капсулы представляют собой наиболее предпочтительные пероральные единичные препаративные лекарственные формы, в таком случае очевидно, что используются твердые фармацевтические носители. Для парентеральных композиций носитель обычно будет включать стерильную воду, по крайней мере большую его часть, хотя могут быть включены другие ингредиенты, например, для того, чтобы способствовать растворимости. Например, могут быть получены растворы для инъекций, в которых носитель включает физиологический раствор, раствор глюкозы или смесь физиологического раствора и раствора глюкозы. Также могут быть получены суспензии для инъекций, в таком случае можно использовать подходящие жидкие носители, суспендирующие агенты и тому подобное. Также включены препараты в твердом виде, которые предназначены для преобразования, незадолго до применения в жидкие формы препаратов. В композициях, подходящих для подкожного введения, носитель необязательно включает усилитель проницаемости и/или подходящий смачивающий агент, необязательно в сочетании с подходящими вспомогательными добавками любой природы в незначительных долях, указанные вспомогательные

добавки не оказывают значительного отрицательного действия на кожу. Указанные вспомогательные добавки могут облегчать введение для кожи и/или они могут быть полезными при получении желаемых композиций. Данные композиции можно вводить различными способами, например, с помощью чрезкожного пластыря, а виде точечного нанесения, в качестве мази.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить путем ингаляции или вдувания с помощью методов и препаратов, используемых в данной области для введения подобным образом. Таким образом, в общем, соединения по настоящему изобретению можно вводить в легкие в виде раствора, суспензии или сухого порошка. Любая система, разработанная для доставки растворов, суспензий или сухих порошков посредством ингаляции в ротовую или назальную полость или путем вдувания, являются подходящими для введения настоящих соединений.

Соединения по настоящему изобретению также можно вводить наружно в виде капель, в частности, капель для глаз. Указанные глазные капли могут находиться в виде раствора или суспензии. Любые системы, разработанные для доставки растворов или суспензий в виде капель для глаз, являются подходящими для введения по настоящему изобретению.

Является особенно выгодным получать вышеуказанные фармацевтические композиции в виде единичных препаративных лекарственных форм для легкости введения и однородности дозировки. Термин «единичная препаративная лекарственная форма», как он использован в данном изобретении, относится к физически дискретным единицам, подходящих в качестве унитарных

препаративных лекарственных форм, каждая из которых содержит
заранее определенное количество активного ингредиента,
5 рассчитанное для оказания желаемого терапевтического действия в
сочетании с требуемым фармацевтически носителем. Примерами таких
единичных препаративных лекарственных форм являются таблетки
10 (включая таблетки с насечкой или покрытые оболочкой таблетки),
капсулы, пилюли, пакетики с порошками, облатки, суппозитории,
15 растворы или суспензии для инъекций и тому подобное и отдельные
их множества.

Точная дозировка и частота введения зависит от конкретного
20 используемого соединения формулы (I), конкретного состояния,
подвергаемого лечению, тяжести состояния, подвергаемого лечению,
возраста, веса, пола, степени нарушения и общего физического
25 состояния конкретного пациента, а также других лекарственных
препаратов, которые может принимать индивидуум, как хорошо
известно специалистам в данной области. Кроме того, очевидно,
30 что указанное эффективное дневное количество может быть снижено
или повышено в зависимости от ответной реакции субъекта,
35 подвергаемого лечению, и/или зависеть от оценки лечащего врача,
предписывающего соединения по настоящему изобретению.

В зависимости от способа введения фармацевтическая
40 композиция будет предпочтительно включать от 0,05 до 99% по
весу, более предпочтительно от 0,1 до 70% по весу, еще более
предпочтительно от 0,1 до 50% по весу, соединения формулы (I) и
45 от 1 до 99,95% по весу, более предпочтительно от 30 до 99,9% по
весу, еще более предпочтительно от 50 до 99,9% по весу
50 фармацевтически приемлемого носителя, все проценты приведены из

расчета на общий вес композиции.

Принимая во внимание, вышеописанные действия ингибиторов
5 DGAT и/или действие на уровне GLP-1, оказываемое ингибиторами
DGAT, настоящее изобретение также относится к а) комбинации
ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно
10 соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически
приемлемой соли или сольвата и ингибитора дипептидилпептидазы-4
(ингибитора DPP-4)

15 DPP-4 представляет собой проникающую через поверхность
клеточной мембраны аминопептидазу, широко экспрессируемую во
20 многих тканях, таких как печень, легкие, почки, щетинчатые
границные мембраны кишечника, лимфоциты, эндотелиальные клетки.
DPP-4 расщепляет пептиды с пролиновым или аланиновым остатками
25 во втором аминотерминальном положении. Многие желудочно-кишечные
гормоны являются субстратами для DPP-4, среди них GLP-1.
Ингибитор DPP-4 таким образом ингибирует расщепление GLP-1 и
30 следовательно обеспечивает повышение уровня GLP-1.
Соответственно, комбинацию, как указано выше, можно использовать
35 для объединения активности ингибитора DGAT и ингибитора DPP4 с
целью повышения уровней GLP-1. При введении ингибитора DGAT, в
частности ингибитора DGAT1, более конкретно, соединения формулы
40 (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или
сольвата вместе с ингибитором DPP4 целью могут становиться
45 различные механизмы для достижения повышенных уровней GLP-1.
Таким способом применение такой комбинации может снижать
дозировки ингибитора DGAT и ингибитора DPP4, требуемые для
50 желаемого повышения уровня GLP-1 по сравнению с применением

ингибитора DGAT и ингибитора DPP4 в качестве монотерапии. Соответственно данные комбинации могут снижать или исключать
5 побочные действия монотерапии, не мешая при этом активности, повышающей уровень GLP-1. Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно, соединения формулы
10 (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и ингибитора DPP4 можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к
15 продукту, включающему (а) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b)
20 ингибитор DPP4, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным
25 повышенный уровень GLP-1. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или
30 каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Указанный ингибитор DPP4, который может быть объединен вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, в частности с
35 ингибитором DGAT1, может представлять собой известный ингибитор DPP4, такой как, например, ситаглиптин, вилдаглиптин и заксаглиптин.
45

b) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной
50 формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и аналога

GLP-1. Указанный аналог GLP-1 может рассматриваться в качестве агониста рецептора GLP-1.

5 Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и аналога
10 GLP-1 можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более
15 конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) аналог GLP-1, в качестве комбинированного препарата для одновременного,
20 отдельного или последовательного применения при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате
25 вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями.

35 Указанный аналог GLP-1, который может быть объединен вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, может представлять собой известный аналог GLP-1, такой как, например,
40 оксенатид, эксенатид LAR или лираглутид.

с) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора
45 DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и противодиабетического лекарственного средства.

50 Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора

DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и
5 противодиабетического лекарственного средства можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) ингибитор DGAT, в
10 частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) противодиабетическое лекарственное средство, в
15 качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный
20 уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как, например, диабет, в частности диабет типа II. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми
25 носителями, или каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Указанное противодиабетическое лекарственное средство, которое
35 может быть объединено вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, может представлять собой известное противодиабетическое лекарственное средство, такое как
40 метформин, глибенкламид, розиглитазон, пиоглитазон, репаглинид, глимепирид, акарбоза, гликазид, глипизид, натеглинид, толбутамид, ингибитор протеинтирозинфосфатазы 1 или ингибитор
45 11-бета-гидроксистероиддегидрогеназы;

d) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора
50 DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной

формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и ингибитора фосфодиэстеразы (PDE), в частности ингибитора PDE10A или PDE11A.

5 Известно, что ингибиторы фосфодиэстеразы (PDE), в частности ингибитора PDE10A или PDE11A, являются стимуляторами секреции инсулина и усиливают передачу сигнала GLP-1 путем ингибирования

10 гидролиза цАСФ. Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и

15 ингибитора фосфодиэстеразы (PDE), в частности ингибитора PDE10A или PDE11A, можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту,

20 содержащему (а) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) ингибитор

25 фосфодиэстеразы (PDE), в частности ингибитор PDE10A или PDE11A, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении

30 заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как, например, диабет, в частности диабет типа II, или ожирение. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть

35 объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми

40 носителями. Указанный ингибитор фосфодиэстеразы (PDE), в частности ингибитор PDE10A или PDE11A, который может быть

45 объединен вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему

50

изобретению, может представлять собой известный ингибитор PDE, такой как, например, папаверин, PQ-10, дипиридамола, ибудиласт или тадалафил;

е) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и средства, подавляющего аппетит. Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и средства, подавляющего аппетит, можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (а) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) средство, подавляющее аппетит, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как, например, диабет, в частности диабет типа II, или ожирение. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Указанные средства, подавляющие аппетит, которые могут быть объединены вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, могут представлять собой известное средство,

подавляющее аппетит, такое как, например, сибутрамин и фентермин;

5 f) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и
10 лекарственного средства против ожирения с механизмом действия на ЦНС (центральную нервную систему), таким как, например, антагонист или обратные агонисты CB1.

15 Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и
20 лекарственного средства против ожирения с механизмом действия на ЦНС (центральную нервную систему) можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к
25 продукту, содержащему (a) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b)
30 лекарственное средство против ожирения с механизмом действия на ЦНС (центральную нервную систему), в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного
35 применения при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как, например, диабет, в частности диабет типа II, или ожирение.
45 Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может
50 находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически

приемлемыми носителями. Указанные лекарственные средства против ожирения с механизмом действия на ЦНС (центральную нервную систему), которые могут быть объединены вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, могут представлять собой известное лекарственное средство против ожирения, такое как, например, римонабант, орлистат, SLV-319 или МК-0364;

g) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и гипополипидемического лекарственного средства, такого как, например, ингибиторы редуктазы 3-гидрокси-3-метил-глутарилкоэнзима А (HMG-CoA), ингибиторы скваленсинтазы, лиганды FXR (X рецептор фарнезоида) и LXR (X рецептор печени), холестирамин, фибраты, никотиновая кислота и аспирин.

Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и гипополипидемического лекарственного средства можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (a) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) гипополипидемическое лекарственное средство, в качестве комбинированного препарата для одновременного, отдельного или последовательного применения при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным повышенный уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как, например,

диабет, в частности диабет типа II, или ожирение. Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Указанные гиполипидемические лекарственные средства, которые могут быть объединены вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, могут представлять собой известное гиполипидемическое лекарственное средство, такое как, например, ловастатин, правастатин, симвастатин; церивастатин; мевастатин; велостатин; флувастатин; далвастатин; аторвастатин, розувастатин и ривастатин;

h) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и агониста рецептора пролифератора-активатора пероксисом, такого, как, например, фенофибрат.

Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и агониста рецептора пролифератора-активатора пероксисом, такого, как, например, фенофибрат, можно использовать в качестве лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к продукту, содержащему (a) ингибитор DGAT, в частности ингибитор DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b) агонист рецептора пролифератора-активатора пероксисом, такой, как,

например, фенофибрат, в качестве комбинированного препарата для
одновременного, отдельного или последовательного применения при
лечении заболевания, при котором может оказаться полезным
5 повышенный уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как,
например, диабет, в частности диабет типа II, или ожирение.
10 Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта
могут быть объединены в единственном препарате вместе с
фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может
15 находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически
приемлемыми носителями;

20 i) комбинации ингибитора DGAT, в частности ингибитора
DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной
формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и
25 антигипертензивного агента.

Также комбинацию ингибитора DGAT, в частности ингибитора
30 DGAT1, более конкретно соединения формулы (I), его N-оксидной
формы, фармацевтически приемлемой соли или сольвата и
антигипертензивного агента можно использовать в качестве
35 лекарственного средства. Настоящее изобретение также относится к
продукту, содержащему (a) ингибитор DGAT, в частности ингибитор
40 DGAT1, более конкретно, соединение формулы (I), его N-оксидную
форму, фармацевтически приемлемую соль или сольват и (b)
антигипертензивный агент в качестве комбинированного препарата
45 для одновременного, отдельного или последовательного применения
при лечении заболевания, при котором может оказаться полезным
повышенный уровень GLP-1 или ингибирование DGAT, такого как,
50 например, диабет, в частности диабет типа II, или ожирение.

Различные лекарственные средства такой комбинации или продукта могут быть объединены в единственном препарате вместе с фармацевтически приемлемыми носителями, или каждый из них может находиться в виде отдельного препарата вместе с фармацевтически приемлемыми носителями. Указанный антигипертензивный агент, который может быть объединен вместе с ингибитором DGAT согласно настоящему изобретению, может представлять собой известный антигипертензивный агент, например, петлевой диуретик, такой как этакриновая кислота, фуросемид и торсемид, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ACE), такие как беназеприл, каптоприл, эналаприл, фосоноприл, лизиноприл, мозексиприл, перинодоприл, квинаприл, рамиприл и трандодаприл; ингибиторы мембранного насоса Na-K-ATФазы, такие как дигоксин; ингибиторы нейтралендопептидазы (NEP); ингибиторы ACE/NEP, такие как омапатрилат, сампатрилат и фазидотрил; антагонисты ангиотензина II, такие как кандесартан, эпросартан, ирбесартан, лосартан, телмисартан и валсартан, в частности, валсартан; ингибиторы ренина, такие как дитекирен, занкирен, терлакирен, алискирен, RO 66-1132 и RO-66-1168; блокаторы β -адренергического рецептора, такие как ацебутолол, атенолол, бетаксоллол, бизопролол, метопролол, надолол, пропранолол, соталол и тимолол; инотропные агенты, такие как дигоксин, добутамин и милринон; блокаторы кальциевых каналов, такие как амлодипин, бепридил, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нимодипин, нифедипин, низолдипин и верапамил; антагонисты рецептора альдостерона и ингибиторы альдостеронсинтазы.

Следующие примеры предназначены для иллюстрации настоящего

изобретения.

Экспериментальная часть

5 Далее термин «т.пл.» означает температуру плавления, 'ТГФ'
означает тетрагидрофуран, 'EtOAc' означает этилацетат, 'MeOH'
означает метанол, 'HOBT' означает 1-гидрокси-1H-бензотриазол,
10 'DIPE' означает диизопропиловый эфир, 'DMF' означает N,N-
диметилформамид, 'Et₃N' или 'TEA' означает триэтиламин, 'DPPEPT'
означает 1,1'-(1,5-пентандиил)бис[1,1'-дифенилфосфин],
15 "связанный с полимером-N=C=O" означает полимер на основе
полистирола, функционализированный изоцианатогруппами, такой
20 как, например, 1-этенил-4-(изоцианатометил)бензольный полимер с
этенилбензолом, "PS-карбодиимид" означает связанный с
полистирольным полимером N-циклогексилкарбодиимид, "ДХМ"
25 означает дихлорметан, "TBTU" означает тетрафторборат (1-)3-оксид
1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазолия, "MP-карбонат"
30 представляет собой макропористый триэтиламмониевый
метилполистирольный карбонат (макропористая полистирольная
анионообменная смола, которая представляет собой связанный с
35 полимером эквивалент карбоната тетраалкиламмония), "DECP"
означает диэтилцианофосфонат, "DIPEA" означает
диизопропилэтиламин, "ТФУК" означает трифторуксусную кислоту,
40 "NBS" означает N-бромсукцинимид, "AIBN" означает 2,2'-
азобис[изобутиронитрил] и "HBTU" означает гексафторфосфат (1-)3-
45 оксид 1-[бис(диметиламино)метилен]-1H-бензотриазолия.

MiniBlock™ (Mettler Toledo) представляет собой гибкий,
легкий в применении инструмент, разработанный для параллельного
50 синтеза.

Раздаточное устройство смолы ArgoScoop™ (Biotage) представляет собой полимерный совок переменного объема, разработанный для удобного распределения полимерных поглотителей и реагентов.

Для некоторых соединений, которые были очищены высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой (ВЭЖХ), использованный способ описан ниже (указан в методике получения соединения как ВЭЖХ, способ А). При необходимости, данный метод может быть несколько отрегулирован специалистом в данной области для получения более оптимального результата для разделения.

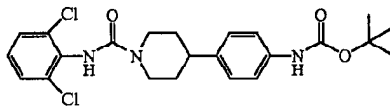
ВЭЖХ, способ А

Продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основной деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Использовали две подвижные фазы (фаза А: 90% 0,5%-ного раствора NH_4OAc в воде + 10% CH_3CN ; фаза В: CH_3CN). Первоначально выдерживали в течение 0,5 минуты 85% А и 15% В при скорости потока 40 мл/мин. Затем использовали градиент до 10% А и 90% В в течение 41 минут при скорости потока 80 мл/мин. Затем применяли градиент до 100% В в течение 20 минут при скорости потока 80 мл/мин и выдерживали в течение 4 минут.

А. Получение промежуточных соединений

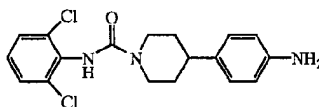
Пример А1

а) Получение промежуточного соединения 1



5 Смесь 1,1-диметилэтилового эфира [4-(4-
 пиперидинил)фенил]карбаминовой кислоты (0,025 моль) в CH_2Cl_2 (100
 10 мл) перемешивали при охлаждении на ледяной бане. Добавляли по
 каплям раствор 1,3-дихлор-2-изоцианатобензола (0,027 моль) в
 CH_2Cl_2 (25 мл). Реакционную смесь оставляли нагреваться до
 15 комнатной температуры. Реакционную смесь перемешивали в течение
 одного часа при комнатной температуре. Полученный осадок
 отфильтровывали, промывали DIPE и сушили. Выход: 6,2 г
 20 промежуточного соединения 1. Соответствующий растворитель из
 фильтра упаривали. Остаток растирали под DIPE, отфильтровывали
 и сушили. Выход: 4,2 г промежуточного соединения 1.

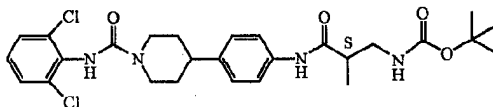
б. Получение промежуточного соединения 2



30 Смесь промежуточного соединения 1 (получено в соответствии
 с А1.а) (0,022 моль) и трифторуксусной кислоты (25 мл) в CH_2Cl_2
 35 (250 мл) перемешивали в течение 2 часов при комнатной
 температуре. Растворитель упаривали. Остаток растирали под DIPE,
 отфильтровывали и сушили. Данную фракцию (11,2 г)
 40 преобразовывали в свободное основание путем добавления водного
 аммиака. Данную смесь экстрагировали ДХМ. Отделенный
 45 органический слой сушили, фильтровали и растворитель упаривали.
 Выход: 7,6 г промежуточного соединения 2.

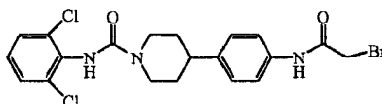
с. Получение промежуточного соединения 3

50



5 3- [[(1,1-диметилэтокси) карбонил] amino] -2-метилпропановую
 кислоту (0,001 моль) растворяли в ДМФ (5 мл) для получения
 10 исходного раствора (I). Часть исходного раствора (I) (1,2 мл,
 содержащий 0,00024 моль 3- [[(1,1-диметилэтокси) карбонил] amino] -
 2-метилпропановой кислоты помещали в реакторный миниблок
 15 (MiniBlock). Добавляли PS-карбодиимид, 1,9 ммоль/г (0,0004 моль)
 с использованием ArgoScoop. Добавляли раствор 1-гидрокси-1Н-
 бензотриазола (0,00030 моль) в ДМФ (1 мл) и смесь встряхивали в
 20 течение 30 минут. Добавляли раствор промежуточного соединения 2
 (получено в соответствии с А1.б) (0,0002 моль) в ДМФ (3,5 мл) и
 25 реакцию смесь встряхивали в течение ночи. Добавляли МР-
 карбонат, 2,8 ммоль/г (0,00090 моль) и полимер-связанный-N=C=O,
 1,8 ммоль/г (0,0002 моль) с использованием ArgoScoop.
 30 Реакционную смесь встряхивали в течение ночи, затем фильтровали.
 Добавляли ДХМ (4 мл) и смесь встряхивали в течение 2 часов.
 Смесь фильтровали и растворитель из фильтрата упаривали
 35 (Genevac). Остаток очищали посредством ВЭЖХ. Собирали и
 обрабатывали фракции продукта. Выход: 0,066 г промежуточного
 40 соединения 3 (S-энантиомер).

d. Получение промежуточного соединения 25

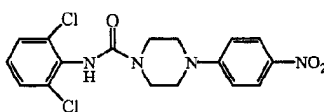


45 Смесь промежуточного соединения 2 (получено в соответствии
 с А1.б) (0,00027 моль) и Et₃N (0,0004 моль) в CH₂Cl₂ (5 мл)
 50 перемешивали и охлаждали на ледяной бане. Бромацетилхлорид

(0,00027 моль) добавляли по каплям. Реакционную смесь перемешивали в течение одного часа при охлаждении на ледяной бане. Растворитель упаривали. Остаток растирали под смесью $\text{CH}_3\text{CN}/\text{DIPE}$. Осадок отфильтровывали и сушили, получая промежуточное соединение 25 (использовали как таковое на следующей реакционной стадии).

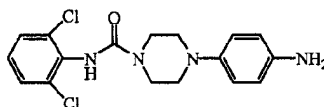
Пример А2

а. Получение промежуточного соединения 4



Смесь 1-(4-нитрофенил)пиперазина (0,02413 моль) в CH_2Cl_2 (чистый, безводный) (100 мл) перемешивали на ледяной бане. Затем добавляли 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол (0,02660 моль) в ДХМ (чистый, безводный) (20 мл) по каплям, при этом реакционную смесь перемешивали на ледяной бане. В течение 2 часов реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь отфильтровывали и промывали DIPE (сколько потребуется). Осадок сушили в вакууме. Выход: 8,923 г промежуточного соединения 4 (94%; желтый порошок)

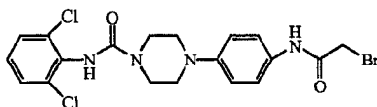
б. Получение промежуточного соединения 5



Смесь промежуточного соединения 4 (получено в соответствии с А2.а) (0,047 моль) в CH_3OH (200 мл), ТГФ (200 мл) и NH_3 в CH_3OH (100 мл) перемешивали в течение 15 минут при комнатной температуре и затем гидрировали при комнатной температуре

(атмосферное давление) с использованием Pt/C 5% (4 г) в качестве катализатора в присутствии раствора тиафена (3 мл; 4% в DIPE).
 5 После поглощения H_2 (3 эквив.), катализатор отфильтровывали (продукт также выпадал в осадок, соответственно его растворяли, промывая осадок на фильтре ДХМ). Растворитель из объединенного
 10 фильтрата упаривали. Выход: 14,616 г промежуточного соединения 5.

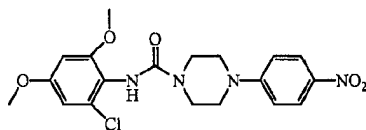
15 с. Получение промежуточного соединения 26



20 Et_3N (1100 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (0,006023 моль) в ДМФ (20 мл). 2-Бромацетилбромид (0,007228 моль) добавляли по каплям при перемешивании.
 25 Реакционную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, после чего добавляли 50 мл воды. Образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Выход: 2,454 г
 30 промежуточного соединения 26 (84%) (светло-зеленый кристаллический продукт).

35 Пример А3

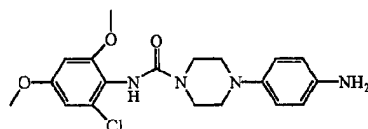
40 а. Получение промежуточного соединения 6



45 Трихлорметилловый эфир хлоругольной кислоты (0,008 моль) добавляли по каплям к раствору гидрохлорида 2-хлор-4,6-диметоксибензоламина (0,008 моль) и Et_3N (4,1 мл) в безводном
 50 толуоле (100 мл) при перемешивании. Реакционную смесь

перемешивали при 60°C в течение 2 часов до тех пор пока исходный анилин не прореагировал полностью (контроль по ТСХ). Раствор 1-
 5 (4-нитрофенил)пиперазина (1,63 г; 0,008 моль) в ДХМ (25 мл) добавляли к реакционной смеси при 60°C при перемешивании. Перемешивание продолжали при 60-70°C в течение 1 часа. Затем,
 10 реакционную смесь концентрировали в вакууме. Образовавшийся желтый осадок обрабатывали водой и отфильтровывали. Затем, его промывали водой, простым эфиром и сушили на воздухе в течение 24
 15 часов. Выход: 3,19 г промежуточного соединения 6 (98%; желтый порошок).

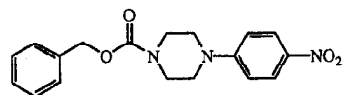
б. Получение промежуточного соединения 7



Небольшими порциями никель Ренея добавляли к раствору
 30 промежуточного соединения 6 (0,00757 моль) и гидразину.Н₂О (3,5 мл) в метаноле (170 мл) при 45°C и перемешивали таким образом, чтобы предотвратить интенсивную реакцию. Когда реакция
 35 завершалась (контроль по ТСХ), катализатор отфильтровывали и промывали горячим метанолом (50 мл) и хлороформом (70 мл). Промывные жидкости и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток
 40 разбавляли бензолом и концентрировали. Данную процедуру повторяли дважды. Конечное соединение растирали с гексаном и отфильтровывали. Выход: 2,705 г промежуточного соединения 7
 45 (91%; темный кристаллический порошок).

Пример А4

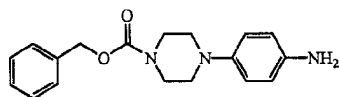
а) Получение промежуточного соединения 8



5 Смесь 1-(4-нитрофенил)пиперазина (0,244 моль) и NaHCO_3
 (0,269 моль) в CH_2Cl_2 (300 мл) перемешивали на бане с холодной
 10 водой. Раствор бензилметилового эфира хлоругольной кислоты (0,257
 моль) в ДХМ (60 мл) добавляли по каплям в течение одного часа.
 Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 20 часов.
 15 Добавляли CH_3CN (50 мл). Добавляли воду (250 мл). Смесь
 перемешивали в течение выходных дней. Слои разделяли. Отделенный
 органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель
 20 упаривали, затем совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток
 перемешивали в DIPE (250 мл), отфильтровывали, промывали, затем
 сушили (вакуум, 50°C). Выход: 77,5 г промежуточного соединения 8
 25 (93%).

b. Получение промежуточного соединения 9

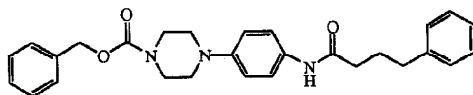
30



Смесь промежуточного соединения 8 (0,23 моль) в CH_3OH (150
 35 мл) и ТГФ (150 мл) гидрировали при 50°C с использованием Pt/C, 5%
 (5 г) в качестве катализатора. После поглощения H_2 (17 л),
 40 катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали, затем
 совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток растирали под
 DIPE (250 мл) и EtOAc (20 мл), затем отфильтровывали, промывали
 45 DIPE и сушили в вакууме при 50°C . Выход: 54,9 г промежуточного
 соединения 9 (77%).

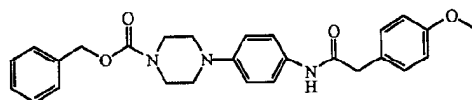
c. Получение промежуточного соединения 10

50



5 Смесь промежуточного соединения 9 (0,115 моль) и NaHCO_3
 (0,13 моль) в CH_3CN (400 мл) перемешивали на водяной бане.
 Добавляли по каплям раствор бензолбутаноилхлорида (0,12 моль) в
 10 CH_3CN (50 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно при
 комнатной температуре в течение 3 дней. Смесь выливали в воду (2
 л), затем перемешивали в течение одного часа. Осадок
 15 отфильтровывали, промывали водой, затем перекристаллизовывали из
 этанола. Осадок отфильтровывали, промывали этанолом и сушили
 20 (вакуум, 50°C). Выход: 45,9 г промежуточного соединения 10 (87%).

с-1. Получение промежуточного соединения 37

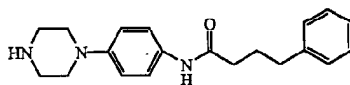


25 Ярко-красный раствор 4-метоксибензолуксусной кислоты (1,000
 г, 0,00602 моль) и SOCl_2 (4,4 мл, 0,0602 моль) перемешивали в
 30 течение 45 минут при 60°C . Раствор упаривали и совместно
 упаривали вместе с толуолом. Остаток растворяли в ДХМ (10 мл) и
 35 раствор охлаждали на ледяной бане. Затем добавляли промежуточное
 соединение 9 (получено в соответствии с А4.б) (1,875 г, 0,00602
 моль) и N,N-диизопропилэтанамин (1,50 мл, 0,00903 моль) и
 40 реакцию смесь перемешивали в течение ночи при комнатной
 температуре. Раствор обрабатывали 5%-ной лимонной кислотой (20
 45 мл) и дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои
 впоследствии обрабатывали 10% Na_2CO_3 (20 мл), что приводило к
 образованию суспензии в органическом слое, который отделяли,
 50 упаривали и совместно упаривали. Выход: 2,862 г промежуточного

соединения 37 (не совсем белое твердое вещество; чистое; т.пл.: 173°C (метод ДСК)).

5

d. Получение промежуточного соединения 11



10

15

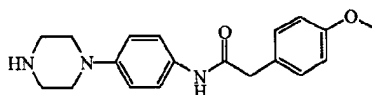
20

25

Раствор промежуточного соединения 10 (0,095 моль) в CH_3OH , (чистый, безводный) (500 мл) гидрировали в аппарате Парра (давление 8 фунтов) с использованием Pd/C, 10% (5 г) в качестве катализатора. После поглощения H_2 (1 эквив.), катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Добавляли толуол и подвергали азеотропной отгонке на роторном испарителе. Маслянистый остаток превращался в твердое вещество при стоянии. За исключением 1 г, остаток сушили при комнатной температуре в эксикаторе под вакуумным насосом. Выход: 30,4 г промежуточного соединения 11 (98,9%).

30

d-1. Получение промежуточного соединения 38



метансульфонат

35

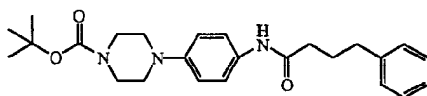
40

45

Смесь промежуточного соединения 37 (получено в соответствии с А4.с-1) (2,35 г, 0,00511 моль), Pd/C 10% (0,5 г), метансульфоной кислоты (0,5 г, 0,00520 моль), H_2 (сколько потребуется) и CH_3OH (50 мл) гидрировали в течение ночи при комнатной температуре. Продукт обрабатывали. Выход: 1,982 г промежуточного соединения 38 (соль метансульфоной кислоты) (т.пл.: 202°C (метод ДСК)).

50

Пример А5

а. Получение промежуточного соединения 12

5

10

15

20

25

30

35

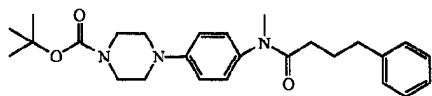
40

45

Смесь бензолбутановой кислоты (0,0113 моль) и SOCl_2 (1,17 мл) в CH_2Cl_2 (20 мл) нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель упаривали и со-упаривали 2 раза вместе с толуолом. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (20 мл). Данную смесь добавляли по каплям при комнатной температуре в течение 20 минут к раствору 1,1-диметилэтилового эфира 4-(4-аминофенил)-1-пиперазинкарбоновой кислоты (0,0094 моль) и Et_3N (1,8 мл) в CH_2Cl_2 (30 мл) и перемешивали в течение 91 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь экстрагировали с использованием H_2O и затем промывали водным раствором (10%) Na_2CO_3 . Отделенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель упаривали. Остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Использовали градиент подвижных фаз (фаза А: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3OH (необязательная); фаза С: CH_3CN). Фракции целевого продукта собирали, растворитель упаривали и совместно упаривали вместе с CH_3OH . Остаток растворяли в H_2O . Данную смесь экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и растворитель упаривали. Выход: 2,012 г промежуточного соединения 12.

б. Получение промежуточного соединения 13

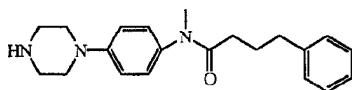
50



5 60%-ный NaN в парафине (0,0016 моль) добавляли к раствору
 промежуточного соединения 12 (0,0014 моль) в ДМФ, безводный (20
 10 мл), и затем перемешивали в течение 1 часа при комнатной
 температуре. К реакционной смеси добавляли CH₃I (0,0027 моль) и
 перемешивали в течение 21 часа. Растворитель упаривали. Остаток
 15 распределяли между H₂O и CH₂Cl₂. Отделенный органический слой
 сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель упаривали. Остаток
 очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с
 20 обращенной фазой. (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated
 Silica (основный деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г,
 25 внутренний диаметр 5 см). Использовали градиент указанных
 подвижных фаз (фаза А: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде; фаза В:
 CH₃OH (необязательная); фаза С: CH₃CN). Фракции продукта
 30 собирали, растворитель упаривали и совместно упаривали вместе со
 смесью CH₃OH/CH₃CN. Выход: 0,444 г промежуточного соединения 13.

с. Получение промежуточного соединения 14

35



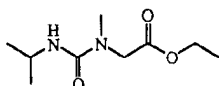
40 CF₃COOH (0,550 мл) добавляли к раствору промежуточного
 соединения 13 (0,0007 моль) в CH₂Cl₂ (10 мл) и смесь перемешивали
 в течение 40 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь
 45 экстрагировали водным раствором (10%) Na₂CO₃. Отделенный
 органический слой сушили (MgSO₄), фильтровали и растворитель
 упаривали. Остаток очищали посредством высокоэффективной
 50 жидкостной хроматографии с обращенной фазой. (Shandon Hyperprep®

C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см).

5 Использовали градиент указанных подвижных фаз (фаза А: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3OH (необязательная); фаза С: CH_3CN). Фракции продукта собирали и растворитель упаривали.
10 Выход: 0,200 г промежуточного соединения 14.

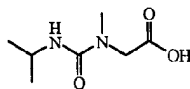
Пример А6

15 а. Получение промежуточного соединения 15



20 Смесь соединений - гидрохлорида этилового эфира N-метилглицина (7,00 ммоль) и Et_3N (1,033 мл) в ацетонитриле (5 мл) перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре.
25 Добавляли по каплям к реакционной смеси соединение 2-изоцианатопропан (6,65 ммоль) и перемешивание продолжали в течение 5 часов при комнатной температуре. Затем реакционную
30 смесь разбавляли ДХМ (20 мл) и промывали H_2O (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент:
35 этилацетат). Выход: 0,908 г промежуточного соединения 15 (64%; желтоватое масло).

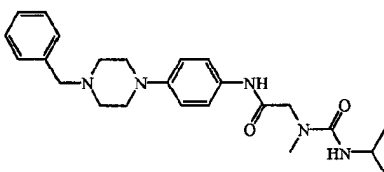
40 б) Получение промежуточного соединения 16



45 Раствор KOH (6 ммоль) в H_2O (3 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 15 (0,003 моль) в этаноле (3 мл).
50 Реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной

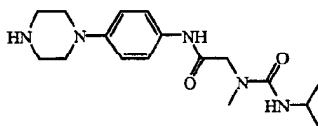
температуре. Затем реакционную смесь разбавляли H₂O (20 мл) и экстрагировали ДХМ (5 мл). Водный слой отделяли, подкисляли концентрированной HCl до pH=3-4 и экстрагировали смесью дихлорметан/этанол - 10/1 (3x5 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Выход: 0,275 г промежуточного соединения 16 (58%; желтоватое масло). Его использовали в следующей стадии синтеза без дополнительной очистки.

с. Получение промежуточного соединения 17



Смесь промежуточного соединения 16 (0,002342 моль), EDCI (0,002253 моль), Et₃N (0,582 мл) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем добавляли следующие соединения - 4-[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]бензоламин (0,001802 моль) и НОВТ (0,002253 моль) и перемешивание продолжали в течение 24 часов при комнатной температуре. После этого растворитель упаривали в вакууме, остаток разбавляли водой (20 мл), и образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Промытый осадок растворяли в смеси ДХМ/этанол - 10/1 (50 мл). Данный раствор пропускали через силикагель на фильтре Шотта. Фильтрат упаривали в вакууме. Остаток растирали с этилацетатом. Осадок отфильтровывали и промывали этилацетатом. Выход: 0,239 г промежуточного соединения 17 (31%).

d. Получение промежуточного соединения 18

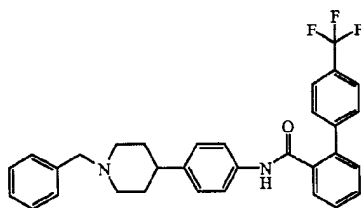


5
 10
 15
 20
 25

CH₃OH (10 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения 17 (0,496 ммоль), формиата аммония (1,983 ммоль) и Pd/C 10% (0,106 г) в атмосфере аргона. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 50°C. Катализатор отфильтровывали и промывали метанолом. Объединенный фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в ДХМ (30 мл) и промывали водой (10 мл). Органический слой отделяли, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Остаток растирали с водой; полученный осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Выход: 0,091 г промежуточного соединения 18 (55%).

Пример А7

а. Получение промежуточного соединения 19

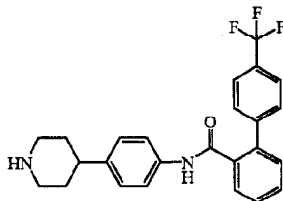


30
 35
 40
 45
 50

Перемешивали [4'-(трифторметил)-[1,1'-бифенил]-2-карбоновую кислоту (0,09 моль) в CH₂Cl₂ (500 мл) и ДМФ (5 мл). Добавляли по каплям этандиолдихлорид (0,09 моль). Смесь перемешивали в течение 1 часа, получая смесь 1. Гидрохлорид 4-[1-(фенилметил)-4-пиперидинил]бензоламина (0,046 моль) в CH₂Cl₂ (500 мл) и Et₃N (20 мл) перемешивали на ледяной бане, получая смесь 2. Смесь 1 добавляли по каплям к смеси 2. Полученную смесь перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение ночи, затем охлаждали и промывали водой. Органический слой отделяли,

сушили, фильтровали и растворитель упаривали. Остаток очищали
 путем колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/СН₃ОН
 5 98/2). Фракции целевого продукта собирали и растворитель
 упаривали. Остаток растирали в DIPE. Осадок отфильтровывали и
 сушили. Выход: 5,6 г промежуточного соединения 19.

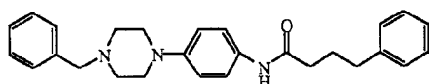
10 б. Получение промежуточного соединения 20



20 Смесь промежуточного соединения 19 (получено в соответствии
 с А7.а) (0,025 моль) в СН₃ОН (250 мл) гидрировали при 50°C в
 течение ночи с использованием Pd/C 10% (2 г) в качестве
 25 катализатора. После поглощения Н₂ (1 эквив.), катализатор
 отфильтровывали и фильтрат упаривали. Остаток растирали в DIPE.
 Осадок отфильтровывали и сушили. Выход: 7,7 г промежуточного
 30 соединения 20 (73%).

Пример А8

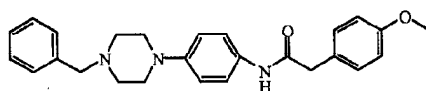
35 а. Получение промежуточного соединения 21



45 Смесь бензолбутановой кислоты (0,0131 моль) и SOCl₂ (12 мл)
 нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа
 при перемешивании. Избыток SOCl₂ удаляли в вакууме. Остаток
 разбавляли безводным бензолом (15 мл) и затем концентрировали
 (повторяли дважды). Затем, при перемешивании добавляли по каплям
 50 раствор ацилхлорида в бензоле (10 мл) к смеси 4-[4-(фенилметил)-

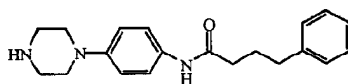
1-пиперазинил]бензоламина (0,0094 моль), Et₃N (2,8 мл) и безводного бензола (45 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 3 часов при перемешивании. Наблюдали образование осадка. Реакционную смесь вместе с образовавшимся осадком концентрировали. Затем, остаток распределяли между ДХМ (60 мл) и 10%-ным водным раствором K₂CO₃ (40 мл). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄, и концентрировали в вакууме. Остаток растирали со смесью простой эфир-гексан. Образовавшийся осадок отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход: 3,71 г промежуточного соединения 21 (96%).

а-1. Получение промежуточного соединения 22



Промежуточное соединение 22 получали в соответствии с А8.а за исключением того, что бензолбутановую кислоту следовало заменить на 4-метоксибензолуксусную кислоту. Выход: 3,9 г (100%) промежуточного соединения 22.

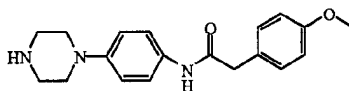
б. Получение промежуточного соединения 23



Промежуточное соединение 21 (получено в соответствии с А8.а) (0,0897 моль) растворяли в метаноле (350 мл) и перемешивали в течение 1 часа при кипении с обратным холодильником (плохая растворимость). Затем Pd/C 10% (0,6 г) и NH₄HCO₃ (4 г) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4

часов. Добавляли дополнительное количество Pd/C 10% (0,2 г) и NH₄HCO₃ (2 г). Полученную смесь нагревали при кипении с обратным
5 холодильником еще в течение 4 часов. Затем, катализатор отфильтровывали на бумажном фильтре. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток разбавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и промывали K₂CO₃ (50
10 мл 10%-ного раствора). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Выход: 2,437 г (80%) промежуточного соединения 23 (зеленоватое твердое
15 соединение). (В соответствии с данными ЖХ/МС в целевом продукте было выявлено N-формильное производное, приблизительно 7%).

20 с. Получение промежуточного соединения 24

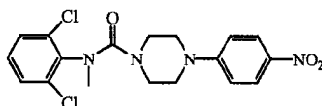


25 Промежуточное соединение 22 (0,0939 моль) (получено в соответствии с А8.а-1) растворяли в метаноле (350 мл) и перемешивали в течение 1 часа при кипении с обратным
30 холодильником. Затем Pd/C 10% (0,8 г) и NH₄HCO₃ (0,088 моль) добавляли к реакционной смеси. Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов. Катализатор отфильтровывали на бумажном фильтре. Фильтрат концентрировали в
35 вакууме. Остаток разбавляли ДХМ (100 мл) и промывали K₂CO₃ (50 мл 10%-ного раствора). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над MgSO₄ и концентрировали в вакууме. Выход: 2,503 г
40 (81%) неочищенного промежуточного соединения 24 было получено в виде твердого вещества. В соответствии с данными ЖХ/МС, в целевом продукте была найдена примесь N-формильного производного
45 (приблизительно 12%). Неочищенный продукт очищали с помощью
50

колоночной хроматографии на силикагеле и элюировали ацетоном, а затем метанолом. Подходящим элюентом для целевого продукта является смесь MeOH/Et₃N (3/1). Требуемые фракции собирали и обрабатывали. Выход: 2,08 г (67%) промежуточного соединения 24.

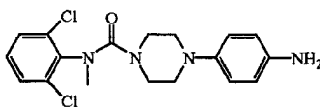
Пример A9

а. Получение промежуточного соединения 27



Смесь промежуточного соединения 4 (получено в соответствии с A2.a) (0,0025 моль) и NaN (60%) (0,00030 моль) в ДМФ (50 мл; высушенный над молекулярными ситами 3A) перемешивали в течение 25 минут при комнатной температуре. Затем CH₃I (0,173 мл) добавляли к реакционной смеси. Реакционную смесь перемешивали в течение 45 минут и затем опять добавляли CH₃I (0,032 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 270 минут. Растворитель упаривали. Остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основной деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Применяли градиент указанных подвижных фаз (фаза А: 0,25% раствор NH₄HCO₃ в воде; фаза В: CH₃OH (необязательная); фаза С: CH₃CN). Фракции продукта собирали и растворитель совместно упаривали вместе с толуолом и CH₃CN. Выход: 0,410 г промежуточного соединения 27 (желтый порошок).

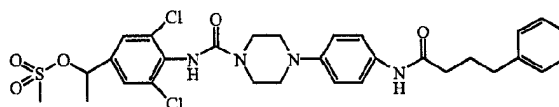
б. Получение промежуточного соединения 28



Смесь промежуточного соединения 27 (получено в соответствии с А9.а) (0,001 моль) в CH_3OH (25 мл) и ТГФ (25 мл) гидрировали при комнатной температуре с использованием Pt/C 5% (0,2 г) в качестве катализатора в присутствии раствора тиофена (0,2 мл; 4% в DIPE). После поглощения H_2 (3 эквив.), катализатор отфильтровывали и растворитель из фильтрата упаривали. Остаток суспендировали в ДХМ и затем опять фильтровали через целит (колонку предварительно промывали CH_3OH для удаления небольшого количества катализатора, все еще присутствующего в остатке). Фильтрат упаривали. Выход: 0,376 г промежуточного соединения 28.

Пример А10

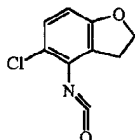
Получение промежуточного соединения 29



Раствор соединения 29 (получено в соответствии с В17) (0,0004 моль) в пиридине, (чистый, безводный), высушенный над молекулярными ситами (3 мл), перемешивали на ледяной бане. Раствор метансульфонилхлорида (0,0007 моль) в CH_2Cl_2 , (чистый, безводный) (0,5 мл) добавляли по каплям с помощью шприца. После добавления реакционную смесь перемешивали дополнительно при 0°C в течение 1 часа, и при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворители упаривали. Выход: промежуточное соединение 29. Остаток использовали как таковой.

Пример А11

Получение промежуточного соединения 30



5

Смесь 5-хлор-2,3-дигидро-4-бензофуранамина (0,0019 моль) и 20% фосген в толуоле (3 мл) подвергали взаимодействию в сосуде для проведения реакций под давлением при 140°C в течение 18 часов. Во время стадии нагревания смесь начинала превращаться в раствор. Реакционной смеси давали возможность достигнуть комнатной температуры и летучие компоненты упаривали, и совместно упаривали вместе с толуолом. Неочищенное промежуточное соединение 30 использовали как таковое на следующей реакционной стадии.

10

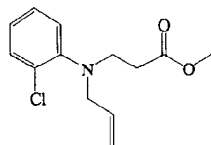
15

20

Пример A12

25

а. Получение промежуточного соединения 31



30

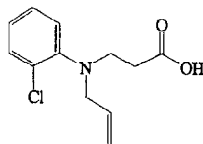
35

40

45

50

Смесь метилового эфира N-(2-хлорфенил)-β-аланина (0,0137 моль), 3-иод-1-пропена (0,042 моль) и N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (6,90 мл) в ДМФ (15 мл) перемешивали в течение 6 часов при 60°C. Затем летучие компоненты упаривали при пониженном давлении при 95°C/30 мм рт.мт. Остаток обрабатывали смесью ДХМ (20 мл) и K₂CO₃ (7% водный раствор, 20 мл). Органический слой отделяли, сушили над MgSO₄, и растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии (элюент: гексан/этилацетат-10/1). Выход: (84%) промежуточного соединения 31 (желтое масло).

б. Получение промежуточного соединения 32

5

10

15

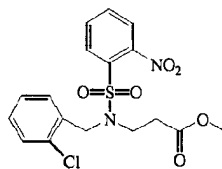
20

25

Раствор КОН (0,016 моль) в воде (9 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 31 (0,0114 моль) в MeOH (60 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 часов. Затем растворитель упаривали в вакууме досуха. Остаток растворяли в MeOH (40 мл) и нейтрализовали концентрированной HCl (d=1,19; V=1,30 мл). Выпавший в осадок KCl удаляли с помощью фильтрования и промывали MeOH (10 мл). Растворитель из фильтрата удаляли при пониженном давлении. Остаток очищали путем хроматографии (элюент: CHCl₃/ацетон-25/1). Выход: 1,954 г промежуточного соединения 32 (72%).

Пример A13а. Получение промежуточного соединения 33

30



35

40

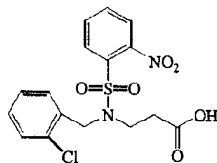
45

50

2-Нитробензолсульфонилхлорид (0,0127 моль) добавляли к раствору метилового эфира N-(o-хлорбензил)-β-аланина (0,0127 моль) в диоксане (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 8 часов. Когда реакция завершилась, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×50 мл). Объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт кристаллизовали после добавления гексана. Выход:

3,627 г промежуточного соединения 33 (94%; белый кристаллический порошок).

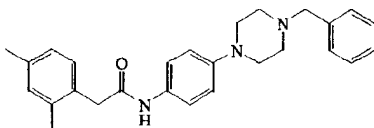
5 в. Получение промежуточного соединения 34



15 Концентрированную HCl (7,00 мл) добавляли к раствору промежуточного соединения 33 (0,0117 моль) в диоксане (10 мл).
 20 Реакционную смесь перемешивали при кипении с обратным холодильником в течение 8 часов. Когда реакция завершилась, реакционную смесь разбавляли водой (100 мл) и экстрагировали ДХМ (3×50 мл). Объединенный органический экстракт сушили над Na₂SO₄.
 25 Растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт кристаллизовали после добавления гексана. Выход: 3,627 г промежуточного соединения 34 (94%; белый кристаллический порошок).

30 Пример A14

35 а. Получение промежуточного соединения 35

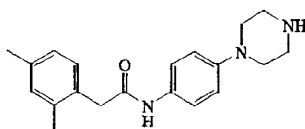


45 Смесь 2,4-диметилбензолуксусной кислоты (0,5 г, 0,003 моль), ДХМ (20 мл) и ДМФ (1 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли SOCl₂ (1 мл). Реакционную смесь перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 2 часов. Растворитель упаривали (2× ДХМ). Остаток растворяли в ДХМ и данный раствор добавляли по каплям к смеси 4-

50

[4-(фенилметил)-1-пиперазинил]бензоламина (0,813 г, 0,003 моль), ДХМ (30 мл) и DIPEA (1,5 мл) при 10°C. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем добавляли H₂O и смесь перемешивали в течение 15 минут. Органический слой отделяли, сушили и растворитель упаривали. Остаток обрабатывали в DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и сушили. Выход: 0,780 г промежуточного соединения 35.

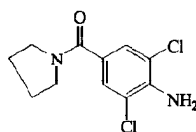
в. Получение промежуточного соединения 36



Смесь промежуточного соединения 35 (0,0018 моль) в CH₃OH (50 мл) гидрировали с использованием Pd/C 10% (0,050 г) в качестве катализатора. После поглощения H₂ (47 мл), смесь фильтровали через дикалит. Растворитель упаривали и остаток кристаллизовали из DIPE. Твердое вещество отфильтровывали и сушили. Выход: 0,483 г промежуточного соединения 36.

Пример A15

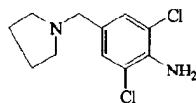
а. Получение промежуточного соединения 39



Раствор 4-амино-3,5-дихлорбензоилхлорида (0,0680 моль) в CH₂Cl₂, (чистый, безводный) (100 мл) добавляли по каплям к перемешиваемому раствору пирролидина (14,8 мл; 0,18 моль) в CH₂Cl₂, (чистый, безводный) (100 мл), при охлаждении на ледяной бане. После добавления реакцию перемешивали дополнительно при 0°C в течение 1 часа. Реакционную смесь

промывали H_2O (150 мл). Отделенный органический слой сушили с использованием $MgSO_4$, отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток (19 г) фильтровали через силикагель с использованием смеси $CH_2Cl_2-CH_3OH$ 99/1 в качестве элюента. Целевые фракции объединяли и упаривали, и совместно упаривали вместе с толуолом. Выход: 16,5 г промежуточного соединения 39 (94%).

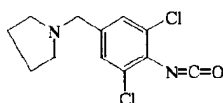
в. Получение промежуточного соединения 40



Раствор промежуточного соединения 39 (получено в соответствии с A15.a) (16,5 г; 0,0636 моль) и 1М боран-ТГФ в ТГФ (175 мл) перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и добавляли дополнительное количество 1М боран-ТГФ в ТГФ (200 мл), и реакционную смесь перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником дополнительно в течение 3 часов. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и медленно выливали в 1 л перемешиваемой ледяной воды. Перемешивание продолжали в течение 18 часов. Добавляли $NaHCO_3$ (35 г), и полученную суспензию экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 . Отделенный органический слой промывали H_2O , сушили с использованием $MgSO_4$, отфильтровывали, упаривали, и совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток растирали в $iPrOH$ (75 мл), и твердое вещество отфильтровывали, промывали 2x $iPrOH$, и к фильтрату добавляли $HCl-iPrOH$ 6н (25 мл), и растворители упаривали. Остаток (10,5 г)

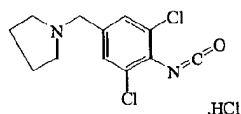
перемешивали с EtOAc (75 мл) и декантировали. Остаток растирали с EtOAc (75 мл), отфильтровывали и промывали 2x EtOAc. Полученное
 5 твердое вещество на фильтре растворяли в смеси CH₂Cl₂ + насыщенный водный раствор NaHCO₃, и полученный двухфазный раствор перемешивали в течение 30 минут. Органический слой отделяли,
 10 сушили с использованием MgSO₄, отфильтровывали, упаривали, и совместно упаривали вместе с толуолом. Выход: 3,5 г промежуточного соединения 40 (22%).

c. Получение промежуточного соединения 41



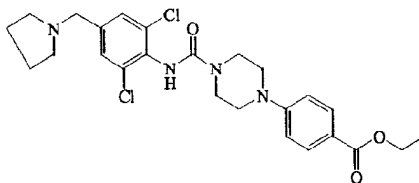
1M HCl в диэтиловом эфире (4,9 мл; 0,0049 моль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40 (получено
 25 в соответствии с A15.b) (0,57 г; 0,0023 моль) в CH₃CN (чистый, безводный), высушенном над молекулярными ситами (20 мл), в токе N₂. Реакционную смесь помещали на ледяную баню и добавляли 20%-ный фосген в толуоле (1,75 мл). Реакционную смесь перемешивали
 30 дополнительно при комнатной температуре (ледяную баню сразу же удаляли после добавления) в течение 18 часов. Добавляли дополнительно 20%-ный фосген в толуоле (0,6 мл), и реакционную
 35 смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 65 часов. Неочищенное промежуточное соединение 41 использовали как таковое на следующей реакционной стадии.

45 d. Получение промежуточного соединения 42



1M HCl в Et₂O (10,32 мл; 0,0206 моль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 40 (4,6 г; 0,0188 моль) в CH₃CN (чистый, безводный), высушенном над молекулярными ситами (75 мл), и CH₂Cl₂ (чистый, безводный) (10 мл). Перемешивание продолжали в течение 1 часа. Образовывался осадок. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, и добавляли 20%-ный фосген в толуоле (14 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 3 часов. Дополнительно добавляли 20%-ный фосген в толуоле (7 мл), и реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 18 часов. Продукт отфильтровывали, промывали CH₃CN (3x), и сушили при 50°C в вакууме в течение 1 часа. Выход: 5,45 г промежуточного соединения 42 (94%).

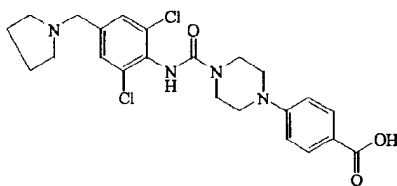
е. Получение промежуточного соединения 43



Этиловый эфир 4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты (3,732 г; 0,0159 моль) добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения 42 (4,9 г; 0,0159 моль) и CH₂Cl₂ (100 мл). Добавляли TEA (4,478 мл; 0,0319 моль), и полученный раствор перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили с использованием MgSO₄, отфильтровывали, и упаривали. Остаток перемешивали в Et₂O, отфильтровывали, промывали 3x Et₂O, и сушили при 50°C в вакууме. Выход: 6,55 г промежуточного

соединения 43 (81,35%; т.пл. 161-167°C).

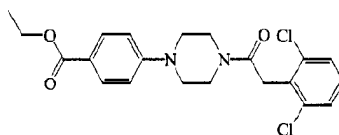
f) Получение промежуточного соединения 44



Промежуточное соединение 43 (5,88 г; 0,0116 моль) добавляли к 1,4-диоксану (75 мл) и перемешивали. Осторожно добавляли NaOH (35 мл; 0,035 моль) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов при комнатной температуре. Образовывалась мутная смесь. Реакционную смесь перемешивали еще в течение 72 часов при комнатной температуре. Добавляли MeOH (25 мл). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 72 часов. Добавляли 1н HCl (35 мл) и реакционную смесь перемешивали в течение 18 часов. Отфильтровывали и промывали H₂O. Сушили при 50°C в вакууме в течение 24 часов. Выход: 4,88 г промежуточного соединения 44 (88%).

Пример A16

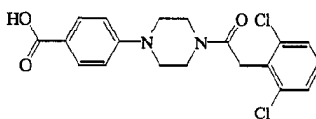
а. Получение промежуточного соединения 46



DECP (3,168 г; 0,01942 моль) добавляли к раствору 2,6-дихлорбензолуксусной кислоты (3,063 г; 0,01494 моль), этилового эфира 4-(1-пиперазинил)бензойной кислоты (3,5 г; 0,01494 моль) и DIPEA (0,6 мл) в ТГФ (30 мл) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Твердые продукты выпадали в осадок, их

отфильтровывали, промывали CH_3OH и сушили в вакууме. Выход: 6 г промежуточного соединения 46 (95%).

5 б. Получение промежуточного соединения 47

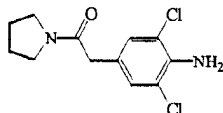


10 NaOH (3,418 г; 0,0854 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 46 (6 г; 0,0142 моль) в H_2O (30 мл), CH_3OH (30 мл) и диоксане (90 мл) при комнатной температуре. Затем
15 реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 дней. Затем к реакционной смеси добавляли 1н HCl (рН \leq 3). Твердый продукт выпадал в осадок, его отфильтровывали,
20 промывали H_2O и сушили в вакууме. Выход: 5,2 г промежуточного соединения 47 (93%).
25

Пример A17

а. Получение промежуточного соединения 48

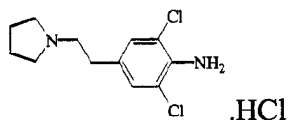
30



35 ДХМ (75 мл) добавляли к 4-амино-3,5-дихлорбензолуксусной кислоте (2,86 г; 0,013 моль) и перемешивали, образовывалась мутная смесь. После добавления Et_3N (5,5 мл; 0,0391) добавляли
40 пирролидин (1,3 мл; 0,0158 моль). Добавляли ДЕСР (2,5 мл; 0,015 моль). Пропускали ток N_2 в течение нескольких минут и сосуд закрывали. Через 18 часов реакционную смесь экстрагировали,
45 промывая ДХМ слой насыщенным водным раствором NaHCO_3 и экстрагирования CH_2Cl_2 -слоя. Данный слой сушили с использованием
50 MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с

толуолом, получая 4,317 г. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на диоксиде кремния (элюент: 97/3 $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$).
5 Собирали чистые фракции и растворитель упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Выход: 3,104 г промежуточного соединения 48 (87%).

10 в. Получение промежуточного соединения 49

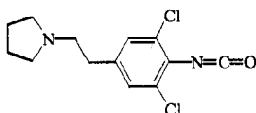


1М Боран в ТГФ (30 мл; 0,03 моль) добавляли к смеси промежуточного соединения 48 (2,88 г; 0,0105 моль) в ТГФ
20 (безводный) (60 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры. Реакционную смесь добавляли к
25 перемешиваемому раствору H_2O (300 мл) и HCl (концентрированная) (300 мл) на ледяной бане и нагревали при кипении с обратным
30 холодильником в течение 30 минут. Реакционную смесь опять охлаждали и помещали на ледяную баню. Медленно добавляли порошок K_2CO_3 . Реакционную смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 и
35 добавляли некоторое количество воды. CH_2Cl_2 -слой отделяли, сушили с использованием MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом.
40

Остаток перемешивали в Et_2O и экстрагировали 1н HCl , слой отделяли, экстрагировали второй раз с использованием 1н HCl .
45 HCl -слой отделяли и объединяли с первой фракцией. Ее нейтрализовали с помощью NaHCO_3 до pH 8 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Добавляли некоторое количество воды для растворения выпавших в
50 осадок солей. Слой отделяли, CH_2Cl_2 -слой сушили с использованием

MgSO₄, отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Сушили в вакууме в течение 18 часов при 50°C. Остаток
 5 перемешивали в Et₂O вместе с 1M HCl/Et₂O (15 мл), отфильтровывали и промывали Et₂O. Выход: 3,05 г промежуточного соединения 49 (.HCl) (98%).

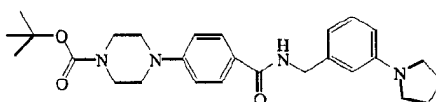
10 с. Получение промежуточного соединения 50



Промежуточное соединение 49 (3 г; 0,0101 моль) растворяли в 1M HCl в Et₂O (10 мл; 0,01 моль) и безводном CH₃CN (150 мл) при
 20 комнатной температуре и перемешивали в течение 30 минут. Добавляли порциями к перемешиваемой смеси 20% фосген в толуоле (706 мл; 0,0152 моль). Реакционную смесь перемешивали осторожно
 25 в течение 20 часов при комнатной температуре. Затем, реакционную смесь упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом (безводный). Выход: 2,89 г промежуточного соединения 50 (99%).

Пример A18

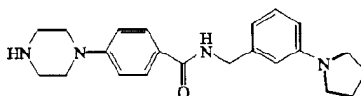
35 а. Получение промежуточного соединения 51



(3-Пирролидин-1-илфенил)метиламин (8 г; 0,0408 моль) растворяли в ДХМ (50 мл). Добавляли к перемешиваемому раствору Et₃N (25 мл; 0,178 моль). Добавляли эфир 1-(1,1-диметилэтил)-4-
 45 (4-карбоксифенил)-1-пиперазинкарбоновой кислоты (10,429 г; 0,034 моль) добавляли и смесь перемешивали. Добавляли CH₂Cl₂ (100 мл) и затем добавляли DECP (11,9 мл; 0,0796 моль). Реакционную смесь
 50

перемешивали в течение 18 часов. Затем смесь перемешивали в насыщенном растворе NaHCO_3 . Органический слой отделяли, сушили с использованием MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Выход: 15,815 г промежуточного соединения 51 (99%).

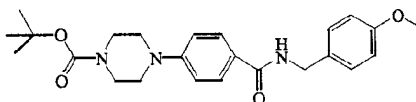
б. Получение промежуточного соединения 52



Промежуточное соединение 51 (1 г; 0,00215 моль) растворяли в $i\text{PrOH}$ (125 мл) и добавляли HCl в $i\text{PrOH}$ (2,152 мл; 0,0129 моль). Реакционную смесь нагревали до 60°C и перемешивали в течение 18 часов. Добавляли HCl в $i\text{PrOH}$ (0,36 мл; 1 эквив.). Реакционную смесь перемешивали в течение 48 часов при 60°C . Реакционную смесь упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Реакционную смесь перемешивали в Et_2O и отфильтровывали. Остаток перемешивали в течение 1 часа в растворе NaHCO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Слои отделяли, CH_2Cl_2 -слой сушили с использованием MgSO_4 , отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток перемешивали в DIPE и отфильтровывали. Сушили в вакууме при 50°C в течение 18 часов. Выход: 0,514 г промежуточного соединения 52 (66%).

Пример A19

а. Получение промежуточного соединения 53



DECP (5,9 мл; 0,0395 моль) добавляли к перемешиваемому

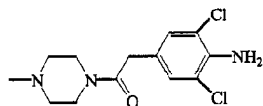
раствору эфира 1-(1,1-диметилэтил)-4-(4-карбоксифенил)-1-
 пиперазинкарбоновой кислоты (10 г; 0,0326 моль) и 4-
 5 метоксибензиламина (4,7 мл; 0,036 моль) в Et₃N (9,2 мл; 0,0655
 моль) и CH₂Cl₂ (250 мл). Реакционную смесь перемешивали при
 комнатной температуре в течение 18 часов. Добавляли насыщенный
 10 раствор NaHCO₃ (150 мл) и смесь перемешивали в течение 30 минут.
 Затем добавляли H₂O (100 мл) и смесь перемешивали в течение 30
 15 минут. Слои разделяли и CH₂Cl₂-слой сушили с использованием
 MgSO₄, упаривали, совместно упаривали вместе с толуолом и сушили
 при 50°C в вакууме в течение 3 часов. Выход: 15,21 г
 20 промежуточного соединения 53 (107%).

б. Получение промежуточного соединения 54

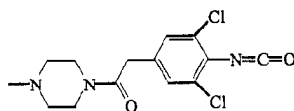


Промежуточное соединение 53 (0,998 г; 0,00235 моль)
 30 добавляли к CH₂Cl₂ (20 мл) и перемешивали, затем медленно
 добавляли ТФУК (1,75 мл; 0,0236 моль) и смесь перемешивали в
 течение 18 часов. CH₂Cl₂ и некоторый избыток ТФУК упаривали и
 35 растворяли в CH₂Cl₂ (100 мл). Добавляли H₂O (200 мл), смесь
 интенсивно перемешивали и добавляли NaHCO₃ до тех пор, пока более
 40 не образовывался CO₂ и водный слой не становился основным. Слои
 разделяли и CH₂Cl₂-слой сушили с использованием MgSO₄,
 отфильтровывали и упаривали (выход=0,682 г). Остаток
 45 перемешивали в DIPE и отфильтровывали, сушили при 50°C в вакууме
 в течение 72 часов. Выход: 0,563 г промежуточного соединения 54
 50 (74%).

Пример A20

а. Получение промежуточного соединения 55

5
 ДХМ (25 мл) добавляли к 4-амино-3,5-дихлорбензолуксусной
 кислоте (0,754 г; 0,00343 моль) и перемешивали. Добавляли Et₃N
 10 (1,45 мл, 0,0103 моль), затем добавляли метилпиперазин (0,46 мл;
 0,00415 моль). После добавления DECP (0,65 мл; 0,00391 моль),
 15 продували некоторым количеством N₂ и колбу закрывали. После
 перемешивания при комнатной температуре в течение 72 часов
 реакционную смесь перемешивали в насыщенном растворе NaHCO₃ в
 20 воде и слои отделяли. Органический слой сушили с использованием
 MgSO₄, отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с
 толуолом. Выход: 1,172 г. Высушенное соединение перемешивали в
 25 ДХМ вместе с насыщенным раствором K₂CO₃. Слои отделяли, добавляли
 некоторое количество воды. CH₂Cl₂-слой сушили с использованием
 30 MgSO₄, отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с
 ксилолом. Для очистки продукта от DECP, HCl соль подвергали
 взаимодействию при перемешивании остатка в 6н HCl в 2-пропанол
 35 (3 мл). Остаток растворяли в DIPE. После перемешивания в течение
 15 часов, остаток (твердый) отфильтровывали и промывали DIPE.
 Его сушили в вакууме в течение 1 часа при 50°C. Выход: 1,3 г
 40 промежуточного соединения 55 (99%).

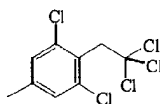
б. Получение промежуточного соединения 56

45
 Промежуточное соединение 55 (1,3 г; 0,00384 моль)
 50

растворяли в 1M растворе HCl в Et₂O (4,2 мл; 0,0042 моль) и CH₃CN, безводный (20 мл), при 0°C. К перемешиваемому раствору
5 осторожно добавляли 20%-ный фосген в толуоле. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов, затем удаляли со льда и перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение
10 50 часов. Добавляли 20%-ный фосген в толуоле (1,92 мл; 1 эквив.) и реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 36 часов. Затем добавляли 20%-ный фосген в толуоле (1,0 мл; 0,5 эквив.). Реакционную смесь перемешивали еще в течение 18 часов. Реакционную смесь упаривали и совместно упаривали вместе с
15 безводным толуолом. Выход: 1 г промежуточного соединения 56 (79%). Остаток непосредственно использовали на следующей реакционной стадии.
20
25

Пример A21

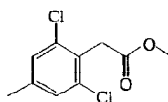
а. Получение промежуточного соединения 57



30 1,1-Дихлорэтен (26,0 мл; 0,327 моль) добавляли по каплям к смеси 1,1-диметилэтилового эфира азотистой кислоты (20,0 мл; 0,167 моль) и безводного CuCl₂ (17,6 г; 0,131 моль) в 100 мл безводного ацетонитрила, хорошо охлажденного на ледяной бане. Температуру реакции поддерживали ниже 10°C. Затем добавляли по каплям 2,6-дихлор-4-метилбензоламин (19,2 г; 0,109 моль),
35 растворенный в безводном ацетонитриле (100 мл), при температуре ниже 15°C. Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре до прекращения выделения газа, и смесь оставляли на
40
45
50

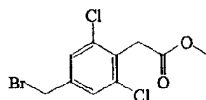
ночь при комнатной температуре. Реакционную смесь осторожно выливали в 20% HCl (200 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (3×100 мл).
5 Объединенные органические фазы промывали 20% HCl, сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученное масло разбавляли гексаном (100 мл) и отфильтровывали, получая кристаллический
10 продукт 2-(2,6-дихлор-4-метилфенил)ацетамида. Фильтрат концентрировали в вакууме при температуре ниже 50°C. Выход: 29,36 г промежуточного соединения 57 (неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки).

b. Получение промежуточного соединения 58



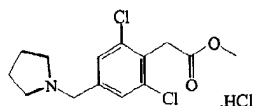
20
25 Металлический натрий (11,5 г; 0,502 моль), растворенный в MeOH (100 мл), добавляли по каплям к раствору промежуточного соединения 57 (29,361 г; 0,10 моль) в MeOH (100 мл). Смесь
30 нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 часов. К охлажденной реакционной смеси добавляли серную кислоту (95%, 20 мл). Смесь нагревали при кипении с обратным
35 холодильником в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и выливали в H₂O (500 мл). Смесь экстрагировали с использованием CH₂Cl₂ (3×100 мл). Органические слои объединяли,
40 сушили над сульфатом натрия и упаривали в вакууме. Полученный продукт (28,088 г) перегоняли в вакууме. Выход: фракция 1: 2,999 г, фракция 2: 1,951 г и фракция 3: 13,127 г. Фракцию 2 и фракцию
45 3 объединяли и перегоняли еще раз: Выход: фракция 4: 2,649 г и 11,610 г промежуточного соединения 58 (фракция 5).
50

с. Получение промежуточного соединения 59



5
10
15
20
25

Метилвый эфир 2,6-дихлор-4-метилбензолуксусной кислоты (10,27 г; 0,044 моль) растворяли в CCl_4 (100 мл). Затем к раствору добавляли NBS (9,41 г; 0,053 моль) и AIBN (0,363 г; 0,0022 моль). Полученную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником при перемешивании в течение 10 часов. Раствор охлаждали и пропускали через слой силикагеля. Силикагель промывали CCl_4 (100 мл) и гексаном (200 мл). Объединенные фильтраты концентрировали в вакууме. Полученный остаток становился кристаллическим при охлаждении. Выход: 12,85 г. Остаток перекристаллизовывали из гексана. Выход: 10,30 г промежуточного соединения 59 (смесь, использована как таковая на следующей стадии).

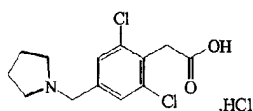
30 d. Получение промежуточного соединения 60

35
40
45
50

Промежуточное соединение 59 (8,682 г) и пирролидин (6,86 мл; 0,0835 моль) смешивали и нагревали при 90-100°C в течение 5 минут. Добавляли воду (50 мл) и полученную смесь экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 (3×50 мл). Объединенный органический слой отделяли, сушили над Na_2SO_4 и упаривали в вакууме. Полученный остаток (8,178 г в виде коричневого масла) обрабатывали раствором HCl в простом эфире (2M, 25 мл). Получали полукристаллический осадок. Избыток эфирного раствора HCl

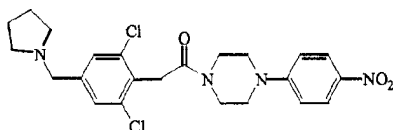
декантировали, добавляли к осадку простой эфир (30 мл) и добавляли по каплям при перемешивании ацетон до образования кристаллического продукта. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Выход: 5,347 г промежуточного соединения 60 (43%).

е. Получение промежуточного соединения 61



Промежуточное соединение 60 (5,00 г; 14,76 ммоль) и LiOH·H₂O (1,24 мл; 29,53 ммоль) растворяли в смеси воды (20 мл) и CH₃OH (40 мл) и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 20 минут. Добавляли концентрированную HCl (3 мл) и смесь упаривали в вакууме. Добавляли концентрированную HCl (5 мл) и полученную суспензию разбавляли ацетоном (20 мл). Суспензию нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 5 минут и охлаждали до комнатной температуры. Образовавшийся желтоватый кристаллический продукт отфильтровывали, промывали ацетоном и сушили на воздухе. Выход: 3,791 г промежуточного соединения 61 (79%).

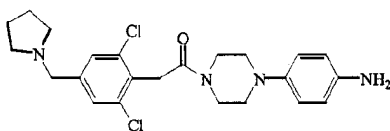
ф. Получение промежуточного соединения 62



TEA (1,20 мл; 8,62 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 61 (0,700 г; 2,156 ммоль) в CH₂Cl₂ (15 мл). Сразу же образовывался прозрачный раствор. К реакционной смеси добавляли DECP (0,400 мл; 2,587 ммоль). Полученную смесь

перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Раствор 1-(4-нитрофенил)пиперазина (0,536 г; 2,587 ммоль) в CH_2Cl_2 (10 мл) добавляли к реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь промывали 2%-ным водным раствором карбоната калия, сушили над Na_2SO_4 и пропускали через слой силикагеля. Полученный раствор концентрировали в вакууме. Полученный остаток обрабатывали гексаном. Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали и сушили на воздухе. Выход: 0,525 г промежуточного соединения 62 (51%).

г. Получение промежуточного соединения 63

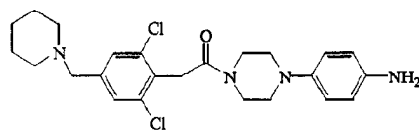


Промежуточное соединение 62 (0,500 г; 1,047 ммоль), моногидрат гидразина (0,265 г; 5,237 ммоль) и никель Ренея®, 50%-ная суспензия в H_2O (0,50 г), растворенные в CH_3OH (50 мл) перемешивали в течение 10 минут при кипении с обратным холодильником. Катализатор отфильтровали из горячего раствора и промывали горячим метанолом. Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью воды и *i*-PrOH (1/1). Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали, промывали небольшим количеством *i*-PrOH, гексаном и сушили на воздухе. Выход составил 0,272 г промежуточного соединения 63 (58%):

Все фильтраты после выделения целевого соединения собирали, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 . Раствор в CH_2Cl_2 сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток давал

0,150 г промежуточного соединения 63, которое использовали на следующей стадии без очистки.

5



Промежуточное соединение 85

получали

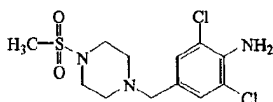
10

аналогичным образом.

Пример A22

а. Получение промежуточного соединения 64

15



20

2,6-Дихлор-4-хлорметилфениламин (3,68 г; 0,0149 моль)

добавляли порциями к перемешиваемому раствору (на водяной бане)

1-метилсульфонилпиперазина (2,971 г; 0,0181 моль) и

25

диизопропиламина (8,2 мл; 0,058 моль) в CH₃CN (100 мл).

Реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 18 часов. Две фракции P1 и P2 очищали

30

высокоэффективной жидкостной хроматографией с обращенной фазой

(Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основной

35

деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5

см). Использовали градиент 3 подвижных фаз. Фаза А: 90% 0,5%-

ного раствора в воде NH₄OAc+10% CH₃CN; фаза В: CH₃OH; фаза С:

40

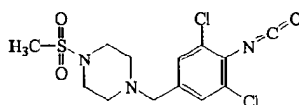
CH₃CN). Целевые фракции собирали и обрабатывали. Растворитель

упаривали и совместно упаривали с толуолом. Выход: 2,24 г

промежуточного соединения 64 (44%).

45

б. Получение промежуточного соединения 65

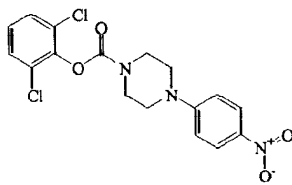


50

1M HCl в Et₂O (1,22 мл; 0,00244 моль) добавляли к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 62 (750 мг; 0,00222 моль) в CH₃CN, (чистый, безводный), высушенном над молекулярными ситами (10 мл). Перемешивание продолжали в течение 15 минут. Образовывался осадок. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли фосген 20% в толуоле (1,66 мл; 0,00332 моль). Реакционную смесь перемешивали дополнительно в течение 18 часов. Смесь фильтровали, промывали 3 раза безводным CH₃CN и сушили в течение 18 часов в вакууме при 50°C. Выход: 0,365 г промежуточного соединения 65 (45%).

Пример A23

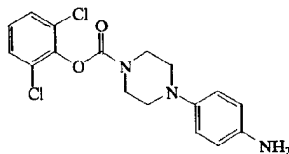
а. Получение промежуточного соединения 66



60%-ный NaN (0,396 г; 0,0099 моль) добавляли порциями к перемешиваемому раствору 2,6-дихлорфенола (1,614 г; 0,0099 моль) в ТГФ (чистый, безводный), высушенном над молекулярными ситами (50 мл), в атмосфере N₂. После добавления, перемешивание продолжали в течение 15 минут. Добавляли 4-(4-нитрофенил)-1-пиперазинкарбонилхлорид (0,89 г; 0,0033 моль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 1 часа. Реакционную смесь перемешивали дополнительно при кипении с обратным холодильником в течение 17 часов 30 минут. Реакционную смесь оставляли достигать комнатной температуры и выливали в 200 мл ледяной воды. Перемешивание продолжали в

течение 15 минут. Продукт отфильтровывали, промывали 3x H₂O, и сушили при 50°C в вакууме. Выход: 1,3 г промежуточного соединения 66 (99%).

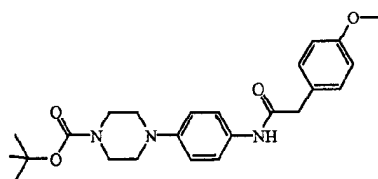
б. Получение промежуточного соединения 67



Раствор промежуточного соединения 66 (1,3 г; 0,00328 моль) в уксусной кислоте (50 мл) и тиофене (6,901 мл; 0,00328 моль) гидрировали над 5% Pt/C (0,3 г). После поглощения расчетного количества H₂ (0,00984 моль), катализатор отфильтровывали. Фильтрат упаривали, и 2x совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃. Отделенный органический слой сушили с использованием MgSO₄, отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Остаток перемешивали в Et₂O, отфильтровывали, промывали 3x Et₂O, и сушили при 50°C в вакууме. Выход: 0,94 г промежуточного соединения 67 (78%).

Пример A24

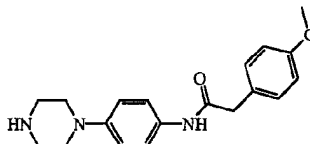
а. Получение промежуточного соединения 83



Раствор 4-метоксибензолуксусной кислоты (5,0 г; 0,03009 моль) в CH₂Cl₂ (100 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли 1,1-димилэтиловый эфир 4-(4-аминофенил)-1-

пиперазинкарбоновой кислоты (8,35 г; 0,03009 моль) и Et₃N (6,3 мл; 0,04514 моль). Затем к смеси добавляли EDCI (5,77 г; 0,03009 моль) и НОВТ (4,07 г; 0,03009 моль). Полученную реакционную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме. Остаток промывали метанолом, затем сушили. Выход: 11,9 г промежуточного соединения 83 (93%).

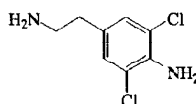
б. Получение промежуточного соединения 84



Смесь промежуточного соединения 83 (11,9 г; 0,028 моль) в 1,4-диоксане (20 мл) перемешивали при комнатной температуре. К смеси добавляли 4М HCl в 1,4-диоксане (50 мл; 0,200 моль). Затем реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали в вакууме. Выход 10,0 г промежуточного соединения 84 (99%).

Пример А25

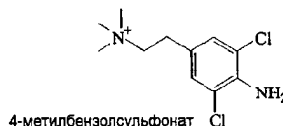
а. Получение промежуточного соединения 68



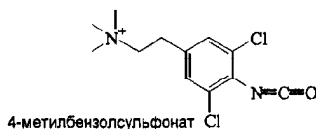
4-Амино-3,5-дихлорбензолацетонитрил (3,41 г; 0,017 моль) растворяли в ТГФ (25 мл) и добавляли 1М раствор борана в ТГФ (25 мл; 0,025 моль). Через 72 часа реакционная смесь становилась мутной, желтой и гелеобразной. Реакционную смесь добавляли к перемешиваемому раствору 200 мл 1М HCl (в воде) на льду, нейтрализовали с использованием NaHCO₃ (порошок) и экстрагировали CH₂Cl₂. Слои отделяли, CH₂Cl₂-слой сушили с использованием MgSO₄,

отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с толуолом. Выход=2,90 г. Водный слой опять экстрагировали CH_2Cl_2 , отделяли, сушили с использованием MgSO_4 , отфильтровывали и упаривали. Водный слой опять экстрагировали, как и ранее. Разные порции объединяли, получая 3,93 г. Продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Применяли градиент 3 подвижных фаз. Фаза А: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3OH ; фаза С: CH_3CN). Требуемые фракции собирали и обрабатывали. Требуемые фракции упаривали, 3х совместно упаривали вместе с метанолом и совместно упаривали вместе с толуолом. Сушили в течение 18 часов в вакууме при 50°C . Выход=1,065 г промежуточного соединения 68 (31%).

б. Получение промежуточного соединения 69

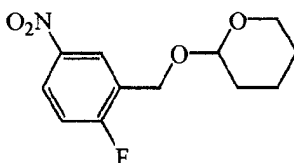


Метил п-тозилат (2,128 г; 0,0114 моль), растворенный в CH_2Cl_2 (70 мл), добавляли по каплям к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 68 (1,065 г; 0,00519 моль) в DIPEA (2,146 мл; 0,013 моль) и CH_2Cl_2 (70 мл) при 0°C . Реакционную смесь выдерживали при 0°C в течение 8 часов и затем смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры. Через 152 часа реакционную смесь отфильтровывали и промывали 1х с использованием CH_2Cl_2 . Сушили в вакууме в течение 18 часов при 50°C . Выход=1,230 г промежуточного соединения 69 (56%).

с. Получение промежуточного соединения 70

10 Добавляли 20%-ный фосген в толуоле (895 мкл; 1,5 эквив.) к перемешиваемому раствору промежуточного соединения 69 (0,5 г; 0,00119 моль) в CH₃CN (чистый, безводный), высушенном над молекулярными ситами (10 мл), на ледяной бане. Добавляли 20%-ный

15 фосген в толуоле (600 мл; 1 эквив.) и реакцию смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали до удаления фосгена, реакцию смесь концентрировали. Неочищенную реакцию смесь использовали в следующей реакционной стадии.

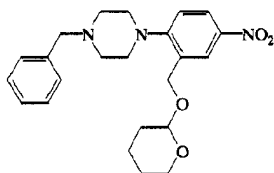
Пример A26а) Получение промежуточного соединения 71

35 3,4-Дигидро-2H-пиран (4,27 мл; 0,0468 моль) и 4-метилбензолсульфоновую кислоту (0,02 г; 0,000116 моль) добавляли к раствору 2-фтор-5-нитробензолметанола (8,0 г; 0,0468 моль) в

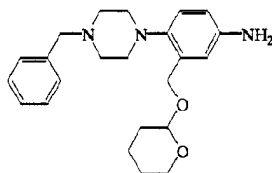
40 CH₂Cl₂ (200 мл) и перемешивали в течение 1 часа. Реакционную смесь промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃ (20 мл), H₂O (50 мл) и насыщенным раствором соли (20 мл). Два слоя отделяли.

45 Органический слой сушили (Na₂SO₄), фильтровали и растворитель упаривали. Выход: промежуточное соединение 71 (неочищенное соединение использованное как таковое на следующей реакционной

50 стадии).

b. Получение промежуточного соединения 72

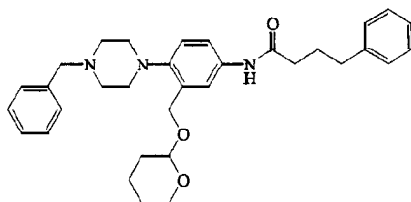
5
10 Смесь промежуточного соединения 71 (0,0468 моль), 1-(фенилметил)пиперазина (8,2 г; 0,0468 моль) и Na₂CO₃ (11,8 г; 0,0936 моль) в ДМФ (100 мл) нагревали до 60 °С и перемешивали в течение ночи. Растворитель упаривали и остаток распределяли между EtOAc (20 мл) и H₂O (400 мл). Два слоя отделяли. Органический слой сушили с использованием Na₂SO₄, фильтровали и 15 растворитель упаривали. Остаток очищали на силикагеле на стеклянном фильтре (элюент: н-гексан/EtOAc от 100/0 до 5/2). Собирали чистые фракции и растворитель упаривали. Выход: 13,2 г 20 промежуточного соединения 72 (68%).

c. Получение промежуточного соединения 73

30
35 Смесь промежуточного соединения 72 (13,0 г; 0,032 моль) в ТГФ (150 мл) гидрировали с использованием Pt/C 5% (2 г) в качестве катализатора в присутствии раствора тиафена (1 мл). После поглощения H₂ (3 эквив.), катализатор отфильтровывали и 40 фильтрат упаривали. Реакционную смесь концентрировали досуха. Выход: 12 г промежуточного соединения 73 (98%).

d. Получение промежуточного соединения 74

50



5

Бензолбутановую кислоту (0,24 г; 0,0014 моль) в ДМФ (12 мл) перемешивали при комнатной температуре. Добавляли PS-карбодиимидную смолу (1,4 г; 0,0026 моль) и затем НОВТ (0,270 г; 0,002 моль) и реакцию перемешивали в течение 30 минут при комнатной температуре. Добавляли промежуточное соединение 73 (0,5 г; 0,0013 моль) в ДМФ (18 мл) и реакцию перемешивали в течение ночи. К реакционной смеси добавляли МР-карбонатную смолу (1,4 г; 0,004 моль) и затем полимер-связанный-N=C=O (0,7 г; 0,0013 моль). Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали и растворитель из фильтрата упаривали. Выход: 0,7 г промежуточного соединения 74.

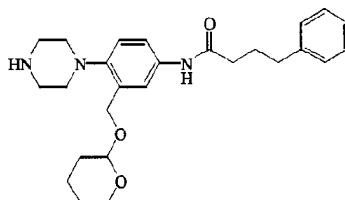
15

20

25

е. Получение промежуточного соединения 75

30



35

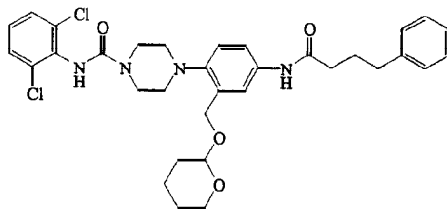
Смесь промежуточного соединения 74 (0,7 г; 0,0013 моль) в ТГФ (50 мл) гидрировали при 50°C с использованием Pd/C 10% (0,2 г; 0,2 г) в качестве катализатора в присутствии Et₃N (1 мл). После поглощения H₂ (1 эквив.), катализатор отфильтровывали и фильтрат упаривали. Выход: промежуточное соединение 75 (использовано как таковое на следующей реакционной стадии).

40

45

ф. Получение промежуточного соединения 76

50



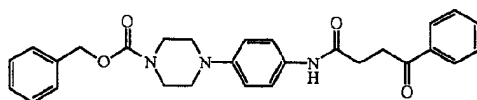
5

Смесь промежуточного соединения 75 (0,7 г; 0,0016 моль) и
 10 1,3-дихлор-2-изоцианатобензола (0,34 г; 0,0018 моль) в CH_2Cl_2 (10
 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.
 Растворитель упаривали. Выход: промежуточное соединение 76
 15 (использовано как таковое на следующей реакционной стадии).

Пример А27

20

а) Получение промежуточного соединения 77

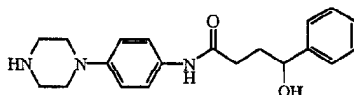


25

EDCI (0,713 г; 3,72 ммоль) добавляли к раствору γ -оксо-
 бензолбутановой кислоты (0,602 г; 3,38 ммоль), промежуточного
 соединения 9 (получено в соответствии с А4.б), НОВТ (0,041 г;
 30 0,3 ммоль), DIPEA (0,67 мл; 4,06 ммоль) в смеси ТГФ/ДМФ 1:1,
 высушенными над молекулярными ситами (20 мл), и перемешивали при
 35 комнатной температуре в течение выходных дней. Реакционную смесь
 упаривали досуха получая 4,897 г. Данный остаток экстрагировали
 1%-ной лимонной кислотой и CH_2Cl_2 , и объединенный экстракт
 40 промывали раствором NaHCO_3 . Выход органической фазы составил
 1,798 г. Она содержала 86% продукта и 14% исходного вещества.
 При растворении данного остатка в смеси $\text{CH}_3\text{CN}/\text{MeOH}$ (1/1 об/об) и
 45 подкислении его несколькими каплями 12н HCl с последующим
 добавлением воды до соотношения вода/органические растворители
 50 1/4 для RP ВЭЖХ очистки, получали некоторое количество

кристаллического вещества, которое выделяли и сушили, получая 830 мг. В фильтрате таким же образом была выделена вторая порция кристаллического вещества, составлявшая 233 мг, которая также представляла собой чистое соединение. Данные две фракции объединяли и очищали с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Применяли градиент 3 подвижных фаз. Фаза А: 90% 0,5%-ного раствора NH_4OAc в воде + 10% CH_3CN ; фаза В: CH_3OH ; фаза С: CH_3CN). Требуемые фракции собирали и обрабатывали. После частичного упаривания растворителя (к которому добавляли небольшое количество раствора Na_2CO_3 для получения щелочного pH перед началом упаривания), раствор экстрагировали с использованием CH_2Cl_2 , сушили (MgSO_4) и обрабатывали, получая 167 мг промежуточного соединения 77.

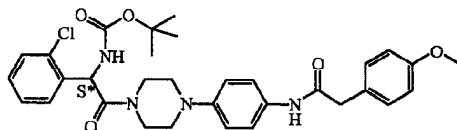
в. Получение промежуточного соединения 78



Смесь промежуточного соединения 77 (1,052 г; 2,23 ммоль) в CH_3OH (50 мл) гидрировали при комнатной температуре в течение ночи с использованием 10% Pd/C (0,3 г) в качестве катализатора. После обработки выход составлял 685 мг промежуточного соединения 78 (91%).

Пример A28

а) Получение промежуточного соединения 79



5

10

15

20

25

30

35

40

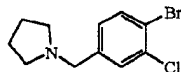
45

НВТУ (6,37 г, 16,80 ммоль) добавляют к раствору промежуточного соединения 38 (получено в соответствии с А4.d-1), 2-хлор- α -[[(1,1-димилэтокси) карбонил] амино]бензолуксусной кислоты (4,00 г; 14, ммоль), DIPEA (9,3 мл; 56 ммоль) в ДМФ, высушенном над молекулярными ситами (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь упаривали, получая 22,53 г. Продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep ® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Ипользовали градиент 2 фаз. Фаза А: 0,25%-ный раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3CN). Требуемые фракции собирали и обрабатывали. После частичного упаривания при 30-35°C, проводили экстракцию с использованием CH_2Cl_2 (2x400 мл), затем экстракцию с использованием EtOAc (300 мл), сушили (MgSO_4) и обрабатывали органические фазы, получали 4512 мг остатка из CH_2Cl_2 и 45 мг из EtOAc. Выход: 4512 мг (54,3%) (смесь R и S-энантиомеров). Данную фракцию разделяли на SFC (колонка OJ-H, 30%-ный CH_3OH , содержащий 0,2% изопропиламин) на составляющие ее энантиомеры. Фракция А давала 1780 мг (R* энантиомер) и фракция В давала 1770 мг промежуточного соединения 79 (S* энантиомер).

Пример А29

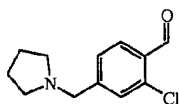
а. Получение промежуточного соединения 80

50



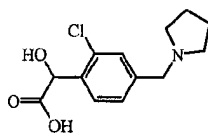
5 Пирролидин (45,2 г; 0,650 моль) добавляли по каплям к
 раствору 1-бром-4-(бромметил)-2-хлорбензола (168 г; 0,590 моль)
 и Et₃N (98 мл; 0,708 моль) в ТГФ (сколько потребуется) (500 мл).
 10 Реакционную смесь перемешивали в течение ночи. Смесь промывали
 водой, разделяли, сушили над Na₂SO₄, фильтровали и упаривали.
 Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле
 15 (элкент: CH₂Cl₂). Требуемые фракции собирали и растворитель
 удаляли. Выход: 50 г промежуточного соединения 80 (31%).

20 б. Получение промежуточного соединения 81



25 Реакцию проводили в атмосфере N₂. Раствор промежуточного
 соединения 80 (14,0 г; 0,05099 моль) в ТГФ (200 мл) перемешивали
 при -78°C в течение 15 минут. Добавляли к смеси n-BuLi, 2,5 М в
 30 ТГФ (20 мл; 0,05099 моль) в течение 15 минут. Через 30 минут к
 смеси добавляли по каплям раствор ДМФ (3,95 мл; 0,05099 моль) в
 35 ТГФ (20 мл). Температуре реакции давали возможность подняться до
 комнатной температуры медленно, и смесь перемешивали в течение
 40 ночи. Реакцию гасили путем добавления воды при 0°C. Смесь
 экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические слои
 объединяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили (MgSO₄),
 45 фильтровали и растворитель упаривали в вакууме. Выход: 10,4 г
 промежуточного соединения 81. Неочищенный продукт
 непосредственно использовали на следующей стадии без
 50 дополнительной очистки.

с. Получение промежуточного соединения 82

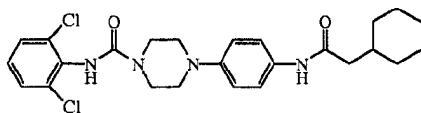


К раствору промежуточного соединения 81 (6 г; 0,0268 моль) в CH_2Cl_2 (50 мл) добавляли триметилсиланкарбонитрил (6 мл) и ZnBr_2 (0,3 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Затем смесь нагревали до 50°C и перемешивали в течение ночи. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли концентрированную HCl (сколько потребуется). Смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре, затем перемешивали и нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения реакционную смесь выливали в воду и экстрагировали этилацетатом. Растворитель упаривали, получая 3,0 г неочищенного продукта. 0,8 г Неочищенного продукта очищали посредством препаративной ВЭЖХ. (Умс: 250×20 мм, подвижная фаза: 0-25% CH_3CN в H_2O (0,1% трифторуксусной кислоты), скорость потока 15 мл/мин, время окончания: 17,2 мин). Фракции продукта собирали и растворитель упаривали. Выход: 0,1 г промежуточного соединения 82.

В. Получение конечных соединений

Пример В1

Получение соединения 1

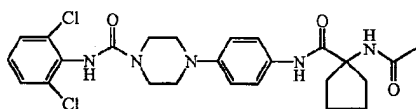


Циклопексануксусную кислоту (0,00012 моль) растворяли в ДМФ (1,2 мл). Добавляли PS- карбодимид, 2,1 ммоль/г) и НОВТ

(0,00015 моль). Реакционную смесь встряхивали в течение 30 минут. Добавляли раствор промежуточного соединения 5 (получено в соответствии с A2.b) (0,0001 моль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь встряхивали в течение ночи. Добавляли MP-карбонат, 6,2 ммоль/г (0,00045 моль) и связанный с полимерным носителем NCO, 1,8 ммоль/г (0,0001 моль). Смесь встряхивали в течение ночи при комнатной температуре. Смесь фильтровали. Добавляли CH₂Cl₂ (2 мл). Смесь встряхивали в течение одного часа, затем опять фильтровали. Растворитель из фильтрата упаривали (GeneVac). Остаток очищали посредством ВЭЖХ. Собирали и обрабатывали фракции продукта. Выход: 0,0128 г соединения 1.

Пример В2

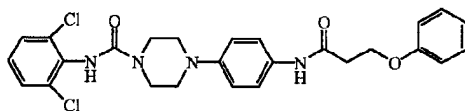
а. Получение соединения 2



EDC1 (0,000302 моль) добавляли к смеси промежуточного соединения 5 (получено в соответствии с A2.b) (0,000275 моль), 1-(ацетиламино)циклопентанкарбоновой кислоты (0,000275 моль), НОВТ (0,000028 моль) и N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,000329 моль) в ТГФ, высушенным над молекулярными ситами 3Å, (5 мл) и затем перемешивали в течение 64 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Остаток растворяли в CH₃OH (5 мл). Растворитель из раствора упаривали (под N₂). Высушенный остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. (Shandon Hyperprep[®] C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Применяли градиент

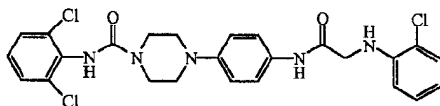
указанных подвижных фаз (фаза А: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3OH (необязательная); фаза С: CH_3CN). Фракции целевого продукта собирали и растворитель упаривали и затем совместно упаривали вместе с CH_3OH . Выход: 0,038 г соединения 2.

б. Получение соединения 3



EDCI (0,0015 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (получено в соответствии с А2.б) (0,0014 моль), 3-феноксипропановой кислоты (0,0014 моль), НОВТ (0,0001 моль) и ТГФ/ДМФ 1/1, безводные (10 мл), в N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамине (0,272 мл) и затем перемешивали в течение 116 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep ® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основной деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Использовали градиент указанных подвижных фаз (фаза А: (0,5% NH_4OAc в H_2O)/ CH_3CN 90/10); фаза В: CH_3OH (необязательная); фаза С: CH_3CN). Фракции продукта собирали и растворитель удаляли. Выход: 0,293 г соединения 3.

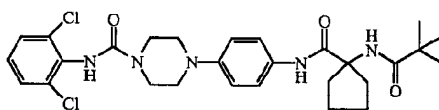
с. Получение соединения 4



Смесь N-(2-хлорфенил)глицина (0,377 ммоль), EDCI (0,377 ммоль) и Et_3N в CH_2Cl_2 (6 мл) перемешивали в течение 20 минут при комнатной температуре. Затем добавляли промежуточное соединение 5 (получено в соответствии с А2.б) (0,342 ммоль) и НОВТ (0,377

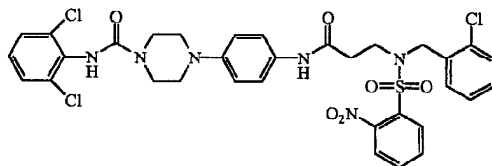
ммоль) и перемешивание продолжали в течение 24 часов при комнатной температуре (контроль с помощью ЖХ/МС). Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток обрабатывали водой; образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Целевой продукт очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ - 50/1) и затем с помощью ВЭЖХ ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ -9/1). Требуемые фракции собирали и обрабатывали. Выход: 0,021 г (11,5%) соединения 4 (бежевый кристаллический порошок).

d. Получение соединения 5



Смесь промежуточного соединения 5 (получено в соответствии с A2.b) (2,73 ммоль), 1-[[[(1,1-диметилэтокси)карбонил]амино]циклопентанкарбоновой кислоты (2,75 ммоль) и НОВТ (2,8 ммоль) в Et_3N (0,4 мл) и ДМФ, (чистый, безводный), высушенный над молекулярными ситами (50 мл), перемешивали при комнатной температуре. Добавляли EDCI (2,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере N_2 в течение 18 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Остаток перемешивали в воде (50 мл), отфильтровывали, промывали водой, затем сушили при 50°C (вакуум, ток воздуха). Продукт перемешивали в кипящем этаноле (60 мл), фильтровали горячим через дикалит и фильтрат оставляли на 3 дня. Продукт отфильтровывали, промывали этанолом (3x), и сушили при 50°C в вакууме. Выход: 0,44 г соединения 5 (28%).

e. Получение соединения 6



5

10

15

20

25

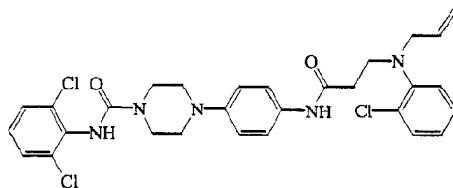
30

ДМФ (0,2 мл) добавляли к смеси промежуточного соединения 34 (получено в соответствии с A13.b) (1,50 ммоль) и этандиоилдихлорида (2,00 ммоль) в ДХМ (7 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении. Остаток суспендировали в CHCl_3 (10 мл), затем растворитель опять упаривали. Остаток, растворенный в ДХМ (2 мл), добавляли к смеси промежуточного соединения 5 (получено в соответствии с A2.b) и Et_3N (0,280 мл) в C_6H_6 (8 мл). Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником в течение 4 часов и выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Затем растворитель удаляли при пониженном давлении и остаток промывали водой. Осадок отфильтровывали, промывали водой и смесью простой эфир-этанол. Выход: 0,380 г соединения 6 (51%).

f. Получение соединения 7

35

40



45

50

Смесь промежуточного соединения 32 (получено в соответствии с A12.b) (1,200 ммоль), ТВТУ (1,400 ммоль) и Et_3N (0,031 мл) в CH_3CN (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем добавляли промежуточное соединение 5 (получено в соответствии с A2.b) и перемешивание продолжали при комнатной температуре в течение 18 часов. Образовавшийся осадок

отфильтровывали, промывали простым эфиром и сушили на воздухе.

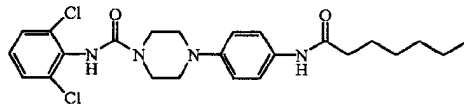
Выход: 0,479 г соединения 7 (82%).

5

Пример В3

Получение соединения 8

10



15

20

25

30

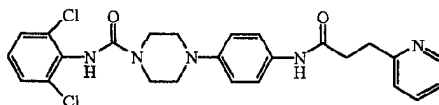
Гептаноилхлорид (0,0014 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 5 (получено в соответствии с А2.б) (0,0014 моль) и N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,210 мл) в CH_2Cl_2 (20 мл) и ДМФ, безводный (0,1 мл), и затем перемешивали при комнатной температуре в течение 17 часов. Растворитель упаривали. Остаток перемешивали в H_2O (10 мл) и CH_3OH (1 мл). Добавляли к смеси Na_2CO_3 (0,2 г) и перемешивали в течение 1 часа. Осадок отфильтровывали, промывали EtOAc и промывали Et_2O . Остаток и фильтрат опять объединяли. Органические растворители упаривали, получая водный концентрат. Данную смесь перемешивали и полученный осадок отфильтровывали и промывали Et_2O . Остаток сушили (вакуум). Выход: 0,395 г соединения 8.

35

Пример В4

а. Получение соединения 9

40



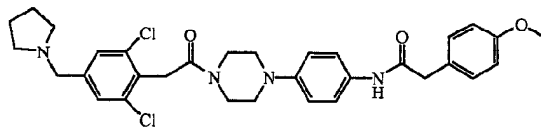
45

50

Промежуточное соединение 5 (получено в соответствии с А2.б) (0,410 ммоль), гидрохлорид 2-пиридинпропаноилхлорида (получен в соответствии с известными в данной области способами) (0,435 ммоль) и Et_3N (0,133 мл) растворяли в CH_3CN (5 мл) и перемешивали в течение 5 часов при 80°C . Затем, добавляли 5 мл воды и

реакционную смесь экстрагировали ДХМ. Экстракт сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле (элюент: ДХМ/метанол - 10/1). Выход: 0,014 г соединения 9 (7%).

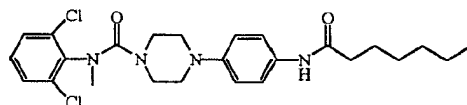
б. Получение соединения 351



4-Метоксибензолацетилхлорид (0,135 г; 0,730 ммоль) добавляли к раствору промежуточного соединения 63 (получено в соответствии с A21.g) (0,272 г; 0,608 ммоль) и TEA (0,130 мл; 0,912 ммоль), растворенным в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 0,5 часа при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали в вакууме. Остаток обрабатывали смесью *i*-PrOH/гексан (3/1). Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали, промывали небольшим количеством *i*-PrOH, гексаном и сушили на воздухе. Выход: 0,098 г соединения 351 (45%).

Пример B5

Получение соединения 10

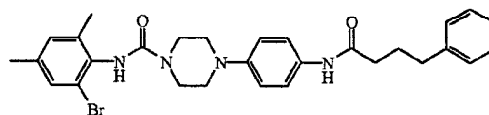


60%-ный NaN (0,000183 моль) добавляли к смеси промежуточного соединения 28 (получено в соответствии с A9.b) (0,000166 моль) в ДМФ (2 мл; высушенный над молекулярными ситами 3\AA) и перемешивали в течение 155 минут. Данную смесь добавляли к гептаноилхлориду (0,000332 моль) в ТГФ (1 мл; высушенный над

молекулярными ситами 3Å) и затем перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали. Остаток
 5 очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с
 обращенной фазой. (Shandon Hyperprep ® C18 BDS (Base Deactivated
 Silica (основной деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г,
 10 внутренний диаметр 5 см). Использовали градиент указанных
 подвижных фаз (фаза А: 0,25%-ный раствор NH₄HCO₃ в воде; фаза В:
 15 CH₃OH (необязательная); фаза С: CH₃CN). Собирали и обрабатывали
 фракции продукта. Выход: 0,043 г соединения 10 (слегка
 коричневатая маслянистая смола).

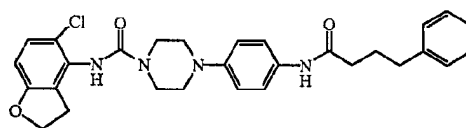
Пример В6

а. Получение соединения 11



Смесь промежуточного соединения 11 (получено в соответствии
 с А4.d) (0,0002 моль) и 1-бром-2-изоцианато-3,5-диметилбензола
 30 (0,0002 моль) в ДХМ (3 мл) перемешивали в течение 2 часов при
 комнатной температуре. Растворитель упаривали. Выход: 0,060 г
 35 соединения 11.

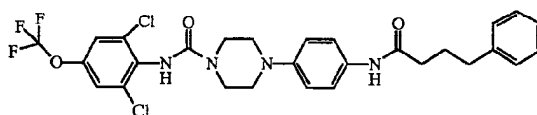
б. Получение соединения 12



Смесь промежуточного соединения 11 (получено в соответствии
 с А4.d) (0,0005 моль), промежуточного соединения 30 (получено в
 соответствии с А11) (0,0005 моль) и ДХМ (3 мл), перемешивали при
 45 комнатной температуре в течение 48 часов. Твердую часть
 50

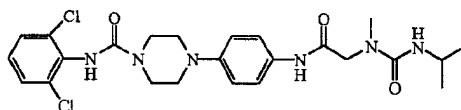
отфильтровывали, промывали 3× ДХМ, и сушили при 50°C (вакуум).
 Выход: 0,24 г. Данную фракцию перемешивали в 5 мл смеси ДХМ/MeOH
 90/10 в течение 5 часов, отфильтровывали и промывали 2× ДХМ/MeOH
 90/10. Фильтрат упаривали, перемешивали в 5 мл кипящего EtOH,
 отфильтровывали горячим, промывали 3× горячим EtOH и сушили при
 50°C (вакуум). Выход: 0,03 г соединения 12 (13%).

с. Получение соединения 13



Промежуточное соединение 11 (получено в соответствии с
 A4.d) (0,0005 моль) добавляли к перемешиваемому раствору 1,3-
 дихлор-2-изоцианато-5-(трифторметокси)бензола (0,00125 моль) и
 ДХМ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно при
 комнатной температуре в течение 18 часов. Дополнительно
 добавляли 1,3-дихлор-2-изоцианато-5-(трифторметокси)бензол
 (0,00125 моль), и реакционную смесь перемешивали дополнительно
 при комнатной температуре в течение 24 часов. Растворитель
 упаривали. Остаток фильтровали через силикагель с использованием
 смеси ДХМ/MeOH в соотношении 98/2 в качестве элюента. Целевые
 фракции объединяли и упаривали, и совместно упаривали с MeOH.
 Выход: 0,051 г соединения 13 (17%).

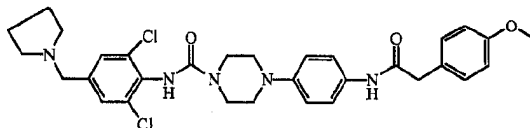
d. Получение соединения 14



1,3-Дихлор-2-изоцианатобензол (0,256 ммоль) добавляли к
 раствору промежуточного соединения 18 (получено в соответствии с

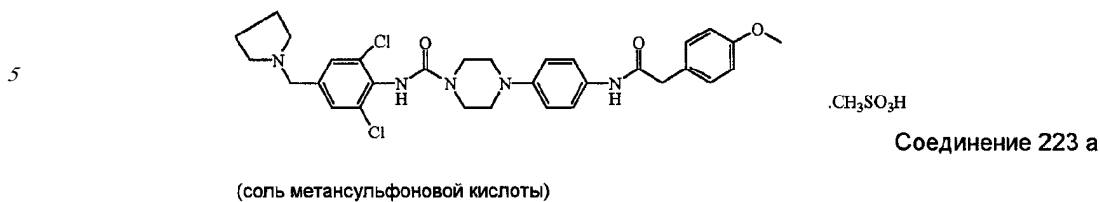
А6.d) (0,270 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ДХМ и сушили на воздухе. В соответствии с данными ЖХ/МС примерно 10% промежуточного соединения 18 оставалось в реакционной смеси. Соответственно, осадок разбавляли ДХМ (5 мл) и к данной суспензии добавляли 1,3-дихлор-2-изоцианатобензол (0,008 г). Смесь перемешивали в течение 24 часов при комнатной температуре. Образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали ДХМ и сушили на воздухе. Выход: 0,095 г соединения 14 (67%).

е. Получение соединения 223



Смесь промежуточного соединения 38 (получено в соответствии с А4.d-1) (0,97 г; 0,0023 моль), Et₃N (2,8 мл; 0,0200 моль), CH₃CN, высушенного над молекулярными ситами (20 мл), и ДМФ, высушенный над молекулярными ситами (5 мл), добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения 41 (получено в соответствии с А15.с) (неочищенный; 0,0023 моль) и CH₃CN, высушенного над молекулярными ситами (20 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 2 часов. Реакционную смесь выливали в 200 мл H₂O, и продукт экстрагировали 150 мл CH₂Cl₂. Отделенный органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, сушили с использованием MgSO₄, отфильтровывали, и упаривали. Остаток перемешивали в CH₃CN, отфильтровывали, промывали 3x CH₃CN, и

сушили при 50°C (вакуум). Выход: 0,75 г соединения 223 (54,7%).



10 Соединение 223 преобразовывали в соль метансульфонової
кислоты (мезилатная соль) путем добавления метанола (70 мл; 1,73
15 моль) к соединению 223 (4г; 6,71 ммоль) и затем добавления
метансульфонової кислоты (1 эквив.; 6,71 ммоль). После
перемешивания в течение 30 минут при комнатной температуре,
20 раствор упаривали досуха. Вещество, превратившееся в твердый
продукт, затем растирали с ацетоном (60 мл), отфильтровывали,
промывали ацетоном и DIPE, сушили в вакуумной печи при 45°C в
25 течение 3 часов, получая 0,87 г соединения 223а (соль
метансульфонової кислоты).

30 3,3 г полученного таким образом соединения 223а
(объединение различных порций) дополнительно суспендировали в
PGMEE (полиэтиленгликоль монометилвый эфир или 1-метокси-2-
35 пропанол) при 90°C. После охлаждения до комнатной температуры,
продукт кристаллизовался после перемешивания в течение 2 дней.
Закристаллизовавшееся вещество отфильтровывали, промывали PGMEE
40 (5 мл) и сушили в вакуумной печи при 45°C, получая 0,87 г
соединения 223а.

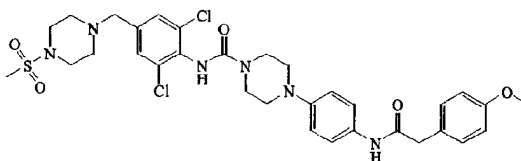
45 f. Получение соединения 227

50

отделяли, органический слой сушили с использованием $MgSO_4$,
отфильтровывали, упаривали и совместно упаривали вместе с
5 толуолом, получая 1,33 г.

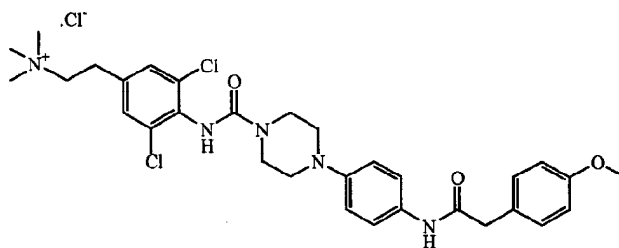
Продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной
хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep ® C18 BDS
10 (Base Deactivated Silica (основный деактивированный силикагель)
8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Использовали градиент 3
подвижных фаз. Фаза А: 0,25%-ный раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В:
15 CH_3OH ; фаза С: CH_3CN). Требуемые фракции собирали и упаривали
досуха, совместно упаривали вместе с $MeOH$ и после этого с
20 толуолом. Остаток перемешивали в Et_2O , отфильтровывали, сушили в
вакууме в течение 18 часов при $50^\circ C$. Выход: 0,330 г соединения
228 (33%).

h. Получение соединения 268



Промежуточное соединение 65 (получено в соответствии с
35 A22.b) (0,365 г; 0,001 моль) добавляли к перемешиваемому
раствору промежуточного соединения 38 (получено в соответствии с
A4.d-1) (0,326 г; 0,001 моль) в триэтилаmine (0,704 мл; 0,00501
40 моль) и CH_2Cl_2 (10 мл). После непрерывного перемешивания в
течение 3 часов наблюдали образование осадка. Скорость
перемешивания замедляли. После медленного перемешивания в
45 течение 36 часов реакционную смесь фильтровали, промывали 3x
 CH_2Cl_2 и сушили в вакууме при $50^\circ C$ в течение 20 часов. Выход:
50 0,335 г соединения 268 (48%).

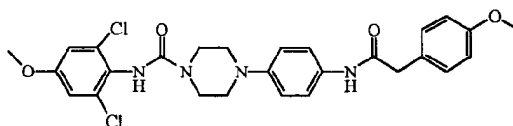
i. Получение соединения 317



Промежуточное соединение 38 (получено в соответствии с А4.d-1) (1,183 г; 0,00281 моль) растворяли в ДМФ (5 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 /насыщенный раствор NaHCO_3 . Слои разделяли и CH_2Cl_2 -слой сушили с использованием MgSO_4 и отфильтровывали. Промежуточное соединение 70 (получено в соответствии с А25.с) (неочищенная реакционная смесь в CH_3CN) добавляли к фильтрату в CH_2Cl_2 (25 мл) вместе с DIPEA (0,557 мл; 0,00337 моль). Через 18 часов образовывался осадок, его отфильтровывали, промывали 1х смесью CH_2Cl_2 /ДМФ и 2х с использованием CH_2Cl_2 и сушили в вакууме в течение 20 часов при 50°C . Выход=0,573 г соединения 317 (80%).

Пример В7

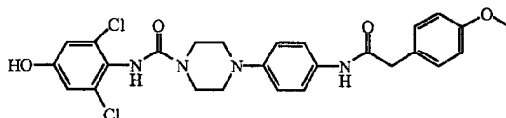
а) Получение соединения 15



Трихлорметилловый эфир хлоругольной кислоты (0,0065 моль) добавляли к раствору 2,6-дихлор-4-метоксибензоламина (0,001 моль) и Et_3N (0,4 мл) в безводном толуоле (16 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 60°C до тех пор, пока исходный анилин полностью не прореагировал (контроль по ТСХ). Затем к реакционной смеси добавляли раствор промежуточное соединение 24 (получено в соответствии с А8.с) в ДХМ (4 мл) при

60°C при перемешивании. Наблюдали образование осадка. Перемешивание продолжали при 60-70°C в течение 1 часа. Затем
 5 реакционную смесь концентрировали в вакууме. Образовавшийся осадок обрабатывали водой и отфильтровывали. Затем его промывали водой, этилацетатом, простым эфиром и сушили на воздухе. Выход:
 10 0,360 г соединения 15 (66%).

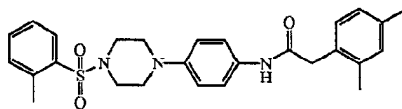
b. Получение соединения 16



Трихлорметиловый эфир хлоругольной кислоты (0,001 моль)
 20 добавляли к раствору 4-амино-3,5-дихлорфенола (0,002 моль) в безводном этилацетате (30 мл) при охлаждении, и затем реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником
 25 в течение 2 часов с последующим добавлением промежуточного соединения 24 (получено в соответствии с А8.с) (0,00154 моль) в хлороформе. Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным
 30 холодильником в течение 19 часов. Образовавшееся твердое вещество отфильтровывали и сушили на воздухе. Продукт очищали путем промывания осадка горячим метанолом. Образовавшийся осадок
 35 нагревали при кипении с обратным холодильником с метанолом (10 мл) и затем отфильтровывали. Выход: 0,260 г соединения 16 (32%, белое твердое соединение).

Пример В8

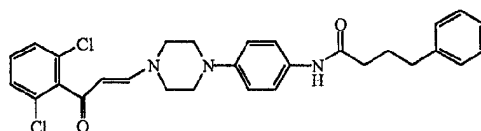
Получение соединения 17



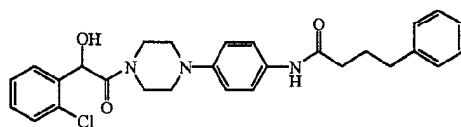
Смесь промежуточного соединения 36 (получено в соответствии с A14.b) (0,2 ммоль) и N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (сколько потребуется) в ДХМ (2 мл) перемешивали при 10 °С. Добавляли по каплям смесь 2-метилбензолсульфонилхлорида (0,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (1 мл) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель упаривали. Остаток очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой. Собирали и обрабатывали фракции продукта. Остаток растворяли в ДХМ и сушили над фильтром Isolute. Фильтрат упаривали. Выход: 0,057 г соединения 17.

Пример В9

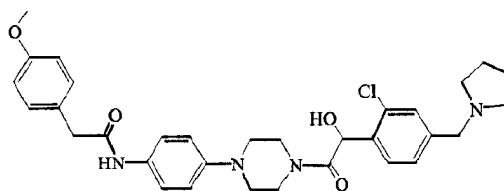
Получение соединения 18



Смесь промежуточного соединения 11 (получено в соответствии с A4.d) (0,433 ммоль) и 1-(2,6-дихлорфенил)-3-(диметиламино)-2-пропен-1-она (0,476 ммоль) в EtOH, (чистый, безводный) (4 мл) перемешивали в запаянной ампуле при 110°C в течение 85 часов. Реакционную смесь оставляли до достижения комнатной температуры и растворитель упаривали. Остаток фильтровали, очищая, через силикагель с использованием смеси ДХМ/MeOH (98:2) в качестве элюента. Требуемые фракции собирали и растворитель упаривали и совместно упаривали вместе с EtOH. Остаток превращался в твердое вещество при стоянии. Продукт перемешивали в EtOH (2,5 мл), отфильтровывали, промывали EtOH, опять отфильтровывали и сушили при 50°C (вакуум). Выход: 0,127 г соединения 18 (56%).

Пример В10а) Получение соединения 19

EDCI (0,0012 моль) добавляли к смеси 2-хлор- α -
 гидроксibenзолуксусной кислоты (0,0011 моль), промежуточного
 соединения 11 (получено в соответствии с А4.d) (0,0011 моль),
 НОВТ (0,0001 моль) и N-этил-N-(1-метилэтил)-2-пропанамина (0,213
 мл) в смеси ДМФ/ТГФ (1/1, высушенные над молекулярными ситами)
 (10 мл) при комнатной температуре. Готовили вторую реакциюнную
 смесь с использованием 0,050 г 2-хлор- α -гидроксibenзолуксусной
 кислоты (те же условия) и обе смеси объединяли и упаривали
 досуха. Остаток очищали посредством ВЭЖХ, метод А. Выделенную
 фракцию частично упаривали при 22°C для удаления летучих
 компонентов с последующей экстракцией с использованием CH_2Cl_2 .
 После высушивания (MgSO_4), фильтрования и упаривания получали 380
 мг желтого маслянистого остатка. Его суспендировали в кипящем
 DIPE с несколькими каплями MeOH и перемешивали в течение ночи
 при комнатной температуре. После фильтрования и высушивания в
 вакууме при 50°C рекуперировали белое порошкообразное вещество.
 Выход: 328 мг соединения 19 (RS).

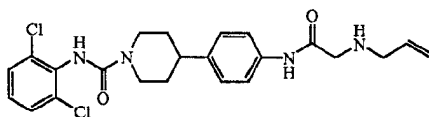
б) Получение промежуточного соединения 352

Промежуточное соединение 29 (получено в соответствии с

A29.c) (0,2 г; 0,00074 моль) в CH_2Cl_2 (10 мл) перемешивали при
 комнатной температуре. Добавляли Et_3N (0,3 мл; 0,00222 моль),
 5 затем EDCI (0,14 г; 0,00074 моль) и НОВТ (0,1 г; 0,00074 моль).
 Промежуточное соединение 84 (получено в соответствии с A24.b)
 (0,2 г; 0,00074 моль) добавляли к смеси. Полученную реакционную
 10 смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре.
 Добавляли воду, и смесь экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл).
 15 Органические слои объединяли, сушили (MgSO_4), фильтровали и
 растворитель упаривали в вакууме. Остаток очищали посредством
 высокоэффективной жидкостной хроматографии (колонка: Venusil
 20 250×21,5 мм, подвижная фаза: 21-51% CH_3CN % (0,1% ТФУК), скорость
 потока: 15 мл/мин, время окончания: 20 мин). Целевые фракции
 25 собирали и упаривали для удаления CH_3CN в вакууме. Остаток
 нейтрализовали до pH=8 с помощью насыщенного раствора NaHCO_3 ,
 затем экстрагировали CH_2Cl_2 (3×10 мл). Органические слои
 30 объединяли, промывали насыщенным раствором соли, сушили над
 MgSO_4 , фильтровали и растворитель из фильтрата упаривали в
 вакууме. Выход: 0,050 г соединения 352 (12%).

Пример В11

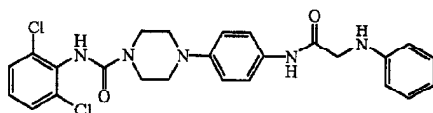
а. Получение соединения 20



Смесь промежуточного соединения 25 (получено в соответствии
 45 с A1.d) (0,0001 моль), 2-пропен-1-амин (0,0001 моль) и Na_2CO_3
 (0,0001 моль) в ДМФ (3 мл) перемешивали в течение 18 часов при
 50 комнатной температуре. Растворитель упаривали в токе N_2 при 50°C.

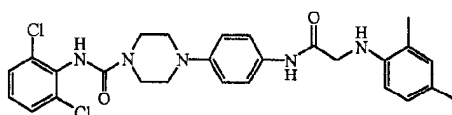
Остаток перемешивали в воде (2 мл). Данную смесь экстрагировали ДХМ (10 мл). Отделенный органический слой фильтровали через
 5 фильтр Isolute (для сушки). Растворитель из фильтрата упаривали в токе N₂ при 50°C. Выход: 0,015 г соединения 20.

b. Получение соединения 21



15 Смесь промежуточного соединения 26 (получено в соответствии с А2.с) (0,000247 ммоль), бензоламина (0,000247 моль) и K₂CO₃ (0,000371 моль) перемешивали в ДМФ (2 мл) при комнатной
 20 температуре в течение 24 часов. Затем реакционную смесь нагревали до 50°C и перемешивание продолжали в течение 8 часов при 50°C (контроль по ЖХ/МС). После этого к реакционной смеси добавляли воду (10 мл), образовавшийся осадок отфильтровывали и промывали водой. Остаток очищали путем колоночной хроматографии
 25 (элюент: этилацетат /ацетон-1/1). Выход: 0,050 г соединения 21 (41%) (белые кристаллы).

c. Получение соединения 22



40 Смесь промежуточного соединения 26 (получено в соответствии с А2.с) (0,000411 моль), 2,4-диметилбензоламина (0,000432 моль) и Et₃N (0,070 мл) перемешивали в ДМФ (10 мл) при комнатной
 45 температуре в течение 20 часов (контроль по ЖХ/МС). Когда реакция завершалась растворитель упаривали при пониженном давлении. Остаток разделяли методом колоночной хроматографии
 50

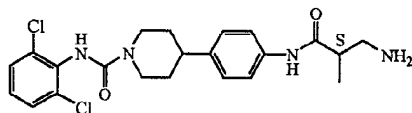
(элэент: ДХМ/МеОН-20/1). Выход: 0,042 г соединения 22 (21%)
(белые кристаллы).

5

Пример В12

Получение соединения 23

10



Трифторацетат

15

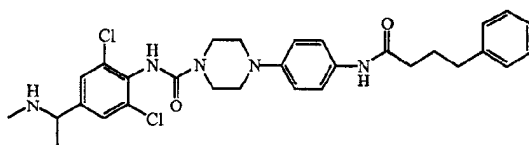
Смесь промежуточного соединения 3 (получено в соответствии
с А1.с) (макс. 0,0002 моль) и трифторуксусной кислоты (0,2 мл) в
CH₂Cl₂ (2 мл) встряхивали в течение 4 часов при комнатной
температуре. Растворитель упаривали. Добавляли толуол и
проводили азеотропную отгонку на роторном испарителе. Выход:
0,068 г соединения 23 (S-энантиомер).

25

Пример В13

Получение соединения 24

30



35

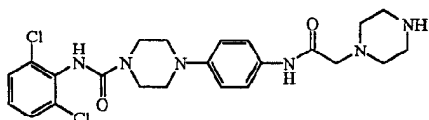
CH₃NH₂, 40% в H₂O (1 мл) добавляли к перемешиваемой смеси
промежуточного соединения 29 (получено в соответствии с А10)
(0,0003 моль) и CH₃CN (2,5 мл) на ледяной бане. Полученный
раствор перемешивали дополнительно при 0°C в течение 5 минут, и
при комнатной температуре в течение 18 часов. Растворители
упаривали. Остаток очищали посредством высокоэффективной
жидкостной хроматографии с обращенной фазой. (Shandon
Hyperprep(R) C18 BDS (Base Deactivated Silica (основный
деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5

50

см). Применяли градиент отмеченных подвижных фаз (фаза А: 0,25%-
 ный раствор в воде NH_4HCO_3 ; фаза В: CH_3OH (необязательная); фаза
 5 С: CH_3CN). Целевые фракции объединяли и летучие органические
 компоненты упаривали. Продукт отфильтровывали, промывали $3 \times \text{H}_2\text{O}$,
 и сушили при 50°C (вакуум). Выход: 0,05 г соединения 24 (33%).

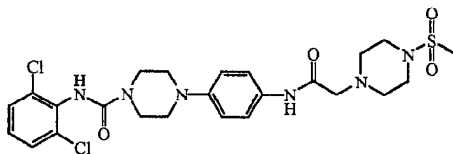
10 Пример В 14

а. Получение соединения 25



20 Соединение 222 (получено в соответствии с В 11.с) (0,000161
 моль) растворяли в HCl (5 мл 15%-ного водного раствора) и
 перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре.
 25 Реакционную смесь выдерживали в течение ночи. Нерастворимый
 осадок отфильтровывали через складчатый фильтр. Добавляли к
 фильтрату насыщенный раствор Na_2CO_3 до $\text{pH}=10$. Образовавшийся
 30 осадок отфильтровывали, промывали водой и 3%-ным водным
 раствором Na_2CO_3 . Затем его очищали путем колоночной
 хроматографии (элluent: этилацетат/ацетон-1/1). Выход: 0,024 г
 35 соединения 25 (30%) (белый кристаллический порошок).

б. Получение соединения 26

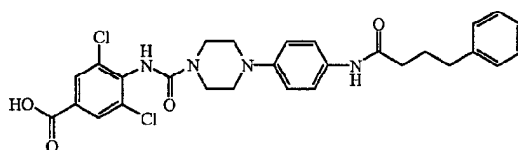


45 Et_3N (0,093 мл) добавляли к суспензии соединения 25
 (получено в соответствии с В14.а) в CH_3CN (7 мл) и данную смесь
 перемешивали в течение 10 минут при 40°C . Затем добавляли по
 50

каплям при перемешивании метансульфонилхлорид (0,023 мл).
 Реакционную смесь нагревали при кипении с обратным холодильником
 5 в течение 2 часов при перемешивании (контроль по ЖХ/МС).
 Растворитель удаляли при пониженном давлении. Целевой продукт
 очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}-10/1$).
 10 Выход: 0,055 г соединения 26 (36%) (белый кристаллический
 порошок).

15 Пример В15

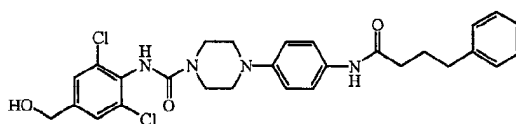
Получение соединения 27



25 1н водный раствор NaOH (0,4 мл) добавляли к перемешиваемой
 смеси соединения 47 (получено в соответствии с В6.а) (0,0001
 моль) и 1,4-диоксана (2 мл). Полученный раствор перемешивали
 дополнительно при комнатной температуре в течение 2 часов.
 30 Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, и добавляли 0,4 мл
 1н HCl. Содержимое концентрировали до объема примерно 0,5 мл и
 добавляли 4 мл H_2O . Смесь перемешивали в течение 1 часа,
 35 отфильтровывали, промывали 3x H_2O и сушили при 50°C (вакуум).
 Выход: 0,067 г соединения 27 (91%).

40 Пример В16

Получение соединения 28

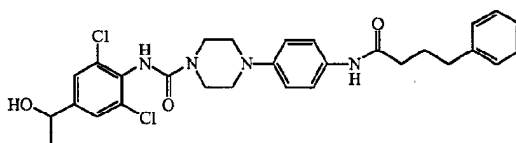


50 2М LiBH_4 в ТГФ (2 мл) добавляли к перемешиваемой смеси
 соединения 47 (получено в соответствии с В6.а) (0,0005 моль) и

ТГФ (чистый, безводный) (6 мл) (высушенный над молекулярными ситами). Полученный раствор перемешивали дополнительно при 5 комнатной температуре в течение 18 часов. Дополнительно добавляли 2М LiBH₄ в ТГФ (0,8 мл), и реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 10 24 часов. Добавляли еще 2М LiBH₄ в ТГФ (0,4 мл), и реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 15 65 часов. К реакционной смеси медленно добавляли 20 мл H₂O, затем 20 мл ДХМ. Перемешивание продолжали в течение 5 часов. Твердую часть отфильтровывали, промывали 2× H₂O и 2× ДХМ, и 20 сушили при 50°C (вакуум). Выход: 0,12 г соединения 28 (42%).

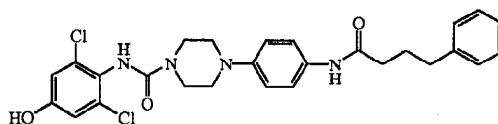
Пример В17

Получение соединения 29



30 NaBH₄ (0,0072 моль) добавляли порциями к перемешиваемой смеси соединения 53 (получено в соответствии с В6.а) (0,0060 35 моль) и CH₃OH (100 мл). Реакционную смесь перемешивали дополнительно при комнатной температуре в течение 18 часов. Реакционную смесь охлаждали на бане с холодной водой, и 40 добавляли по каплям 40 мл H₂O. После добавления, перемешивание продолжали в течение 1 часа, затем смесь оставляли стоять в течение 2 часов. Твердую часть отфильтровывали, промывали 3×15 мл 45 MeOH/H₂O 1/2, и сушили при 50° (вакуум, ток воздуха). Выход: 2,85 г соединения 29 (86%).

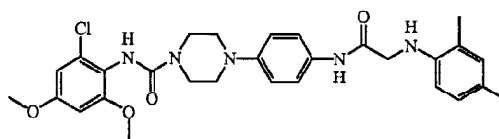
Пример В18

Получение соединения 30

10 Смесь соединения 190 (получено в соответствии с В7.а) (0,00117 моль) и VBr_3 (0,0047 моль) в безводном дихлорэтане (15 мл) перемешивали в течение 10 часов при 20°C и выдерживали в течение ночи при комнатной температуре. Затем, реакционную смесь

15 выливали в охлажденный водный раствор аммиака (50 мл 7%-ного раствора, 5°C) при перемешивании. Смесь фильтровали и осадок промывали водой, смесью простой эфир/этанол (4/1); простым

20 эфиром и сушили на воздухе. Выход: 0,480 г соединения 30 (78%).

Пример В19Получение соединения 31

35 Смесь соединения 221 (получено в соответствии с В2.f) (0,00216 моль), 1,3-диметил-2,4,6(1Н,3Н,5Н)-пиримидинтриона (0,011 моль) и $Pd(PPh_3)_4$ (0,00026 моль) в безводном дихлорэтане (40 мл) перемешивали при 50°C в течение 6 часов в атмосфере

40 аргона. Растворитель удаляли в вакууме. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 (50 мл). Полученный раствор фильтровали для удаления нерастворимых компонентов и промывали водным K_2CO_3 (40 мл 10%-

45 ного раствора). Органический слой отделяли, промывали водой, сушили над $MgSO_4$ и концентрировали в вакууме. Темно-красный остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле

50 (элжент: $CHCl_3/Me_2CO$ -7/1). Фракции, содержащие целевой продукт,

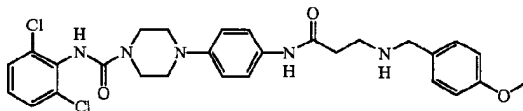
концентрировали. Выход: 0,78 г соединения 31 (бело-розовый порошок).

5

Пример В20

Получение соединения 32

10



15

20

25

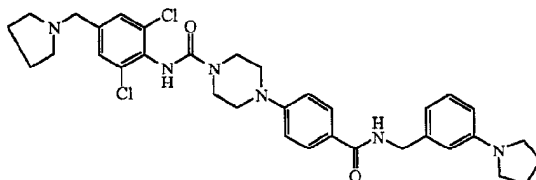
Смесь соединения 173 (получено в соответствии с В2.с) (0,000458 моль), 2-меркаптоуксусной кислоты (0,064 мл) и LiOH·H₂O (0,000456 моль) в ДМФ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Реакционную смесь разбавляли водой и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали водой и сушили на воздухе. Остаток очищали с помощью флэш-хроматографии (элюент: ДХМ/MeOH 20/1). Выход: 0,040 г соединения 32 (16%) (кристаллический порошок).

Пример В21

30

а) Получение соединения 224

35



40

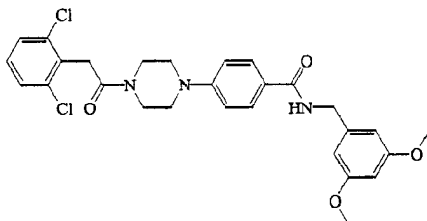
45

50

DESP (0,412 мл; 0,00276 моль) добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения 44 (получено в соответствии с A15.f) (0,94 г; 0,00197 моль), 3-(1-пирролидинил)бензолметанамина (0,482 г; 0,00246 моль), CH₂Cl₂ (чистый, безводный) (20 мл) и TEA (0,553 мл, 0,00394 моль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 24 часов. Твердую часть отфильтровывали, промывали CH₂Cl₂

(3x) и сушили при 50°C в вакууме. Выход: 0,94 г соединения 224 (75%; т.п. 224-230°C)

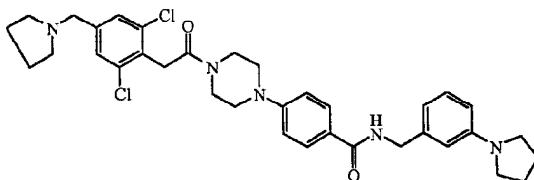
5 b) Получение соединения 225



15 DECP (0,108 г; 0,00066 моль) добавляли к раствору промежуточного соединения 47 (получено в соответствии с A16.b) (0,2 г; 0,000509 моль), 3,5-диметоксибензолметанамина (0,102 г; 20 0,00061 моль) и DIPEA (0,1 мл) в CH₃CN (5 мл) при комнатной температуре. Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа. Затем реакционную смесь 25 концентрировали досуха, остатки промывали EtOAc. Выход: 159 мг соединения 225 (58%).

30 Пример В22

Получение соединения 267

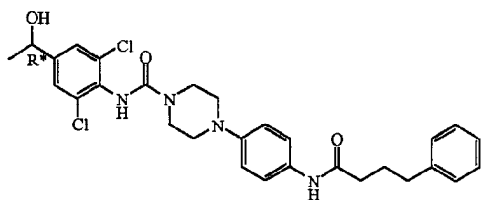


40 TEA (0,84 мл; 6,04 ммоль) добавляли к суспензии промежуточного соединения 61 (получено в соответствии с A21.e) в CH₂Cl₂ (15 мл). К реакционной смеси добавляли DECP (0,275 мл; 45 1,811 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 минут при комнатной температуре. Промежуточное соединение 52 (получено в соответствии с A18.b) (0,660 г; 1,811 ммоль) добавляли к 50 реакционной смеси. Смесь перемешивали в течение 3 часов при

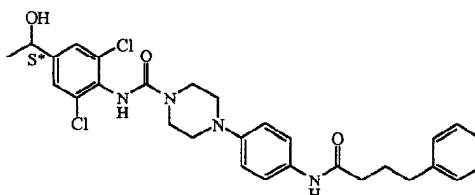
комнатной температуре. Кристаллический продукт отфильтровывали, промывали CH_2Cl_2 и сушили на воздухе. Выход: 0,313 г соединения 267 (27%).

Пример В23

Получение соединений 270 и 271



Соединение 270



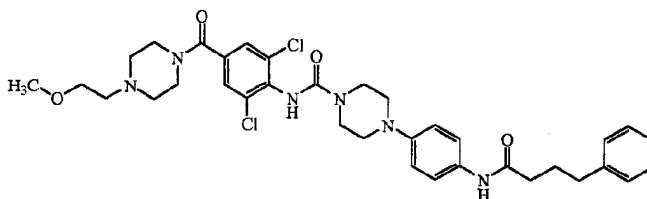
Соединение 271

Соединение 29 (получено в соответствии с В17) (0,08 г, 0,0001 моль) разделяли на энантимеры с помощью сверхкритической жидкостной хроматографии на колонке AS-H (диаметр: 20 мм x длина: 250 мм); способ: градиентное элюирование с использованием (20-60% 2-пропанола с 0,2% 2-пропиламина)/ CO_2 (при 1,6 скорости и выдерживании в течение 0,1 минуты); поток: 40 мл/мин; нагреватель колонки: 40°C; и давление в насадке: 100 бар; впрыскивание: 4 мг/мл; способ отбора: фиксированное время).

Собирали две группы фракций продукта.

Растворитель в первой группе элюированных фракций (группа (А), стереоцентр помечен как *R; относительная стереохимия) упаривали, затем совместно упаривали вместе с MeOH . Выход: 0,019 г соединения 270.

Растворитель во второй группе элюированных фракций (группа (В), стереоцентр помечен как *S; относительная стереохимия) упаривали, затем совместно упаривали вместе с CH_3OH . Выход: 0,017 г соединения 271.

Пример В24Получение соединения 275

Соединение 27 (получено в соответствии с В15) (0,133 г; 0,0002 моль) растворяли в ДМФ (2 мл). Добавляли PS-CDI, 1,9 ммоль/г (0,320 г; 0,0006 моль) и добавляли НОВТ (0,041 г; 0,003 моль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь встряхивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Добавляли 1-(2-метоксиэтил)пиперазин (0,0002 моль) в ДМФ (2 мл). Реакционную смесь встряхивали в течение ночи. Добавляли МР-карбонат, 1 ммоль/г (0,5 г) и связанный с полимером изоцианат (0,111 г; 0,0002 моль). Реакционную смесь встряхивали в течение ночи. Реакционную смесь фильтровали, добавляли CH_2Cl_2 (3 мл), и смесь встряхивали в течение 2 часов и опять фильтровали. Фильтрат упаривали с использованием ротора Genevac. Продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep®) C18 BDS (Base Deactivated Silica (основной деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Использовали градиент 3 подвижных фаз. Фаза А: 0,25%-ный раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3OH ; фаза С: CH_3CN). Требуемые фракции собирали и растворитель упаривали.

45 Выход: 22 мг соединения 275.

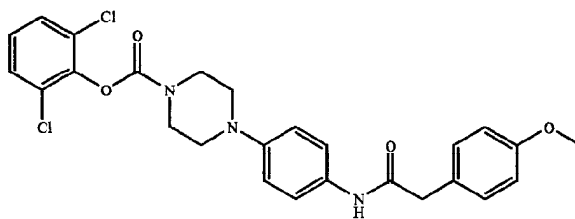
Пример В25Получение соединений 299 и 300



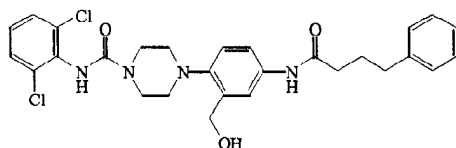
3-Хлор-бензолкарбопероксиокислоту (3333,18 мг; 1,931 ммоль)
 добавляли к раствору соединения 223 (получено в соответствии с
 В6.е) (886 мг; 1,485 ммоль) в ДХМ (20 мл) и CH₃OH (20 мл) и
 перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь
 упаривали досуха при 30°C. Продукт очищали посредством
 высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой
 (Shandon Hyperprep®) C₁₈ BDS (Base Deactivated Silica (основный
 деактивированный силикагель) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5
 см). Использовали градиент 3 подвижных фаз. Фаза А: 0,25%-ный
 раствор NH₄HCO₃ в воде; фаза В: CH₃OH; фаза С: CH₃CN). Собирали и
 обрабатывали две желаемые фракции.

После частичного упаривания при 35°C две фракции
 первоначально экстрагировали EtOAc, затем ДХМ, сушили (MgSO₄) и
 обрабатывали, получая для фракции А 9 мг из экстракции с
 использованием EtOAc и 7 мг остатка при экстракции с
 использованием ДХМ. EtOAc-экстракт для фракции В давал 15 мг
 остатка и остатка не было в экстракте с использованием ДХМ. Два
 оставшихся водных слоя упаривали досуха и совместно упаривали
 вместе со смесью MeOH/CH₃CN при 30°C, получая 106 мг из фракции
 А, 200 мг из фракции В. Фракцию А и фракцию В совместно
 упаривали вместе со смесью MeOH/CH₃CN при 50°C. Выход: 195 мг
 соединения 299 и 100 мг соединения 300.

Пример В26

Получение соединения 308

5
 10 4-Метоксibenзолацетилхлорид (0,162 мл; 0,00106 моль)
 добавляли к перемешиваемой смеси промежуточного соединения 67
 (получено в соответствии с A23.b) (0,37 г; 0,00101 моль), NaHCO_3
 15 (0,0934 г; 0,00111 моль) и CH_3CN . Реакционную смесь перемешивали
 дополнительно в атмосфере N_2 в течение 18 часов. Добавляли H_2O
 20 (35 мл), и перемешивание продолжали в течение 10 минут. Продукт
 отфильтровывали, промывали 3x H_2O , и сушили при 50°C в вакууме.
 Выход: 0,46 г соединения 308 (89%).

Пример В27Получение промежуточного соединения 326

35 Смесь промежуточного соединения 76 (получено в соответствии
 с A26.f) (0,0016 моль) в HCl в 2-пропаноле (2 мл) и 2-пропанола
 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов.
 40 Растворитель упаривали. Остаток перемешивали в H_2O и NH_4OH
 (сколько потребуется). Данную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 .
 Отделенный органический слой сушили (MgSO_4), фильтровали и
 45 растворитель упаривали. Остаток очищали посредством
 высокоэффективной жидкостной хроматографии (стандартное
 50 градиентное элюирование с использованием NH_4HCO_3 буфера).

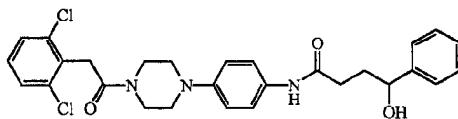
Собирали фракции продукта и растворитель упаривали. Выход: 0,160 г соединения 326.

5

Пример В28

Получение промежуточного соединения 333

10



15

20

25

30

35

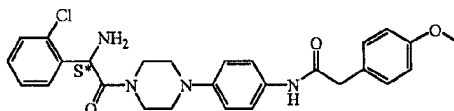
НВТУ (722,654 мг; 1,906 ммоль) добавляли к раствору 2,6-дихлорфенилуксусной кислоты (325,587 мг; 1,588 ммоль), промежуточного соединения 78 (получено в соответствии с А27.б) (539 мг; 1,588 ммоль), DIPEA (789,353 мг; 4,764 ммоль) в ДМФ, высушенном над молекулярными ситами (20 мл), и перемешивали при комнатной температуре. Реакционную смесь упаривали, получая 2204 мг. Продукт очищали посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с обращенной фазой (Shandon Hyperprep® C18 BDS (Base Deactivated Silica (основной деактивированный силикагель)) 8 мкм, 250 г, внутренний диаметр 5 см). Применяли градиент с использованием 3 подвижных фаз. Фаза А: 0,25% раствор NH_4HCO_3 в воде; фаза В: CH_3OH ; фаза С: CH_3CN). Требуемые фракции собирали и частично упаривали при 30°C , экстрагировали CH_2Cl_2 , сушили (MgSO_4) и обрабатывали. Выход: 434 мг соединения 333 (52%).

40

Пример В29

Получение промежуточного соединения 337

45



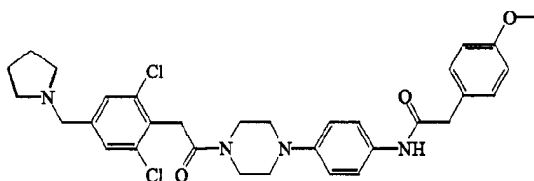
50

Промежуточное соединение 79 (получено в соответствии с А28) (1203 мг; 2,028 ммоль) обрабатывали смесью ТФУК (2,5 мл; 33,655

ммоль) и CH_2Cl_2 (22,5 мл) и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель упаривали, получая 2,656 г. Остаток экстрагировали 1M NaOH/ CH_2Cl_2 . После высушивания (MgSO_4) и обработки полученный продукт растирали в течение ночи путем перемешивания в диэтиловом эфире. Выход: 944 мг соединения 337.

Пример В30

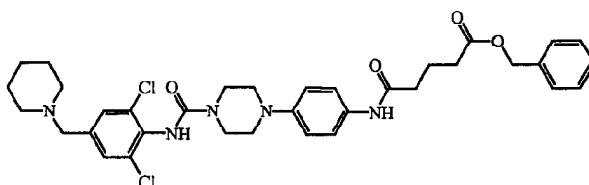
Получение промежуточного соединения 351



4-Метоксибензолацетилхлорид (0,135 г; 0,730 ммоль) добавляли к смеси промежуточного соединения 63 (получено в соответствии с A21.g) (0,272 г; 0,608 ммоль) и ТЕА (0,130 мл; 0,912 ммоль), растворенных в CH_3CN (5 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Образовавшийся кристаллический продукт отфильтровывали, промывали водой, *i*-PrOH и гексаном и сушили на воздухе. Выход: 0,242 г соединения 351 (67%).

Пример В31

Получение промежуточного соединения 292



Смесь соединений - моно(фенилметилового) эфира пентандионовой кислоты (1,478 г; 6,75 ммоль), ТВТУ (2,56 г; 7,84 ммоль) и Et_3N (1,71 мл; 12,2 ммоль) в ацетонитриле (50 мл),

перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Затем добавляли промежуточное соединение 85 (получено в соответствии с A21.g), и
5 полученную смесь перемешивали дополнительно в течение 24 часов при 20°C. Раствор упаривали, остаток обрабатывали 10%-ным водным раствором K_2CO_3 (20 мл) и CH_2Cl_2 (30 мл). Органический слой
10 отделяли и сушили над $MgSO_4$, Растворитель удаляли в вакууме. Полученный неочищенный продукт (2,843 г) очищали путем
15 колоночной хроматографии (элюент: EtOAc/ Et_3N -1300:1). Выход: 1,262 г соединения 292 (34%).

В таблице 1 перечислены соединения, которые были получены
20 по аналогии с одним из вышеприведенных примеров.

25

30

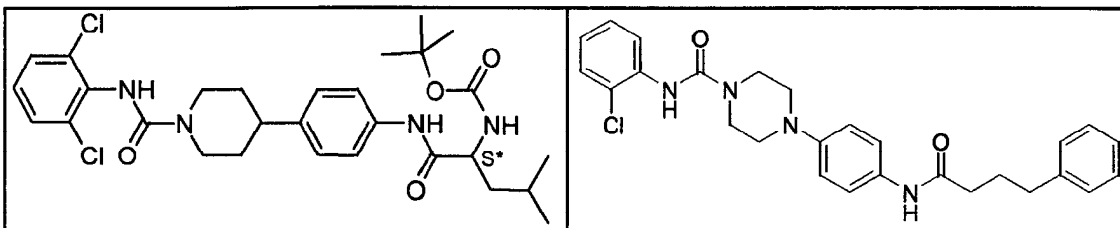
35

40

45

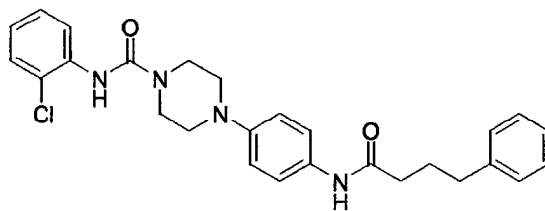
50

5



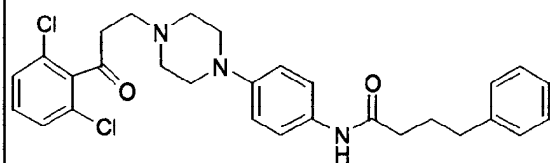
Соед. № 33; Пр. [B1]

10



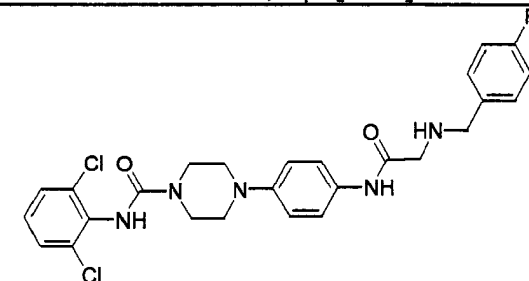
Соед. № No.34; Пр. [B6.a]

15



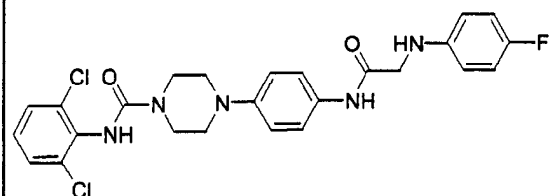
Соед. № 18; Пр. [B9]

20



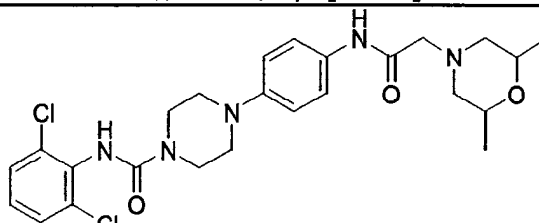
Соед. № .35; Пр. [B11.a]

25



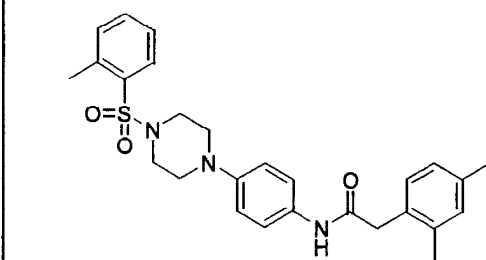
Соед. № 36; Пр. [B11.a]

30



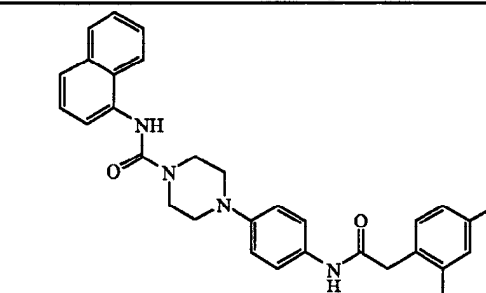
Соед. № 37; Пр. [B11.a]

35



Соед. № .17; Пр. [B8]

40

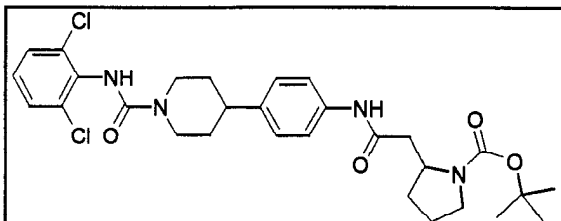


Соед. № No.38; Пр. [B6.a]

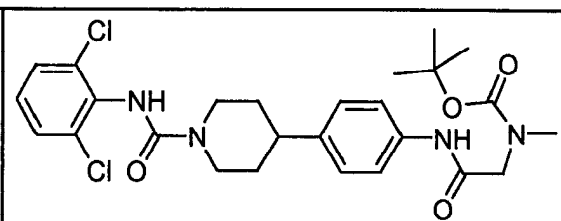
45

50

5

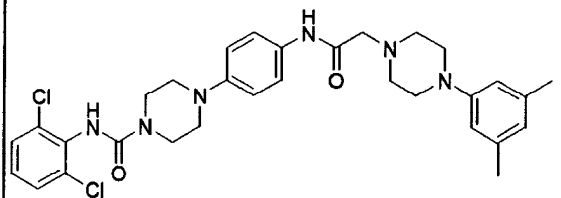


Соед. № 39; Пр. [B1]

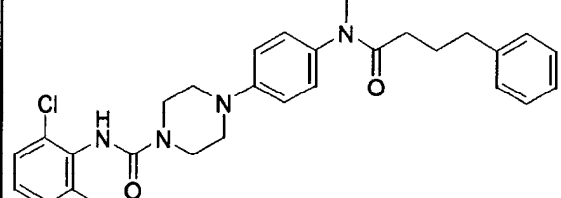


Соед. № 40; Пр. [B1]

10

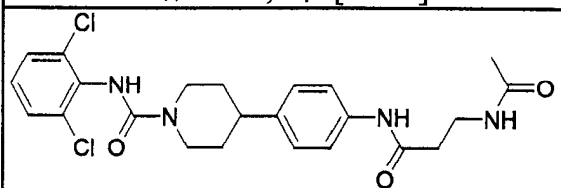


Соед. № 41; Пр. [B11.a]

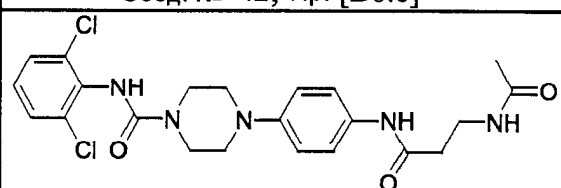


Соед. № 42; Пр. [B6.c]

15



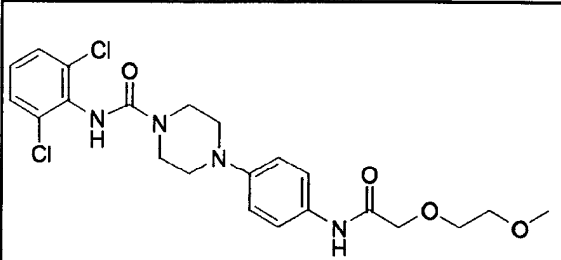
Соед. № 43; Пр. [B2.a]



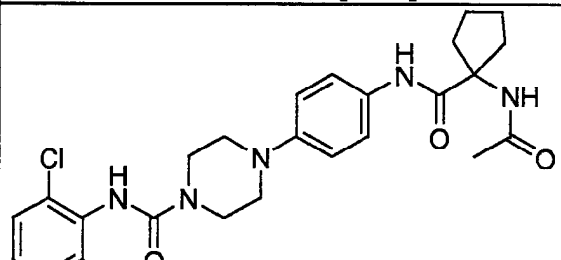
Соед. № 44; Пр. [B2.a]

20

25



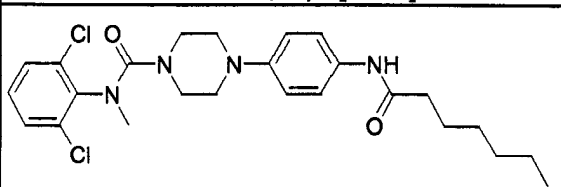
Соед. № 45; Пр. [B2.b]



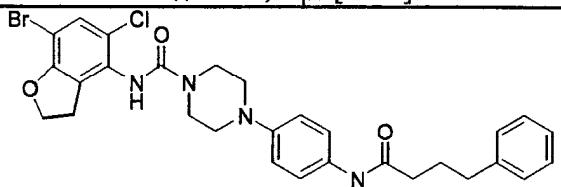
Соед. № 2; Пр. [B2.a]

30

35

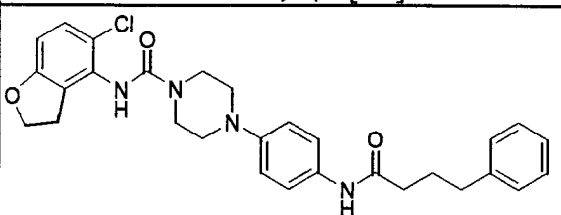


Соед. № 10; Пр. [B5]

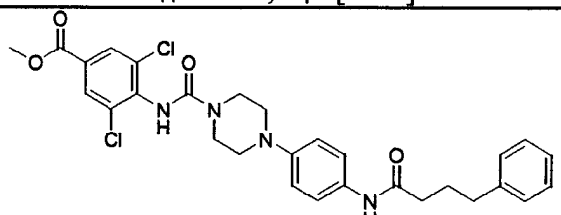


Соед. № 46; Пр. [B6.a]

40



Соед. № 12; Пр. [B6.b]

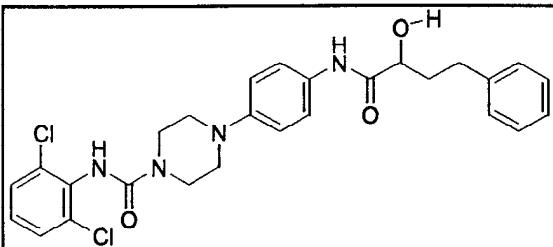


Соед. № 47; Пр. [B6.a]

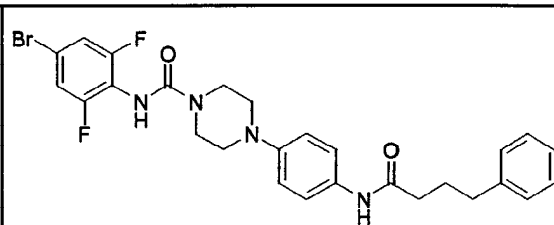
45

50

5

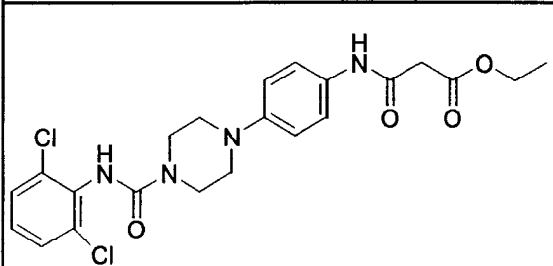


Соед. № 48; Пр. [B2.b]

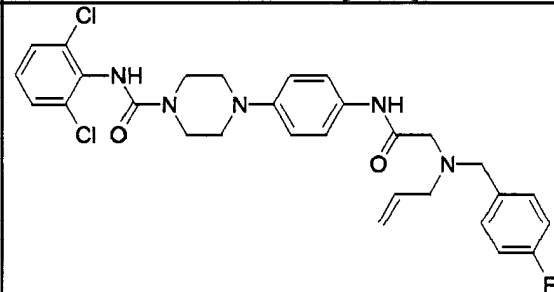


Соед. № 49; Пр. [B6.a]

10



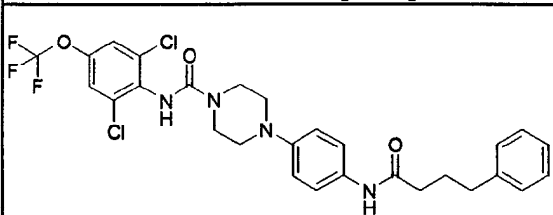
Соед. № 50; Пр. [B6.a]



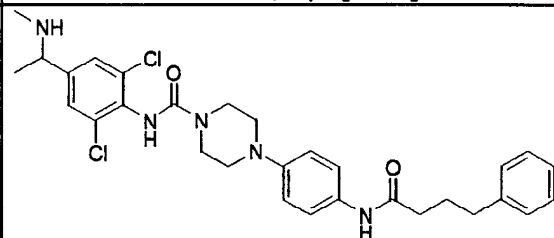
Соед. № 51; Пр. [B6.a]

15

20



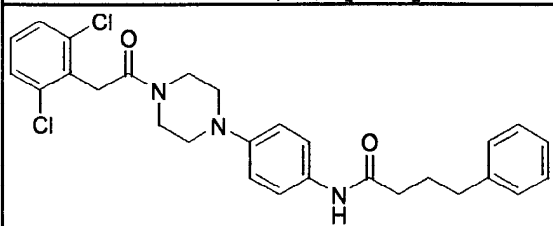
Соед. № 13; Пр. [B6.c]



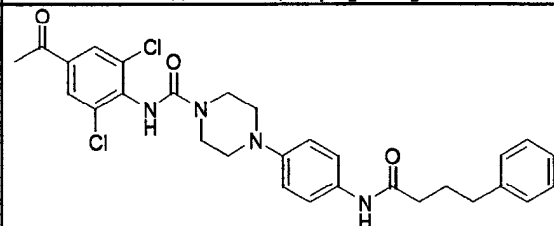
Соед. № 24; Пр. [B13]

25

30



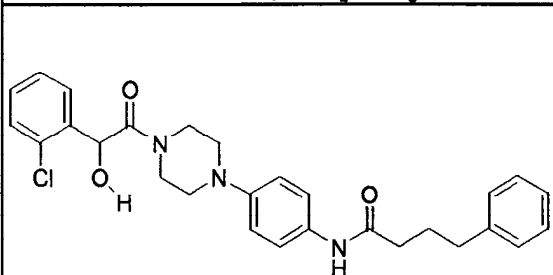
Соед. № 52; Пр. [B2.b]



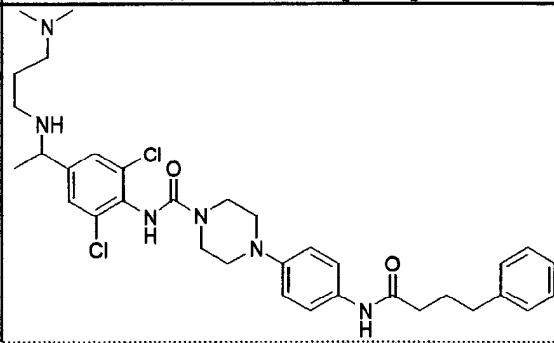
Соед. № 53; Пр. [B6.a]

35

40



Соед. № 19; Пр. [B10]; RS смесь

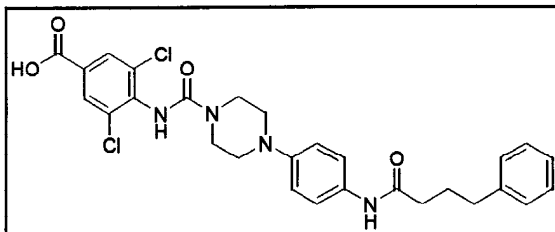


Соед. № 54; Пр. [B13]

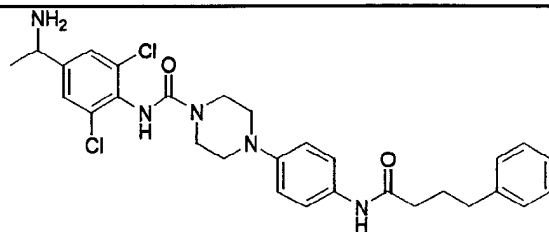
45

50

5

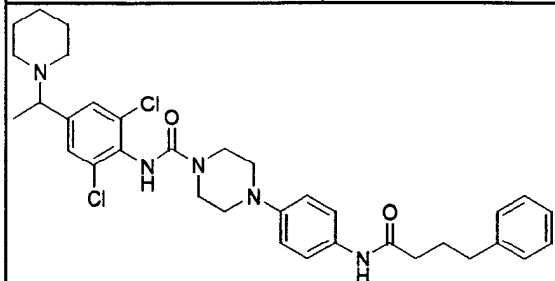


Соед. № 27; Пр. [B15]

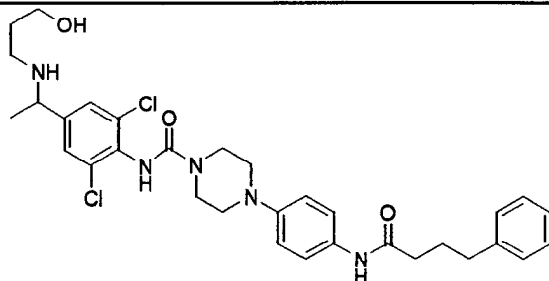


Соед. № 55; Пр. [B13]

10



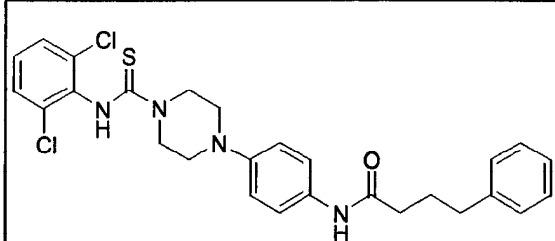
Соед. № 56; Пр. [B13]



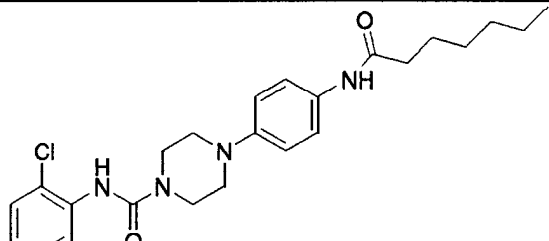
Соед. № 57; Пр. [B13]

15

20



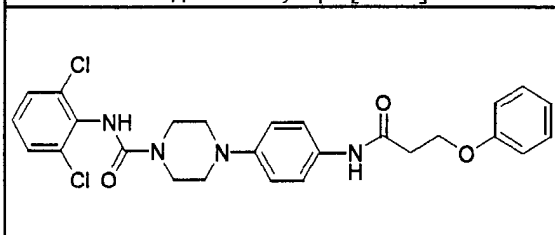
Соед. № 189; Пр. [B6.a]



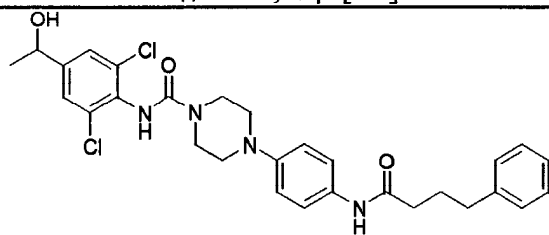
Соед. № 8; Пр. [B3]

25

30

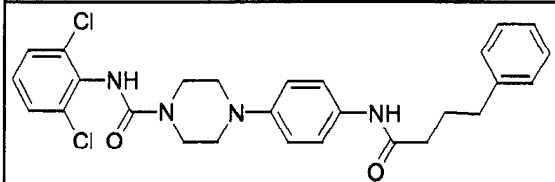


Соед. № 3; Пр. [B2.b]

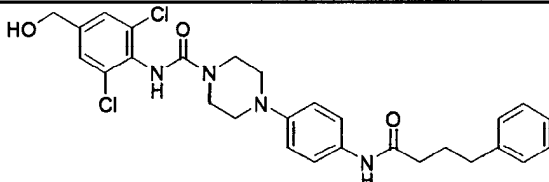


Соед. № 29; Пр. [B17]

35



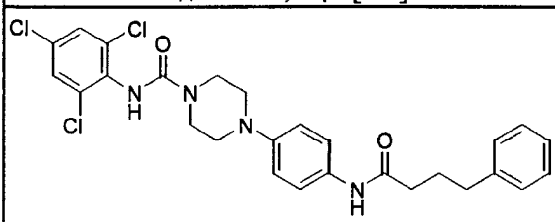
Соед. № 58; Пр. [B1]



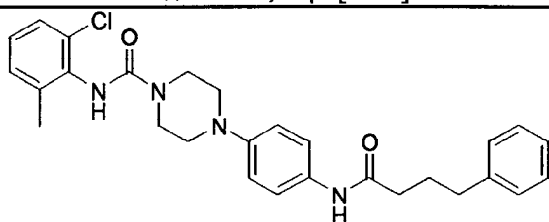
Соед. № 28; Пр. [B16]

40

45



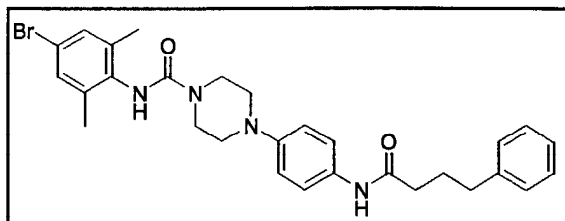
Соед. № 59; Пр. [B6.a]



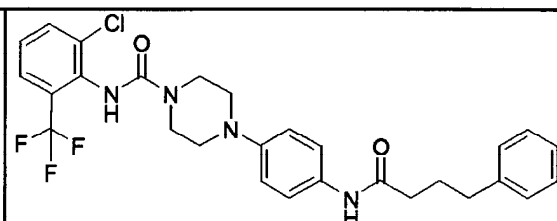
Соед. № 60; Пр. [B6.a]

50

5

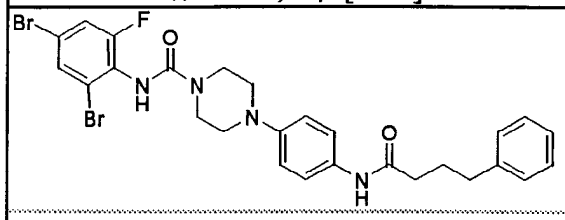


Соед. № 61; Пр. [B6.a]

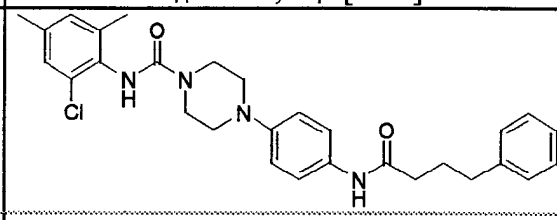


Соед. № 62; Пр. [B6.a]

10

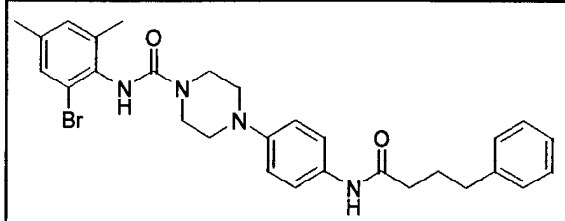


Соед. № 63; Пр. [B6.a]

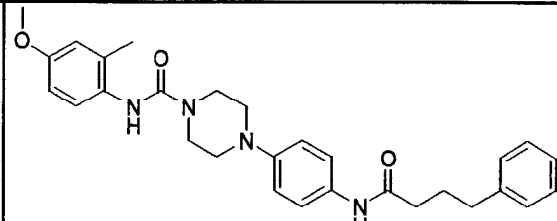


Соед. № 64; Пр. [B6.a]

15



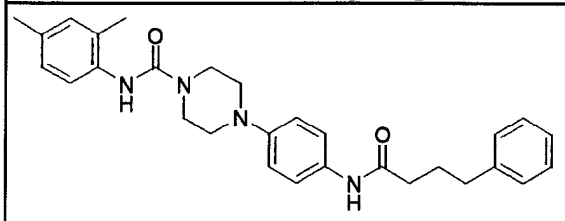
Соед. № 11; Пр. [B6.a]



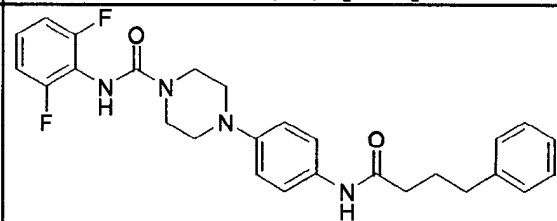
Соед. № 65; Пр. [B6.a]

20

25



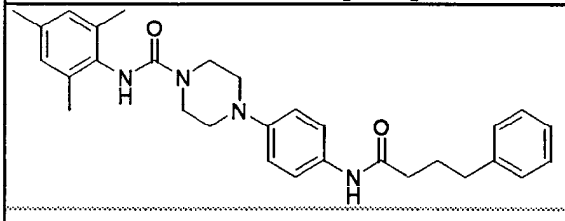
Соед. № 66; Пр. [B6.a]



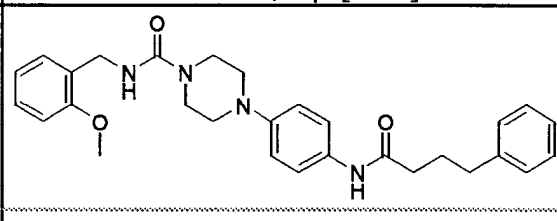
Соед. № 67; Пр. [B6.a]

30

35

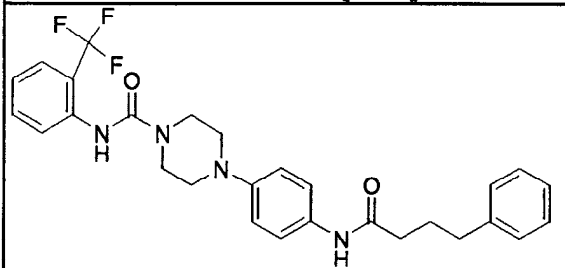


Соед. № 68; Пр. [B6.a]

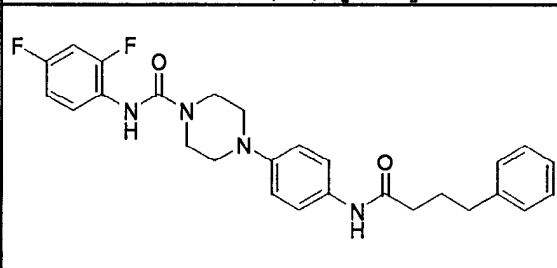


Соед. № 71; Пр. [B6.a]

40



Соед. № 70; Пр. [B6.a]

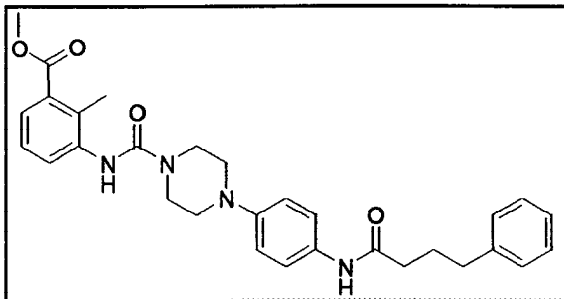


Соед. № 73; Пр. [B6.a]

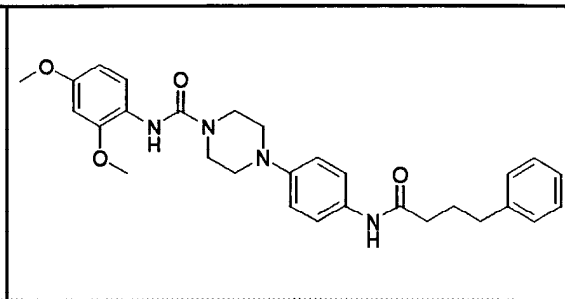
45

50

5

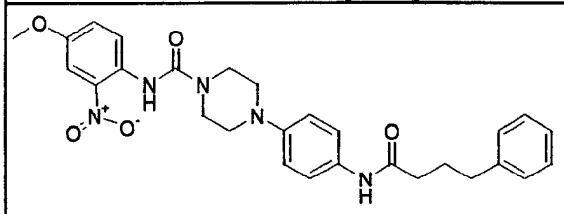


Соед. № 72; Пр. [B6.a]

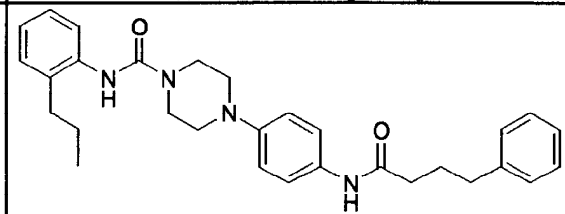


Соед. № 75; Пр. [B6.a]

10



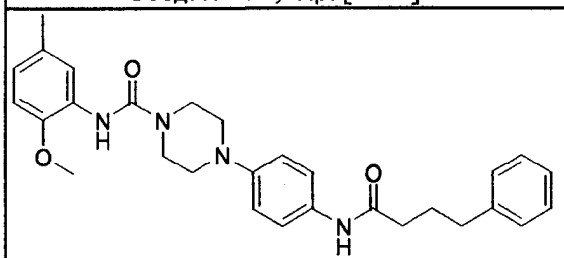
Соед. № 74; Пр. [B6.a]



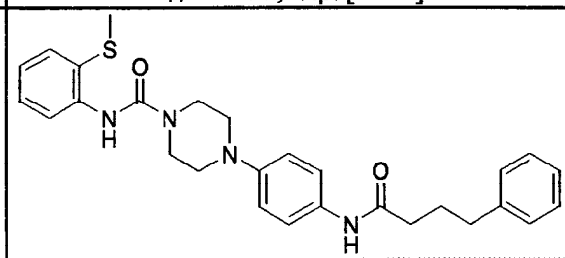
Соед. № 77; Пр. [B6.a]

15

20



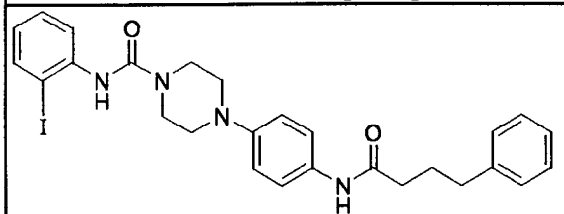
Соед. № 76; Пр. [B6.a]



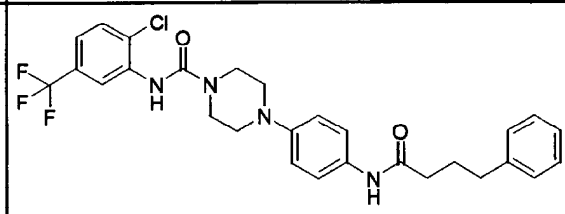
Соед. № 79; Пр. [B6.a]

25

30

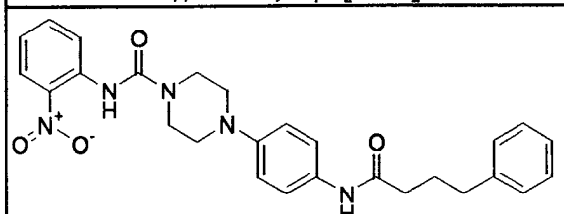


Соед. № 78; Пр. [B6.a]

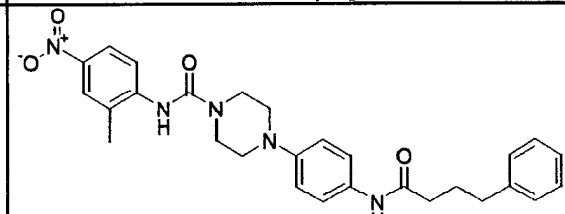


Соед. № 81; Пр. [B6.a]

35



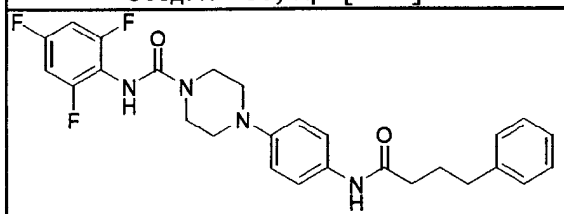
Соед. № 80; Пр. [B6.a]



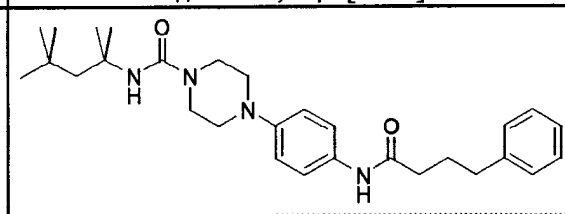
Соед. № 83; Пр. [B6.a]

40

45



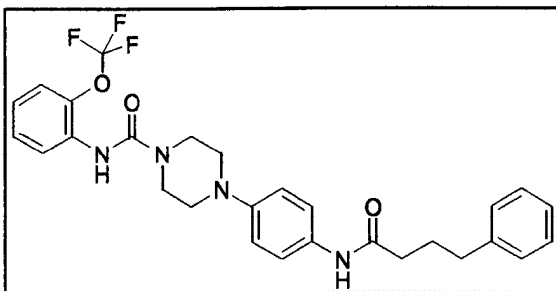
Соед. № 82; Пр. [B6.a]



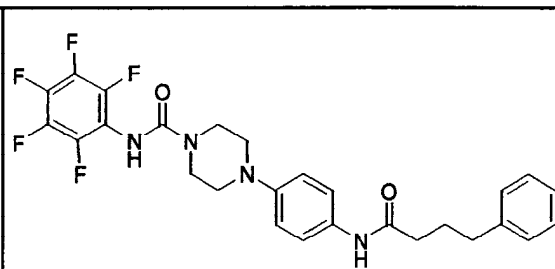
Соед. № 85; Пр. [B6.a]

50

5

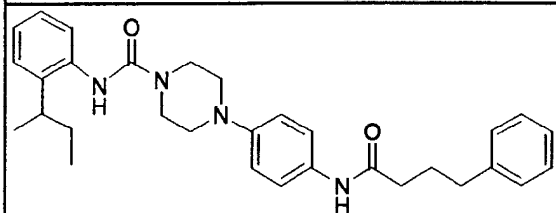


Соед. № 84; Пр. [B6.a]

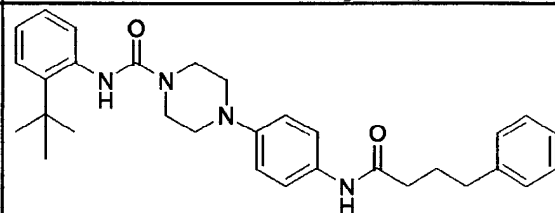


Соед. № 87; Пр. [B6.a]

10



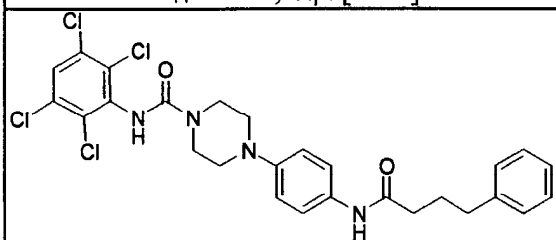
Соед. № 86; Пр. [B6.a]



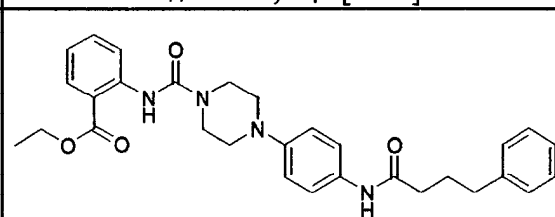
Соед. № 89; Пр. [B6.a]

15

20



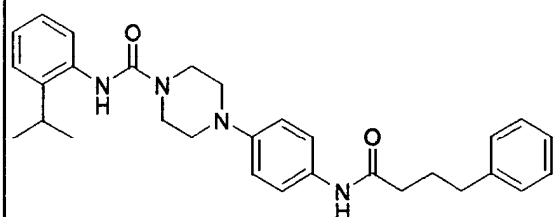
Соед. № 88; Пр. [B6.a]



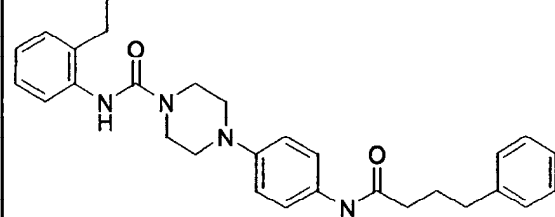
Соед. № 91; Пр. [B6.a]

25

30

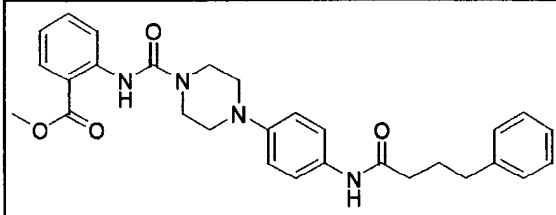


Соед. № 90; Пр. [B6.a]

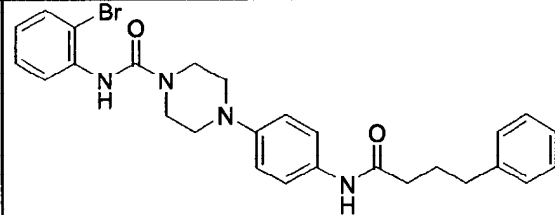


Соед. № 93; Пр. [B6.a]

35



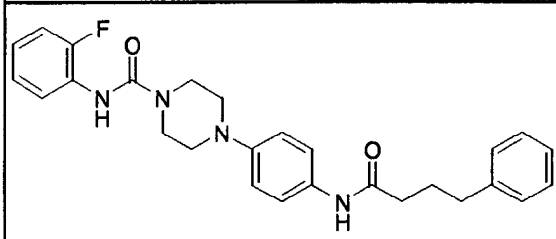
Соед. № 92; Пр. [B6.a]



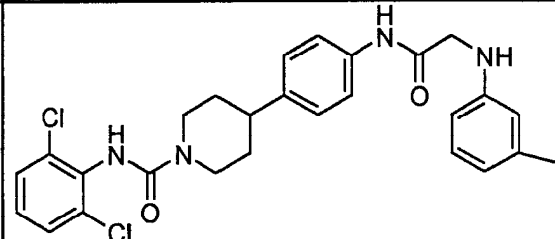
Соед. № 95; Пр. [B6.a]

40

45



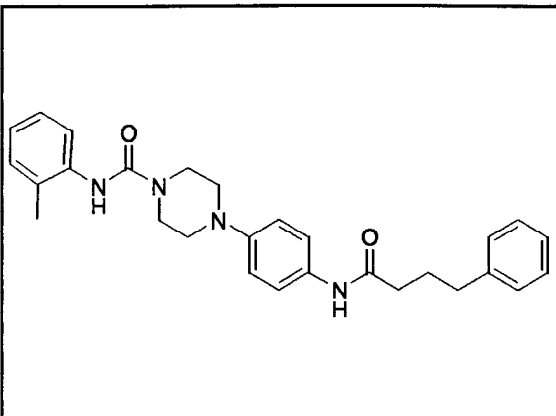
Соед. № 94; Пр. [B6.a]



Соед. № 97; Пр. [B11.a]

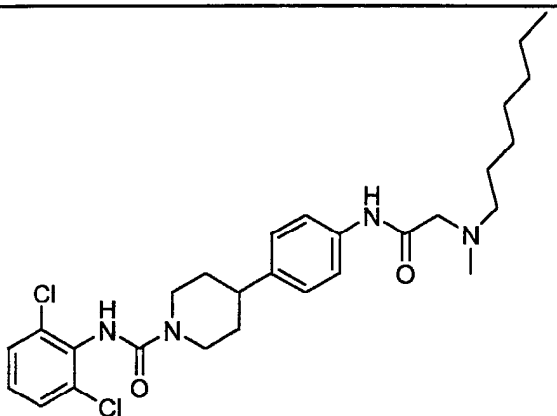
50

5



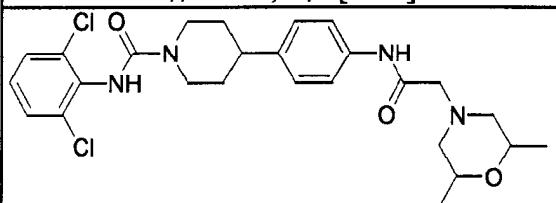
Соед. № 96; Пр. [B6.a]

10



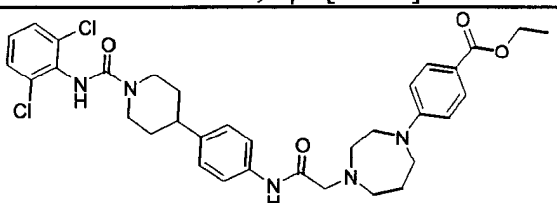
Соед. № 99; Пр. [B11.a]

15



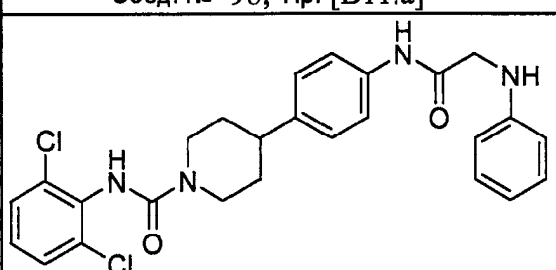
Соед. № 98; Пр. [B11.a]

20

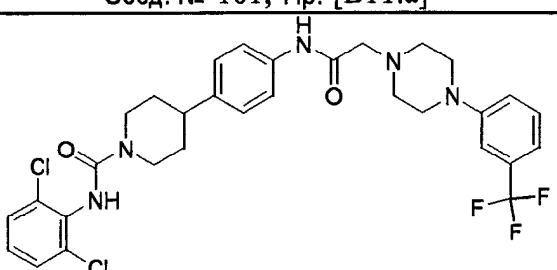


Соед. № 101; Пр. [B11.a]

25

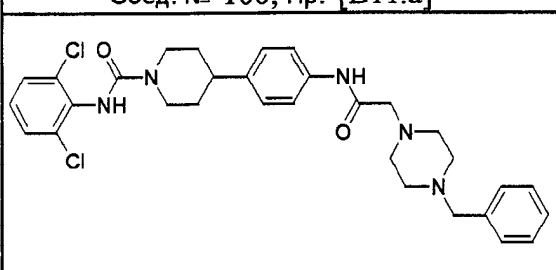


Соед. № 100; Пр. [B11.a]



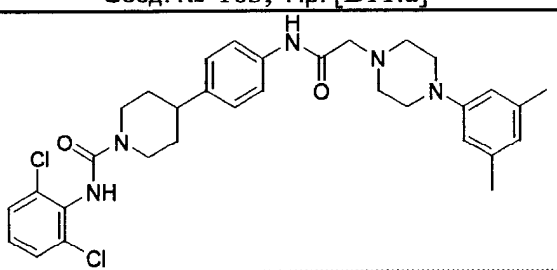
Соед. № 103; Пр. [B11.a]

30



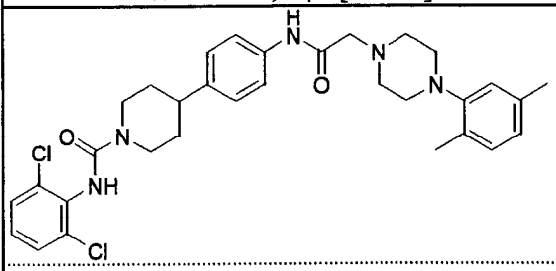
Соед. № 102; Пр. [B11.a]

35



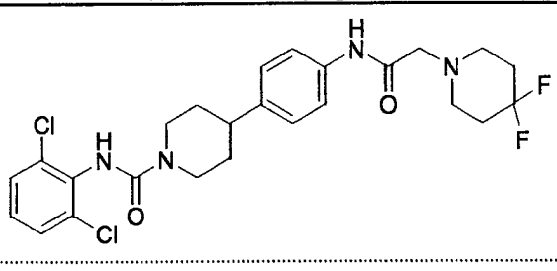
Соед. № 105; Пр. [B11.a]

40



Соед. № 104; Пр. [B11.a]

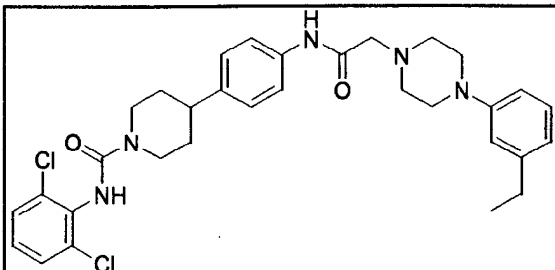
45



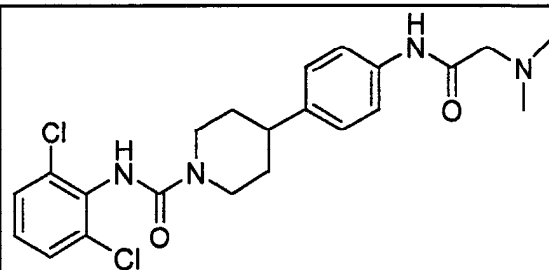
Соед. № 107; Пр. [B11.a]

50

5

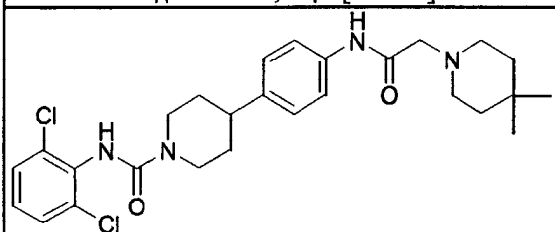


Соед. № 106; Пр. [B11.a]

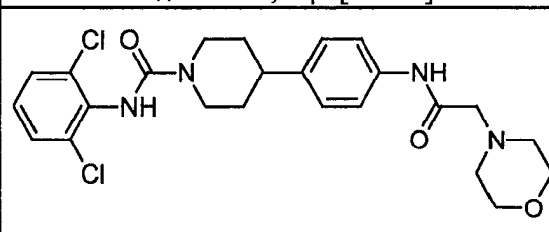


Соед. № 109; Пр. [B11.a]

10



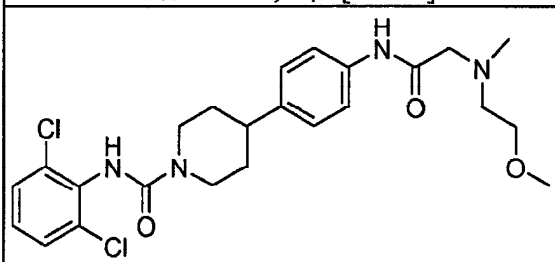
Соед. № 108; Пр. [B11.a]



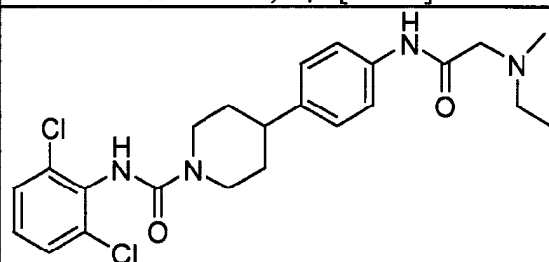
Соед. № 111; Пр. [B11.a]

15

20



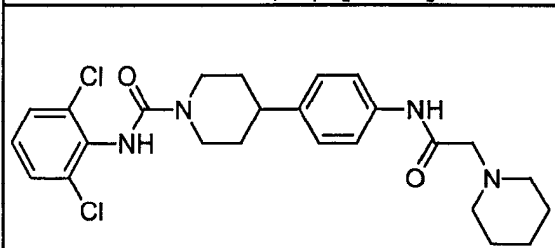
Соед. № 110; Пр. [B11.a]



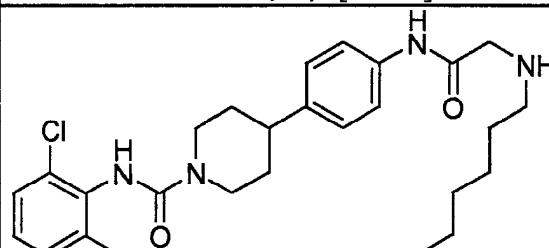
Соед. № 113; Пр. [B11.a]

25

30



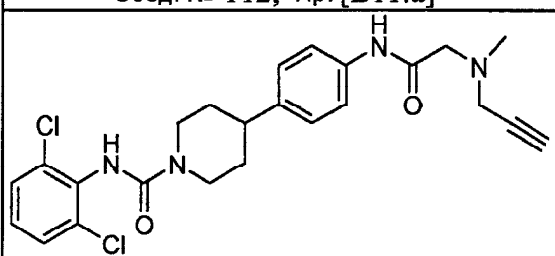
Соед. № 112; Пр. [B11.a]



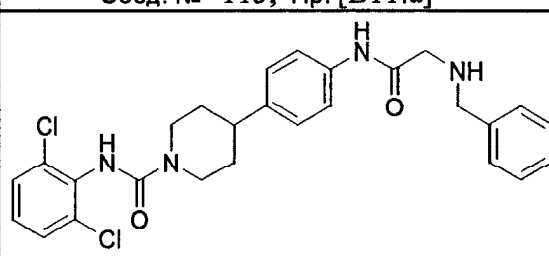
Соед. № 115; Пр. [B11.a]

35

40



Соед. № 114; Пр. [B11.a]

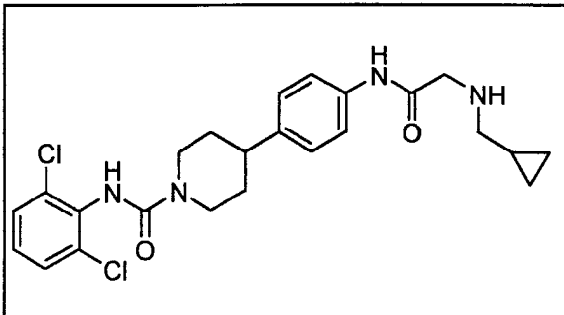


Соед. № 117; Пр. [B11.a]

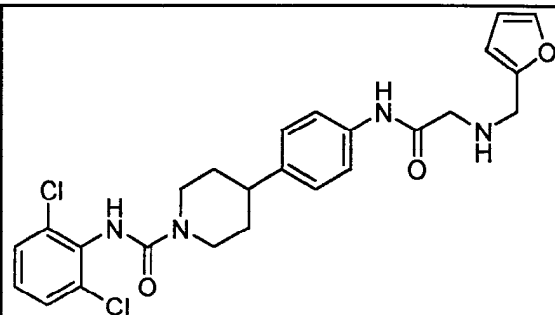
45

50

5

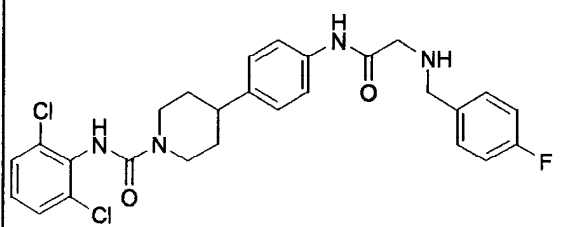


Соед. № 116; Пр. [B11.a]

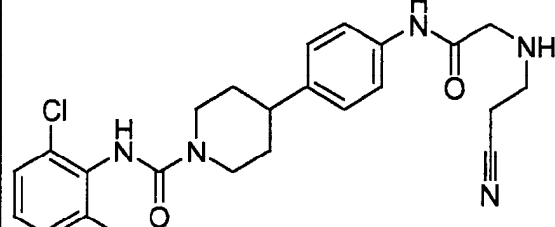


Соед. № 119; Пр. [B11.a]

10



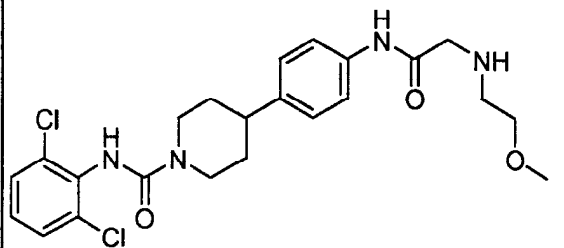
Соед. № 118; Пр. [B11.a]



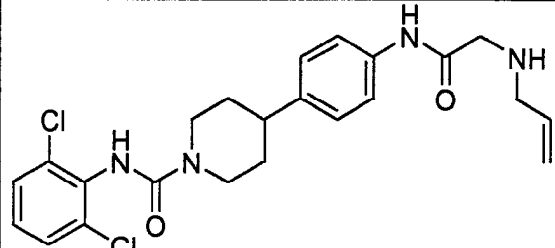
Соед. № 121; Пр. [B11.a]

15

20



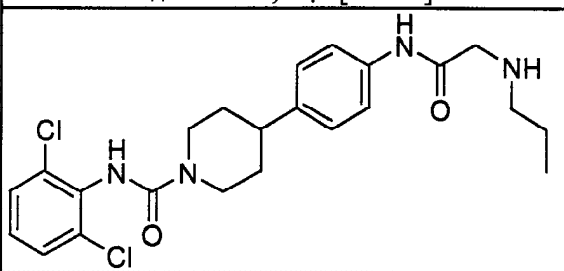
Соед. № 120; Пр. [B11.a]



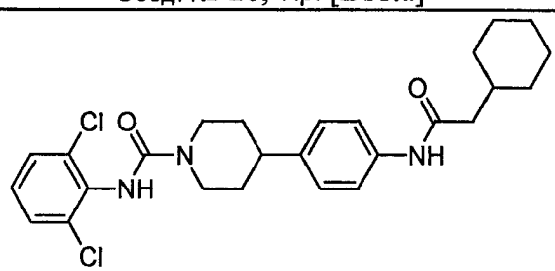
Соед. № 20; Пр. [B11.a]

25

30



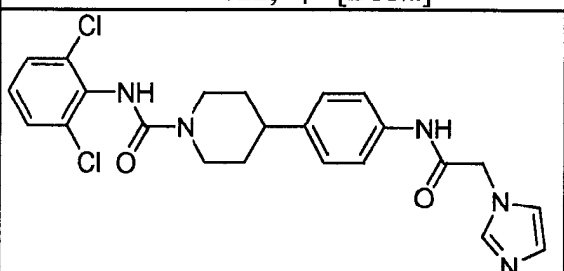
Соед. № 122; Пр. [B11.a]



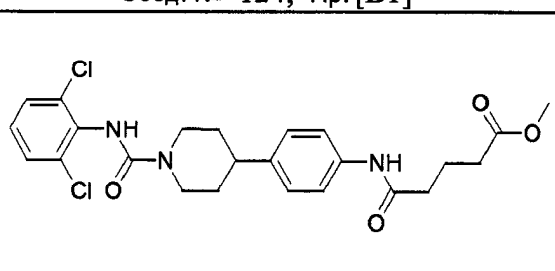
Соед. № 124; Пр. [B1]

35

40



Соед. № 123; Пр. [B1]

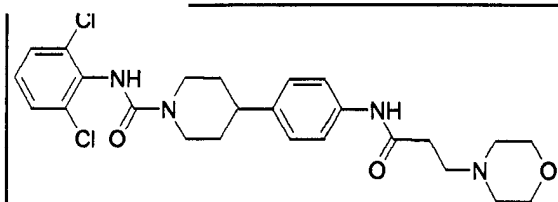


Соед. № 126; Пр. [B1]

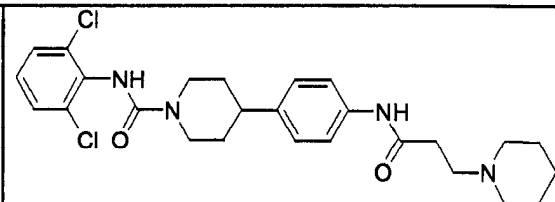
45

50

5

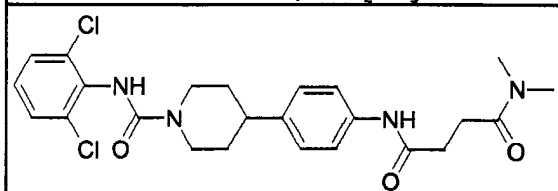


Соед. № 125; Пр. [B1]

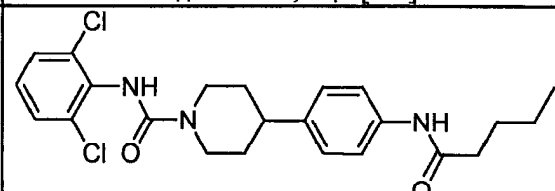


Соед. № 128; Пр. [B1]

10

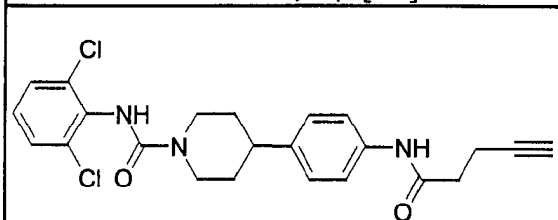


Соед. № 127; Пр. [B1]

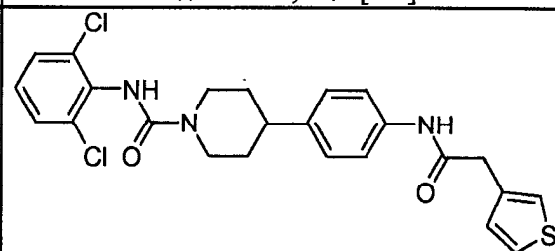


Соед. № 130; Пр. [B1]

15



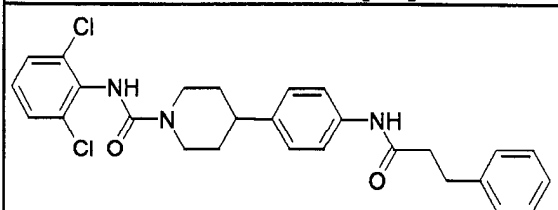
Соед. № 129; Пр. [B1]



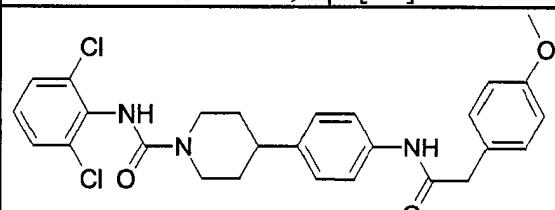
Соед. № 132; Пр. [B1]

20

25



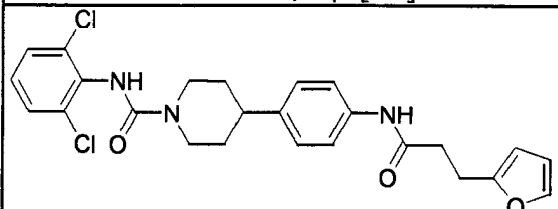
Соед. № 131; Пр. [B1]



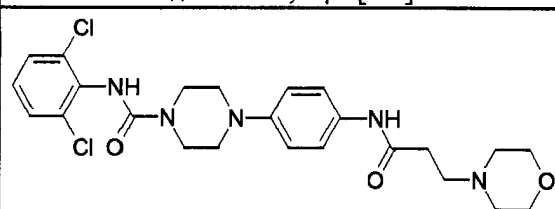
Соед. № 134; Пр. [B1]

30

35

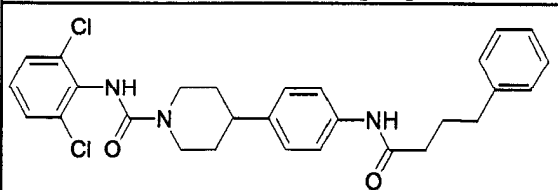


Соед. № 133; Пр. [B1]

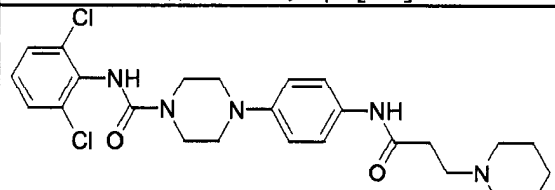


Соед. № 136; Пр. [B1]

40



Соед. № 135; Пр. [B1]

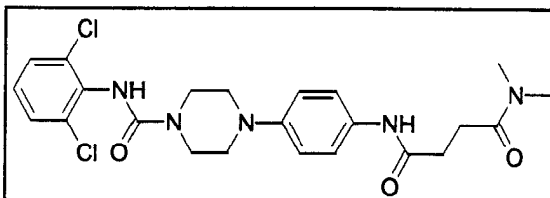


Соед. № 138; Пр. [B1]

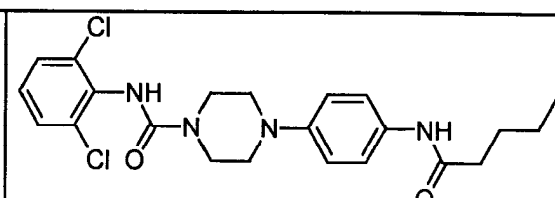
45

50

5

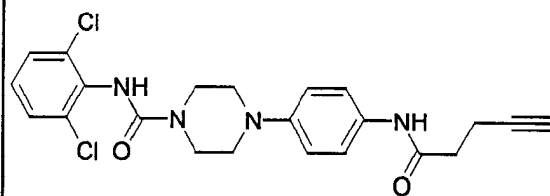


Соед. № 137; Пр. [B1]

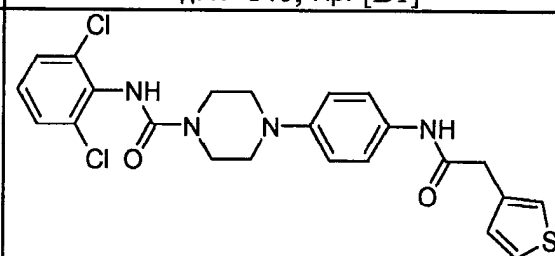


Соед. № 140; Пр. [B1]

10

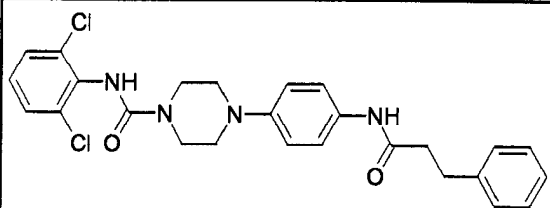


Соед. № 139; Пр. [B1]

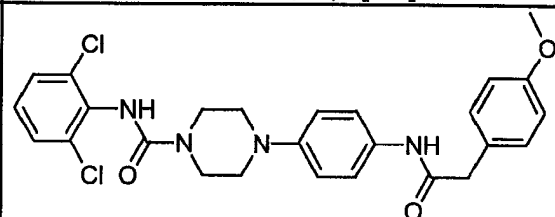


Соед. № 142; Пр. [B1]

15



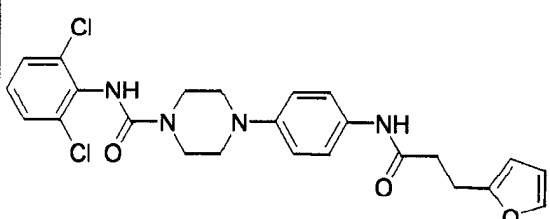
Соед. № 141; Пр. [B1]



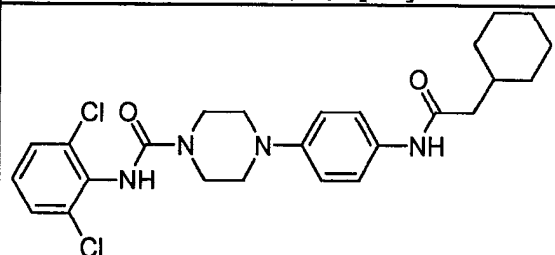
Соед. № 144; Пр. [B1]

20

25



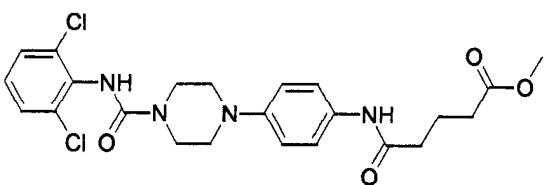
Соед. № 143; Пр. [B1]



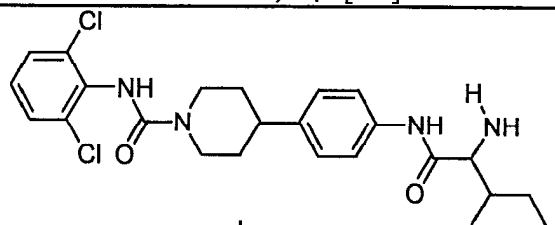
Соед. № 1; Пр. [B1]

30

35



Соед. № 145; Пр. [B1]

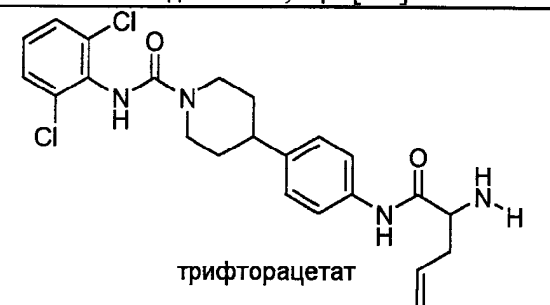


трифторацетат

Соед. № 147; Пр. [B12]

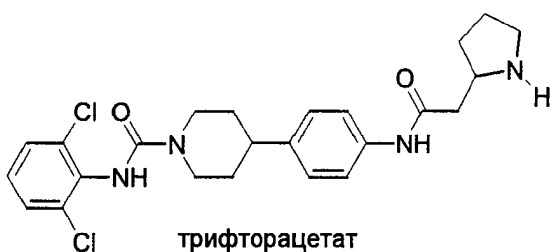
40

45



трифторацетат

Соед. № 146; Пр. [B12]

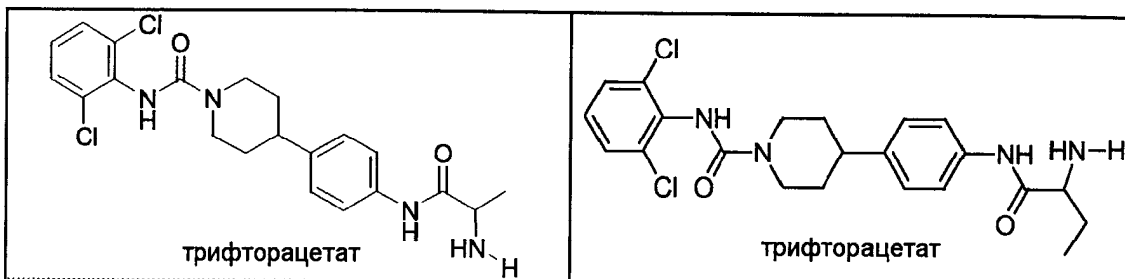


трифторацетат

Соед. № 149; Пр. [B12]

50

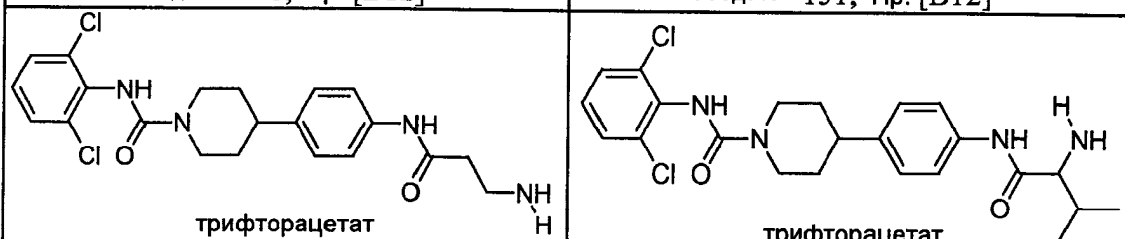
5



Соед. № 148; Пр. [B12]

Соед. № 151; Пр. [B12]

10

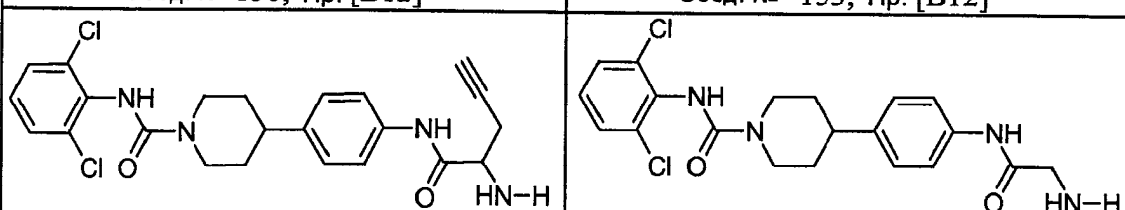


Соед. № 150; Пр. [B12]

Соед. № 153; Пр. [B12]

15

20

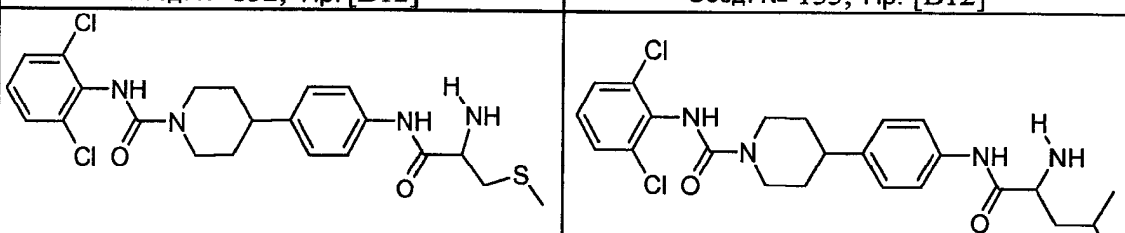


Соед. № 152; Пр. [B12]

Соед. № 155; Пр. [B12]

25

30

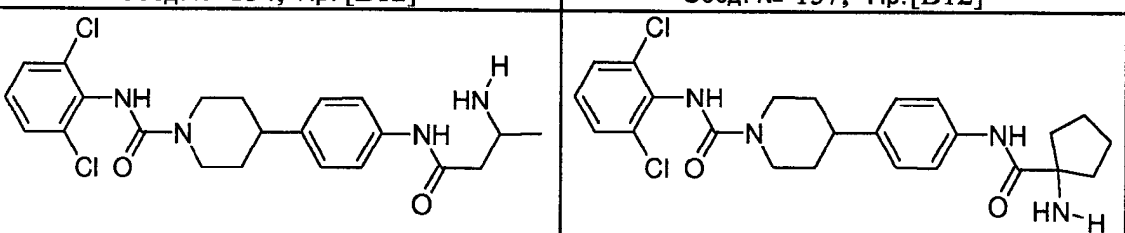


Соед. № 154; Пр. [B12]

Соед. № 157; Пр. [B12]

35

40



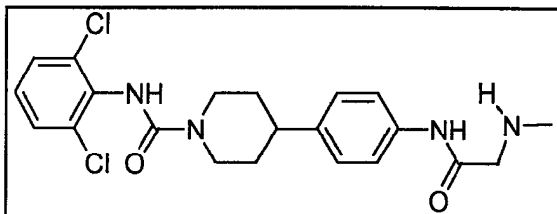
Соед. № 156; Пр. [B12]

Соед. № 159; Пр. [B12]

45

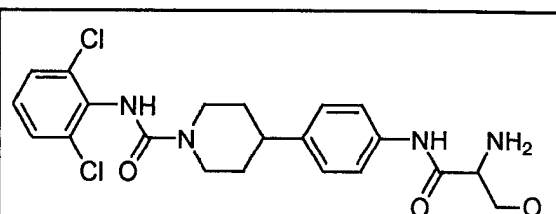
50

5



трифторацетат

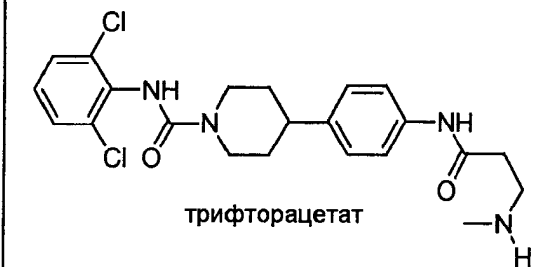
Соед. № 158; Пр. [B12]



трифторацетат

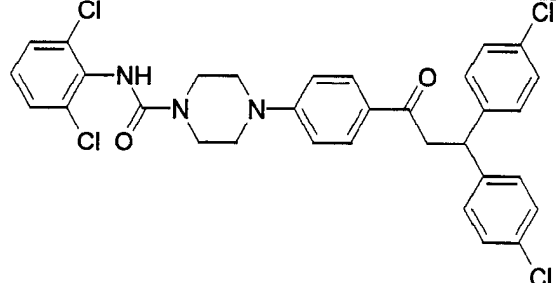
Соед. № 161; Пр. [B12]

10



трифторацетат

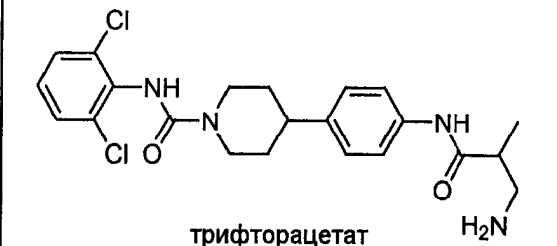
Соед. № 160; Пр. [B12]



Соед. № 162; Пр. [B6.a]

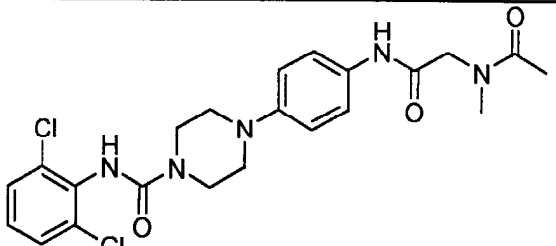
15

20



трифторацетат

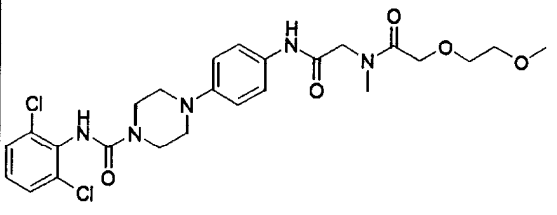
Соед. № 23; Пр. [B12]



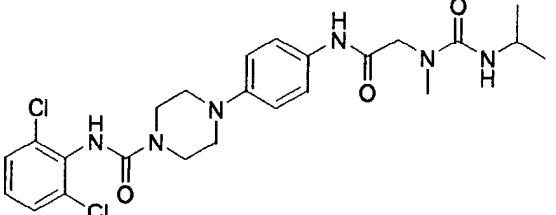
Соед. № 164; Пр. [B2.c]

25

30



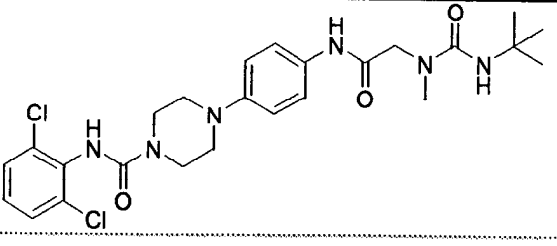
Соед. № 163; Пр. [B2.d]



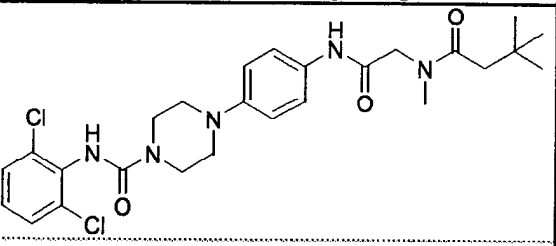
Соед. № 14; Пр. [B6.d]

35

40



Соед. № 165; Пр. [B2.d]

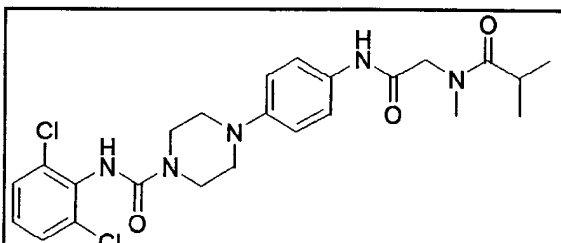


Соед. № 167; Пр. [B2.c]

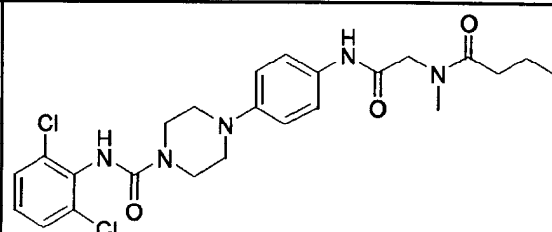
45

50

5

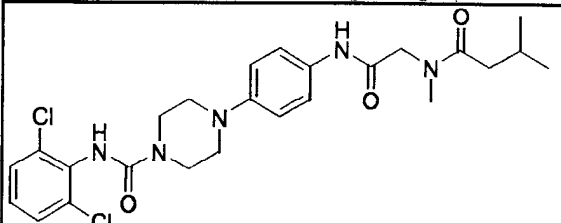


Соед. № 166; Пр. [B2.d]

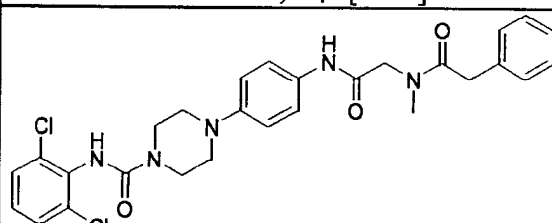


Соед. № 169; Пр. [B2.c]

10



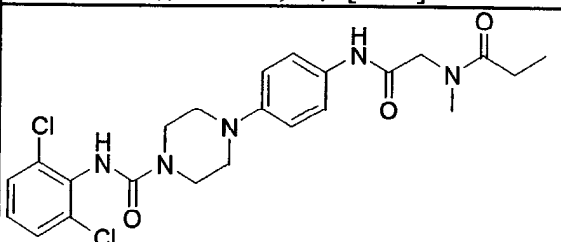
Соед. № 168; Пр. [B2.c]



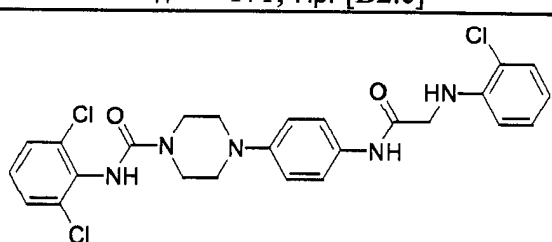
Соед. № 171; Пр. [B2.c]

15

20



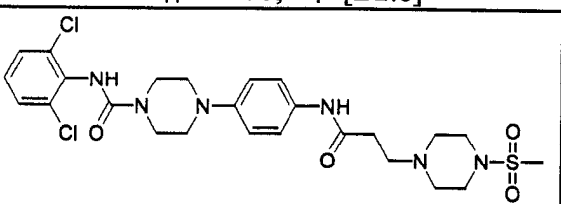
Соед. № 170; Пр. [B2.c]



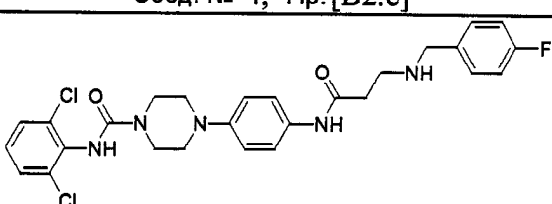
Соед. № 4; Пр. [B2.c]

25

30

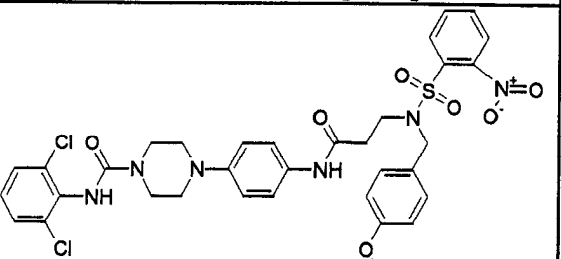


Соед. № 172; Пр. [B2.c]

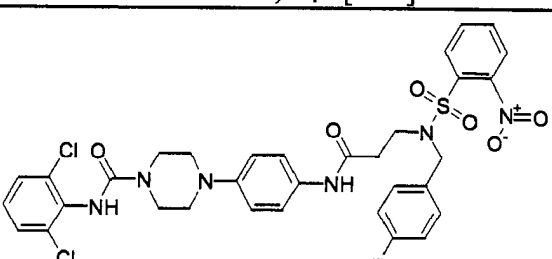


Соед. № 174; Пр. [B20]

35



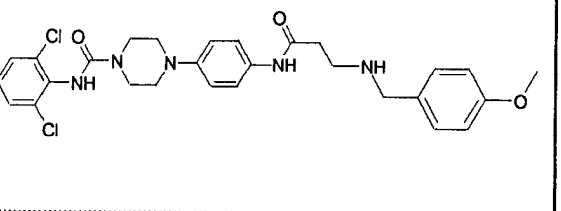
Соед. № 173; Пр. [B2.c]



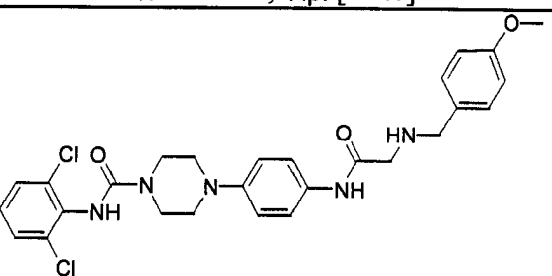
Соед. № 175; Пр. [B2.c]

40

45



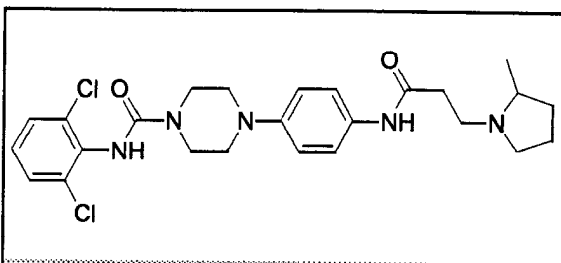
Соед. № 32; Пр. [B20]



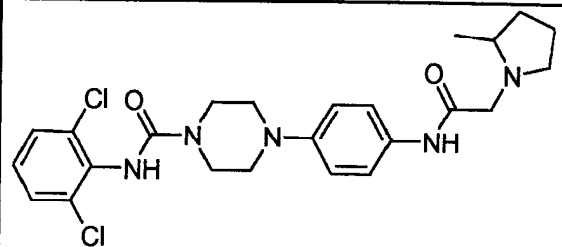
Соед. № 177; Пр. [B11.c]

50

5

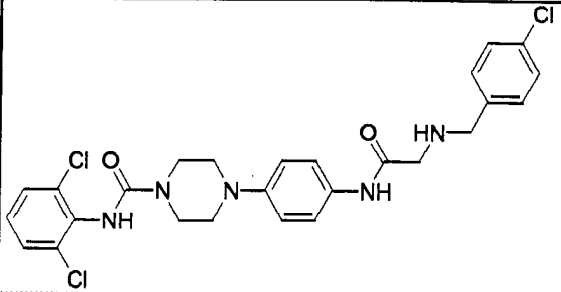


Соед. № 176; Пр. [B2.c]

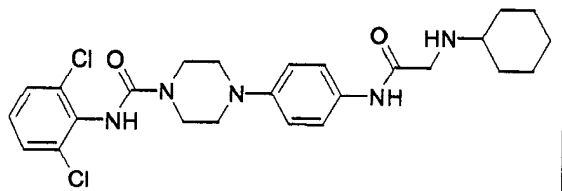


Соед. № 179; Пр. [B11.c]

10



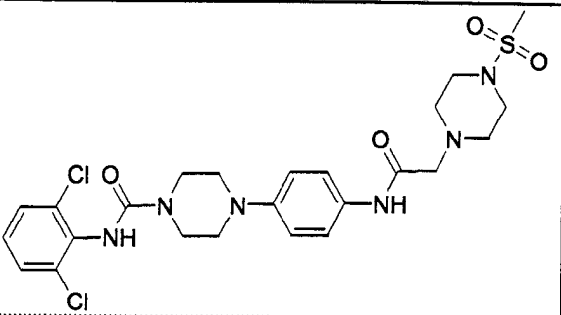
Соед. № 178; Пр. [B11.c]



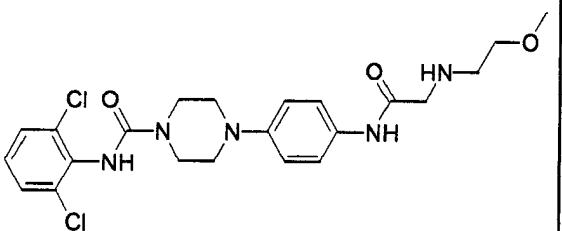
Соед. № 180; Пр. [B11.c]

15

20



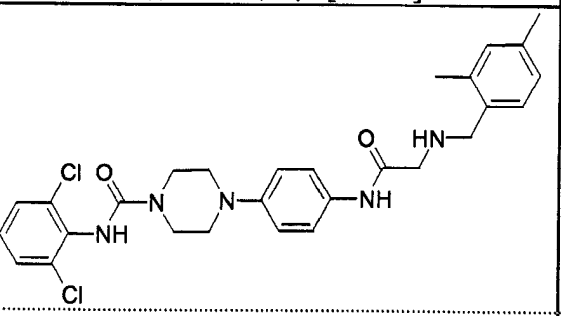
Соед. № 26; Пр. [B14.b]



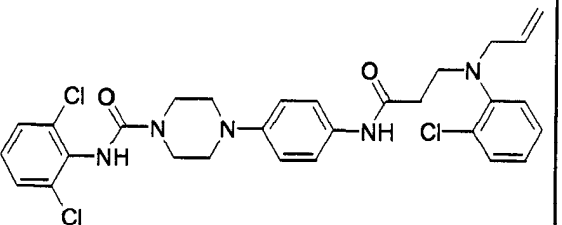
Соед. № 182; Пр. [B11.c]

25

30



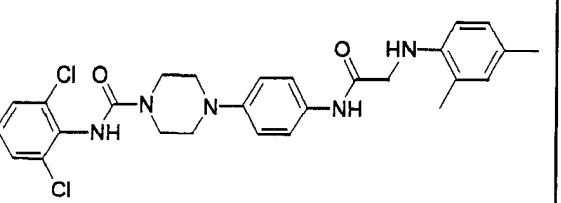
Соед. № 181; Пр. [B11.c]



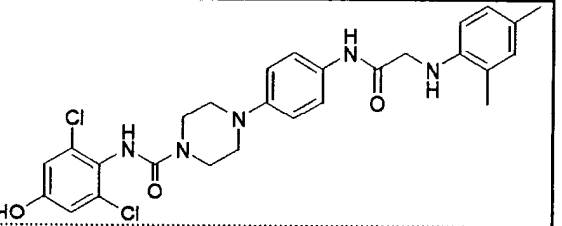
Соед. № 7; Пр. [B2.f]

35

40



Соед. № 22; Пр. [B11.c]

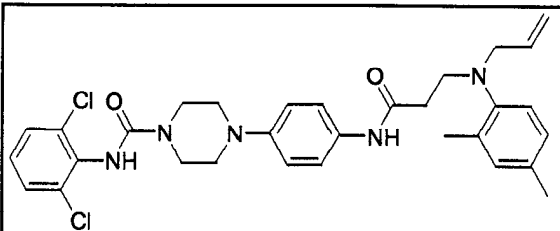


Соед. № 185; Пр. [B18]

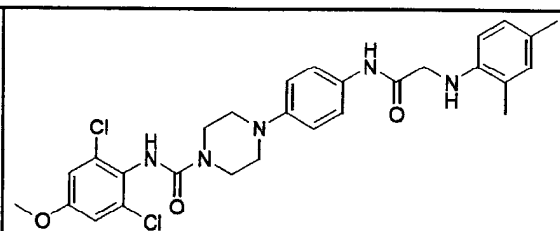
45

50

5

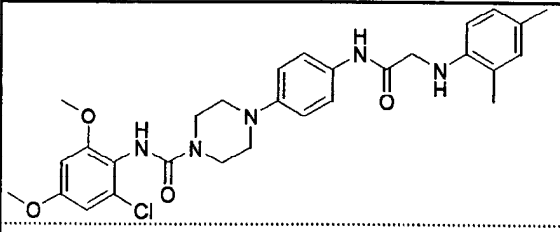


Соед. № 183; Пр. [B2.f]

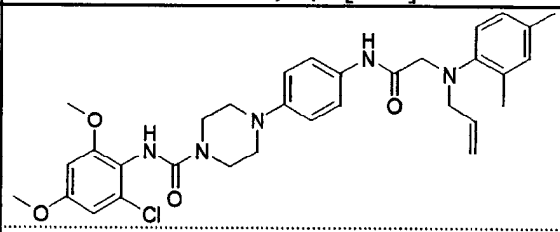


Соед. № 31; Пр. [B19]

10



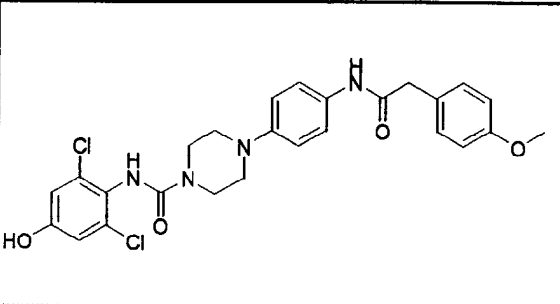
Соед. № 184; Пр. [B18]



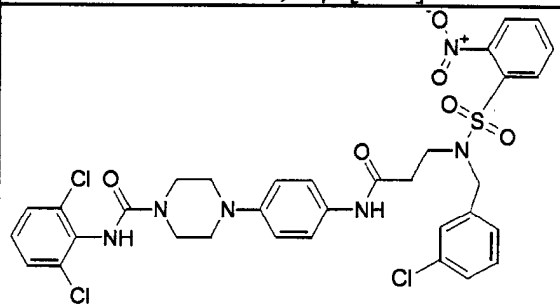
Соед. № 186; Пр. [B2.f]

15

20



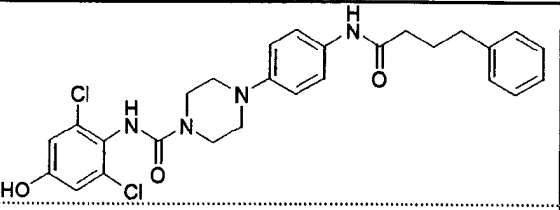
Соед. № 16; Пр. [B7.b]



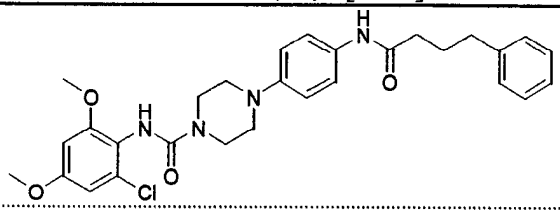
Соед. № 187; Пр. [B2.e]

25

30

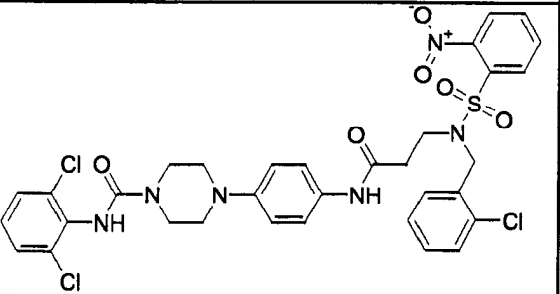


Соед. № 30; Пр. [B18]

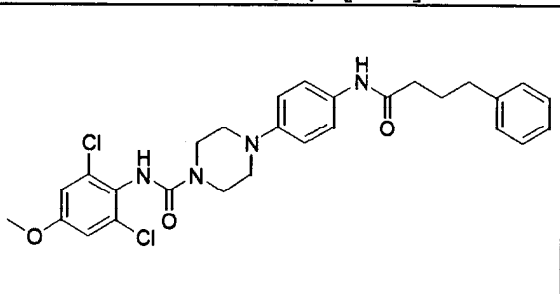


Соед. № 188; Пр. [B7.a]

35



Соед. № 6; Пр. [B2.e]



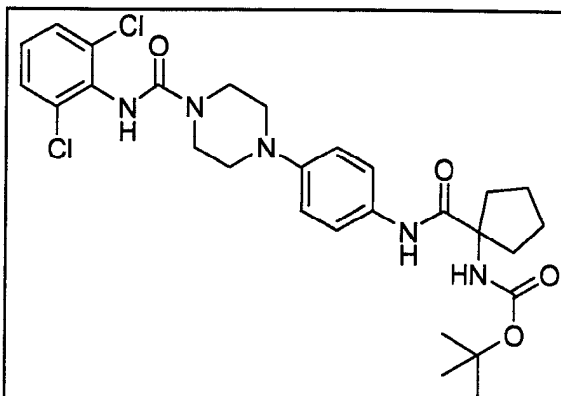
Соед. № 190; Пр. [B7.a]

40

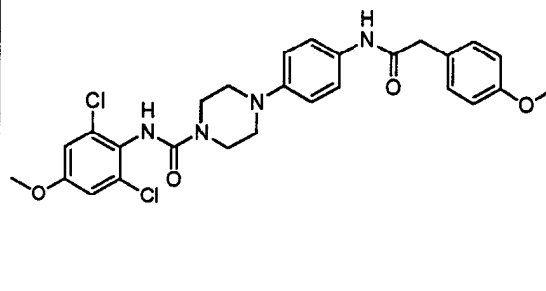
45

50

5



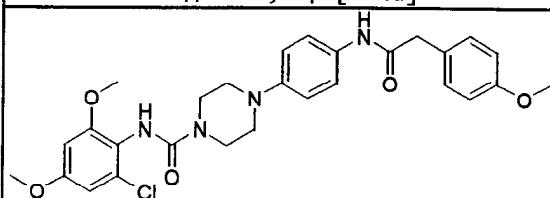
Соед. № 5; Пр. [B2.d]



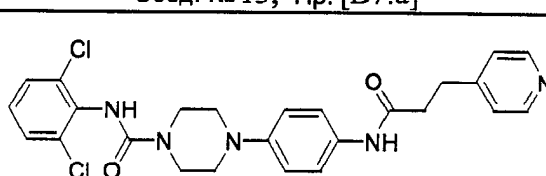
Соед. № 15; Пр. [B7.a]

10

15



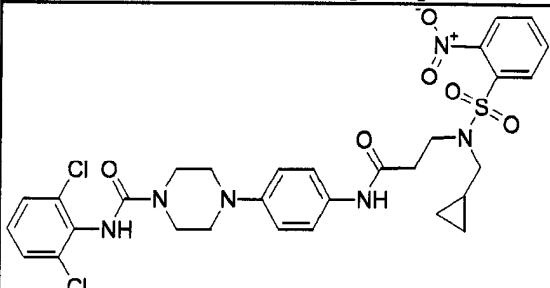
Соед. № 191; Пр. [B7.a]



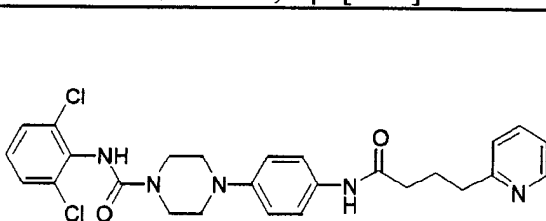
Соед. № 193; Пр. [B2.e]

20

25



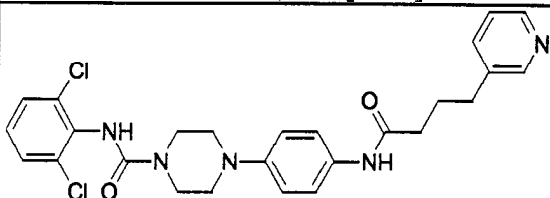
Соед. № 192; Пр. [B2.c]



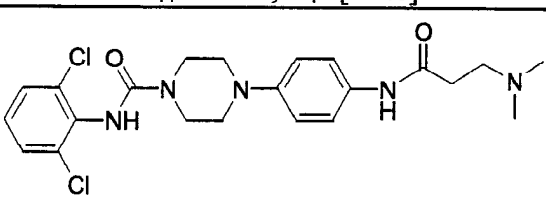
Соед. № 195; Пр. [B2.c]

30

35

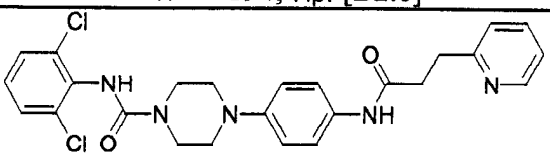


Соед. № 194; Пр. [B2.e]

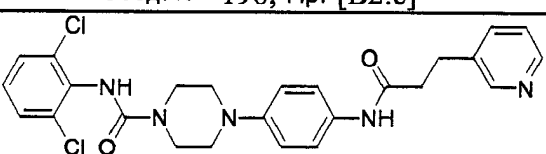


Соед. № 196; Пр. [B2.c]

40

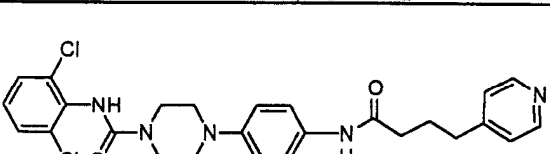


Соед. № 9; Пр. [B4.A]

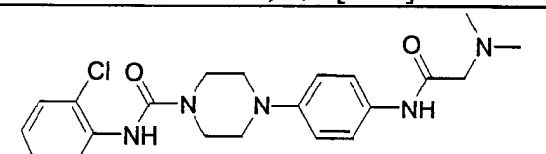


Соед. № 198; Пр. [B2.c]

45



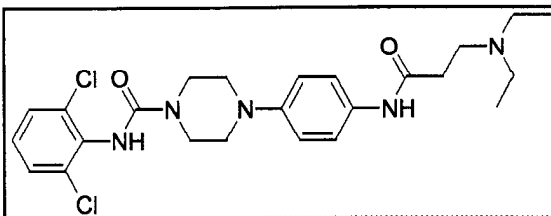
Соед. № 197; Пр. [B2.d]



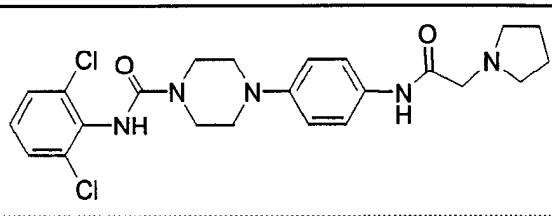
Соед. № 200; Пр. [B2.c]

50

5

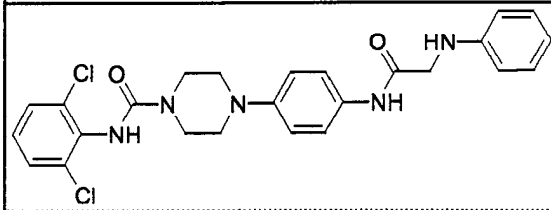


Соед. № 199; Пр. [B2.c]

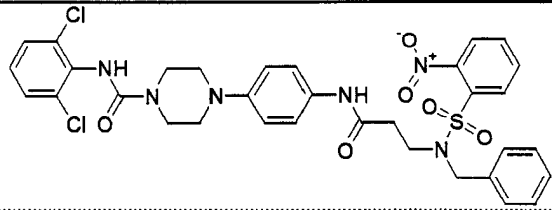


Соед. № 201; Пр. [B11.c]

10

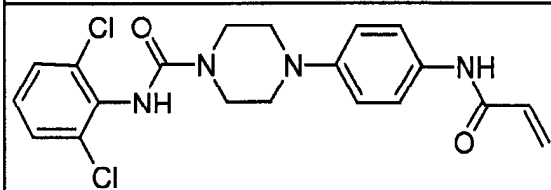


Соед. № 21; Пр. [B10.b]

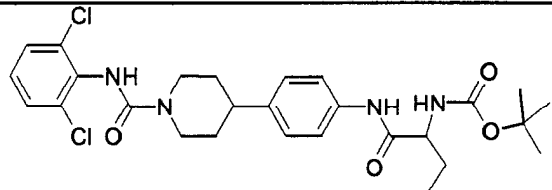


Соед. № 203; Пр. [B2.c]

15



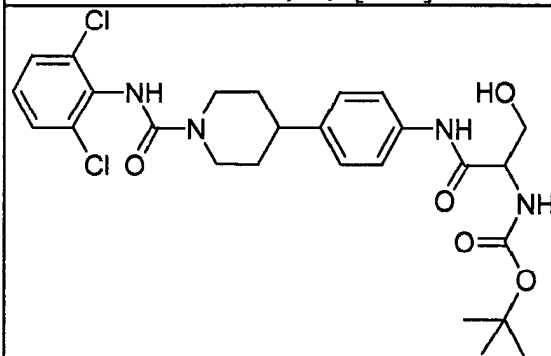
Соед. № 202; Пр. [B4.a]



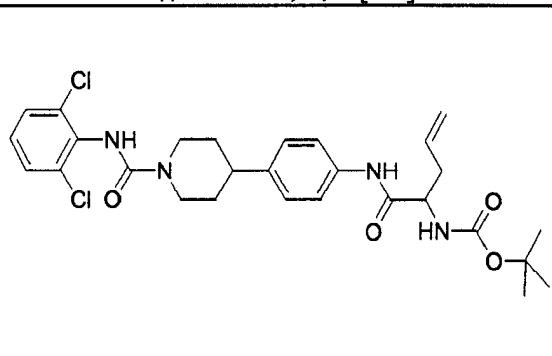
Соед. № 205; Пр. [B1]

20

25



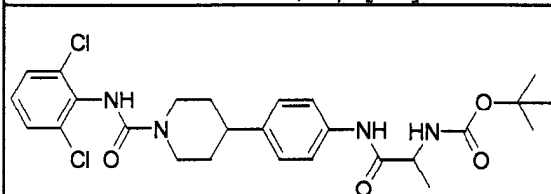
Соед. № 204; Пр. [B1]



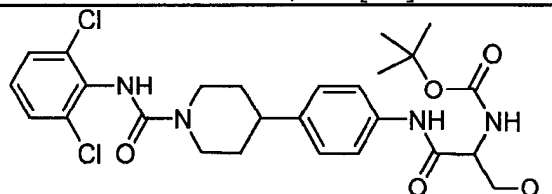
Соед. № 207; Пр. [B1]

30

35



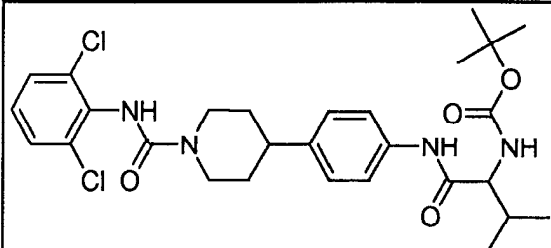
Соед. № 206; Пр. [B1]



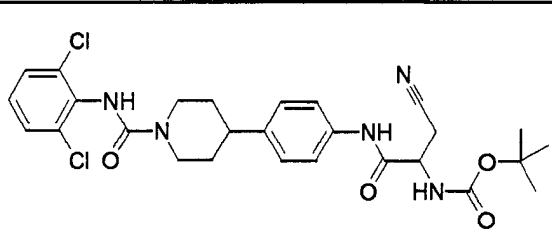
Соед. № 209; Пр. [B1]

40

45



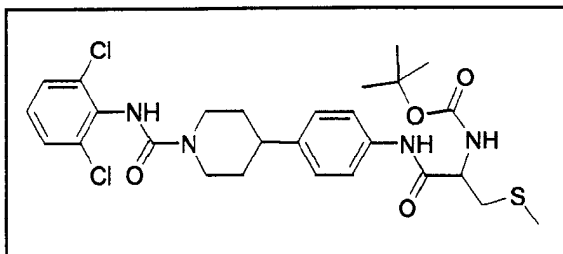
Соед. № 208; Пр. [B1]



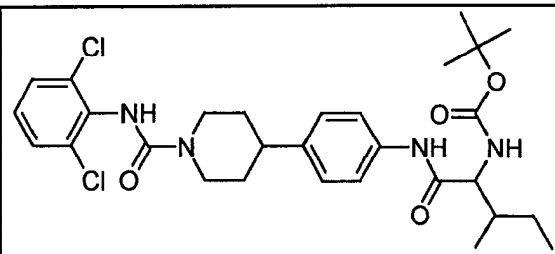
Соед. № 211; Пр. [B1]

50

5

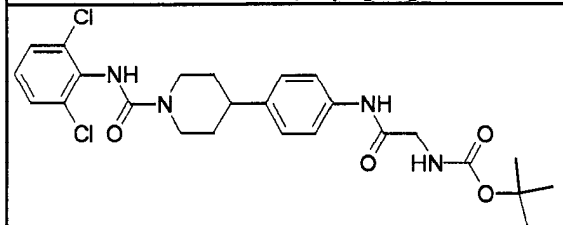


Соед. № 210; Пр. [B1]

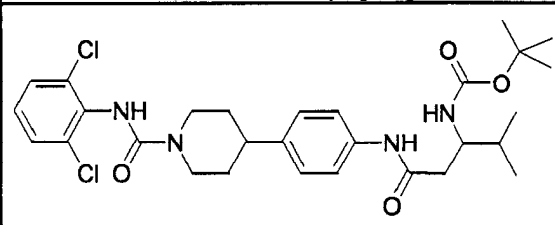


Соед. № 213; Пр. [B1]

10

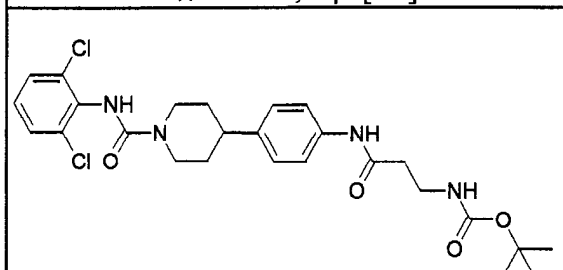


Соед. № 212; Пр. [B1]

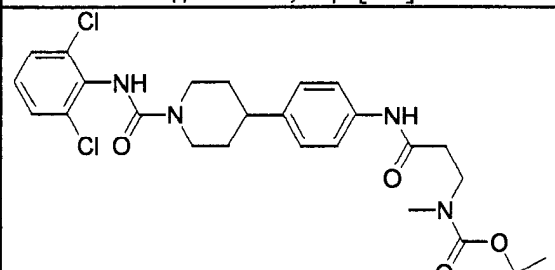


Соед. № 215; Пр. [B1]

15

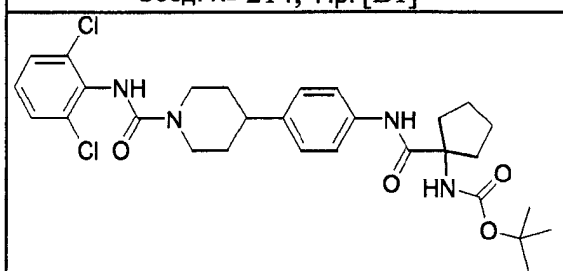


Соед. № 214; Пр. [B1]

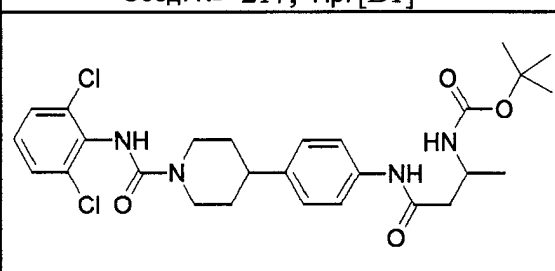


Соед. № 217; Пр. [B1]

25

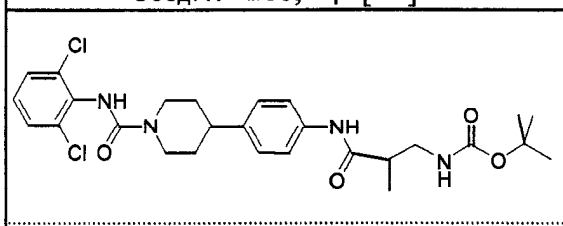


Соед. № 216; Пр. [B1]

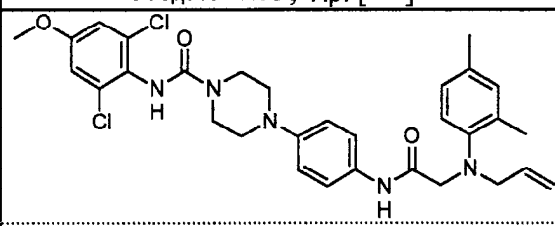


Соед. № 219; Пр. [B1]

35

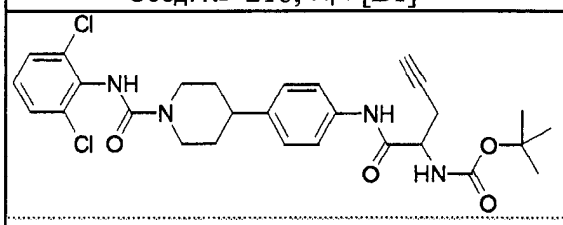


Соед. № 218; Пр. [B1]

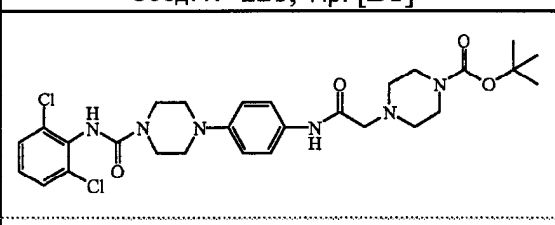


Соед. № 221; Пр. [B1]

40



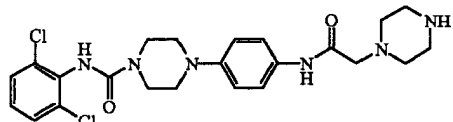
Соед. № 220; Пр. [B1]



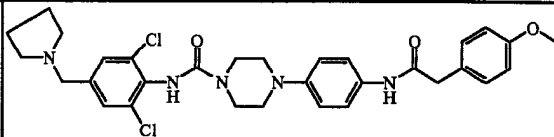
Соед. № 222; Пр. [B11.c]

50

5

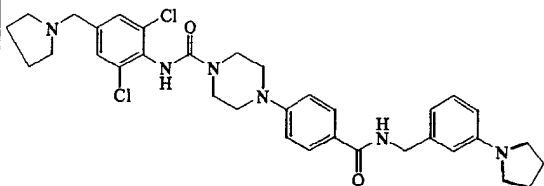


Соед. № 25; Пр. [B14.a]

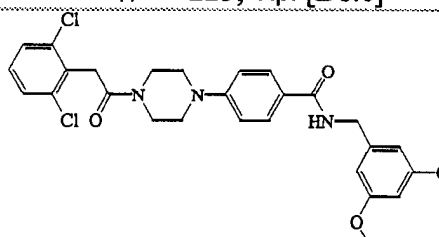


Соед. № 223; Пр. [B6.e]

10

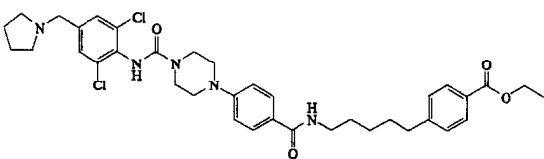


Соед. № 224; Пр. [B21.a]

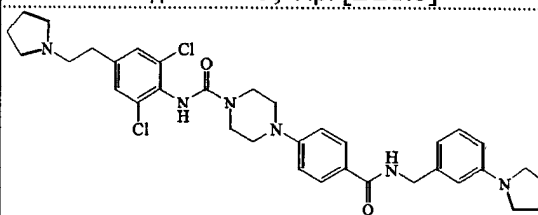


Соед. № 225; Пр. [B21.b]

15

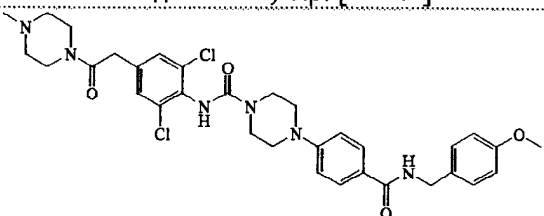


Соед. № 226; Пр. [B21.a]

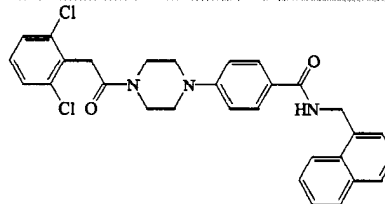


Соед. № 227; Пр. [B6.f]

20

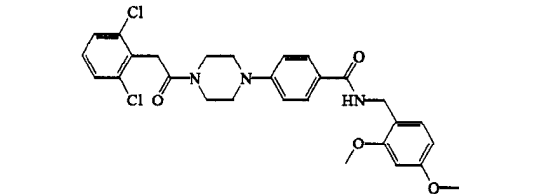


Соед. № 228; Пр. [B6.g]

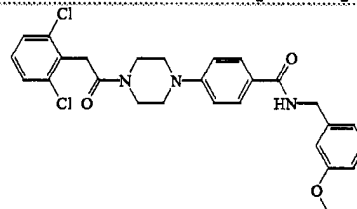


Соед. № 229; Пр. [B21.b]

25

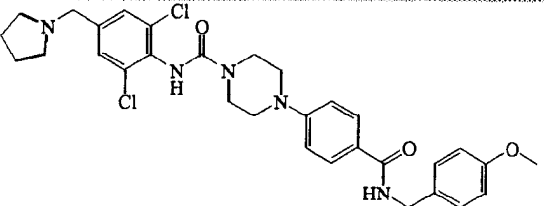


Соед. № 230; Пр. [B21.b]

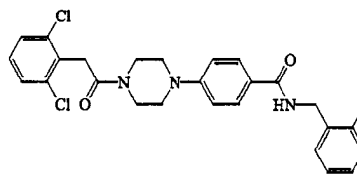


Соед. № 231; Пр. [B21.b]

30



Соед. № 232; Пр. [B21.a]



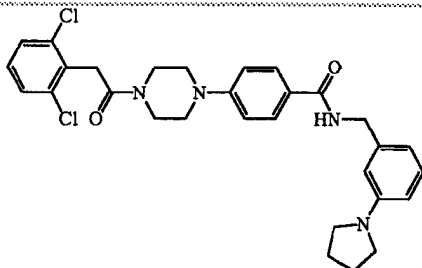
Соед. № 233; Пр. [B21.b]

40

45

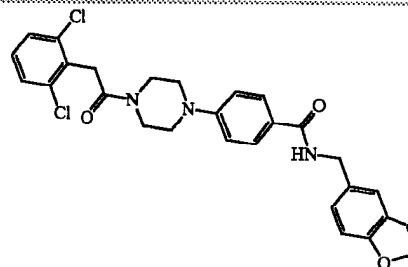
50

5



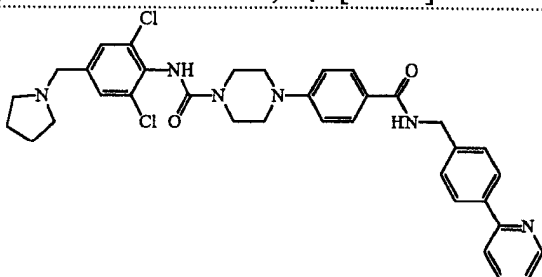
Соед. № 234; Пр. [B21.b]

10



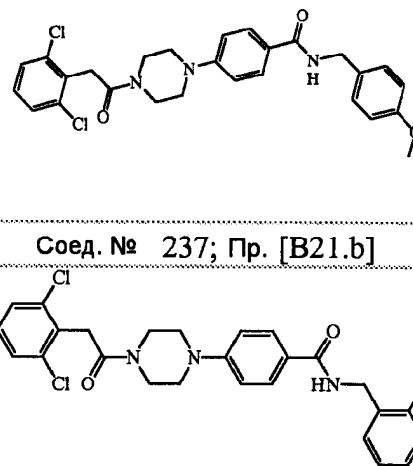
Соед. № 235; Пр. [B21.b]

15



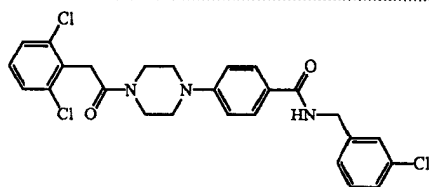
Соед. № 236; Пр. [B21.a]

20



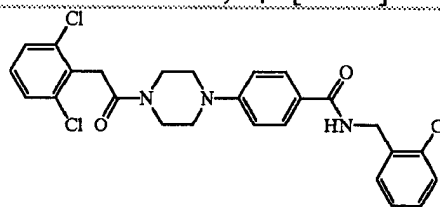
Соед. № 237; Пр. [B21.b]

25



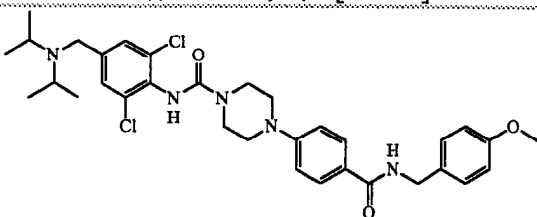
Соед. № 238; Пр. [B21.b]

30



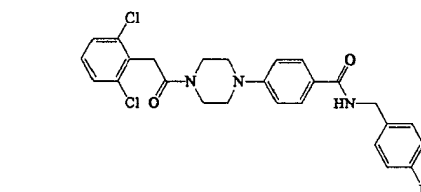
Соед. № 239; Пр. [B21.b]

35



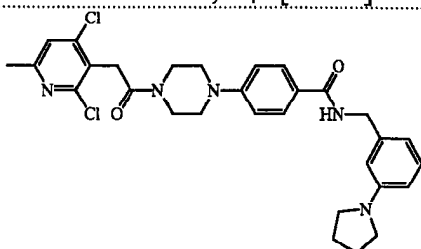
Соед. № 240; Пр. [B21.a]

40



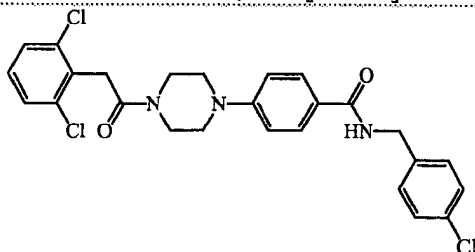
Соед. № 241; Пр. [B21.b]

45

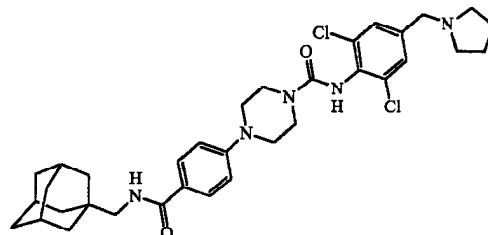


Соед. № 242; Пр. [B21.b]

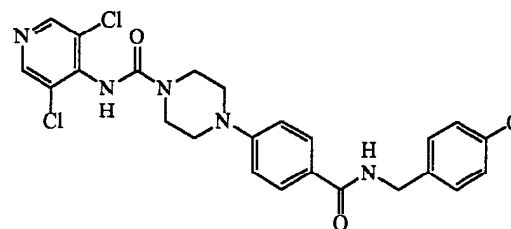
50



Соед. № 244; Пр. [B21.b]

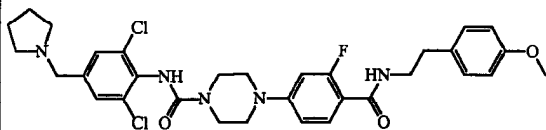


Соед. № 243; Пр. [B21.a]



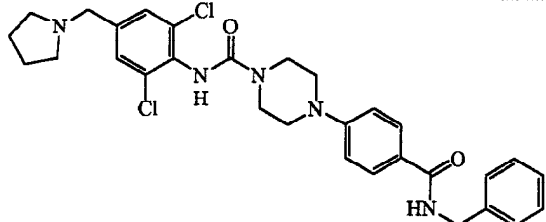
Соед. № 245; Пр. [B21.b]

5



Соед. № 246; Пр. [B21.a]

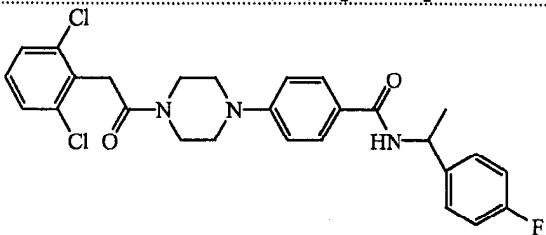
10



Соед. № 247; Пр. [B21.b]

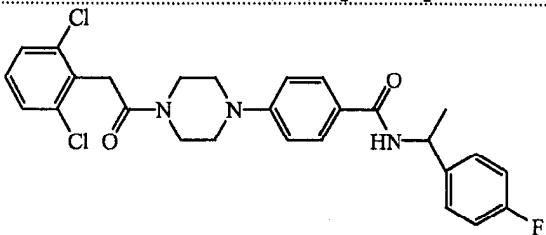
15

Соед. № 248; Пр. [B21.a]



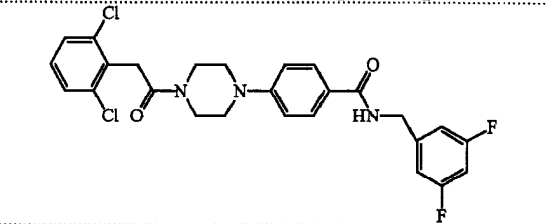
Соед. № 249; Пр. [B21.b]

20



Соед. № 250; Пр. [B21.b]

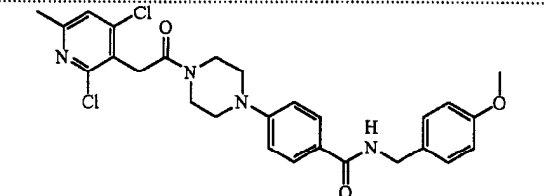
25



Соед. № 251; Пр. [B21.b]

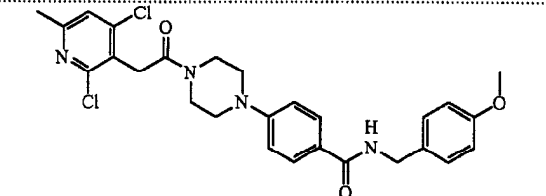
30

Соед. № 252; Пр. [B21.b]



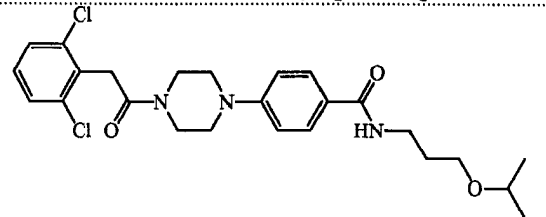
Соед. № 253; Пр. [B21.b]

35



Соед. № 254; Пр. [B21.b]

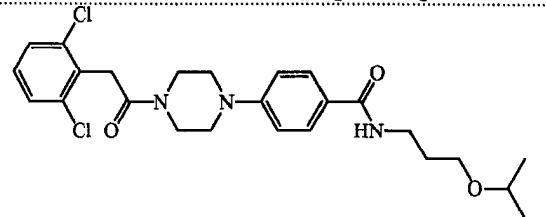
40



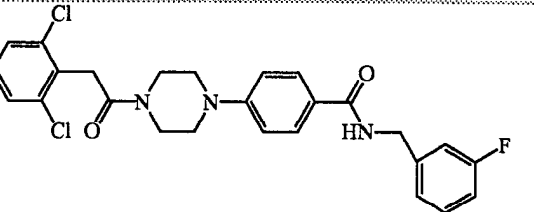
Соед. № 255; Пр. [B21.a]

45

Соед. № 256; Пр. [B21.b]

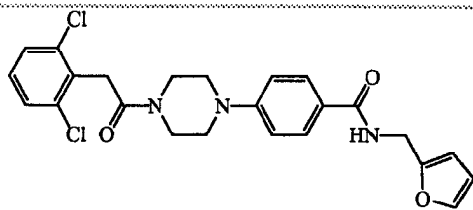


Соед. № 257; Пр. [B21.b]

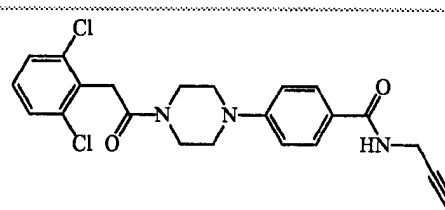


50

5

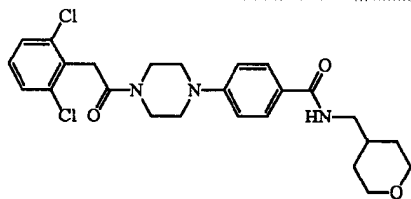


Соед. № 258; Пр. [B21.b]

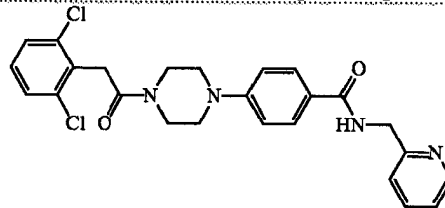


Соед. № 259; Пр. [B21.b]

10

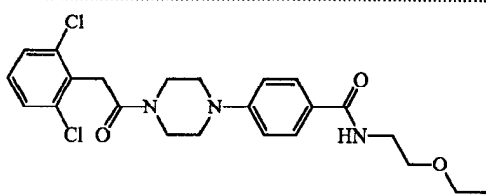


Соед. № 260; Пр. [B21.b]

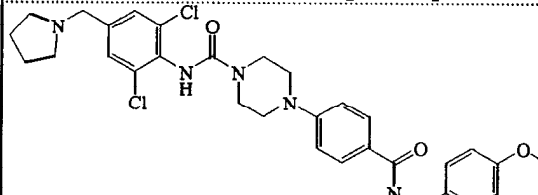


Соед. № 261; Пр. [B21.b]

15

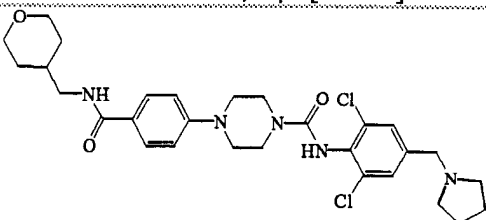


Соед. № 262; Пр. [B21.b]

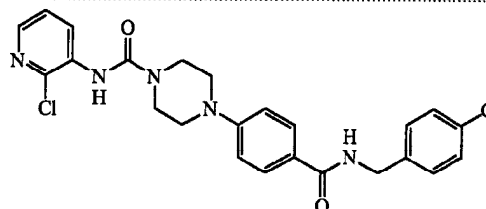


Соед. № 263; Пр. [B21.a]

20

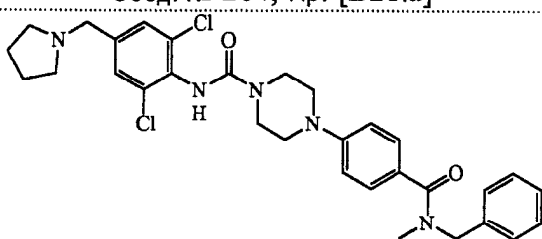


Соед. № 264; Пр. [B21.a]

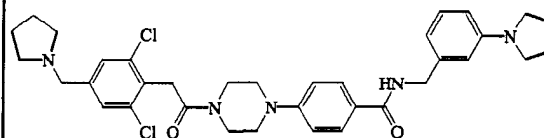


Соед. № 265; Пр. [B21.b]

25

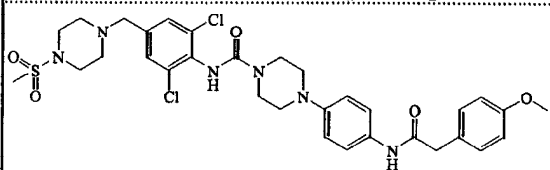


Соед. № 266; Пр. [B21.a]

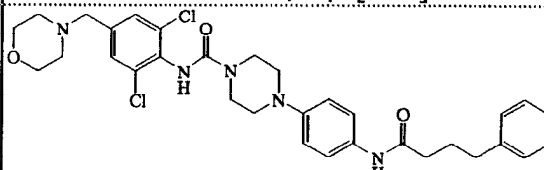


Соед. № 267; Пр. [B22]

30



Соед. № 268; Пр. [B6.h]



Соед. № 269; Пр. [B6.h]

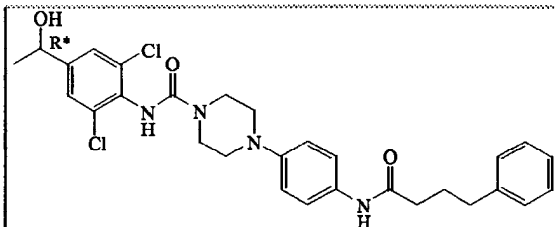
35

40

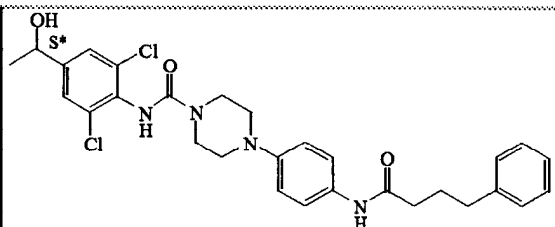
45

50

5

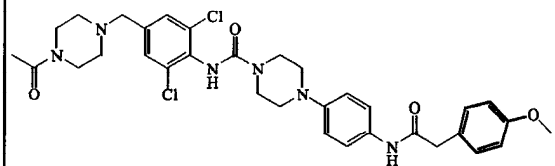


Соед. № 270; Пр. [B23]

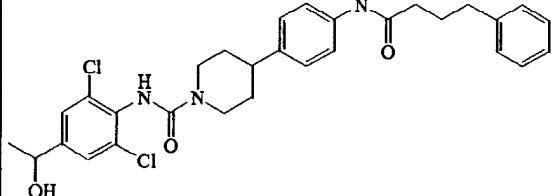


Соед. № 271; Пр. [B23]

10

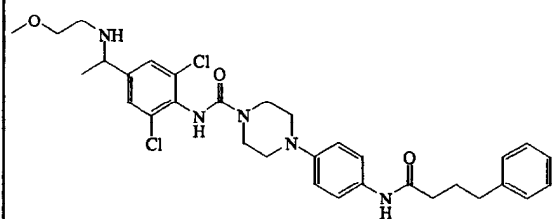


Соед. № 272; Пр. [B6.h]

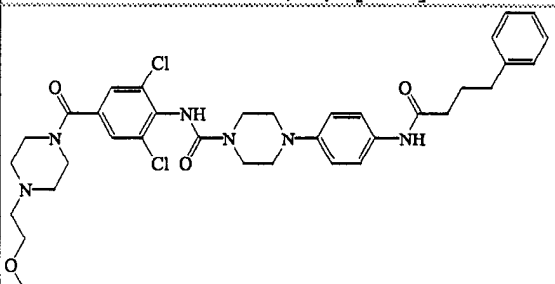


Соед. № 273; Пр. [B23]

15

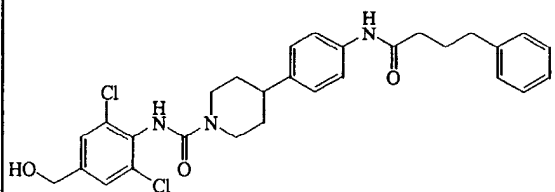


Соед. № 274; Пр. [B13]

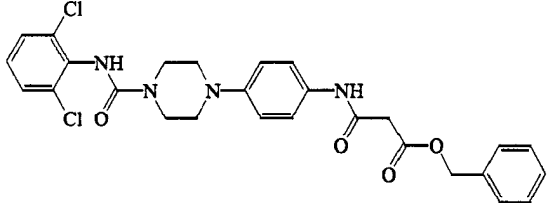


Соед. № 275; Пр. [B24]

25

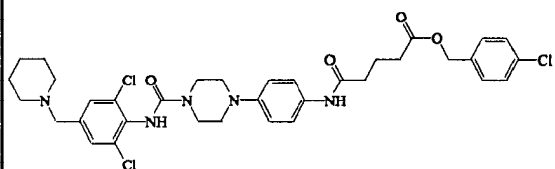


Соед. № 276; Пр. [B24]

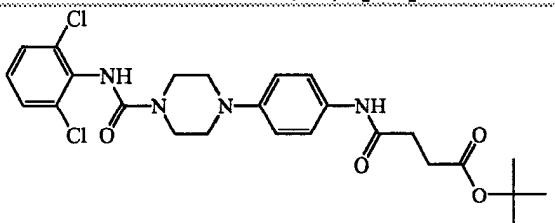


Соед. № 277; Пр. [B1]

30

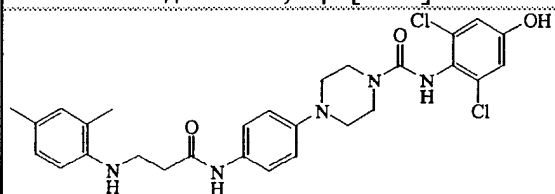


Соед. № 278; Пр. [B6.h]

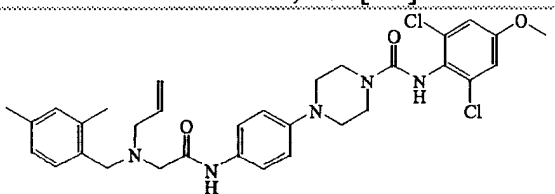


Соед. № 279; Пр. [B1]

35



Соед. № 280; Пр. [B11.a]



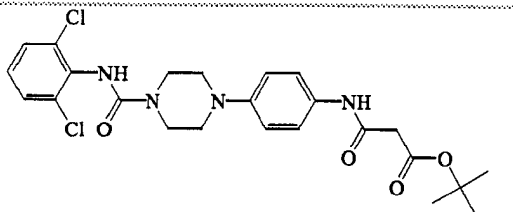
Соед. № 281; Пр. [B11.a]

40

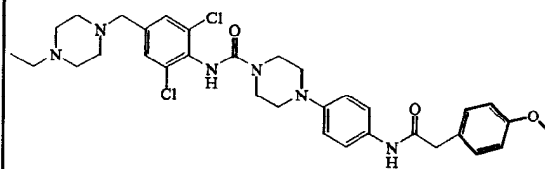
45

50

5

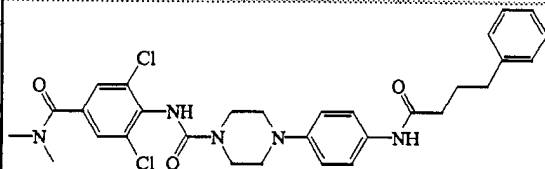


Соед. № 282; Пр. [B1]

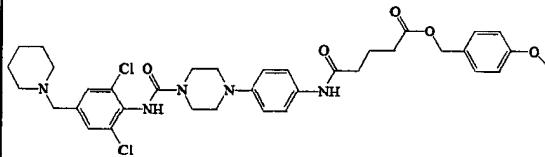


Соед. № 283; Пр. [B6.h]

10

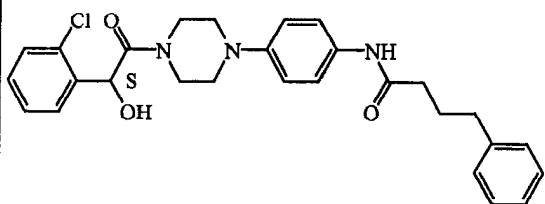


Соед. № 284; Пр. [B6.h]

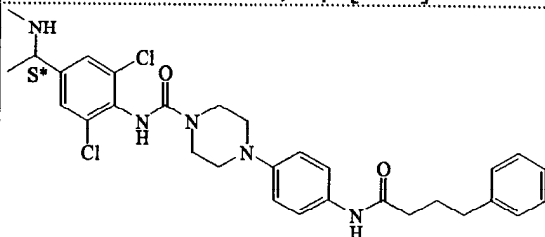


Соед. № 285; Пр. [B6.h]

15

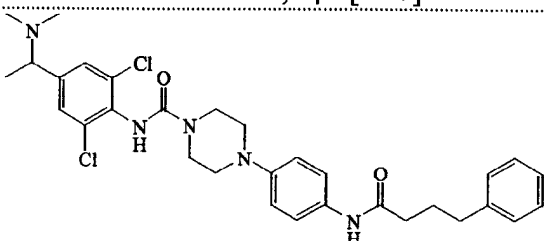


Соед. № 286; Пр. [B10]

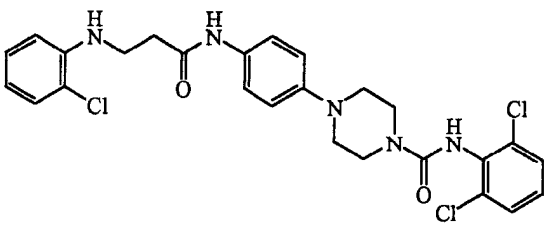


Соед. № 287; Пр. [B13]

20

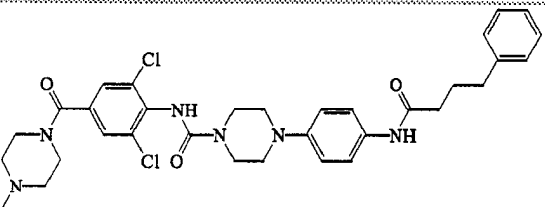


Соед. № 288; Пр. [B13]

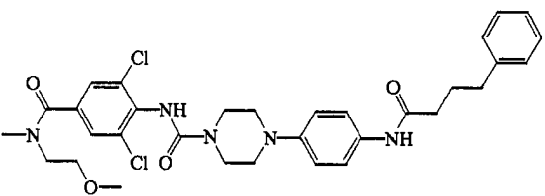


Соед. № 289; Пр. [B11.a]

25

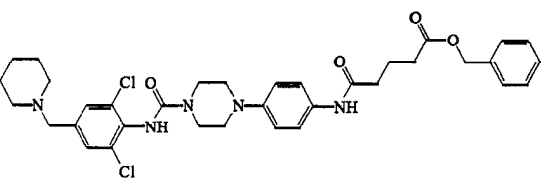


Соед. № 290; Пр. [B6.h]

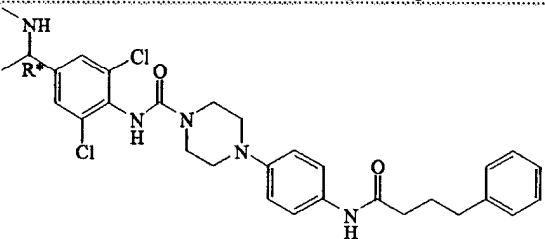


Соед. № 291; Пр. [B6.h]

35



Соед. № 292; Пр. [B31]



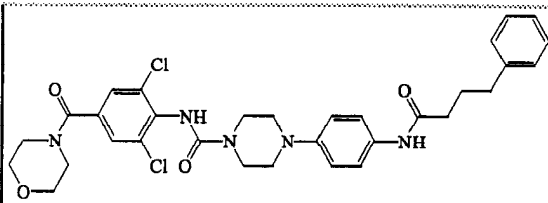
Соед. № 293; Пр. [B13]

40

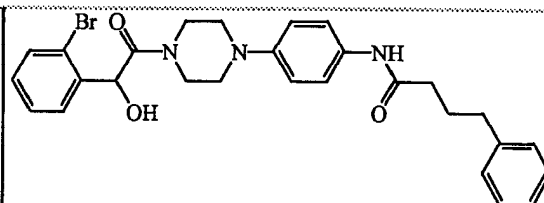
45

50

5

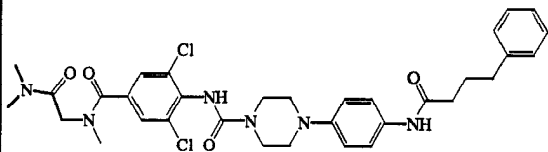


Соед. № 294; Пр. [B6.h]

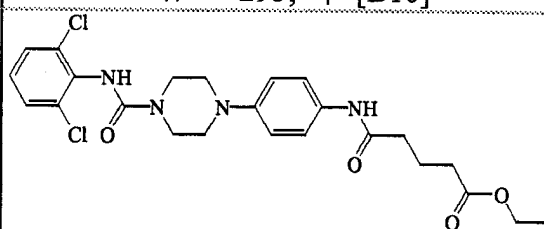


Соед. № 295; Пр. [B10]

10

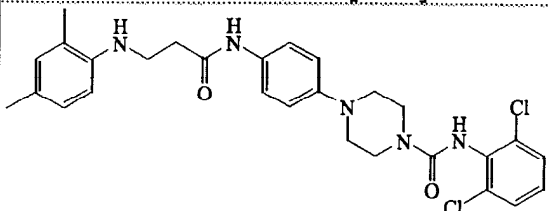


Соед. № 296; Пр. [B6.h]

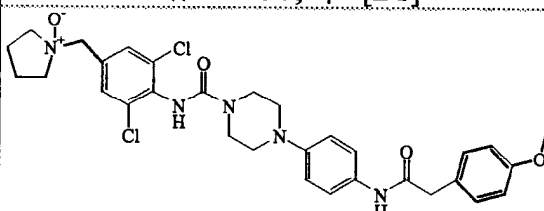


Соед. № 297; Пр. [B1]

15

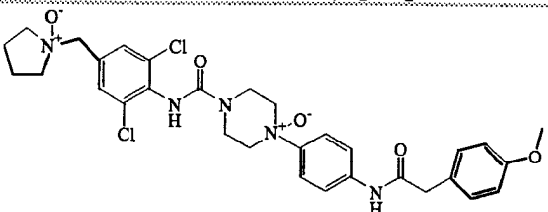


Соед. № 298; Пр. [B1]

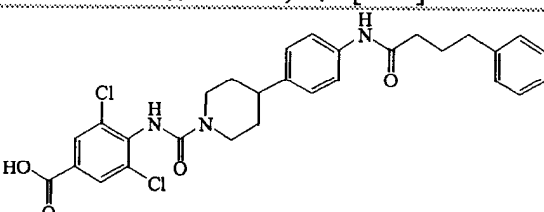


Соед. № 299; Пр. [B25]

20



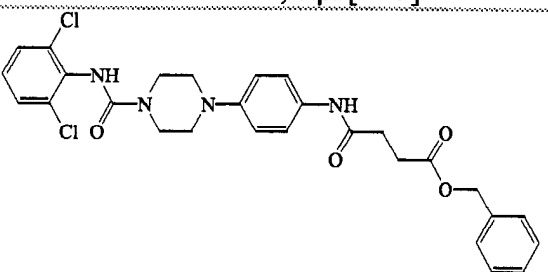
Соед. № 300; Пр. [B25]



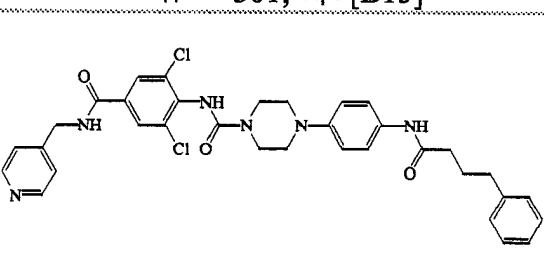
Соед. № 301; Пр. [B15]

25

30



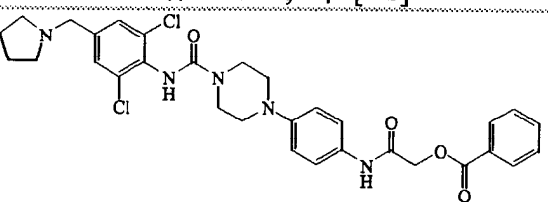
Соед. № 302; Пр. [B1]



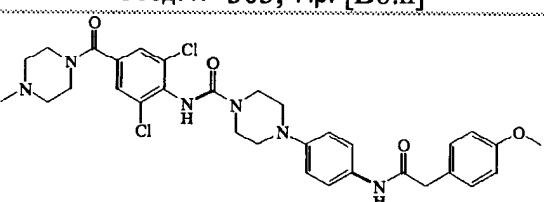
Соед. № 303; Пр. [B6.h]

35

40



Соед. № 304; Пр. [B21.a]

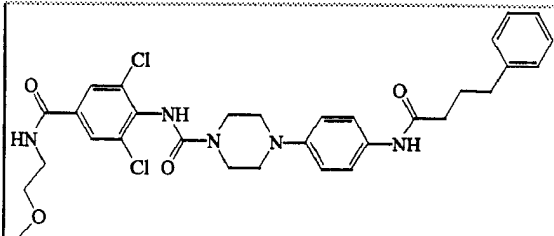


Соед. № 305; Пр. [B6.h]

45

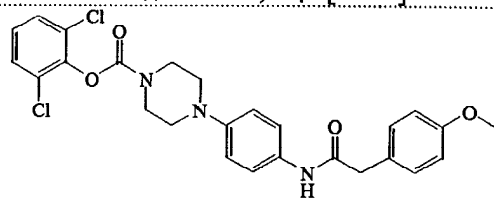
50

5



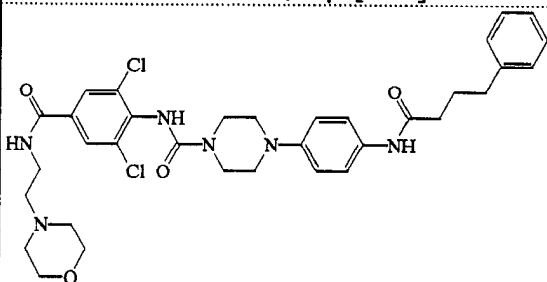
Соед. № 306; Пр. [B6.h]

10



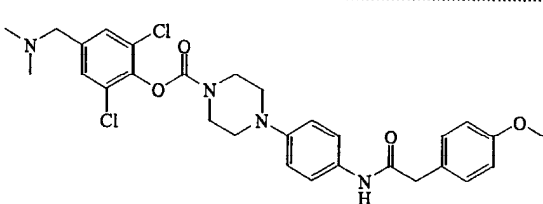
Соед. № 308; Пр. [B26]

15



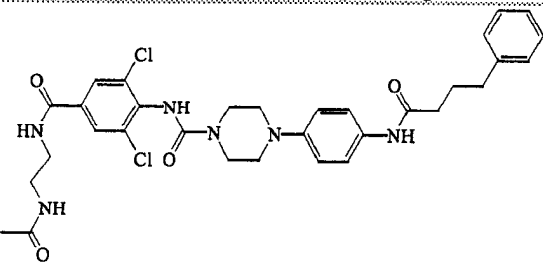
Соед. № 310; Пр. [B6.h]

25



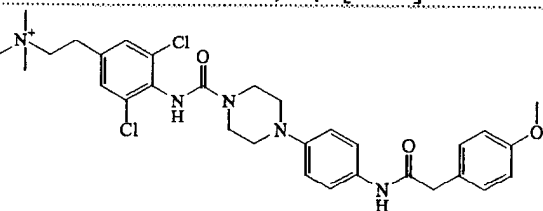
Соед. № 312; Пр. [B21.a]

30



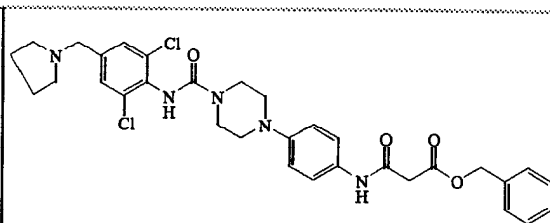
Соед. № 314; Пр. [B6.h]

40

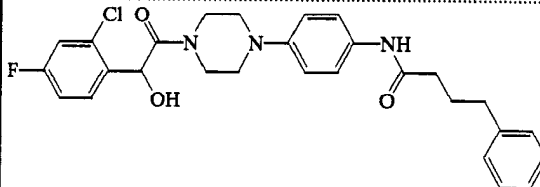


Соед. № 317; Пр. [B6.i]

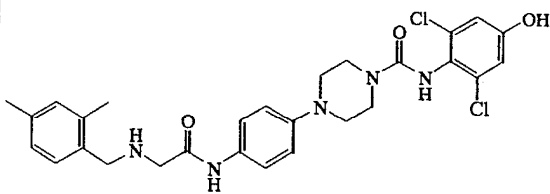
45



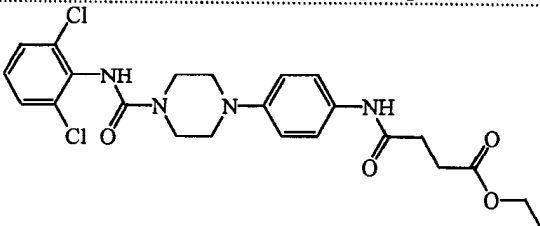
Соед. № 307; Пр. [B21.a]



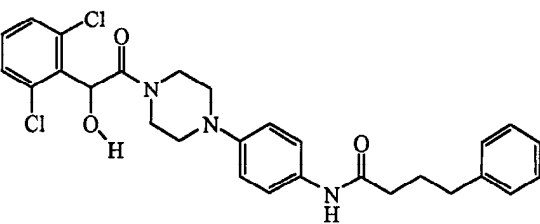
Соед. № 309; Пр. [B10]



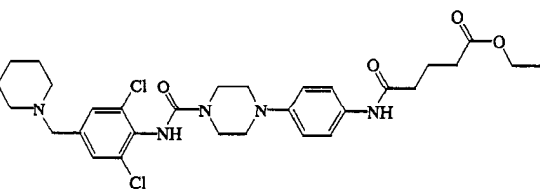
Соед. № 311; Пр. [B1]



Соед. № 313; Пр. [B1]



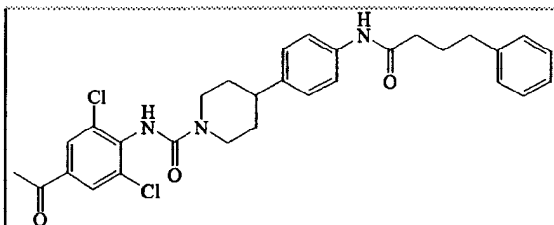
Соед. № 315; Пр. [B10]



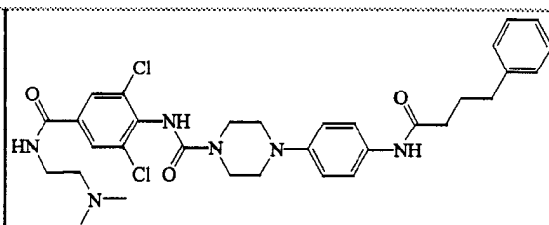
Соед. № 318; Пр. [B21.a]

50

5

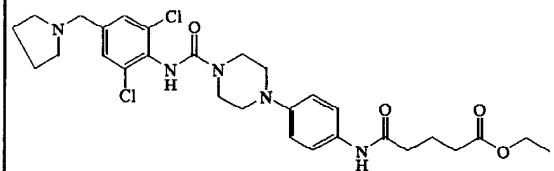


Соед. № 319; Пр. [B6]

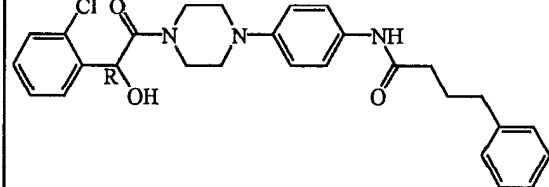


Соед. № 321; Пр. [B6.h]

10

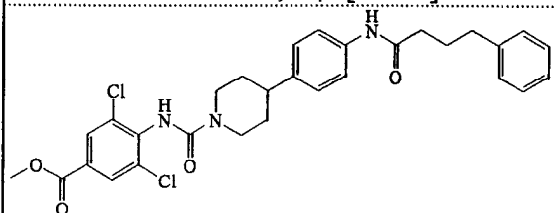


Соед. № 322; Пр. [B21.a]

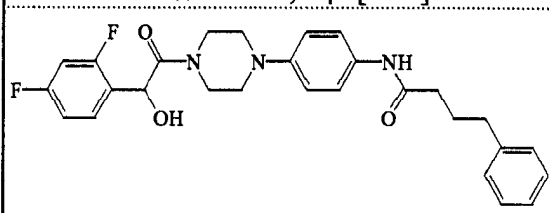


Соед. № 323; Пр. [B10]

15



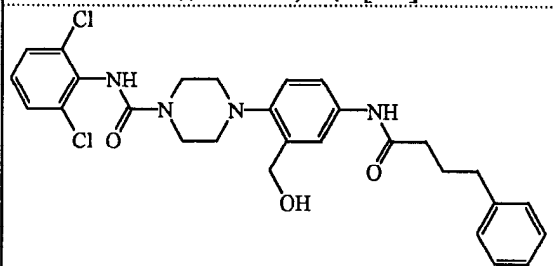
Соед. № 324; Пр. [B6]



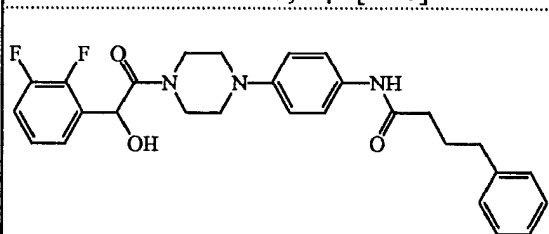
Соед. № 325; Пр. [B10]

20

25



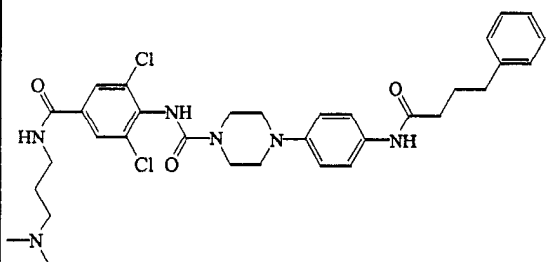
Соед. № 326; Пр. [B27]



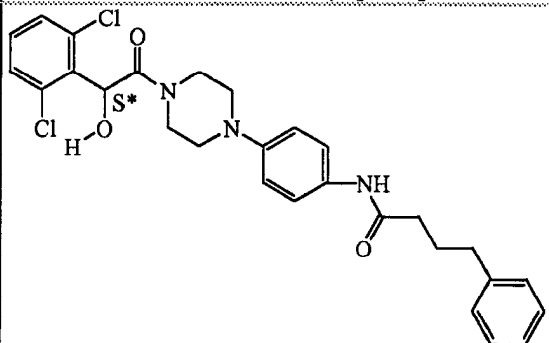
Соед. № 327; Пр. [B10]

30

35



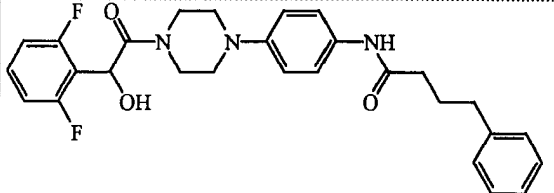
Соед. № 328; Пр. [B6.h]



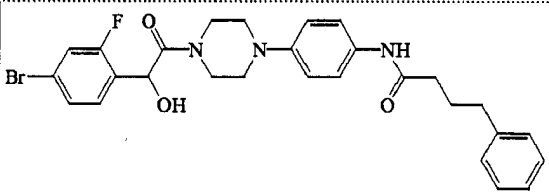
Соед. № 329; Пр. [B10]

40

45



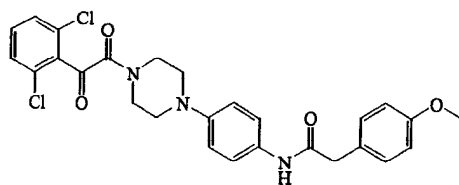
Соед. № 330; Пр. [B10]



Соед. № 331; Пр. [B10]

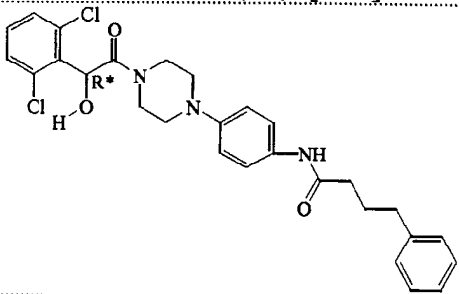
50

5

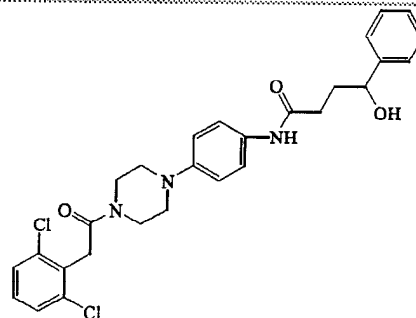


10

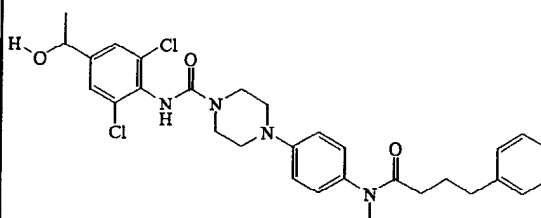
Соед. № 332; Пр. [B10]



15



Соед. № 333; Пр. [B28]

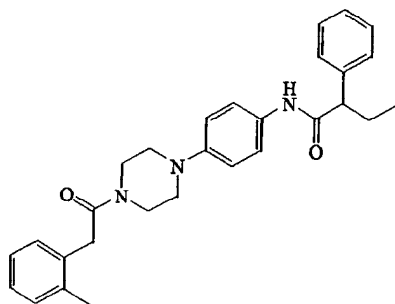


20

Соед. № 334; Пр. [B10]

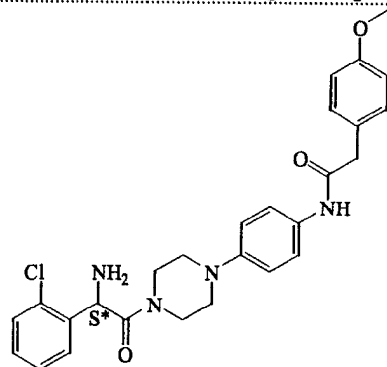
Соед. № 335; Пр. [B21.b]

25



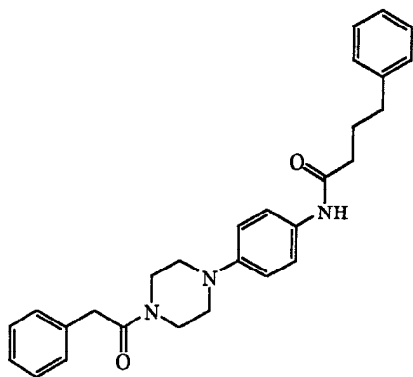
30

Соед. № 336; Пр. [B28]



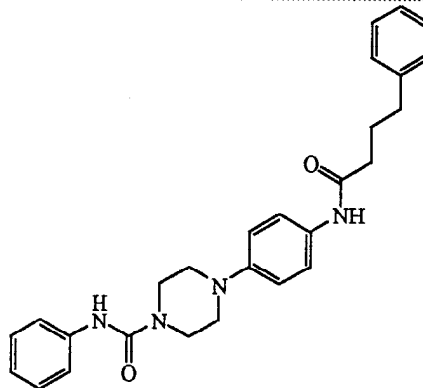
Соед. № 337; Пр. [B29]

35



40

Соед. № 338; Пр. [B28]

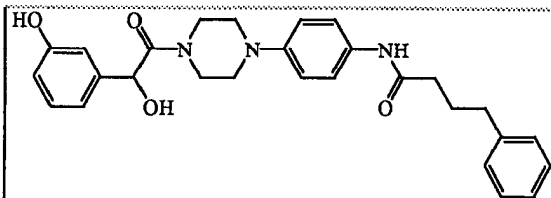


Соед. № 339; Пр. [B1]

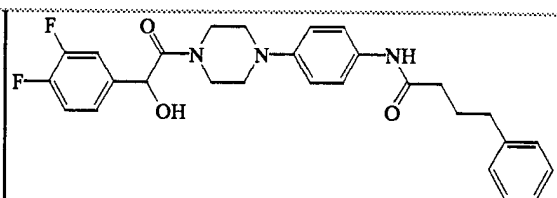
45

50

5

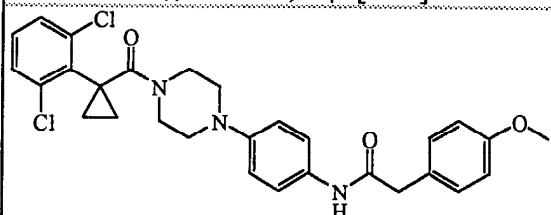


Соед. № 340; Пр. [B10]

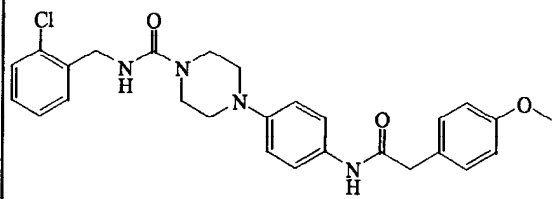


Соед. № 341; Пр. [B10]

10

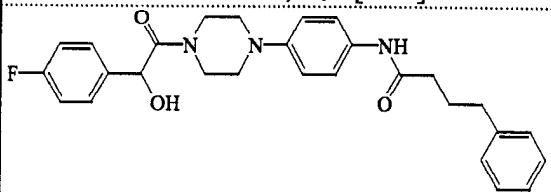


Соед. № 342; Пр. [B28]

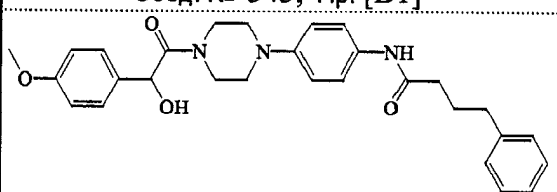


Соед. № 343; Пр. [B1]

15

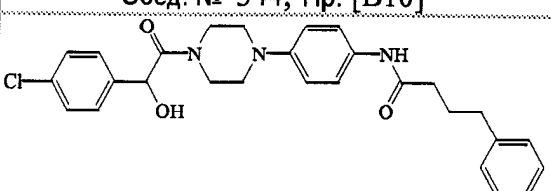


Соед. № 344; Пр. [B10]

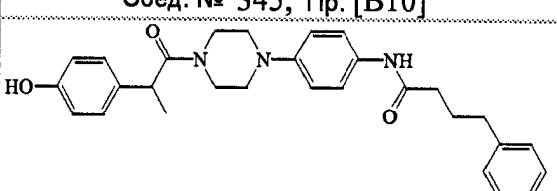


Соед. № 345; Пр. [B10]

20

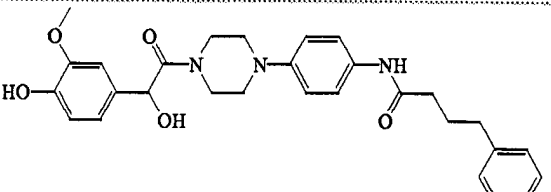


Соед. № 346; Пр. [B10]

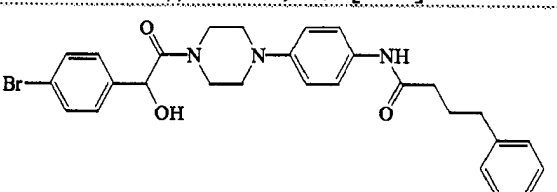


Соед. № 347; Пр. [B10]

25

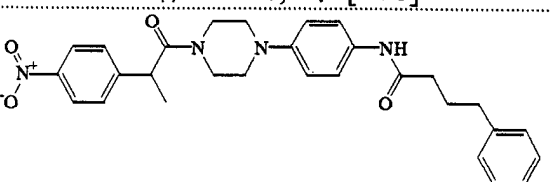


Соед. № 348; Пр. [B10]

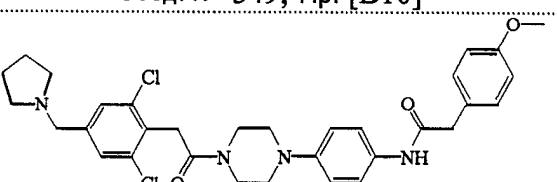


Соед. № 349; Пр. [B10]

30



Соед. № 350; Пр. [B10]



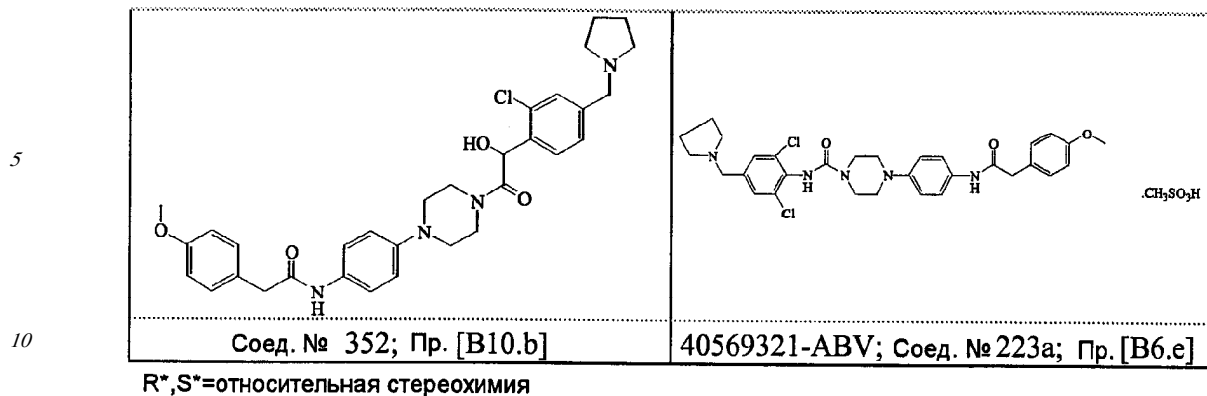
Соед. № 351; Пр. [B30]

35

40

45

50



С. Аналитическая часть

15 Для определения характеристик соединений по настоящему изобретению методом (ЖХ)МС были использованы следующие методы.

Общий способ А

20 ВЭЖХ измерения проводили с использованием системы Alliance HT 2790 (Waters), включающей насос, состоящий из четырех частей, с дегазатором, автоматическое устройство для подачи образца, нагревающего устройства для колонки (установлено на 40°C),

25 детектора с диодной матрицей (DAD) и колонки, как определено ниже при описании соответствующих способов. Поток из колонки расщепляли с подачей на масс-спектрометрический детектор. Масс-спектрометрический детектор имеет конфигурацию с источником

30 ионизации методом электрораспыления. Масс-спектры получали при сканировании от 100 до 1000 в течение 1 секунды с использованием времени задержки в 0,1 секунды. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ, и температурный источник поддерживали при 140°C.

35 В качестве несущего газа использовали азот. Получение данных осуществляли с использованием базы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Общий способ В

ВЭЖХ измерения проводили с использованием системы Acquity UPLC (Waters) (ультраэффективная система жидкостной хроматографии), включающей бинарный насос, устройство для образцов, нагревателя колонки, нагревающего устройства для колонки (установлено на 55°C), детектора с диодной матрицей (DAD) и колонки, как определено ниже при описании соответствующих способов. Поток из колонки расщепляли с подачей на масс-спектрометрический детектор. Масс-спектрометрический детектор имеет конфигурацию с источником ионизации методом электрораспыления. Масс-спектры получали при сканировании от 100 до 1000 в течение 0,18 секунды с использованием времени задержки в 0,02 секунды. Напряжение на капиллярной игле составляло 3 кВ, и температурный источник поддерживали при 140°C (DSC). В качестве несущего газа использовали азот. Получение данных осуществляли с использованием базы данных Waters- Micromass MassLynx-Openlynx.

Общий способ С

ЖХМС-спектрометрический анализ ряда соединений проведен на устройстве Surveyor MSQ(TM) (Thermo Finnigan, США), включающем матричный фотодиодный детектор (PDA; 190-800 нм) и колонку, как определено ниже при описании соответствующих способов. Поток из колонки расщепляли с подачей на масс-спектрометрический детектор. Масс-спектрометрический детектор имеет конфигурацию с АРСІ (химическая ионизация при атмосферном давлении, + или - ионы). Масс-спектры получали при сканировании от 45 до 1000 (атомных единиц массы) в течение 0,3 секунд. В типичных условиях АРСІ используется ток коронного разряда в 10 мкА и конусное напряжение в 30 В. АРСІ-зонд температуры установлен при 640°C. В

качестве несущего газа использовали азот. Получение данных осуществляли с использованием базы данных Xcalibur™.

5

Способ 1

10

15

20

25

В дополнение к общему способу В: УЭЖХ с обращенной фазой (ультраэффективная система жидкостной хроматографии) проводили на параллельной колонке C18 с этилсилоксаном/силикагелем (ВЕН) (1,7 мкм, 2,1×50 мм) при скорости потока 0,8 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 0,1% муравьиной кислоты в смеси Н₂О/метанол в соотношении 95/5; подвижная фаза В: метанол) для проведения градиентных условий от 95% А и 5% В до 5% А и 95% В в течение 1,3 минуты и выдерживании в течение 0,2 минуты. Использовали объем впрыскивания, равный 0,5 мкл. Конусное напряжение составляло 10 В для метода положительной ионизации и 20 В для метода отрицательной ионизации.

Способ 2

30

35

40

45

50

В дополнение к общему способу А: ВЭЖХ с обращенной фазой проводили на колонке C18 Xterra MS (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при скорости потока 1,6 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 25 мМ ацетата аммония + 5% ацетонитрила; подвижная фаза В: ацетонитрил; подвижная фаза С: метанол) для проведения градиентных условий от 100% А до 1% А, 49% В и 50% С в течение 6,5 минут до 1% А и 99% В в течение 1 минут и выдерживания данных условий в течение 1 минуты и повторном уравнивании с использованием 100% А в течение 1,5 минут. Использовали объем впрыскивания, равный 10 мкл. Конусное напряжение составляло 10 В для метода положительной ионизации и 20 В для метода отрицательной ионизации.

Способ 3

В дополнение к общему способу А: ВЭЖХ с обращенной фазой
5 проводили на колонке Chromolith (4,6×25 мм) при скорости потока 3
мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 95%
10 25 мМ ацетата аммония + 5% ацетонитрила; подвижная фаза В:
ацетонитрил; подвижная фаза С: метанол) для проведения
градиентных условий от 96% А, 2% В и 2% С до 49% В и 49% С в
15 течение 0,9 минуты, до 100% В в течение 0,3 минуты и
выдерживании в течение 0,2 минуты. Использовали объем
впрыскивания, равный 2 мкл. Конусное напряжение составляло 10 В
20 для метода положительной ионизации и 20 В для метода
отрицательной ионизации.

Способ 4 (только масс-спектрометрия)

25 Для ряда соединений регистрировали только масс-спектры (нет
времен удерживания $R(t)$). Масс-спектрометрический детектор имел
30 конфигурацию с источником ионизации методом электрораспыления.
Масс-спектры получали при сканировании от 100 до 1000 в течение
1 секунды с использованием времени задержки в 0,1 секунды.
35 Напряжение на капиллярной игле составляло 3 КВ, и температурный
источник поддерживали при 140°C. В качестве несущего газа
использовали азот. Получение данных осуществляли с
40 использованием базы данных Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.
Конусное напряжение составляло 10 В для метода положительной
45 ионизации и 20 В для метода отрицательной ионизации.

Способ 5

50 В дополнение к общему способу С: ВЭЖХ с обращенной фазой

проводили на колонке Waters XTerra MS C18 (3,5 мкм, 2,1×30 мм) при скорости потока 1,0 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 0,1%-ный водный раствор муравьиной кислоты; подвижная фаза В: ацетонитрил). Первоначально выдерживали 100% А в течение 0,1 минуты. Затем применяли градиент до 5% А и 95% В в течение 3 минут и выдерживали в течение 0,8 минуты. Объем впрыскивания составлял 1 мкл. Колонка находилась при комнатной температуре.

Способ 6

В дополнение к общему способу А: нагреватель колонки устанавливали при 60°C. ВЭЖХ с обращенной фазой проводили на колонке C18 Xtterra MS (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при скорости потока 1,6 мл/мин. Использовали три подвижные фазы (подвижная фаза А: 95% 25 мМ ацетата аммония + 5% ацетонитрила; подвижная фаза В: ацетонитрил; подвижная фаза С: метанол) для проведения градиентных условий от 100% А до 50% В и 50% С в течение 6,5 минут, до 100% В в течение 0,5 минуты и выдерживали данные условия в течение 1 минуты и повторно уравнивали с использованием 100% А в течение 1,5 минут. Объем впрыскивания составлял 10 мкл. Конусное напряжение составляло 10 В для метода положительной ионизации и 20 В для метода отрицательной ионизации.

Способ 7

В дополнение к общему способу. Нагреватель колонки устанавливали при 45°C. ВЭЖХ с обращенной фазой проводили на колонке Atlantis C18 (3,5 мкм, 4,6×100 мм) при скорости потока

1,6 мл/мин. Использовали две подвижные фазы (подвижная фаза А: 70% метанола + 30% H₂O; подвижная фаза В: 0,1% муравьиной кислоты в смеси H₂O/метанол в соотношении 95/5) для проведения градиентных условий от 100% В до 5%В+95% А в течение 9 минут и выдерживали данные условия в течение 3 минут. Использовали объем впрыскивания, составляющий 10 мкл. Конусное напряжение составляло 10 В для метода положительной ионизации и 20 В для метода отрицательной ионизации.

Температуры плавления

Значения представляют собой либо значения для пиков или диапазоны плавления и их определяли с экспериментальной погрешностью, которая обычно связана с данным аналитическим методом.

Для ряда соединений температуры плавления определяли с использованием метода ДСК с использованием прибора DSC823e (Mettler-Toledo). Температуры плавления измеряли при градиенте температуры 30°C/минуту. Максимум температуры составлял 300°C (обозначено как ДСК в таблице 2).

Для ряда соединений температуры плавления определяли с использованием горячего столика Кофлера, состоящего из нагреваемой пластины с линейным температурным градиентом, скользящего указателя и температурной шкалы в градусах Цельсия (указано как Кофлер в таблице 2).

Для ряда соединений температуры плавления определяли с использованием устройства для определения температуры плавления Sanyo Gallenkamp (указано как Sanyo Gallenkamp в таблице 2).

Аналитические данные - R_t означает время удерживания (в
 5 минутах), $[M+H]^+$ означает протонированную массу соединения,
 способ упоминается как способ, использованный для проведения

ЖХМС

Соеди- нение №	R_t	$[M+H]^+$	Способ	Температуры плавления
130	1,22	448	1	
131	1,26	496	1	
129	1,11	444	1	
128	0,87	503	1	
132	1,20	488	1	
133	1,20	486	1	
127	1,06	491	1	
43	1,02	477	1	209,0°C (ДСК)
134	1,21	512	1	
135	1,31	510	1	
126	1,13	492	1	
125	0,83	505	1	
124	1,33	488	1	
123	-	472	4	
38	1,31	493	1	
17	1,35	478	1	
140	1,16	449	1	
141	1,17	498	1	246,3°C (ДСК)
139	-	445	4	
138	0,79	504	1	241,1°C (ДСК)
142	1,13	489	1	
143	1,14	487	1	
137	0,97	492	1	
44	0,92	478	1	
144	1,15	513	1	
58	1,26	511	1	114-124°C (Kofler)

	145	1,05	493	1	
	136	0,74	506	1	
5	1	1,06	489	3	285,3°C (ДСК)
	10	1,40	491	1	
	20	0,86	461	1	
	122	0,88	463	1	
10	121	0,83	474	1	
	120	0,85	479	1	
	100	1,23	497	1	
15	119	0,90	501	1	
	97	1,27	511	1	
	118	0,98	529	1	
	117	0,96	511	1	
20	116	0,89	475	1	
	115	1,10	519	1	
	113	0,88	477	1	
25	112	0,88	489	1	
	111	0,86	491	1	
	110	0,87	493	1	
30	109	0,82	449	1	
	98	0,95	519	1	
	108	0,96	517	1	
	107	1,00	525	1	
35	106	1,16	594	1	
	105	1,16	594	1	
	104	1,16	594	1	
40	103	1,19	634	1	
	102	0,95	291	1	
	101	1,12	652	1	
45	99	1,10	533	1	
	214	-	535	4	
	204	-	551	4	
	206	-	535	4	
50	220	-	559	4	

	209	-	565	4	
	219	-	549	4	
5	216	-	575	4	
	39	-	575	4	
	213	-	577	4	
10	33	-	577	4	
	218	-	549	4	
	217	-	549	4	
	208	-	563	4	
15	40	-	535	4	
	205	-	549	4	
	215	-	577	4	
20	211	-	560	4	
	210	-	581	4	
	207	-	561	4	
25	201	0,76	476	1	214-216°C (Sanyo Gallenkamp)
	150	3,98	435	2	
	148	4,29	435	2	
	156	4,10	449	2	
30	159	5,31	475	2	
	149	4,17	475	2	
	147	5,33	477	2	
	157	5,35	477	2	
35	23	4,16	449	2	
	160	4,03	449	2	
	153	5,00	463	2	
40	158	4,21	435	2	
	151	4,61	449	2	
	50	1,05	479	1	219,9°C (ДСК)
45	202	1,01	419	1	245-246°C (Sanyo Gallenkamp)
	37	0,87	520	1	237,1°C (ДСК)
	200	0,73	450	1	245-246°C (Sanyo Gallenkamp)
50	21	1,17	498	1	244-246°C (Sanyo Gallenkamp)
	2	1,03	518	1	

	196	0,73	464	1	194-196°C (Sanyo Gallenkamp)
	199	0,78	492	1	221-222°C (Sanyo Gallenkamp)
5	36	1,18	516	1	254,2°C (ДСК)
	22	1,29	526	1	248-249°C (Sanyo Gallenkamp)
	182	0,77	479	1	152-154°C (Sanyo Gallenkamp)
10	198	0,82	498	1	260-261°C (Sanyo Gallenkamp)
	197	0,82	512	1	251-252°C (Sanyo Gallenkamp)
	180	0,91	504	1	185-187°C (Sanyo Gallenkamp)
15	9	0,84	498	1	187-188°C (Sanyo Gallenkamp)
	26	0,85	569	1	232-234°C (Sanyo Gallenkamp)
	181	1,02	540	1	163-165°C (Sanyo Gallenkamp)
20	179	0,79	490	1	220-222°C (Sanyo Gallenkamp)
	195	0,84	512	1	
	172	0,76	583	1	250-252°C (Sanyo Gallenkamp)
25	176	0,79	504	1	232-233°C (Sanyo Gallenkamp)
	35	0,92	530	1	169,9°C (ДСК)
	178	0,98	546	1	183-184°C (Sanyo Gallenkamp)
30	177	0,92	542	1	128-129°C (Sanyo Gallenkamp)
	194	0,84	512	1	233-234°C (Sanyo Gallenkamp)
	326	1,27	541	1	
35	203	1,25	711	1	
	193	0,80	498	1	263-264°C (Sanyo Gallenkamp)
	18	1,29	522	1	178,2°C (ДСК)
40	34	1,30	477	1	142,1°C (ДСК)
	175	1,26	729	1	215-216°C (Sanyo Gallenkamp)
	174	0,92	544	1	192-193°C (Sanyo Gallenkamp)
45	32	0,91	556	1	188-189°C (Sanyo Gallenkamp)
	173	1,24	741	1	197-199°C (Sanyo Gallenkamp)
	41	1,11	595	1	186,1°C (ДСК)
50	4	1,26	532	1	247-249°C (Sanyo Gallenkamp)
	53	1,26	553	1	

	45	1,05	481	1	178,7°C (ДСК)
	189	1,29	527	1	238,7°C (ДСК)
5	29	1,23	555	1	187,3°C (ДСК)
	171	1,12	554	1	253-255°C (Sanyo Gallenkamp)
	8	1,29	477	1	245,1°C (ДСК)
10	42	1,31	525	1	175,2°C (ДСК)
	52	1,35	510	1	
	48	1,23	527	1	253,4°C (ДСК)
15	3	1,20	513	1	268,2°C (ДСК)
	5	1,24	576	1	242,6°C (ДСК)
	56	1,04	622	1	218,0°C (ДСК)
20	54	0,93	639	1	125,4°C (ДСК)
	57	1,02	612	1	
	192	1,20	675	1	195-197 °C (Sanyo Gallenkamp)
25	47	1,31	569	1	
	51	5,58	570	6	177,8°C (ДСК)
	24	1,02	568	1	180,7°C (ДСК)
30	187	1,29	745	1	
	6	1,28	745	1	
	190	1,28	541	1	
35	15	1,18	543	1	
	188	1,25	537	1	208-210° (Sanyo Gallenkamp)
	191	1,14	539	1	
40	96	1,26	457	1	164,7°C (ДСК)
	95	1,31	521	1	147,4°C (ДСК)
	94	1,25	461	1	177,3°C (ДСК)
	93	1,30	471	1	189,0°C (ДСК)
45	59	1,35	545	1	234,9°C (ДСК)
	92	1,39	501	1	165,4°C (ДСК)
	91	1,44	515	1	194,7°C (ДСК)
50	90	1,33	485	1	214,2°C (ДСК)

	60	1,27	491	1	240,7°C (ДСК)
	61	1,35	549	1	241,7°C (ДСК)
5	89	1,36	499	1	227,2°C (ДСК)
	62	1,27	545	1	254,0°C (ДСК)
	88	1,38	579	1	225,1°C (ДСК)
10	63	1,34	617	1	218,6°C (ДСК)
	87	1,32	533	1	181,2°C (ДСК)
	49	1,31	557	1	207,9°C (ДСК)
15	86	1,38	499	1	207,8°C (ДСК)
	64	1,32	505	1	210,6°C (ДСК)
	11	1,33	549	1	238,7°C (ДСК)
20	85	1,42	479	1	202,3°C (ДСК)
	84	1,33	527	1	162,2°C (ДСК)
	83	1,28	502	1	201,6°C (ДСК)
25	66	1,31	471	1	181,7°C (ДСК)
	82	1,24	497	1	173,6°C (ДСК)
	67	1,21	479	1	187,0°C (ДСК)
30	68	1,32	485	1	223,0°C (ДСК)
	81	1,38	545	1	170,3°C (ДСК)
	46	1,35	597	1	223,0°C (ДСК)
35	80	1,32	488	1	
	79	1,31	489	1	127,1°C (ДСК)
	78	1,32	569	1	153,3°C (ДСК)
40	77	1,34	485	1	200,2°C (ДСК)
	76	1,33	487	1	
	75	1,25	503	1	
45	74	1,32	518	1	
	65	1,25	487	1	
	73	1,26	479	1	141,2°C (ДСК)
50	72	1,25	515	1	
	71	1,27	487	1	183,1°C (ДСК)

	70	1,30	511	1	
	28	1,20	541	1	196,1°C (ДСК)
5	13	1,37	595	1	
	170	0,99	492	1	
	169	1,06	506	1	
10	168	1,12	520	1	
	167	1,18	534	1	
	30	1,21	527	1	175,4°C (ДСК)
	12	1,28	519	1	209,8°C (ДСК)
15	55	1,02	554	1	
	316	1,05	506	1	232-234°C (Sanyo Gallenkamp)
	166	1,05	506	1	232-234°C (Sanyo Gallenkamp)
20	14	1,02	521	1	217-219°C (Sanyo Gallenkamp)
	221	2,20	596	5	174-175°C (Sanyo Gallenkamp)
	186	1,40	592	1	181-182°C (Sanyo Gallenkamp)
25	164	0,92	478	1	236-238°C (Sanyo Gallenkamp)
	165	1,12	535	1	214-215°C (Sanyo Gallenkamp)
	163	0,96	552	1	
30	31	1,31	556	1	175-176°C (Sanyo Gallenkamp)
	184	1,28	552	1	162-163°C (Sanyo Gallenkamp)
	185	1,24	542	1	202-203°C (Sanyo Gallenkamp)
35	7	1,35	586	1	232-233°C (Sanyo Gallenkamp)
	183	1,30	580	1	226-227°C (Sanyo Gallenkamp)
	16	1,09	529	1	183-184°C (Sanyo Gallenkamp)
40	19	1,28	492	1	142,3°C (ДСК)
	288	1,00	582	1	191,86°C (ДСК)
	270	1,26	555	1	
45	271	1,26	555	1	
	315	1,33	526	1	
	334	1,33	526	1	
50	329	1,33	526	1	
	335	1,30	569	1	179,55°C (ДСК)

	289	1,29	546	1	244-245°C (Sanyo Gallenkamp)
	298	1,23	540	1	241-242°C (Sanyo Gallenkamp)
5	339	1,28	443	1	219,91°C (ДСК)
	274	1,02	612	1	
	338	1,31	442	1	146,12°C (ДСК)
10	293	1,00	568	1	
	287	1,00	568	1	
	321	1,01	625	1	
	328	1,01	639	1	
15	306	1,25	612	1	
	314	1,20	639	1	
	303	1,09	645	1	
20	310	1,02	667	1	
	291	1,26	626	1	
	296	1,20	653	1	
25	290	0,99	637	1	
	294	1,24	624	1	
	275	1,01	681	1	
	284	1,24	582	1	
30	319	1,33	552	1	160-161°C (Sanyo Gallenkamp)
	324	1,37	568	1	204-205°C (Sanyo Gallenkamp)
	273	1,30	554	1	203-204°C (Sanyo Gallenkamp)
35	269	1,02	610	2	
	301	1,32	554	1	152-153°C (Sanyo Gallenkamp)
	276	1,28	540	1	198-199°C (Sanyo Gallenkamp)
40	281	1,22	610	1	149-150°C (Sanyo Gallenkamp)
	280	1,16	556	1	227-228°C (Sanyo Gallenkamp)
	348	1,15	504	1	
45	330	1,26	494	1	
	345	1,26	488	1	
	295	1,32	536	1	
50	349	1,33	536	1	
	341	1,31	494	1	

	347	1,24	472	1	
	350	1,33	501	1	
5	340	1,18	474	1	
	286	1,31	492	1	
	323	1,31	492	1	
	309	1,33	510	1	
10	331	1,36	554	1	
	325	1,29	494	1	
	327	1,29	494	1	
15	344	1,28	476	1	
	346	1,34	492	1	
	311	0,96	556	1	212-213°C (Sanyo Gallenkamp)
20	223	4,94	596	2	252,22°C (ДСК)
	111	1,21	541	1	
	297	1,14	507	1	
	342	1,39	538	1	
25	248				252,90°C (ДСК)
	232	4,92	596	2	222,04°C (ДСК)
	313	1,10	493	1	
30	302	1,19	555	1	
	279	1,22	521	1	
	282	1,19	507	1	
35	318	0,86	604	1	211-212°C (Sanyo Gallenkamp)
	292	1,00	666	1	180-181°C (Sanyo Gallenkamp)
	278	1,07	700	1	172-173°C (Sanyo Gallenkamp)
40	285	1,00	696	1	178-179°C (Sanyo Gallenkamp)
	266	5,46	580	2	161,47°C (ДСК)
	263	5,43	610	2	132,84°C (ДСК)
45	308	1,36	514	1	
	305	0,88	639	1	253,39°C (ДСК)
	224	5,71	635	6	229,72°C (ДСК)
50	337	0,90	493	1	
	272	0,91	653	1	234,32°C (ДСК)

	283	0,92	639	1	218,59°C (ДСК)
	333	1,28	526	1	200,57°C (ДСК)
5	322	0,84	590	1	208,65°C (ДСК)
	268	0,97	689	1	224,69°C (ДСК)
	307	0,93	624	1	206,22°C (ДСК)
10	300	0,7	628	1	
	299	0,89	612	1	168,24°C (ДСК)
	304	0,92	610	1	243,74°C (ДСК)
15	317	0,87	598*	1	248,28°C (ДСК)
	226	6,23	694	2	180,97°C (ДСК)
	312	6,67	571	7	182,46 °C (ДСК)
20	332	1,32	526	1	
	236	4,97	643	6	217,37°C (ДСК)
	245	1,12	514	1	
25	237				242,60°C (ДСК)
	240	6,69	626	2	208,87°C (ДСК)
	243	6,52	624	2	
30	246	0,99	628	1	235-237°C (Sanyo Gallenkamp)
	255	0,95	614	1	176,5-178°C (Sanyo Gallenkamp)
	264	5,39	574	7	223,77°C (ДСК)
35	228	6,11	653	7	220,01°C (ДСК)
	259	7,26	430	7	247,07°C (ДСК)
	256	8,11	492	7	180,88°C (ДСК)
40	262	7,64	464	7	175,07°C (ДСК)
	260				236,30°C (ДСК)
	261				226,73°C (ДСК)
45	257	6,56	483	7	242,27°C (ДСК)
	251	6,36	483	7	239,51°C (ДСК)
	234	8,61	551	7	251,10°C (ДСК)
50	239	8,35	517	7	233,85°C (ДСК)
	238	8,42	517	7	248,47°C (ДСК)

	244				266,21°C (ДСК)
	241				246,03°C (ДСК)
5	231				237,34°C (ДСК)
	225	8,07	542	7	212,29°C (ДСК)
	230	8,19	542	7	180,99°C (ДСК)
10	233	8,34	496	7	244,09°C (ДСК)
	229	8,59	532	7	242,15°C (ДСК)
	258	7,66	472	7	238,35°C (ДСК)
15	253				246,15°C (ДСК)
	242	8,20	566	7	172,73°C (ДСК)
	254	7,55	527	7	216,89°C (ДСК)
20	235	6,01	526	2	
	343	5,10	493	6	238,61°C (ДСК)
	227	5,55	649	2	
25	250	8,20	514	7	
	252	8,23	518	7	
	247	1,28	500	1	
	249	8,02	500	7	
30	352	0,85	577	1	
	336	1,34	456	1	
	351	0,93	595	1	

35 *для соединения 317 была измерена $[M]^+$ вместо $[M+H]^+$

Таблица 3

40 Аналитические данные - R_t означает время удерживания (в
 минутах), $[M-H]^-$ означает депротонированную массу соединения
 (отрицательный режим), способ упоминается как способ,
 45 использованный для проведения ЖХМС

Соединение №	R_t	$[M-H]^-$	Способ	Температуры плавления
155	4,12	419	2	
146	4,96	459	2	

212	-	519	4	
27	4,67	553	2	
162	1,50	624	1	
114	0,92	473	1	
154	5,06	479	2	
161	4,66	463	2	
152	4,86	457	2	

Оптическое вращение

Для измерения оптического вращения соединений по настоящему изобретению использовали следующий способ.

Оптическое вращение измеряли с использованием поляриметра Perkin Elmer 341. Значение $[\alpha]_D^{20}$ указывает на оптическое вращение, измеренное с использованием света при длине волны D-линии натрия (589 нм) при температуре 20°C. Путь прохождения в ячейке составляет 1 дм. Помимо действительного значения указаны концентрация и растворитель в растворе, использованном для измерения оптического вращения. Результаты собраны в таблице 4.

Таблица 4

Оптическое вращение

Соединение №	$[\alpha]_D^{20}$	Концентрация	Растворитель
334	-104,4°	0,5 вес/объем %	MeOH
329	+101,2°	0,5 вес/объем %	MeOH
337	-66,6°	0,509 вес/объем %	MeOH

D. Фармакологический пример

A) Измерение ингибирования активности DGAT1 с помощью настоящих соединений

Проводили скрининг ингибирующей активности настоящих соединений в отношении активности DGAT1 в анализе с единственной

лункой с использованием содержащих DGAT1 мембранных препаратов и мицелл, содержащих DGAT1 субстрат, и определяя образующийся радиоактивный триацилглицерин в близком соседстве поверхности накладного планшета с помощью радиолуминесценции.

Указанный анализ описан более подробно в WO 2006/067071, содержание которого включено в настоящее описание путем ссылки.

Под активностью DGAT1 подразумевается перенос активированных коэнзимом А жирных кислот в 3-положение 1,2-диацилглицеринов, с образованием таким образом молекулы триглицерида, под действием фермента DGAT1.

Стадия 1 анализа: экспрессия DGAT1

DGAT1 человека (NM012079.2) клонировали в вектор pFastBac, содержащий начало трансляции, метку FLAG на N-конце, как описано в литературе, и вирусную последовательность Kozak (AAX), предшествующую ATG для улучшения экспрессии в клетках насекомых. Экспрессию проводили, как описано в литературе (Cases, S., Smith, S.J., Zheng, Y., Myers H.M., Lear, S.R., Sande, E., Novak, S., Collins, C, Welch, CB., Lusic, A.J., Erickson, S.K. and Farese, R.V. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 95, 13018-13023.) с использованием клеток SF9.

Стадия 2 анализа: получение мембран DGAT1

Через 72 часа трансфектированные клетки SF9 собирали с помощью центрифугирования (13000 об/мин-15 мин-4°C) и лизировали в 2х 500мл буфера для лизирования (0,1M сахараза, 50 mM KCl, 40 mM KH₂PO₄, 30 mM EDTA, pH 7,2). Клетки гомогенизировали с использованием разрушителя клеток. После центрифугирования 1380

об/мин-15 мин-4°C (супернатант отбрасывали) осадок суспендировали в 500 мл буфера для лизирования и все клеточные мембраны собирали с помощью ультрацентрифугирования 34000 об/мин (100000 g) в течение 60 минут (4°C). Собранные мембраны повторно суспендировали в буфере для лизирования, разделяли на аликвоты и хранили вместе с 10% глицерина при -80°C до использования.

Стадия 3 анализа: получение мицелл, включающих DGAT субстрат

Материалы

а) 1,2-диолеоил-sn-глицерин, 10 мг/мл (1,2-диацилглицерин (DAG))

Растворить в ацетонитриле; упарить ацетонитрильный раствор в атмосфере азота и восстановить влагосодержание в хлороформе в конечной концентрации 10 мг/мл.

б) L-α-фосфатидилхолин, 1 мг/мл (фосфатидилхолин (PC))

Растворить в хлороформе в конечной концентрации 1 мг/мл и хранить при 4°C.

в) L-α-фосфатидил-L-серин, 1 мг/мл (фосфатидилсерин (PS))

Растворить в хлороформе в конечной концентрации 1 мг/мл и хранить при 4°C.

Метод

Добавить 1 мл диолеоил-sn-глицерина (10 мг/мл) к 10 мл L-α-фосфатидилхолина (1 мг/мл) и 10 мл L-α-фосфатидил-L-серина (1 мг/мл) в приемнике из толстого стекла. Упарить в атмосфере азота и поместить на лед на 15 минут. Восстановить влагосодержание в 10 мл Tris/HCl (10 mM, pH 7,4) путем ультразвуковой обработки на льду. Способ обработки ультразвуком состоит из циклов

воздействия ультразвуком в течение 10 секунд в ультразвуковой
бане с последующим 10 секундным охлаждением на льду до
5 достижения гомогенизации раствора (занимает примерно 15 минут).
Полученные таким образом мицеллы хранят при -20°C до последующего
10 применения, и они содержат DAG в конечной концентрации 1,61 мМ.

Стадия 4 анализа: FlashPlate™ анализ DGAT

Материалы

- 15 а) буфер для анализа
50 мМ Tris-HCl (pH 7,4), 150 мМ MgCl_2 , 1 мМ EDTA, 0,2% BSA.
- б) N-этилмалеимид, 5М
20 Растворить 5 г в конечном объеме 8 мл ДМСО 100% и хранить
при -20°C до последующего применения в виде аликвот
- 25 в) Субстратная смесь (для 1384 луночного планшета =3520
мкл)
612 мкл исходного раствора мицелл (конечная концентрация 51
30 мкМ)
16,6 мкл олеилCoA 9,7 мМ
23 мкл [^3H]-олеилCoA (49 Ки/ммоль, 500 мкКи/мл)
35 3188,4 мкл Tris pH 7,4, 10 мМ
- д) Ферментная смесь (для 1384 луночного планшета = 3520
40 мкл) (5 мкг/мл)
Добавить 11,73 мкл исходного раствора мембран DGAT (1500
мкг/мл исходный раствор) и 3508 мкл буфера для анализа
- 45 у) Стоп-смесь (для 1384 луночного планшета= 7,68 мл) (250
мМ)
50 Добавить 384 мкл N-этилмалеимида (5М) к 3,456 мл ДМСО 100%
и дополнительно развести 3,84 мл указанного раствора 3,84 мл

ДМСО 10%.

Метод

5 Активность DGAT в мембранных препаратах анализировали в 50
мМ Tris-HCl (pH 7,4), 150 мМ MgCl₂, 1 мМ EDTA и 0,2% BSA,
содержащем 50 мкМ DAG, 32 мкг/мл PC/PS и 8,4 мкМ [³H]-олеилCoA
10 (при удельной активности 30 нКи/лунку) в конечном объеме 50 мкл
в 384-луночном формате с использованием смещенного в красную
15 область визуализатора Basic Image FlashPlate™ (Perkin Elmer
каталожный № SMP400).

 Подробно, 10 мкл ферментной смеси и 10 мкл субстратной
20 смеси добавляли к 30 мкл буфера для анализа необязательно в
присутствии 1 мкл ДМСО (пустые и контрольные) или 1 мкл
тестируемого соединения. Данную реакционную смесь инкубировали в
25 течение 120 минут при 37°C и ферментативную реакцию останавливали
путем добавления 20 мкл стоп-смеси. Планшеты закрывали и
30 везикулам давали возможность находиться в них в течение ночи при
комнатной температуре. Планшеты центрифугировали в течение 5
минут при 1500 об/мин и измеряли в Leadseeker.

35 Проводили эксперименты с различными концентрациями
тестируемого соединения и рассчитывали и строили на основе %
40 CTRL_{мин} (% нормализованного контроля). % CTRL_{мин} рассчитывали
согласно уравнению 1.

$$\text{Уравнение 1: \% CTRL}_{\text{мин}} = (\text{образец} - \text{LC}) / (\text{НС} - \text{LC})$$

45 где НС (высокий контроль) относится к среднему значению
радиолюминесценции, измеренной в лунках с ферментом и
субстратом, но в отсутствие тестируемого соединения, LC (низкий
50 контроль) относится к среднему значению фоновой

радиолюминесценции, измеренной в лунках с ферментом без фермента и в отсутствие тестируемого соединения, и образец относится к значению радиолюминесценции, измеренной в лунках с ферментом, субстратом и тестируемым соединением в определенной концентрации.

Рассчитанные значения $\% \text{ CTRL}_{\text{мин}}$ образуют нисходящую сигмоидальную кривую доза-ответная реакция и из этой кривой были рассчитаны значения pIC_{50} ($-\log\text{IC}_{50}$, где IC_{50} представляет собой концентрацию, при которой тестируемое соединение дает 50%-ное ингибирование активности DGAT1). В таблице 5 показаны значения pIC_{50} для соединений формулы (I).

Для определения селективности настоящих соединений в отношении DGAT1 по сравнению с DGAT2 ингибирующую активность соединений в отношении DGAT2 также определяли в вышеуказанном анализе, незначительно модифицированном для получения оптимальных условий анализа для DGAT2. Тестируемые соединения не продемонстрировали ингибирующей активности в отношении DGAT2 (DGAT2 человека (NM032564) клонировали и экспрессировали, как описано в J. Biolog. Chem. 276(42), pp38870-38876 (2001)).

Значения pIC_{50} (значения IC_{50} , выраженные в М)

5

Соединение №	pIC_{50}
1	8.35
2	5.54
3	8.12
4	8.57
5	6.82
6	7.33
7	8.07
8	8.05
9	6.26
10	5.96
11	8.21
12	6.74
13	7.53
14	6.50
15	8.34
16	8.33
17	5.65
18	6.92
19	7.51
20	6.24
21	7.14
22	7.83
23	5.59
24	7.80
26	6.16
27	7.47

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединение №	pIC_{50}
28	8.71
29	8.40
30	8.35
31	8.35
32	6.46
33	7.45
34	6.84
35	6.62
36	7.06
37	6.89
38	6.31
39	7.77
40	8.11
41	7.11
42	5.16
43	5.30
44	5.29
45	5.63
46	6.48
47	6.87
48	6.83
49	6.92
50	7.02
51	7.74
52	7.45
53	7.33

5

Соединение №	pIC ₅₀
54	7.63
55	7.99
56	7.79
57	7.97
58	8.27
59	7.89
60	7.90
61	7.42
62	7.79
63	7.51
64	8.15
65	7.64
66	7.57
67	7.22
68	7.91
70	6.86
71	5.97
72	6.31
73	6.34
74	6.76
75	6.22
76	5.25
77	5.78
78	6.90
79	5.84
80	6.23
81	5.48

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединение №	pIC ₅₀
82	7.12
83	5.75
84	5.83
85	5.71
86	5.77
87	5.48
88	6.32
89	5.66
90	6.23
91	5.26
92	5.13
93	6.62
94	6.53
95	6.90
96	7.12
97	7.31
98	7.30
99	7.59
100	7.06
101	6.86
102	6.28
103	6.40
104	6.90
105	6.77
106	6.64
107	6.74
108	6.60

Соединение №	pIC ₅₀
109	5.63
110	5.85
111	5.92
112	6.10
113	6.13
114	6.25
115	6.69
116	6.24
117	6.67
118	6.46
119	6.41
120	6.08
121	5.42
122	6.25
123	6.06
124	6.78
125	6.19
126	7.17
127	5.40
128	5.68
129	6.61
130	7.42
131	7.59
132	7.35
133	7.42
134	7.81
135	7.68

Соединение №	pIC ₅₀
136	6.41
137	5.47
138	5.88
139	6.92
140	7.72
141	7.82
142	7.86
143	7.74
144	8.24
145	7.26
146	4.98
147	5.06
148	5.15
149	5.14
150	5.16
151	5.16
152	5.17
153	5.42
154	5.26
155	5.29
156	5.36
157	5.25
158	5.46
159	5.49
160	5.50
161	5.54
162	6.95

Соединение №	рIC ₅₀
163	5.85
164	6.44
165	7.19
166	7.20
167	7.65
168	7.51
169	7.27
170	6.61
171	7.55
172	6.22
173	7.46
174	6.46
175	7.62
176	5.21
177	6.61
178	7.12
179	5.97
180	6.39
181	7.12
182	5.49
183	7.90
184	7.72
185	8.43
186	7.86
187	6.72
188	7.13
189	7.92

Соединение №	рIC ₅₀
190	8.21
191	7.35
192	7.68
193	6.47
194	7.47
195	6.91
196	5.17
197	6.91
198	6.64
199	5.20
200	5.44
201	5.71
202	6.97
203	7.64
204	5.72
205	6.40
206	6.57
207	6.68
208	6.72
209	6.78
210	6.81
211	6.90
212	6.94
213	6.97
214	7.01
215	7.23
216	7.46

5

Соединение №	pIC ₅₀
217	7.58
218	7.64
219	7.71
220	7.72
223	7.70
223.a	n.d.
224	8.08
225	8.02
226	8.01
227	7.93
228	7.72
229	7.51
230	7.37
231	7.37
232	7.33
233	7.30
234	7.30
235	7.27
236	7.22
237	7.20
238	7.20
239	7.13
240	7.09
241	6.93
242	6.89
243	6.89
244	6.88

10

15

20

25

30

35

40

45

50

Соединение №	pIC ₅₀
245	6.84
246	6.82
247	6.81
248	6.80
249	6.79
250	6.76
251	6.72
252	6.63
253	6.57
254	6.50
255	6.47
256	6.38
257	6.18
258	6.12
259	5.87
260	5.81
261	5.65
262	5.49
263	5.43
264	5.40
265	5.33
266	5.21
267	6.97
268	8.77
269	8.69
270	8.67
271	8.49

Соединение №	pIC ₅₀
272	8.46
273	8.43
274	8.40
275	8.38
276	8.37
277	8.34
278	8.31
279	8.17
280	8.17
281	8.14
282	8.11
283	8.10
284	8.09
285	8.04
286	8.02
287	8.00
288	8.00
289	7.99
290	7.98
291	7.98
292	7.97
293	7.91
294	7.91
295	7.86
296	7.83
297	7.82
298	7.76

Соединение №	pIC ₅₀
299	7.72
300	7.70
301	7.68
302	7.68
303	7.67
304	7.66
305	7.61
306	7.58
307	7.53
308	7.50
309	7.45
310	7.43
311	7.36
312	7.35
313	7.34
314	7.29
315	7.23
316	7.20
317	7.20
318	7.19
319	7.18
320	7.13
321	7.04
322	7.04
323	7.01
324	6.97
325	6.94

5
10
15
20
25

Соединение №	pIC ₅₀
326	6.90
327	6.89
328	6.88
329	6.86
330	6.70
331	6.62
332	6.51
333	6.45
334	6.33
335	6.32
336	6.16
337	5.61
338	5.59
339	5.51

Соединение №	pIC ₅₀
340	5.45
341	5.43
342	5.40
343	5.39
344	5.39
345	5.36
346	5.33
347	5.30
348	5.28
349	5.22
350	5.12
351	6.61
352	6.47

В) In vivo исследование влияния тестируемых соединений на уровни GLP-1 в плазме крови

30
35
40
45
50

Повышение уровней GLP-1 в плазме крови под действием ингибитора DGAT исследовали следующим образом:

Собак не кормили в течение 22 часов. В момент времени 0 животные получали жидкую пищу, содержащую 18% жира (вес/вес), которую вводили с помощью желудочного зонда. Тестируемое соединение давали перорально вместе с пищей. После этого, определяли профиль GLP-1 в плазме крови после еды. Соответственно, собирали кровь через определенные интервалы времени в охлажденные льдом пробирки для плазмы крови Vacutainers EDTA и измеряли уровни GLP-1 в образцах, полученных в 0 часов (непосредственно перед приемом пищи) и через 0,5, 1,

2, 4, 6, 8 и 24 часа после введения дозировки. В группу дозировки включали шесть собак (3 самца и 3 самки) и профиль GLP-1 в плазме крови сравнивали с их собственным профилем GLP-1, определенным ранее в тех же условиях, но без введения тестируемого соединения.

Определения GLP-1 в плазме крови проводили с использованием набора ELISA для глюкагоно-подобного пептида 1 (активный) в 96-луночных планшетах компании LINCO Research. Были протестированы соединения 24, 30 и 223, которые, как было установлено, повышают уровни GLP-1 (см. фиг.1 для соединения 223).

В дополнение к профилю GLP-1 в плазме крови, также может быть определен профиль триглицеридов и сопоставлен с собственным профилем триглицеридов, ранее определенным в тех же условиях, но без введения тестируемого соединения. После введения соединения 223 уровни триглицеридов понижались.

Е. Примеры композиции

Термин «активный ингредиент» (а.и.), как он использован в данных примерах, относится к соединению формулы (I), включая любую его стереохимически изомерную форму, N-оксид, фармацевтически приемлемую соль и сольват, в частности, к любому из проиллюстрированных соединений.

Типичные примеры рецептов препаратов по изобретению представляют собой следующие

1. Таблетки

Активный ингредиент	5-50 мг
Дикальций фосфат	20 мг

Лактоза	30 мг
Тальк	10 мг
Стеарат магния	5 мг
Картофельный крахмал	Сколько потребуется до 200 мг

2. Суспензия

Водную суспензию получают для перорального введения таким образом, что каждый миллилитр содержит от 1 до 5 мг активного ингредиента, 50 мг карбоксиметилцеллюлозы натрия, 1 мг бензоата натрия, 500 мг сорбита и воды, сколько потребуется до 1 мл.

3. Препарат для инъекции

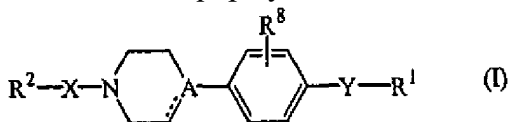
Парентеральную композицию получают путем перемешивания 1,5% (вес/объем) активного ингредиента в 0,9% раствора NaCl.

4. Мазь

Активный ингредиент	5-1000 мг
Стеариловый спирт	3 г
Ланолин	5 г
Медицинский вазелин	15 г
вода	Сколько потребуется до 100 г

Формула изобретения

1. Соединение формулы



включая любую его стереохимически изомерную форму, где А представляет собой СН или N; штриховая линия представляет собой необязательную связь в том случае, когда А представляет собой атом углерода;

Х представляет собой -C(=O)-C(=O)-; -O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-;

Z¹ представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C₁₋₆алкандиила, C₂₋₆алкендиила, где каждый из указанных C₁₋₆алкандиила, C₂₋₆алкендиила

необязательно может быть замещенным гидроксилем или амином; и где два атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода в C_{1-6} алкандииле, необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

5 Y представляет собой $NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O-$;

10 Z^2 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила, где каждый из указанных C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила необязательно может быть замещенным C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио, гидроксилем, циано или арилом; и где два атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода при определении Z ,
15 необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^y представляет собой водород; C_{1-4} алкил; C_{2-4} алкенил; или $-S(=O)_p$ -арил;

20 R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, необязательно замещенный циано, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом или арилом; C_{2-6} алкенил, C_{1-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; адамантанил; арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het^1 ; или Het^1C_{1-6} алкил; при условии, что когда Y представляет собой $-NR^xC(=O)-Z^2-$;
25 $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-O-Z^2-$ или $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; тогда

R^1 может также представлять собой водород;

R^2 представляет собой R^3 ;

30 R^3 представляет собой фенил, нафталинил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, где каждый из указанных циклов необязательно может быть замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности одним-пятью заместителями, указанные заместители представляют собой галоген, C_{1-6} алкил, необязательно замещенный гидроксил,
35 полигалоген C_{1-6} алкил, C_{1-6} алкилтио, полигалоген C_{1-6} алкилокси, карбоксил, гидроксил, C_{1-6} алкилкарбонил, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонил, нитро, $R^5R^4N-C(=O)-$; $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкил; $HetC_{1-4}$ алкил, $Het-C(=O)-C_{1-4}$ алкил, $Het-C(=O)-$;

40 R^4 представляет собой водород; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный гидроксилем или C_{1-4} алкилокси; $R^7R^6N-C_{1-6}$ алкил; $HetC_{1-4}$ алкил; $R^7R^6N-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой водород; C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкилкарбонил;

45 R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил; или

R^6 и R^7 могут, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образовывать насыщенный моноциклический 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, который может дополнительно содержать один или более гетероатомов, каждый из которых
50 независимо выбран из O или N;

R^8 представляет собой водород, галоген, C_{1-4} алкил, замещенный гидроксилем; арил представляет собой фенил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, в частности одним или двумя заместителями, каждый заместитель

независимо выбирают из галогена; C₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси, C₁₋₆алкилоксикарбонила, нитро, amino;

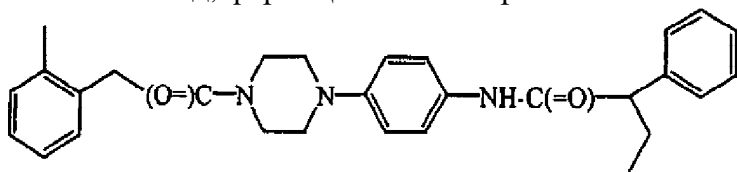
арил¹ представляет собой фенил или нафталинил; где фенил необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; галогена; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; Нет;

Нет представляет собой 5-6-членный моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O или N; необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилоксикарбонила; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

Нет¹ представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S или N; или бициклический неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом O; указанный моноциклический гетероцикл или указанный бициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилоксикарбонила; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила; арила; арилC₁₋₄алкила;

p представляет собой 2;

его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или сольват,



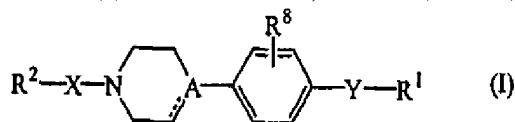
при условии, что

4-[4-[(2-этил-1-оксогексил)амино]фенил]-N-фенил-1-пиперазинкарбоксамид;

4-[4-[(1-оксооктил)амино]фенил]-N-фенил-1-пиперазинкарбоксамид; и

4-[4-[(1-оксогексил)амино]фенил]-N-фенил-1-пиперазинкарбоксамид исключены.

2. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу



включая любую его стереохимически изомерную форму,

где A представляет собой CH или N;

штриховая линия представляет собой необязательную связь в том случае, когда A представляет собой атом углерода;

X представляет собой -NR^xC(=O)-; -Z¹-C(=O)-; -Z¹-NR^x-C(=O)-; -C(=O)-Z¹-; -NR^x-C(=O)-Z¹-; -S(=O)_p-; -NR^x-C(=S)-;

Z¹ представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C₁₋₆алкандиила, C₂₋₆алкендиила, где каждый из указанных C₁₋₆алкандиила, C₂₋₆алкендиила необязательно может быть замещенным гидроксилом;

Y представляет собой NR^xC(=O)-Z²-; -NR^xC(=O)-Z²-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-O-C(=O)-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-O-; -NR^x-C(=O)-Z²-C(=O)-NR^y-; -NR^x-C(=O)-Z²-NR^y-C(=O)-NR^y-; -C(=O)-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-; -C(=O)-NR^x-Z²-O-;

Z^2 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила, где каждый из указанных C_{1-6} алкандиила, C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила необязательно может быть замещенным C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио, гидроксилем, циано или арилом; и где два атома водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода при определении Z^2 , необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^y представляет собой водород; C_{1-4} алкил; C_{2-4} алкенил; или $-S(=O)_p$ -арил;

R^1 представляет собой C_{1-4} алкил, необязательно замещенный циано, C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом или арилом; C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het¹; или Het¹ C_{1-6} алкил; при условии, что когда Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^xC(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-O-Z^2-$ или $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; тогда R^1 может также представлять собой водород;

R^2 представляет собой R^3 ;

R^3 представляет собой фенил, нафталинил, где фенил необязательно может быть замещен одним-пятью заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; карбоксила; галогена, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного гидрокси; полигалоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилтио; полигалоген- C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонила; C_{1-6} алкилкарбонила, нитро, $R^5R^4N-C(=O)-$; $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкила; Het C_{1-4} алкила, Het-C(=O)-;

R^4 представляет собой водород; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный гидроксилем или C_{1-4} алкилокси; $R^7R^6N-C_{1-4}$ алкил; $R^7R^6N-C(=O)-C_{1-4}$ алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой водород; C_{1-4} алкил; C_{1-4} алкилкарбонил;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил; или

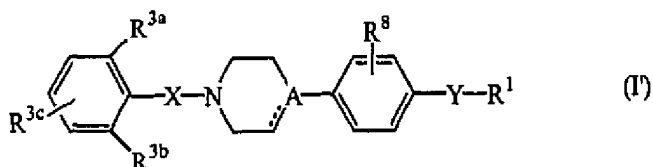
R^6 и R^7 могут, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образовывать насыщенный моноциклический 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, который может дополнительно содержать один или более гетероатомов, каждый из которых независимо выбран из O или N;

арил представляет собой фенил или фенил, замещенный по меньшей мере одним заместителем, в частности одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C_{1-6} алкила; полигалоген C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонила; нитро; amino;

арил¹ представляет собой фенил или нафталинил, где фенил необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонила;

Het представляет собой 5-6-членный моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O или N; необязательно замещенный одним заместителем, выбранным из C_{1-6} алкила, необязательно замещенного C_{1-4} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонила; $-S(=O)_p-C_{1-4}$ алкила;

- Het^1 представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из O, S или N; или бициклический неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом O; указанный моноциклический гетероцикл или указанный бициклический гетероцикл необязательно является замещенным по меньшей мере одним заместителем, в частности одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкилоксикарбонила; $-\text{S}(=\text{O})_p-\text{C}_{1-4}$ алкила; арила; арил C_{1-4} алкила;
- p представляет собой 2; его N-оксид, фармацевтически приемлемая соль или сольват.
3. Соединение по п.1, где X представляет собой $-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{C}(=\text{O})-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{Z}^1-\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{C}(=\text{O})-\text{Z}^1-$; $-\text{Z}^1-\text{NR}^x\text{C}(=\text{O})-$; $-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{S})-$ или $-\text{S}(=\text{O})_p-$.
4. Соединение по п.3, где X представляет собой $-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-$ или $-\text{Z}^1-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-$.
5. Соединение по п.4, где X представляет собой $-\text{NR}^x-\text{C}(=\text{O})-$.
6. Соединение по любому из пп.1-5, где A представляет собой N.
7. Соединение по любому из пп.1 и 3-5, где R^1 представляет собой C_{3-6} циклоалкил; адамантанил; арил¹; арил¹ C_{1-6} алкил; Het^1 или $\text{Het}^1\text{C}_{1-6}$ алкил.
8. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой арил¹ или Het^1 .
9. Соединение по п.8, где Het^1 представляет собой морфолинил, пирролидинил, пиперазинил, гомопиперазинил, пиперидинил, фуранил, имидазол, тиенил, пиридил, 1,3-бензодиоксолил, тетрагидропиранил, каждый из указанных гетероциклов, необязательно является замещенным одним или двумя заместителями, каждый заместитель является независимо выбранным из C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилоксикарбонила, $-\text{S}(=\text{O})_p-\text{C}_{1-4}$ алкила, арила, арил C_{1-4} алкила.
10. Соединение по п.8, где арил¹ представляет собой фенил, нафталенил или фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила, галогена, C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила или Het .
11. Соединение по п.1, где R^1 представляет собой фенил, замещенный C_{1-6} алкилокси.
12. Соединение по п.1, где R^3 представляет собой фенил, нафталенил или 2,3-дигидробензофуранил, каждый из указанных циклов необязательно является замещенным одним-пятью заместителями, каждый из указанных заместителей независимо выбирают из галогена, C_{1-6} алкила, необязательно замещенного гидрокси, полигалоген C_{1-6} алкила, C_{1-6} алкилтио, полигалоген- C_{1-6} алкилокси, карбоксила, гидроксила, C_{1-6} алкилкарбонила, C_{1-6} алкилокси, C_{1-6} алкилоксикарбонила, нитро, $\text{R}^5\text{R}^4\text{N}-\text{C}(=\text{O})-$; $\text{R}^5\text{R}^4\text{N}-\text{C}_{1-6}$ алкила, HetC_{1-4} алкила, $\text{Het}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}_{1-4}$ алкила, $\text{Het}-\text{C}(=\text{O})-$.
13. Соединение по п.12, где R^3 представляет собой фенил, замещенный тремя заместителями, каждый из которых независимо выбран из галогена или HetC_{1-4} алкила.
14. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I)



5

где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород; галоген; C_{1-6} алкил; полигалоген C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилтио;

полигалоген C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонил; C_{1-6} алкилкарбонил; нитро; и

10

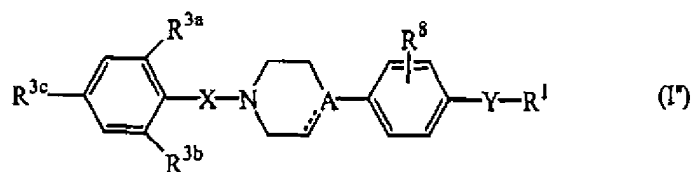
где R^{3c} представляет собой водород; галоген; C_{1-6} алкил; полигалоген C_{1-6} алкил;

C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилтио; полигалоген- C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонил;

C_{1-6} алкилкарбонил; нитро; $R^5R^4N-C(=O)-$; $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкил; $HetC_{1-4}$ алкил; $Het-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; $Het-C(=O)-$.

15

15. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (I')



20

где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой водород; галоген; C_{1-6} алкил; полигалоген C_{1-6} алкил; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилтио;

25

полигалоген C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонил; C_{1-6} алкилкарбонил; нитро; и

где R^{3c} представляет собой водород; галоген; C_{1-6} алкил; полигалоген C_{1-6} алкил;

C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилтио; полигалоген- C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонил;

C_{1-6} алкилкарбонил; нитро; $R^5R^4N-C(=O)-$; $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкил; $HetC_{1-4}$ алкил; $Het-C(=O)-C_{1-4}$ алкил; $Het-C(=O)-$.

30

16. Соединение по п.14 или 15, где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой галоген, C_{1-6} алкил или C_{1-6} алкилокси.

17. Соединение по п.16, где каждый из R^{3a} и R^{3b} независимо представляет собой галоген.

35

18. Соединение по п.14, где R^{3c} представляет собой $R^5R^4N-C(=O)-$; $R^5R^4N-C_{1-4}$ алкил; $Het-C(=O)-$; $HetC_{1-4}$ алкил или $Het-C(=O)-C_{1-4}$ алкил.

19. Соединение по п.18, где R^{3c} представляет собой $HetC_{1-4}$ алкил.

40

20. Соединение по п.1, где Z^2 представляет собой C_{1-6} алкандиил или C_{2-6} алкендиил.

21. Соединение по п.1, где Y представляет собой $-NR^x-C(=O)-Z^2-$, и Z^2 представляет собой метилен.

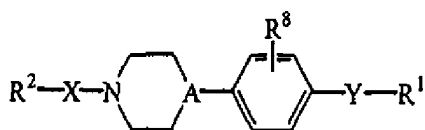
45

22. Соединение по п.1, где R^x представляет собой водород.

23. Соединение по п.1, где R^y представляет собой водород или C_{1-4} алкил, или $-S(=O)_p$ -арил.

24. Соединение по п.1, имеющее следующую формулу

50



где A представляет собой CH или N;

X представляет собой $-O-C(=O)-$; $-C(=O)-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-$; $-Z^1-C(=O)-$; $-Z^1-NR^x-C(=O)-$; $-C(=O)-Z^1-$; $-S(=O)_p-$; $-NR^x-C(=S)-$;

Z^1 представляет собой C_{1-6} алкандиил; где указанный C_{1-6} алкандиил
5
необязательно может быть замещенным гидроксилем или амином; и где два атома
водорода, связанных с одним и тем же атомом углерода в C_{1-6} алкандииле,
необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

Y представляет собой $NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-$;
10
 $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-O-C(=O)-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-O-$;
 $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$;
 $-C(=O)-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O$;

Z^2 представляет собой двухвалентный радикал, выбранный из C_{1-6} алкандиила,
15
 C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила, где каждый из указанных C_{1-6} алкандиила,
 C_{2-6} алкендиила или C_{2-6} алкиндиила необязательно может быть замещенным
 C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилтио, гидроксилем, циано или арилом; и где два атома
водорода, связанные с одним и тем же атомом углерода при определении Z^2 ,
необязательно могут быть заменены C_{1-6} алкандиилом;

R^x представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^y представляет собой водород; C_{1-4} алкил; C_{2-4} алкенил; или $-S(=O)_p$ -арил;

R^1 представляет собой C_{1-12} алкил, необязательно замещенный циано,
25
 C_{1-4} алкилокси, C_{1-4} алкилокси, C_{3-6} циклоалкилом или арилом;
 C_{2-6} алкенил, C_{2-6} алкинил; C_{3-6} циклоалкил; адамантанил; арил¹; Het¹; или
Het¹ C_{1-6} алкил; при условии, что когда Y представляет собой $NR^x-C(=O)-Z^2-$; $-NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-$;
30
 $-NR^x-C(=O)-Z^2-C(=O)-NR^y-$; $-C(=O)-Z^2-$; $NR^x-C(=O)-Z^2-NR^y-C(=O)-NR^y-$;
 $-C(=O)-NR^x-Z^2-$; $-C(=O)-NR^x-Z^2-O$; или $-C(=O)-NR^x-Z^2-NR^y-$; тогда R^1 может
также представлять собой водород;

R^2 представляет собой R^3 ;

R^3 представляет собой фенил, нафталенил, 2,3-дигидробензофуранил или 6-
35
членный ароматический гетероцикл, содержащий 1 или 2 атома N, где каждый из
указанного фенила, нафталенила, 2,3-дигидробензофуранила или 6-членного
ароматического гетероцикла, содержащего 1 или 2 атома N, может быть замещен
одним, двумя, тремя, четырьмя или пятью заместителями, каждый заместитель
независимо выбирают из галогена; C_{1-6} алкила, необязательно замещенного
40
гидрокси; полигалоген C_{1-6} алкила; C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилтио; полигалоген-
 C_{1-6} алкилокси; C_{1-6} алкилоксикарбонила; C_{1-6} алкилкарбонила; нитро; $R^5R^4N-C(=O)-$;
 $R^5R^4N-C_{1-6}$ алкила; Het C_{1-4} алкила, Het-C(=O)- C_{1-4} алкила, Het-C(=O)-;

R^4 представляет собой водород; C_{1-4} алкил, необязательно замещенный
45
гидроксилем или C_{1-4} алкилокси; $R^7R^6N-C_{1-4}$ алкил; Het- C_{1-4} алкил; $R^7R^6N-C_{1-4}$ алкил;

R^5 представляет собой водород или C_{1-4} алкил;

R^6 представляет собой C_{1-4} алкил или C_{1-4} алкилкарбонил;

R^7 представляет собой водород или C_{1-4} алкил; или

50
 R^6 и R^7 могут, взятые вместе с азотом, с которым они связаны, образовывать
насыщенный моноциклический 5-, 6- или 7-членный гетероцикл, который может
дополнительно содержать один или более гетероатомов, каждый из которых
независимо выбран из O или N;

R⁸ представляет собой водород, галоген, C₁₋₄алкил, замещенный гидроксилом; арил представляет собой фенил или фенил, замещенный одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C₁₋₆алкила, полигалогенC₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси; нитро;

арил¹ представляет собой фенил или нафталинил; где фенил необязательно является замещенным одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из гидроксила; галогена; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилокси-карбонила или Нет;

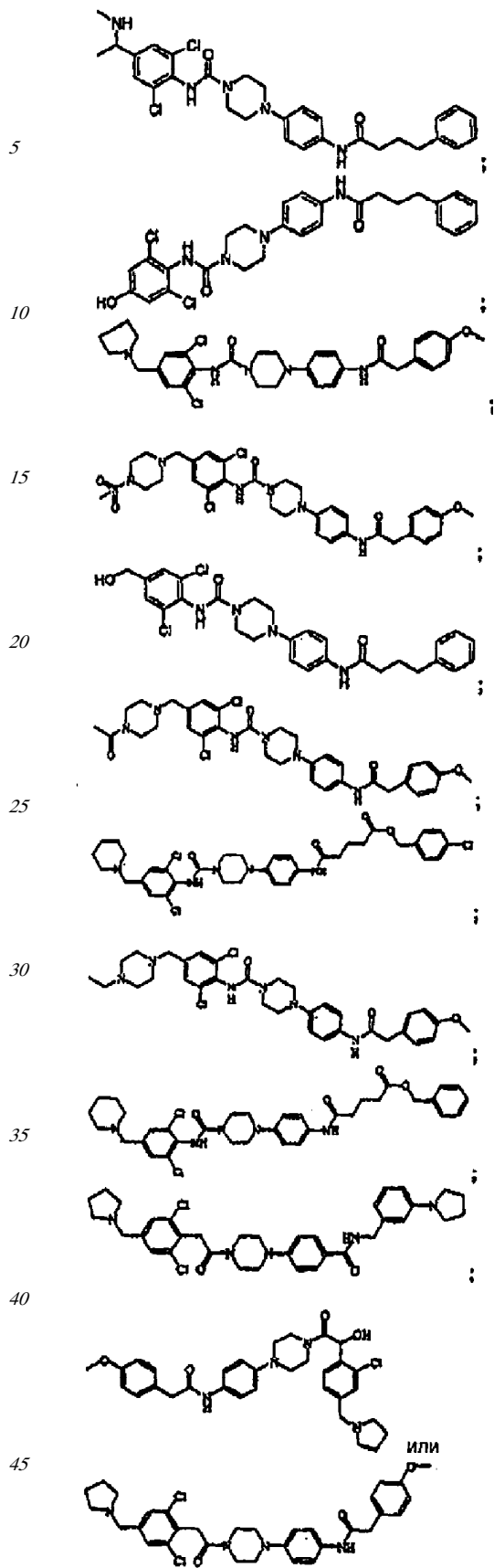
Нет представляет собой 5-6-членный моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом N; указанный моноциклический гетероцикл необязательно является замещенным одним заместителем, выбранным из C₁₋₆алкила, необязательно замещенного

C₁₋₆алкилокси; C₁₋₆алкилкарбонила или -S(=O)_p-C₁₋₄алкила;

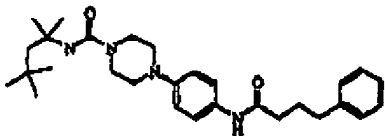
Нет¹ представляет собой моноциклический неароматический или ароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один гетероатом, каждый из которых независимо выбран из N, O или S, или бициклический неароматический гетероцикл, содержащий по меньшей мере один атом O; указанный моноциклический гетероцикл или указанный бициклический гетероцикл необязательно является замещенным одним или двумя заместителями, каждый заместитель независимо выбирают из галогена; C₁₋₆алкила; C₁₋₆алкилоксикарбонила; -S(=O)_p-C₁₋₄алкила; арила или арилC₁₋₄алкила;

p представляет собой 2.

25. Соединение по п.1, где соединение выбирают из



их N-оксидов, фармацевтически приемлемых солей или сольватов.
 26. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



- 5 включая его N-оксид, фармацевтически приемлемую соль или сольват.
27. Соединение по п.1 для применения в качестве лекарственного средства, обладающего свойством ингибитора DGAT1.
28. Соединение по п.1 для применения при лечении ожирения или диабета.
- 10 29. Соединение по п.28 для применения при лечении диабета типа II.
30. Фармацевтическая композиция, обладающая свойством ингибитора DGAT1, содержащая фармацевтически приемлемый носитель и в качестве активного ингредиента терапевтически эффективное количество соединения по любому из пп.1-26.
- 15 31. Применение соединения по п.1 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения ожирения или диабета.

20

25

30

35

40

45

50

