

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(11) 032061

(13) B1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.04.30

(21) Номер заявки
201501122

(22) Дата подачи заявки
2014.05.15

(51) Int. Cl. C07D 403/12 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 413/12 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 209/52 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61P 11/06 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01)

(54) АГОНИСТЫ СОМАТОСТАТИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПОДТИПА 4 (SSTR4)

(31) 13168224.7

(32) 2013.05.17

(33) EP

(43) 2017.01.30

(86) PCT/EP2014/059905

(87) WO 2014/184275 2014.11.20

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:

СЕНТРЕКШН ТЕРАПЬЮТИКС
КОРПОРЕЙШН (US)

(72) Изобретатель:

Джованнини Риккардо, Куй Юньхай,
Додс Хенри, Феррара Марко, Йюст
Штефан, Кюльцер Раймунд, Лингард
Айан, Маццаферро Рокко, Рудольф
Клаус (DE)

(74) Представитель:

Веселицкая И.А., Кузенкова Н.В.,
Веселицкий М.Б., Каксис Р.А.,
Белоусов Ю.В., Куликов А.В.,
Кузнецова Е.В., Соколов Р.А.,
Кузнецова Т.В. (RU)

(56) WO-A1-2010059922
WO-A1-2012125661

(57) Изобретение относится к амидным производным 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты общей формулы (I), которые являются агонистами соматостатиновых рецепторов подтипа 4 (SSTR4), которые применяют для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с SSTR4. Кроме того, изобретение относится к способам приготовления фармацевтических композиций, а также к способам получения соединений в соответствии с изобретением.

B1

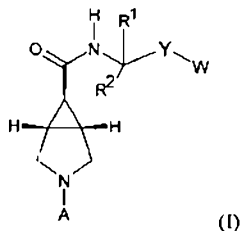
032061

032061

B1

Область техники изобретения

Изобретение относится к амидным производным 3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты общей формулы (I), которые являются агонистами соматостатинового рецептора подтипа 4 (SSTR4), пригодными для предотвращения или лечения заболеваний, связанных с SSTR4. Кроме того, изобретение относится к способам приготовления фармацевтических композиций, а также к способам получения соединений в соответствии с изобретением.



(I)

Предпосылки создания изобретения

Соматостатин, или фактор, ингибирующий выделение соматотропина (SRIF), представляет собой циклический пептид, обнаруженный в человеке. Он продуцируется в значительной степени в человеческом организме и действует как системно, так и локально для ингибирования секреции различных гормонов, факторов роста и нейротрансмиттеров. Действие соматостатина опосредовано семейством сопряженных с G-белком рецепторов, пять подтипов из которых являются хорошо известными. Эти подтипы разделены на два подсемейства, первое из которых включает SSTR2, SSTR3 и SSTR5, а второе включает SSTR1 и SSTR4.

Соматостатин задействован в регуляции процессов, таких как, например, пролиферация клеток, гомеостаз глюкозы, воспаление и боль.

В этом аспекте, считается, что соматостатин или другие члены семейства соматостатиновых пептидов ингибируют ноцицептивные и воспалительные процессы посредством пути SSTR4.

Ряд дополнительных терапевтических областей в отношении агонистов SSTR4 был уже рассмотрен, например, в Crider, A.; Mini Rev. Med. Chem. 2002, 7, 213 (и включенные в него ссылки); WO 2010/059922 (и включенные в него ссылки).

Селективные агонисты SSTR4 были описаны, например, в J. Am. Chem. Soc. 1998, 120, 1368-1373.

WO 2010/059922 обеспечивает пирролидинкарбоксамидные агонисты SSTR4.

Однако существует дополнительная необходимость в селективных агонистах SSTR4, в особенности в непептидных агонистах, которые демонстрируют высокую стабильность и другие полезные свойства, такие как эффективность при пероральном приеме и метаболическая стабильность.

Замещенные 3-азабицикло[3.1.0]гексановые производные рассматривались в отношении их использования в качестве ингибиторов транспортера глицина 1 типа (WO 2005/037216), использования в качестве антагонистов CCR2 (хемокиновый рецептор 2) (WO 2012/125661) или для лечения повреждений почек и гипертонии (CN 102675290).

Задача изобретения

В настоящее время было обнаружено, что соединения в соответствии с настоящим изобретением общей формулы (I) являются эффективными агонистами соматостатинового рецептора 4 (SSTR4).

Кроме агонистического свойства в отношении соматостатинового рецептора 4, соединения в соответствии с настоящим изобретением обеспечивают полезные фармакокинетические свойства. Например, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют высокую метаболическую стабильность.

Кроме того, соединения в соответствии с настоящим изобретением демонстрируют высокую селективность относительно рецептора SSTR4 с учетом других подтипов одного и того же подсемейства, включая рецептор SSTR1. Вследствие чего уменьшена вероятность побочных эффектов.

Соответственно один из аспектов заявленного изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) и их солям, гидратам или сольватам в качестве агонистов соматостатинового рецептора 4.

Другой аспект изобретения относится к соединениям в соответствии с формулой (I) и их солям, гидратам или сольватам в качестве селективных агонистов SSTR4 с учетом других подтипов одного и того же подсемейства, включая селективность по сравнению с другим подтипом того же подсемейства (SSTR1).

Еще один аспект изобретения относится к физиологически приемлемым солям соединений общей формулы (I) в соответствии с заявленным изобретением с неорганическими или органическими кислотами.

В еще одном аспекте данное изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с формулой (I) или его физиологически приемлемую соль, гидрат или сольват, необязательно вместе с одним или несколькими инертными носителями и/или разбавителями.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их физиологически приемлемой соли или фармацевтической композициям, содержащим соединения в соответствии с формулой (I) или их физиологически приемлемые соли, для применения для предотвращения и/или лечения нарушений, связанных с SSTR4.

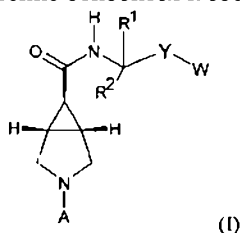
Другой аспект изобретения относится к способам получения соединений в соответствии с настоящим изобретением.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их физиологически приемлемой соли или фармацевтической композициям, содержащим соединения в соответствии с формулой (I) или их физиологически приемлемые соли для применения для предотвращения и/или лечения заболеваний или состояний, на которые может оказывать влияние активация SSTR4. В этом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с формулой (I) или их физиологически приемлемой соли для лечения боли различного происхождения и/или воспаления.

Другие задачи настоящего изобретения станут очевидными специалисту в данной области непосредственно из дальнейших и следующих ниже замечаний.

Подробное описание

В первом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (I)



(I)

где A выбран из группы A^1 , которая состоит из H и C_{1-6} -алкила;

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы $R^{1,1a}$, $R^{2,1a}$, которая состоит из H, C_{1-6} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила, где по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил, где C_{1-6} -алкил или C_{3-6} -циклоалкил необязательно замещен галогенами или MeO-, или где R^1 и R^2 вместе образуют 2-, 5-членный алкиленовый мостик, необязательно замещенный галогенами, который включает от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, которая состоит из N, O или S;

W выбран из группы W^1 , которая состоит из моно- или бициклического арила, моно- или бициклического гетероарила, моно- или бициклического гетероциклила и моно- или бициклического циклоалкила, где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 и гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно или два 5- или 6-членных кольца;

R^3 независимо выбран из группы $R^{3,1}$, которая состоит из C_{1-6} -алкила, C_{3-8} -циклоалкила, C_{1-6} -алкил-O-, бензила, галогена, HO-, NC-, моно- или бициклического гетероарила, и 5- или 6-членного моноциклического гетероциклила, который содержит один гетероатом, выбранный из группы, которая состоит из N, O или S(O)_n, где гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно или два 5- или 6-членных кольца, и г представляет собой 0, 1 или 2, где C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{1-6} -алкил-O-, бензил, гетероарил и гетероциклил необязательно замещены галогенами, HO-, ацетилом, C_{1-6} -алкил-O-, оксо, R^4 -S(O)₂-, где R^4 представляет собой арил, C_{3-6} -циклоалкил и/или C_{1-6} -алкил;

Y выбран из группы Y^1 , которая состоит из связи, -CH₂-, -CH₂CH₂- и -CH₂O-;

или к соли любого из вышеуказанных соединений.

Если не указано иначе, группы, остатки и заместители, в особенности R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , A, W и Y, имеют значения, указанные выше и ниже. Если остатки, заместители или группы встречаются несколько раз в соединении, они могут иметь одинаковые или разные значения. Некоторые предпочтительные значения групп и заместителей соединений в соответствии с изобретением будут приведены в дальнейшем.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения A выбран из группы A^2 , которая состоит из H или C_{1-3} -алкила.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения A выбран из группы A^3 , которая состоит из H или H₃C-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения A выбран из группы A^4 , которая состоит из H.

R^1 и R^2 независимо выбраны из группы $R^{1,1}$, $R^{2,1}$, которая состоит из H и C_{1-6} -алкила, где по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой C_{1-6} -алкил или где R^1 и R^2 вместе образуют 2-, 5-членный алкиленовый мостик, который включает от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, которая состоит из N, O или S.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 и R^2 независимо выбраны из группы $R^{1,2}$, $R^{2,2}$, которая состоит из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного галогенами, где по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой независимо C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный галогенами, или где R^1 и R^2 вместе образуют 2-, 5-членный алкиленовый мостик, необязательно заме-

щенный галогенами, который включает от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, которая состоит из N, O или S.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 и R^2 выбраны из группы $R^{1.3}$ и $R^{2.3}$, которая состоит из C_{1-3} -алкила, или где R^1 и R^2 вместе с C-атомом, к которому они присоединены, образуют 3-, 4-, 5- или 6- членное кольцо, которое включает от 0 до 2 гетероатомов, выбранных из группы, которая состоит из N, O и S.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 и R^2 выбраны из группы $R^{1.4}$ и $R^{2.4}$, которая состоит из H_3C- , или где R^1 и R^2 вместе образуют 2- или 3-членный алкиленовый мостик.

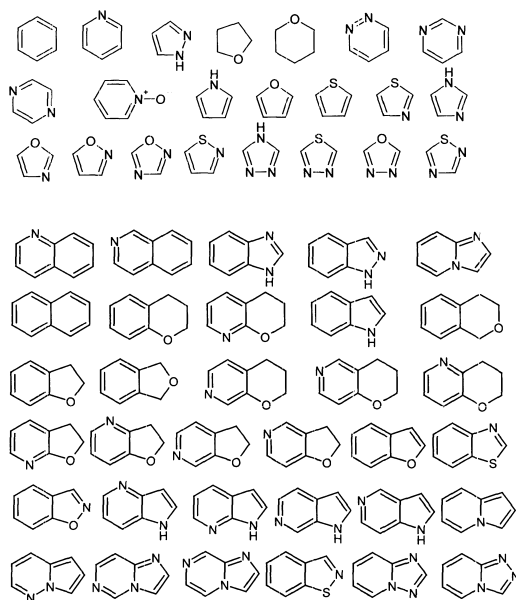
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R^1 и R^2 выбраны из группы $R^{1.5}$ и $R^{2.5}$, которая состоит из H_3C- .

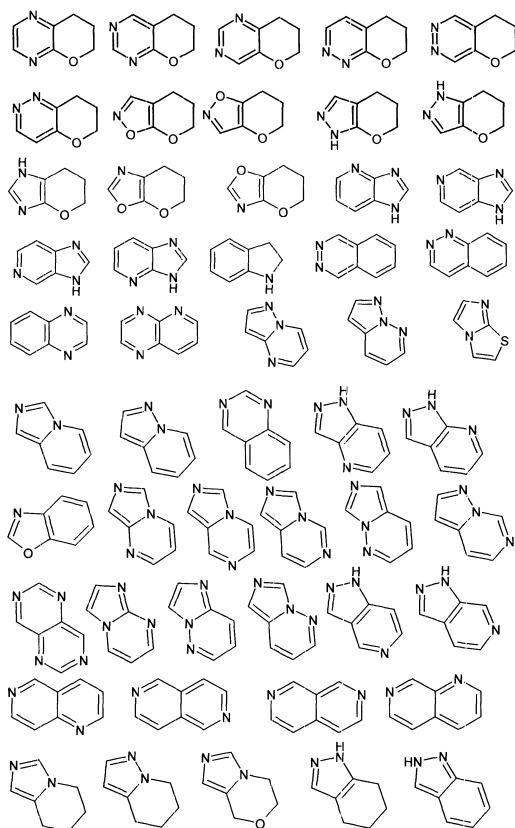
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^2 , которая состоит из моно- или бициклического арила, моно- или бициклического гетероарила и моно- или бициклического гетероциклила, где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 и гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно или два 5- или 6-членных кольца.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^3 , которая состоит из моноциклического арила, моноциклического гетероарила и моноциклического гетероциклила, где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 и гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно 5- или 6-членное кольцо.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^4 , которая состоит из бициклического арила, бициклического гетероарила и бициклического гетероциклила, где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 и гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и два 5- или 6-членных кольца.

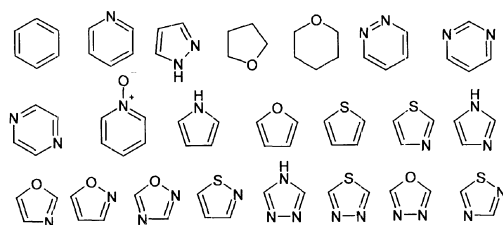
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^5 , которая состоит из:





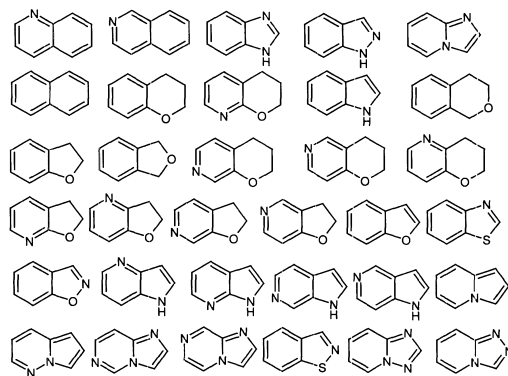
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³.

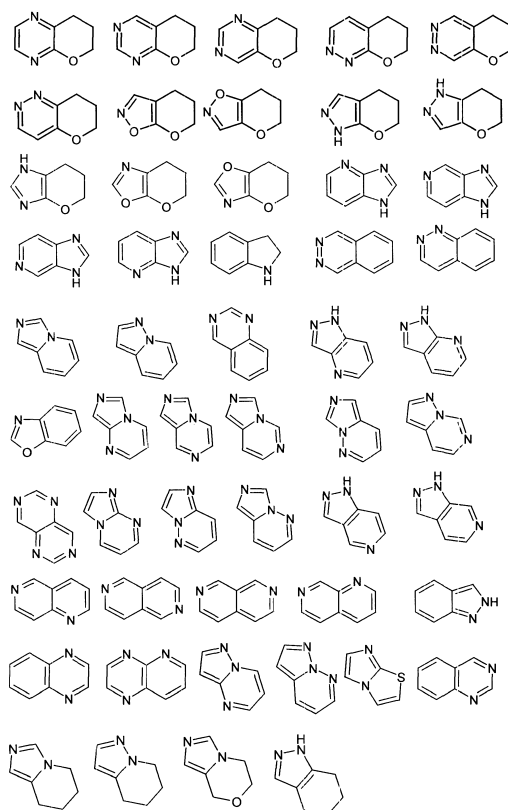
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W⁶, которая состоит из:



где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³.

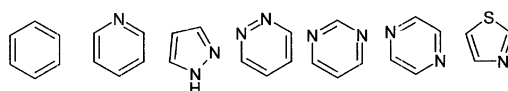
В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W⁷, которая состоит из:





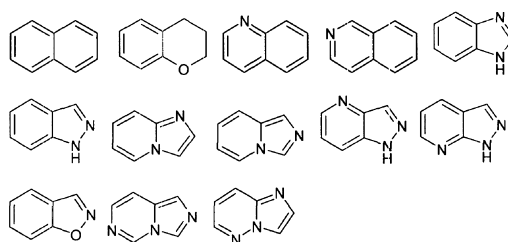
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^8 , которая состоит из:



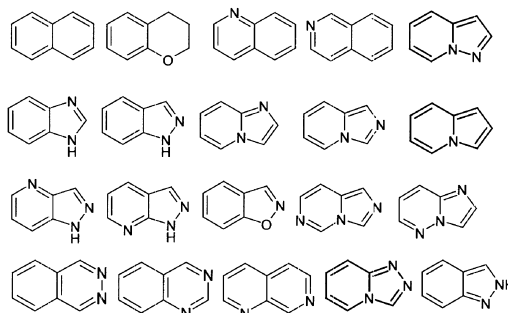
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^9 , которая состоит из:



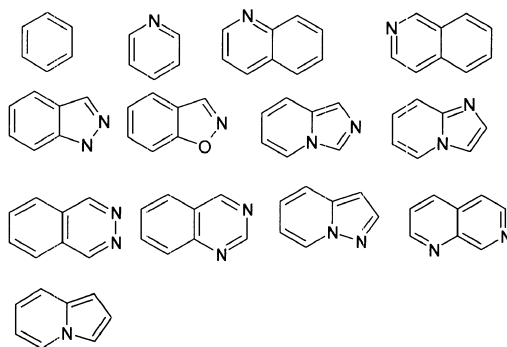
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^{9a} , которая состоит из:



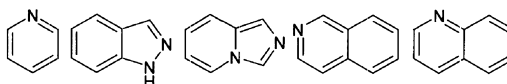
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W¹⁰, которая состоит из:



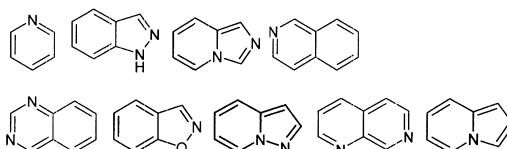
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W¹¹, которая состоит из:



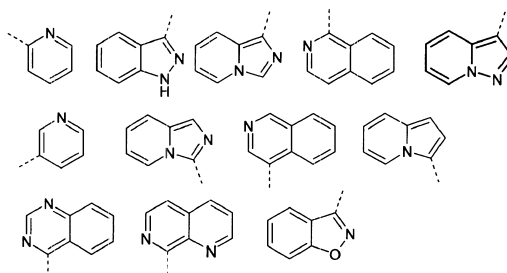
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W^{11a}, которая состоит из:



где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения W выбран из группы W¹², которая состоит из:



где каждая из этих кольцевых систем предпочтительно присоединена так, как показано пунктирной линией, и необязательно замещена одним или несколькими R³.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R³ независимо выбран из группы R^{3.2}, которая состоит из C₁₋₆-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, C₁₋₆-алкил-О-, бензила, галогена, НО-, и NC-, где заместители C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, C₁₋₆-алкил-О- и бензил необязательно замещены галогенами и/или НО-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R³ независимо выбран из группы R^{3.3}, которая состоит из C₁₋₃-алкила, C₃₋₆-циклоалкила, C₁₋₃-алкил-О-, галогена, NC-, где в случае если R³ присоединен к N-атомам W, то R³ выбран из группы, которая состоит из C₁₋₃-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где заместители C₁₋₃-алкил, C₃₋₆-циклоалкил и C₁₋₃-алкил-О- необязательно замещены галогенами.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R³ независимо выбран из группы R^{3.4}, которая состоит из H₃C-, циклопропила, H₃CO-, F-, Cl-, NC- и F₃C-, где N-атомы W необязательно замещены группами, выбранными из H₃C- и циклопропила.

R³ независимо выбран из группы R^{3.4a}, которая состоит из H₃C-, циклопропила, H₃CO-, F-, Cl-, NC- и F₃C-, где в случае, если R³ присоединен к N-атомам W, то R³ представляет собой H₃C-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R³ независимо выбран из группы R^{3.4b}, которая состоит из H₃C-, F₃C- и F-, где в случае, если R³ присоединен к N-атомам W, то R³ представляет собой H₃C-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения R³ выбран из группы R^{3.5}, которая состоит из H₃C- и F₃C-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Y выбран из группы Y², которая состоит из связи, -CH₂CH₂- и -CH₂O-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Y выбран из группы Y³, которая состоит из -CH₂CH₂- и -CH₂O-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Y выбран из группы Y^{3a}, которая состоит из связи и -CH₂O-.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Y выбран из группы Y⁴, которая представляет собой связь.

В еще одном варианте осуществления настоящего изобретения Y выбран из группы Y⁵, которая представляет собой -CH₂O-.

В еще одном варианте осуществления изобретения, если W представляет собой моноциклическое кольцо, то по меньшей мере один из R³ предпочтительно присоединен в орто-положении или в соседнем положении относительно точки присоединения W к Y.

В еще одном варианте осуществления изобретения, если W представляет собой бициклическое кольцо, то Y предпочтительно выбран из Y⁴.

В еще одном варианте осуществления изобретения, если W представляет собой моноциклическое кольцо, Y предпочтительно выбран из Y³, более предпочтительно из Y⁵.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам, в особенности к фармацевтически приемлемым солям, гидратам или сольватам для применения в качестве лекарственного средства.

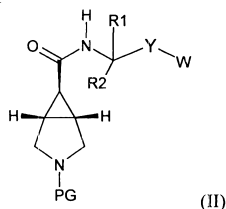
В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, которые содержат по меньшей мере одно соединение в соответствии с описанием выше или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям в соответствии с описанием выше для применения для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, на которые может оказывать влияние модуляция SSSTR4, например для лечения боли, например острой боли, невропатической периферической боли, хронической боли или остеоартрита.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтически приемлемой соли, гидрату или сольвату соединений в соответствии с описанием выше для применения для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, на которые может оказывать влияние модуляция SSSTR4, например для лечения боли, например острой боли, невропатической периферической боли, хронической боли или остеоартрита.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, которая содержит по меньшей мере одно соединение в соответствии с описанием выше или его фармацевтически приемлемую соль, гидрат или сольват вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями для применения для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, на которые может оказывать влияние модуляция SSSTR4, например для лечения боли, например острой боли, невропатической периферической боли, хронической боли или остеоартрита.

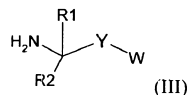
В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (II)



которые являются промежуточными соединениями для получения соединений общей формулы (I), где R¹, R², Y, W и R³ имеют значения, указанные для общей формулы (I), PG означает защитную группу для аминофункции, как это описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4th edition (October 30, 2006), chapter 7.

Предпочтительными защитными группами являются трет-бутоксикарбонил-, бензилоксикарбонил-, 9-флуоренилметоксикарбонил-, бензил- и 2,4-диметоксibenзил-, наиболее предпочтительным является трет-бутоксикарбонил.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы (III)



которые являются промежуточными соединениями для получения соединений общей формулы (I), где R¹, R², Y, W и R³ имеют значения, указанные для общей формулы (I).

Каждый из R^{1.x}, R^{2.x}, R^{3.x}, A^x, W^x и Y^x представляет характерный, индивидуальный вариант осуществления для соответствующего заместителя, как описано выше. Таким образом предоставленные выше определения, заместители R¹, R², R³, A, W и Y полностью охарактеризованы термином (R^{1.x}, R^{2.x}, R^{3.x}, A^x, W^x, и Y^x), где для каждого индекса x предоставлено индивидуальное число в диапазоне от "1" до наи-

высшего числа, указанного выше. Все индивидуальные варианты осуществления, описанные термином в круглых скобках с полной перестановкой индекса x , ссылаясь на определения выше, будут охвачены настоящим изобретением.

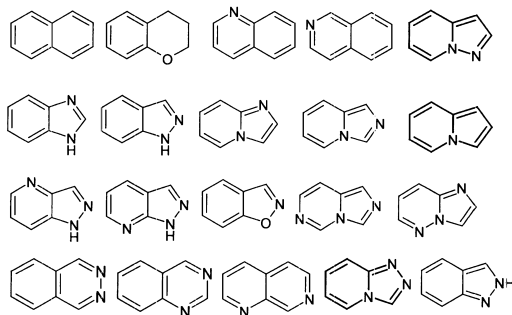
Следующая табл. 1 показывает в качестве примера и в общем, в порядке нарастания предпочтительности от первой строки до последней те варианты осуществления E-1-E-53 изобретения, которые считаются предпочтительными. Это означает, что, например, варианты осуществления E-19-E-28 являются более предпочтительными, чем предыдущие, такие как E-1-E-7.

Таблица 1
Предпочтительные варианты осуществления E-1-E-53 изобретения

	A	W	R^1/R^2	R^3	Y
E-1	A ¹	W ²	$R^{1.1a}/R^{2.1a}$	$R^{3.1}$	Y ¹
E-2	A ¹	W ²	$R^{1.1a}/R^{2.1a}$	$R^{3.2}$	Y ¹
E-3	A ¹	W ¹	$R^{1.1a}/R^{2.1a}$	$R^{3.1}$	Y ¹
	A	W	R^1/R^2	R^3	Y
E-4	A ¹	W ⁵	$R^{1.1a}/R^{2.1a}$	$R^{3.1}$	Y ¹
E-5	A ¹	W ⁵	$R^{1.1}/R^{2.1}$	$R^{3.2}$	Y ²
E-6	A ²	W ¹	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.1}$	Y ¹
E-7	A ²	W ¹	$R^{1.2}/R^{2.2}$	$R^{3.2}$	Y ¹
E-8	A ³	W ¹	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y ²
E-9	A ³	W ²	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y ³
E-10	A ³	W ²	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y ^{3a}
E-11	A ⁴	W ²	$R^{1.3}/R^{2.3}$	$R^{3.2}$	Y ¹
E-12	A ³	W ²	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.3}$	Y ¹
E-13	A ⁴	W ²	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ²
E-14	A ⁴	W ³	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ³
E-15	A ⁴	W ⁴	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁴
E-16	A ⁴	W ³	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁵
E-17	A ⁴	W ⁵	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ²
E-18	A ⁴	W ⁵	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ^{3a}
E-19	A ⁴	W ⁵	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ⁴
E-20	A ⁴	W ⁵	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ⁵
E-21	A ¹	W ⁶	$R^{1.1a}/R^{2.1a}$	$R^{3.1}$	Y ³
E-22	A ⁴	W ⁶	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ³
E-23	A ¹	W ⁷	$R^{1.1a}/R^{2.1a}$	$R^{3.1}$	Y ⁴
E-24	A ⁴	W ⁷	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ⁴
E-25	A ⁴	W ⁶	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4}$	Y ⁵
E-26	A ⁴	W ⁸	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ³
E-27	A ⁴	W ⁹	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁴
E-28	A ⁴	W ^{9a}	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁴
E-29	A ⁴	W ⁸	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁵
E-30	A ⁴	W ¹⁰	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ³
E-31	A ⁴	W ¹⁰	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁴
E-32	A ⁴	W ¹⁰	$R^{1.4}/R^{2.4}$	$R^{3.4a}$	Y ⁵
E-33	A ⁴	W ^{9a}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4}$	Y ⁴
E-34	A ⁴	W ⁸	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ³
E-35	A ⁴	W ⁹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁴
E-36	A ⁴	W ⁸	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ³
E-37	A ⁴	W ⁹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁴
E-38	A ⁴	W ^{9a}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁴
E-39	A ⁴	W ⁸	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁵
E-40	A ⁴	W ⁸	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁵
E-41	A ⁴	W ¹⁰	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁴
E-42	A ⁴	W ¹⁰	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁵
E-43	A ⁴	W ¹¹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ^{3a}
E-44	A ⁴	W ¹¹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁴
E-45	A ⁴	W ¹¹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁵
E-46	A ⁴	W ¹¹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁴
E-47	A ⁴	W ¹¹	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁵
E-48	A ⁴	W ^{11a}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ^{3a}
E-49	A ⁴	W ^{11a}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁴
	A	W	R^1/R^2	R^3	Y
E-50	A ⁴	W ^{11a}	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.4b}$	Y ⁵
E-51	A ⁴	W ¹²	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ^{3a}
E-52	A ⁴	W ¹²	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁴
E-53	A ⁴	W ¹²	$R^{1.5}/R^{2.5}$	$R^{3.5}$	Y ⁵

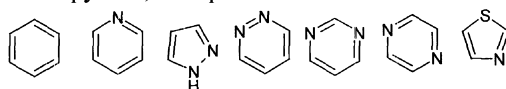
их таутомеры, стереоизомеры, их смеси, соли, гидраты и сольваты.

Соответственно, например, E-28 охватывает соединения формулы (I), где А представляет собой Н, R¹ и R² выбраны из группы, которая состоит из H₃C-, или где R¹ и R² вместе образуют 2- или 3-членный алкиленовый мостик, W выбран из группы, которая состоит из:



где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³, R³ независимо выбран из группы, которая состоит из H₃C-, циклопропила, H₃CO-, F-, Cl-, NC- и F₃C-, где в случае, если R³ присоединен к N-атомам W, то R³ представляет собой H₃C-, Y представляет собой связь.

Соответственно, например, E-29 охватывает соединения формулы (I), где А представляет собой Н, R¹ и R² выбраны из группы, которая состоит из H₃C-, или где R¹ и R² вместе образуют 2- или 3-членный алкиленовый мостик, W выбран из группы, которая состоит из:



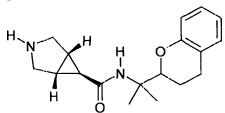
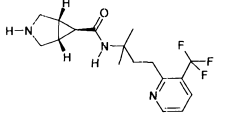
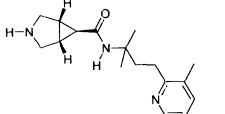
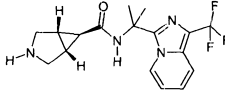
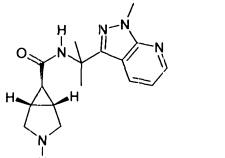
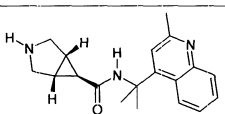
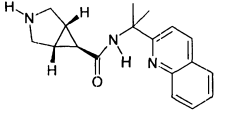
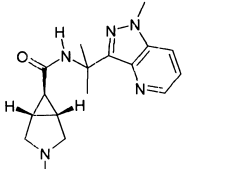
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³, R³ независимо выбран из группы, которая состоит из H₃C-, циклопропила, H₃CO-, F-, Cl-, NC- и F₃C-, где, в случае, если R³ присоединен к N-атомам W, то R³ представляет собой H₃C-, Y представляет собой -CH₂O-.

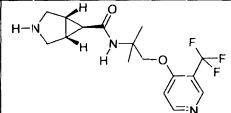
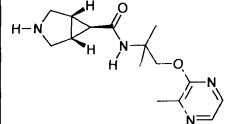
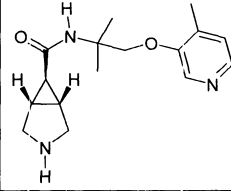
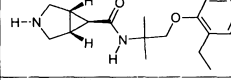
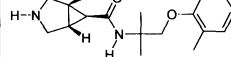
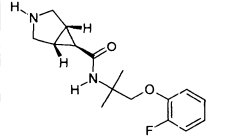
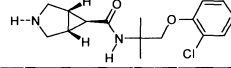
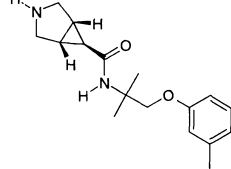
Настоящее изобретение предпочтительно относится к следующим соединениям.

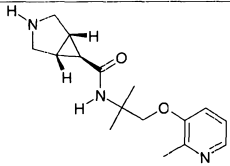
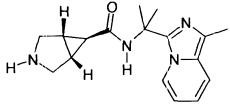
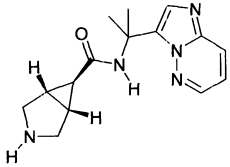
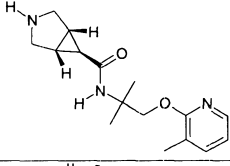
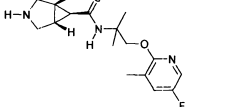
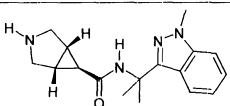
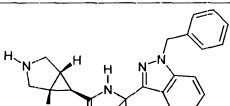
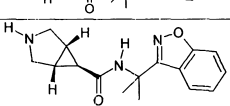
Соедин.	Структура
I	
II	
III	
IV	
V	
VII	
VIII	
IX	
X	

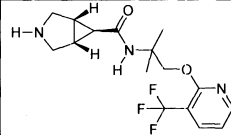
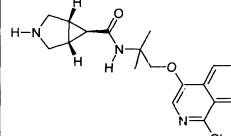
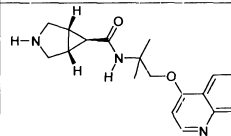
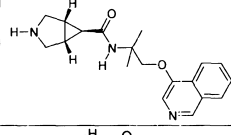
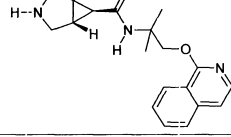
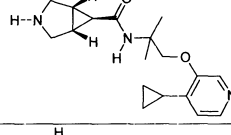
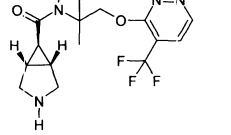
XI	
XII	
XIII	
XIV	
XV	
XVI	
XVII	

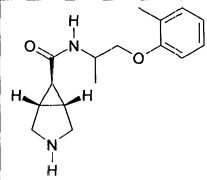
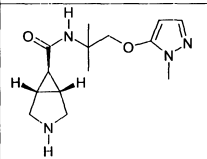
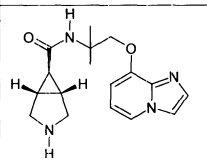
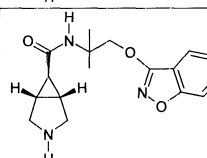
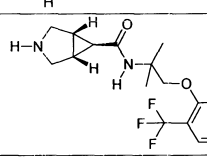
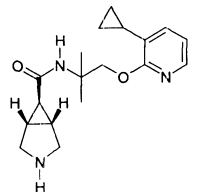
XVIII	
XIX	
XX	
XXI	
XXII	
XXIII	
XXIV	
XXV	
XXVI	
XXVII	

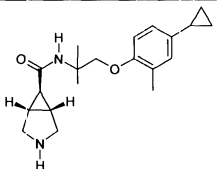
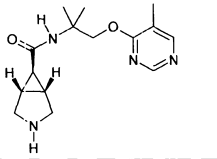
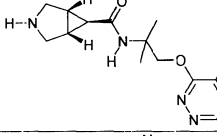
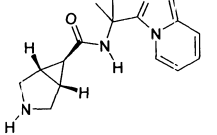
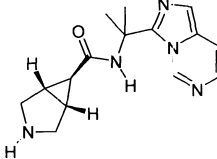
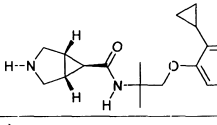
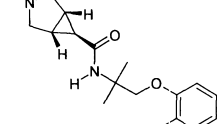
XXVIII	
XXIX	
XXX	
XXXI	
XXXII	
XXXIII	
XXXIV	
XXXV	

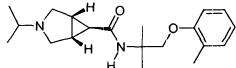
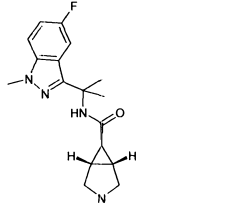
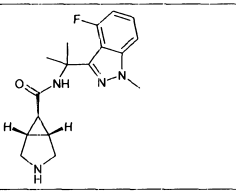
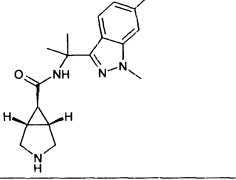
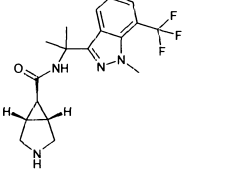
XXXVI	
XXXVII	
XXXVIII	
XXXIX	
XL	
XLI	
XLII	
XLIII	

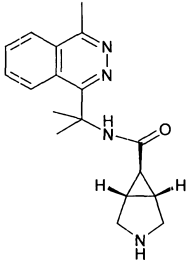
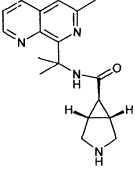
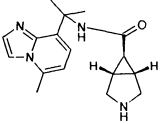
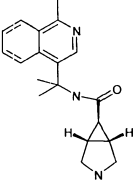
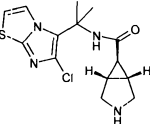
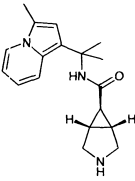
XLIV	
XLV	
XLVI	
XLVII	
XLVIII	
XLIX	
L	
LI	

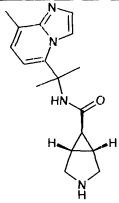
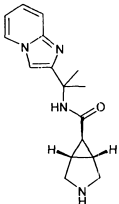
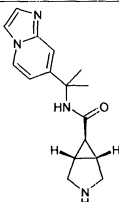
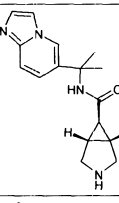
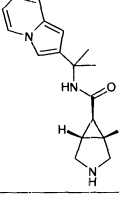
LII	
LIII	
LIV	
LV	
LVI	
LVII	
LVIII	

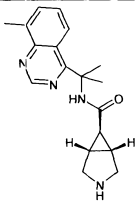
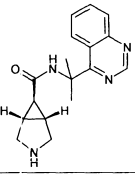
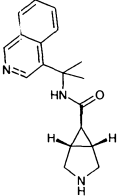
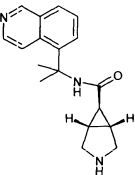
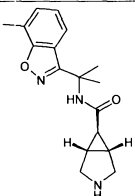
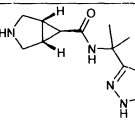
LIX	
LX	
LXI	
LXII	
LXIII	
LXIV	

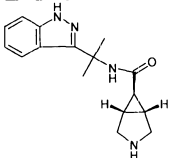
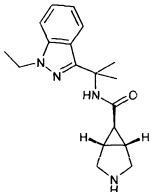
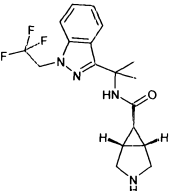
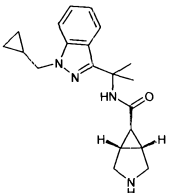
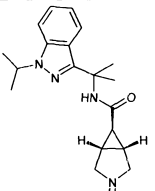
LXV	
LXVI	
LXVII	
LXVIII	
LXIX	
LXX	
LXXI	

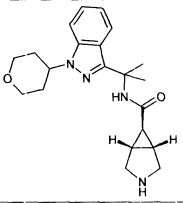
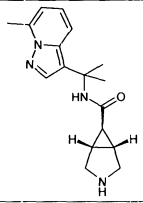
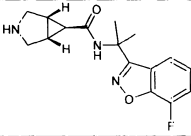
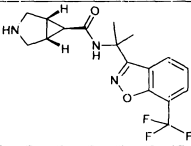
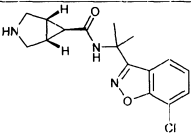
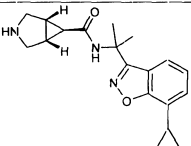
LXXII	
LXXIII	
LXXIV	
LXXV	
LXXVI	

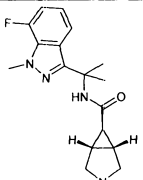
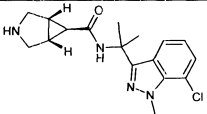
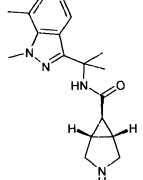
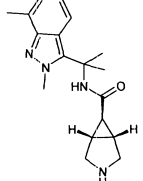
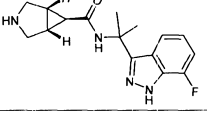
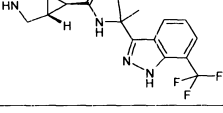
LXXVII	
LXXVIII	
LXXIX	
LXXX	
LXXXI	
LXXXII	

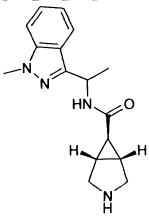
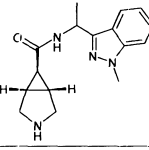
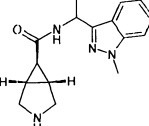
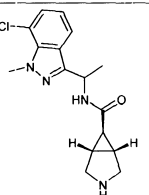
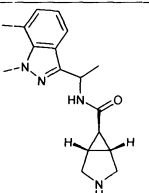
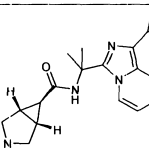
LXXXIII	
LXXXIV	
LXXXV	
LXXXVI	
LXXXVII	

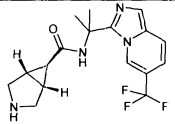
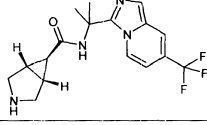
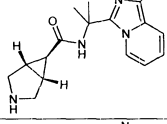
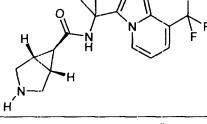
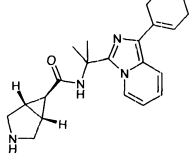
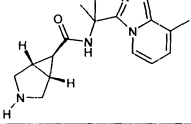
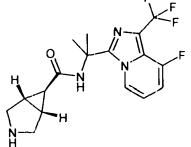
LXXXVII I	
LXXXIX	
XC	
XCI	
XCII	
XCIII	

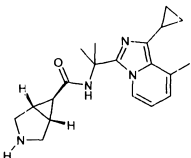
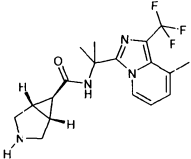
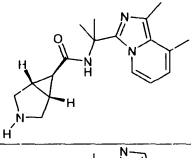
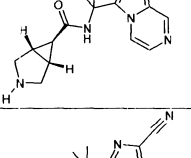
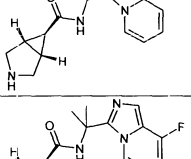
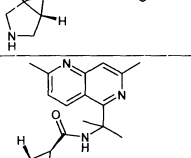
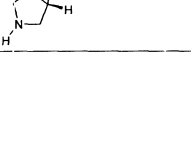
XCIV	
XCV	
XCVI	
XCVII	
XCVIII	

XCIX	
C	
CI	
CII	
CIII	
CIV	

CV	
CVI	
CVII	
CVIII	
CVIV	
CX	

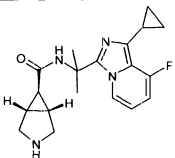
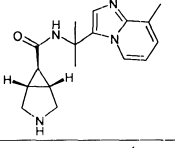
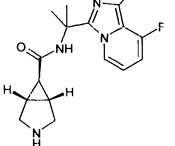
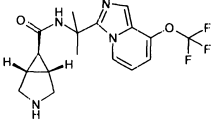
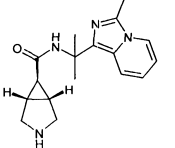
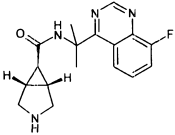
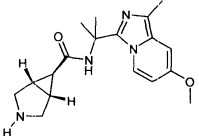
CXI	
CXII	
CXIII	
CXIV	
CXVII	
CXX	

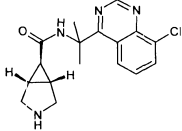
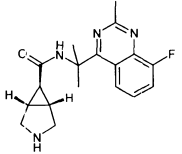
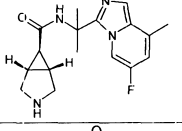
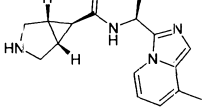
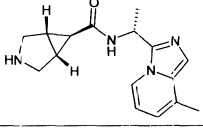
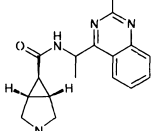
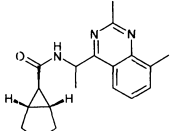
CXXI	
CXXII	
CXXIII	
CXXIV	
CXXV	
CXXVI	
CXXVII	

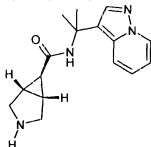
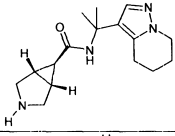
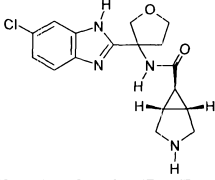
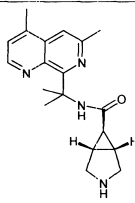
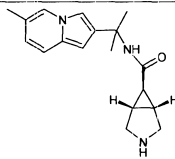
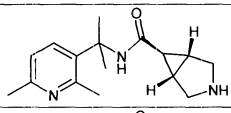
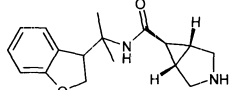
CXXVIII	
CXXVIV	
CXXX	
CXXXI	
CXXXII	
CXXXIII	
CXXXIV	

CXXXV	
CXXXVI	
CXXXVII	
CXXXVII I	
CXXXVI V	
CXL	
CXLI	

CXLII	
CXLIII	
CXLIV	
CXLV	
CXLVI	
CXLVII	
CXLVIII	

CXLVIV	
CL	
CLI	
CLII	
CLIII	
CLIV	
CLV	

CLVI	
CLVII	
CLVIII	
CLXIV	
CLX	
CLXI	
CLXII	

CLXVII	
CLXVIII	
CLXIV	
CLXX	
CLXXI	
CLXXII	
CLXXIII	

CLXXVI	
CLXXVII	
CLXXVII I	
CLXXXI	
CLXXXII	
CLXXXII I	
CLXXXI V	

Используемые термины и определения

Общие понятия.

Термины, не определенные в данном документе, имеют значения, которые им обычно присваивает специалист в данной области техники в свете раскрытия и контекста. Однако в описании, если не определено иначе, следующие термины имеют указанные значения и соблюдаются следующие условия.

В группах, радикалах или фрагментах, определенных ниже, количество атомов углерода часто указывается перед группой, например C_{1-6} -алкил означает алкильную группу или радикал, содержащий от 1 до 6 атомов углерода. В целом, для групп, состоящих из двух или больше подгрупп, последняя указанная подгруппа является точкой присоединения радикала, например заместитель "арил- C_{1-3} -алкил-" означает арильную группу, которая связана с C_{1-3} -алкильной группой, которая связана с ядром или группой, к которой присоединен заместитель.

Количество заместителей R^3 в W предпочтительно составляет от 0 до 3; более предпочтительно от 0 до 2, наиболее предпочтительно 1 или 2.

В случаях, когда Y является $-CH_2O-$, это можно интерпретировать так, что атом кислорода $-CH_2O-$ присоединен к W.

Стереохимия/сольваты/гидраты.

Если не указано в особенности, в описании и формуле изобретения данная химическая формула или наименование будет охватывать таутомеры и все стерео-, оптические и геометрические изомеры (например, энантиомеры, диастереомеры, E/Z изомеры и т.д.) и их рацематы, а также смеси в различных пропорциях отдельных энантиомеров, смеси диастереомеров или смеси любых из вышеуказанных форм, где такие изомеры и энантиомеры существуют, а также соли, включая их фармацевтически приемлемые соли и их сольваты, такие как, например, гидраты, включая сольваты свободных соединений или сольваты соли соединения.

Префикс "мезо" указывает на наличие элемента симметрии второго рода (плоскость симметрии,

центр инверсии, ось вращения-отражения) в химических соединениях.

Соли.

Выражение "фармацевтически приемлемая" используется здесь для обозначения тех соединений, веществ, композиций и/или лекарственных форм, которые являются, в пределах погрешности медицинской оценки, пригодными для использования в контакте с тканями человека и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции или другой проблемы или осложнения, и соизмеримы с разумным соотношением пользы и риска.

В данном документе термин "фармацевтически приемлемые соли" относится к производным раскрытых соединений, где исходное соединение модифицируют путем получения их кислых или базовых солей. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются, минеральные или органические кислые соли основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и т.п. Например, такие соли включают соли аммиака, L-аргинина, бетаина, бенетамина, бензатина, гидроксида кальция, холина, динола, диэтанолламин (2,2'-имино-бис-(этанол)), диэтиламин 2-(диэтиламино)этанола, 2-аминоэтанола, этилендиамин, N-этил-глюкамина, гидрамина, 1H-имидазола, лизина, гидроксида магния, 4-(2-гидроксиэтил)морфолина, пиперазина, гидроксида калия, 1-(2-гидроксиэтил)пирролидина, гидроксида натрия, триэтанолламин(2,2',2"-нитрилотрис (этанол)), трометамина, гидроксида цинка, уксусной кислоты, 2,2-дихлор-уксусной кислоты, адипиновой кислоты, альгиновой кислоты, аскорбиновой кислоты, L-аспарагиновой кислоты, бензолсульфоновой кислоты, бензойной кислоты, 2,5-дигидроксibenзойной кислоты, 4-ацетамидо-бензойной кислоты, (+)-камфорной кислоты, (+)-камфора-10-сульфоновой кислоты, угольной кислоты, коричной кислоты, лимонной кислоты, цикламинной кислоты, декановой кислоты, додецилсульфурной кислоты, этан-1, 2-дисульфоновой кислоты, этансульфоновой кислоты, 2-гидрокси-этансульфоновой кислоты, этилендиаминтетрауксусной кислоты, муравьиной кислоты, fumarовой кислоты, галактаровой кислоты, гентизиновой кислоты, D-глюкогептоновой кислоты, D-глюконовой кислоты, D-глюкуроновой кислоты, глутаминовой кислоты, глутаровой кислоты, 2-оксо-глутаровой кислоты, глицерофосфорной кислоты, глицина, гликолевой кислоты, капроновой кислоты, гиппуровой кислоты, бромистоводородной кислоты, хлористоводородной кислоты, изомасляной кислоты, DL-молочной кислоты, лактобионовой кислоты, лауриновой кислоты, лизина, малеиновой кислоты, (-)-L-яблочной кислоты, малоновой кислоты, DL-миндальной кислоты, метансульфоновой кислоты, слизиной кислоты, нафталин-1, 5-дисульфоновой кислоты, нафталин-2-сульфоновой кислоты, 1-гидрокси-2-нафтойной кислоты, никотиновой кислоты, азотной кислоты, октановой кислоты, олеиновой кислоты, оротовой кислоты, щавелевой кислоты, пальмитиновой кислоты, палмовой кислоты (эмбоновой кислоты), фосфорной кислоты, пропионовой кислоты, (-)-L-пироглутаминовой кислоты, салициловой кислоты, 4-амино-салициловой кислоты, себацовой кислоты, стеариновой кислоты, янтарной кислоты, серной кислоты, дубильной кислоты, (+)-L-винной кислоты, тиоциановой кислоты, п-толуолсульфоновой кислоты и ундециленовой кислоты. В дальнейшем фармацевтически приемлемые соли могут быть образованы с катионами металлов, таких как алюминия, кальция, литий, магний, калий, натрий, цинк и т.п. (см. также *Pharmaceutical salts*, Berge, S.M. et al., *J. Pharm. Sci.*, (1977), 66, 1-19).

Фармацевтически приемлемые соли согласно настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основную или кислотную группы, обычными химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены взаимодействием свободных кислотных или основных форм указанных соединений с достаточным количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом разбавителе, таком как простой эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил, или их смеси.

Соли других кислот, помимо перечисленных выше, которые, например, полезны для очистки или выделения соединений согласно настоящему изобретению (например, трифтористые ацетатные соли), также составляют часть настоящего изобретения.

Галоген.

Термином "галоген", как правило, обозначают фтор, хлор, бром и йод.

Алкил.

Термин "C_{1-n}-алкил", где n является целым числом в диапазоне от 2 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом обозначает ациклический, насыщенный, разветвленный или линейный углеводородный радикал с атомами углерода в диапазоне от 1 до n. Например, термин C₁₋₅-алкил охватывает радикалы H₃C-, H₃C-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-C(CH₃)₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-CH₂-CH(CH₃)-, H₃C-CH₂-CH(CH₃)-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH₂-CH₂-, H₃C-CH₂-C(CH₃)₂-, H₃C-C(CH₃)₂-CH₂-, H₃C-CH(CH₃)-CH(CH₃)- и H₃C-CH₂-CH(CH₂CH₃)-.

Алкилен.

Термин "C_{1-n}-алкилен", где n является целым числом от 2 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом обозначает ациклический, неразветвленный или разветвленный двухатомный алкильный радикал, содержащий от 1 до n атомов углерода. Например, термин C₁₋₄-алкилен включает -CH₂-, -CH₂-CH₂-, -CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -C(CH₃)₂-, -CH(CH₂CH₃)-, -CH(CH₃)-CH₂-, -CH₂-CH(CH₃)-, -CH₂-CH₂-

$\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH}_2\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-}$, $\text{-C(CH}_3\text{)}_2\text{-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_3\text{)-CH(CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH}_2\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(CH}_2\text{CH}_3\text{)-CH}_2\text{-}$, $\text{-CH(CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$, $\text{-CH(CH(CH}_3\text{))}_2\text{-}$ и $\text{-C(CH}_3\text{)(CH}_2\text{CH}_3\text{)-}$.

Алкенил.

Термин " C_{2-n} -алкенил" используется для группы, как определено для термина " C_{1-n} -алкил" по меньшей мере с двумя атомами углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы связаны друг с другом двойной связью.

Алкинил.

Термин " C_{2-n} -алкинил" используется для группы, как определено для термина " C_{1-n} -алкил" по меньшей мере с двумя атомами углерода, если по меньшей мере два из этих атомов углерода указанной группы связаны друг с другом тройной связью.

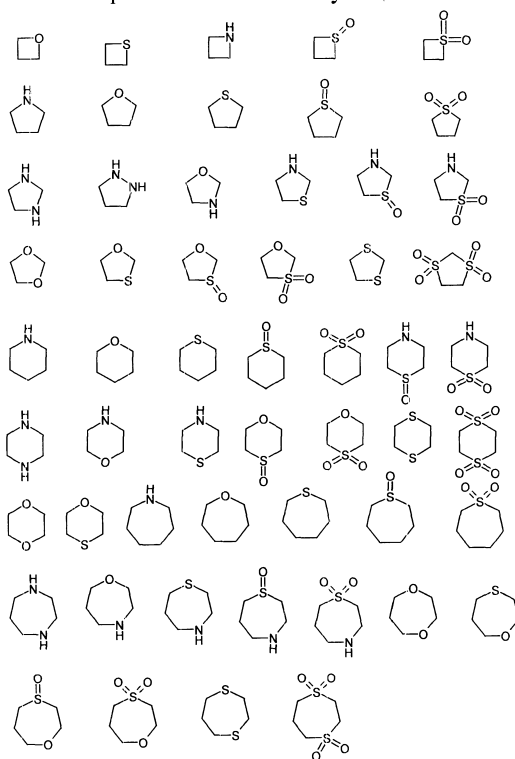
Циклоалкил.

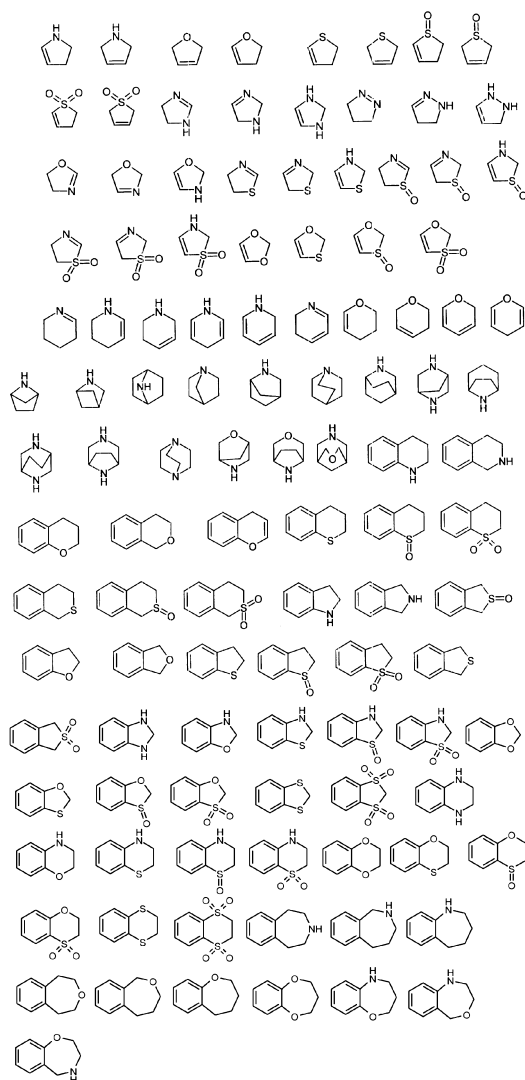
Термин " C_{3-n} -циклоалкил", где n является целым числом в диапазоне от 4 до n, отдельно или в комбинации с другим радикалом обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал с атомами углерода в диапазоне от 3 до n. Например, термин C_{3-7} -циклоалкил включает циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил и циклогептил.

Гетероциклил.

Термин "гетероциклил" означает моно- или полициклические системы с насыщенными или ненасыщенными связями, включая ароматическую циклическую систему, содержащие один или больше гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r , где $r=0, 1$ или 2 , состоящие из 5-11 атомов, и в которых ни один гетероатом не является частью ароматического ядра. Термин "гетероцикл" включает все возможные изомерические формы.

Таким образом, термин "гетероциклил" включает в себя следующие примерные структуры, которые не изображены как радикалы, так как каждая форма может быть прикреплена посредством ковалентной связи к любому атому, при условии сохранения соответствующих валентностей:





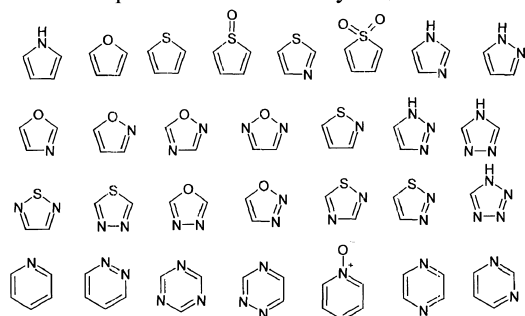
Арил.

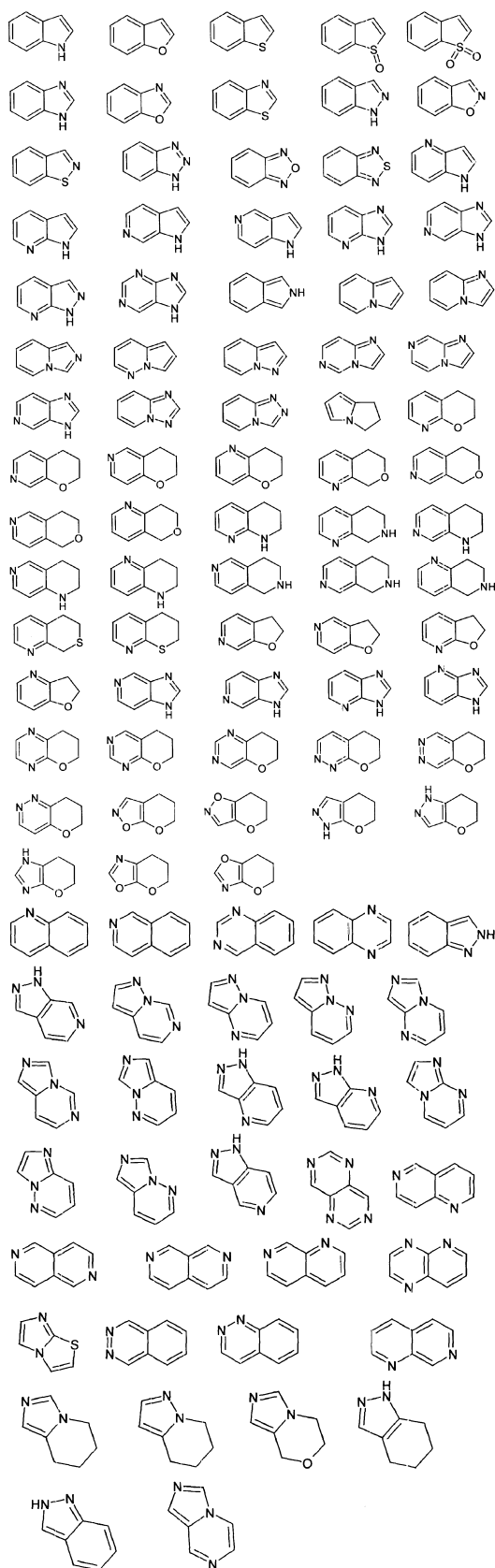
Термин "арил", используемый здесь, отдельно или в комбинации с другим радикалом, означает карбоциклическую ароматическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая может быть дополнительно конденсирована во вторую 5- или 6-членную карбоциклическую группу, которая может быть ароматической, насыщенной или ненасыщенной. Арил включает в себя, но не ограничивается, фенил, инданил, инденил, нафтил, антраценил, фенантренил, тетрагидронафтил и дигидронафтил.

Гетероарил.

Термин "гетероарил" означает моно- или бициклические системы, содержащие один или больше гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_г, где г=0, 1 или 2, состоящие из 5-10 атомов, и в которых по меньшей мере один гетероатом является частью ароматического кольца. Термин "гетероарил" включает все возможные изометрические формы. Предпочтительные гетероарилы для настоящего изобретения включают до 4 гетероатомов и по крайней мере одно 5- или 6-членное кольцо, более предпочтительно по крайней мере одно 6-членное кольцо.

Таким образом, термин "гетероарил" включает в себя следующие примерные структуры, которые не изображены как радикалы, так как каждая форма может быть прикреплена посредством ковалентной связи к любому атому, при условии сохранения соответствующих валентностей:





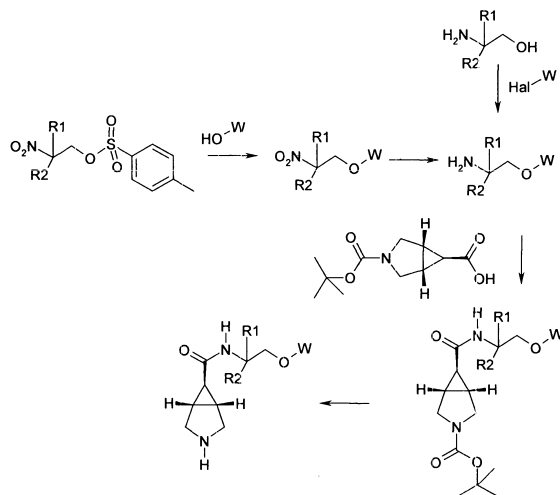
Многие из терминов, приведенных выше, могут использоваться многократно в определении формулы или группы и в каждом случае имеют одно из значений, приведенных выше, независимо друг от друга.

Способы приготовления

Соединения в соответствии с изобретением могут быть получены общеизвестным методом синтеза. Соединения предпочтительно получать следующими методами в соответствии с изобретением, которые более детально описаны ниже.

Следующие схемы иллюстрируют в целом производство соединений в соответствии с общей формулой (I) и соответствующих промежуточных соединений на примере. Сокращенные названия заместителей соответствуют тому, как определено выше, если не определено иначе в контексте схем. Список сокращений см. ниже.

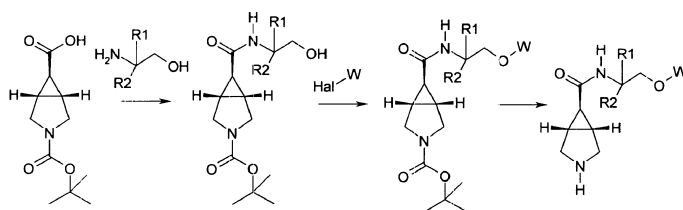
Схема 1



В схеме 1 Hal=галоген.

Схема 1: на первой стадии производное 2-нитроэтилового эфира толуол-4-сульфоновой кислоты вводят в реакцию со спиртом в присутствии соответствующего основания, такого как карбонат цезия, в соответствующем растворителе, таком как N,N-диметилацетамид при повышенных температурах. Нитрогруппу полученного продукта преобразуют в соответствующий первичный амин путем гидрирования в присутствии подходящего катализатора, такого как никель Ренея, в подходящем растворителе, таком как метанол, или обработкой цинка в подходящем растворителе, таком как метанол, в присутствии HCl, или путем обработки хлоридом олова(II) в соответствующем растворителе, таком как этанол, при повышенных температурах. В качестве альтернативы аминоэфир получают путем реакции аминок спирта с галогенидом в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как диоксан. Аминоэфир в сочетании с мезо-(1R,5S,6R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты (коммерчески доступный от ABCR или WuXi AppTec, ¹H NMR (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 1.24 (t, J=3.2, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.97 (t, J=2.5 Гц, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.48 (d, J=11.0 Гц, 2H), 12.21 (br, 1H)), в соответствующем растворителе, таком как ДМФА, и в присутствии агента сочетания (например, NATU или TBVTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С Вос-защитной группы снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 2

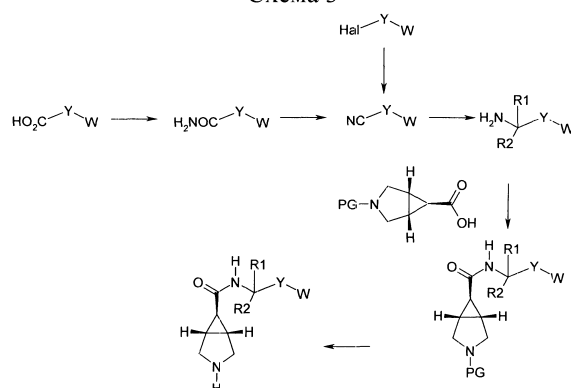


В схеме 2 Hal=галоген.

Схема 2: на первой стадии аминок спирт соединяют с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ДМФА, в присутствии связывающего агента (например, NATU) и основания (например, DIPEA). Полученный спирт подвергают реакции с галогенидом в присутствии подходящего основания, такого как гидрид натрия, в подходящем растворителе, таком как диоксан. С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах.

турах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 3



В схеме 3 Hal=галоген, PG=защитная группа для аминофункции, как описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30. 2006). Предпочтительными защитными группами являются трет-бутоксикарбонил и бензилоксикарбонил.

Схема 3: на первой стадии карбоновую кислоту связывают с гидроксидом аммония в присутствии 1,1'-карбонилдииннидазола в соответствующем растворителе, таком как ТГФ. Первичную амидную функциональную группу преобразуют в нитрильную функциональную группу с использованием реагента Бургесса в соответствующем растворителе, таком как ДХМ, или с использованием ангидрида трифторуксусной кислоты и пиридина в подходящем растворителе, таком как ДХМ. Как вариант, галогензамещенное производное превращают в нитрил путем обработки цианидом цинка в присутствии источника палладия (например, трис-(дипенилиденацетон)дипалладий(0) или 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферронцендихлор-палладий(II)), фосфина (например, 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен), необязательно цинка, в соответствующих растворителях, таких как ДМФ или N,N-диметилацетамид, при повышенных температурах. Нитрилы подвергают реакции с трихлоридом церия и алкиллитием (см. J. Org. Chem. 1992, 57, 4521-452) в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, или, как вариант, с реактивами Гриньяра в подходящем растворителе, таком как толуол, при повышенных температурах. Полученный амин соединяют с защищенной мезо-(1R,5S,6r)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой (мезо-(1R,5S,6r)-3-(бензилоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота коммерчески доступна от Matrix Scientific) в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФ, и в присутствии связующего агента (например, НАТУ или ТВТУ) и основания (например, ТЭА или DIPEA). В случае, когда W замещается R³=галоген, такая группа может быть замещена при обработке станнаном или бороновой кислотой, или трихлорборатом или бороксином в присутствии источника палладия (например, комплекс дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)-дихлорметан) в подходящих растворителях, таких как ДМФ, при повышенных температурах. С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода. Как вариант, удаление Вос осуществляют путем обработки силилирующим агентом (например, трет-бутилдиметилсилил трифторметансульфонатом) в присутствии основания (например, 2,6-лутидина) в подходящих растворителях, таких как ДХМ, с последующей реакцией с источником фтора (например, фторидом тетрабутиламмония) в подходящих растворителях, таких как ТГФ. Бензилоксикарбонил-защитную группу удаляют путем гидрирования в присутствии катализатора (например, палладиевого катализатора на углеродном носителе) в подходящих растворителях, таких как метанол и вода. Частичное насыщение W достигается гидрированием в присутствии катализатора на основе металла (например, гидрата оксида платины(IV)) в подходящем растворителе, таком как уксусная кислота.

Схема 4

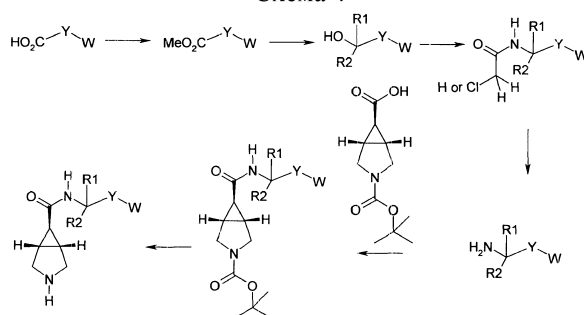
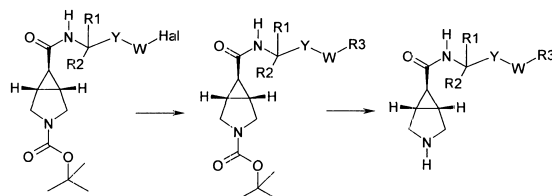


Схема 4: на первой стадии карбоновую кислоту этерифицируют триметилсилилдиазометаном в подходящих растворителях, таких как ДХМ и MeOH. Эфир вводят в реакцию с соответствующим металлоорганическим реагентом, таким как реактив Гриньяра, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, с получением спирта, который, в свою очередь, обрабатывают ацетонитрилом или хлорацетонитрилом в соответствующих кислотах, таких как серная кислота, уксусная кислота или трифторуксусная кислота. Расщепление ацетамида проводят в присутствии основания (например, гидроксид калия) в подходящих растворителях, таких как 1,2-метоксиэтанол и этиленгликоль, или в концентрированной водной кислоте (например, 6 М HCl). Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, и в присутствии связующего агента (например, NATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Boc снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Boc осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

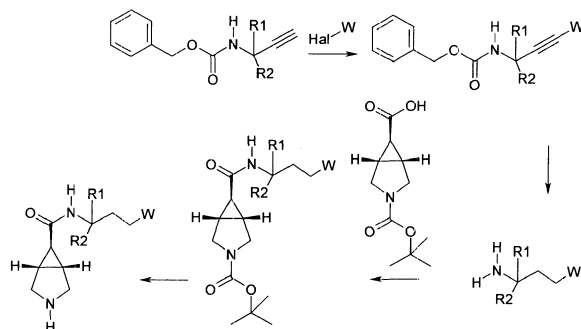
Схема 5



В схеме 5 Hal=галоген, R³=заместитель, как определено для W.

Схема 5: галоген-замещенную производную функционализируют с помощью R³ после обработки бороновой кислотой или трифторборатом в присутствии источника палладия (например, тетра-кис(трифенилфосфин)палладия(0) или ацетата палладия(II) и трициклогексифосфина), основанием (например, карбонатом калия или три-фосфатом калия) в подходящих растворителях, таких как 1,2-диметоксиэтан, толуол и вода, при повышенных температурах. Как вариант, галоген-замещенное производное гидрируют в присутствии палладия в соответствующем растворителе, таком как EtOH. С защитной группы Boc снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Boc осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

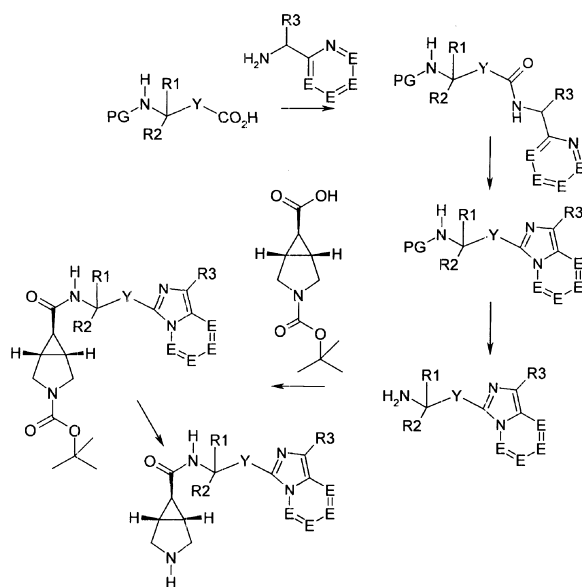
Схема 6



В схеме 6 Hal=галоген.

Схема 6: на первой стадии производное бензильного эфира проп-2-инил-карбаминовой кислоты замещают при обработке галогенидом в присутствии источника меди (например, йодида меди(I)), источника палладия (например, дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладия(II)) и основания (например, триэтиламина) в подходящем растворителе, таком как ацетонитрил. Полученный продукт гидрируют в присутствии палладия в соответствующем растворителе, таком как MeOH. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ДМФА, и в присутствии связующего агента (например, NATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Boc снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Boc осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 7

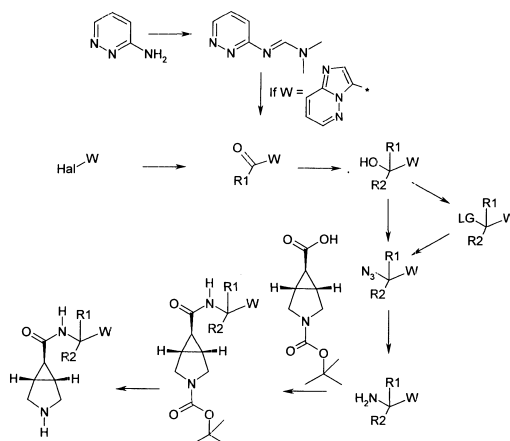


В схеме 7 R3=заместитель, как определено для W; E=C или N, независимо; PG=защитная группа для аминогруппы, как описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006).

Предпочтительными защитными группами являются трет-бутоксикарбонил-, бензилоксикарбонил- и 9-флуоренилметилхороформат-.

Схема 7: на первой стадии карбоновую кислоту связывают с 2-(аминометил)-замещенным гетероциклом в соответствующем растворителе, таком как ТГФ или ДХМ, и в присутствии связующего агента (например, ТВТУ или НАТУ) и основания (например, ТЭА). Конденсация достигается с помощью реагента Бургесса в соответствующем растворителе, таком как ДХМ, или с использованием оксихлорида фосфора и диметилформамида при повышенных температурах. трет-Бутоксикарбонил- защитную группу удаляют с помощью хлористоводородной кислоты в подходящем растворителе, таком как этиловый эфир, а бензилоксикарбонил удаляют путем гидрирования в присутствии катализатора (например, палладиевого катализатора на углеродном носителе) в подходящих растворителях, таких как метанол и вода. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ТГФ или ДХМ, и в присутствии связующего агента (например, НАТУ) и основания (например, ТЭА). С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 8

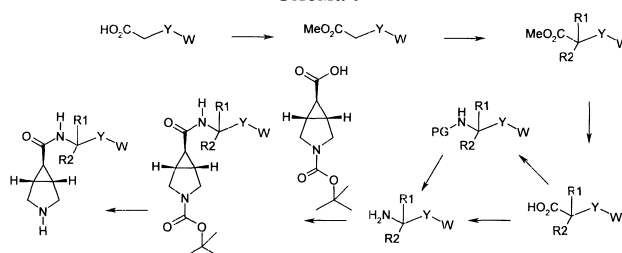


В схеме 8 Hal=галоген; LG=сульфоновый сложный эфир или галоген.

Схема 8: на первой стадии кетон получают путем связывания галогенида с соответствующим реагентом олова (например, трибутил(1-этоксивинил)олова) в присутствии источника палладия (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0)) в соответствующем растворителе, таком как толуол, при высоких температурах с последующей обработкой кислотой (например, водной HCl в ТГФ). Как вариант, кетон синтезируют из амина путем обработки N,N-диметилформамиддиметилацеталем в соответствующем растворителе, таком как толуол, при повышенных температурах с последующей реакцией с хлорацето-

ном и йодидом натрия в подходящем растворителе, таком как ДМФ, при повышенных температурах. Полученный кетон подвергают реакции с соответствующим металлоорганическим реагентом, таким как реактив Гриньяра, в подходящем растворителе, таком как ТГФ, с получением спирта, который, в свою очередь, обрабатывают азидом натрия в подходящей кислоте, такой как ТФУ. Как вариант, спирт преобразуют в замещаемую группу, такую как сульфоновый эфир, путем обработки сульфонилхлоридом (например, метансульфонилхлоридом), основанием (например, триэтиламино) в подходящем растворителе, таком как ТГФ. Замещаемую группу замещают азидом натрия в ДМФА с получением азида. Восстановление азида осуществляют гидрированием в присутствии палладия в соответствующем растворителе, таком как EtOAc. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, или ДМФ, или ДХМ, и в присутствии связывающего агента (например, NATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 9

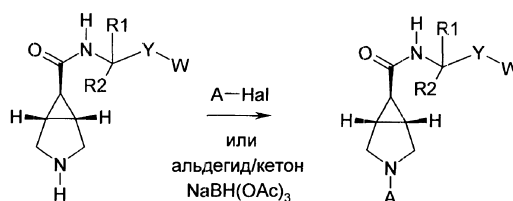


В схеме 9 PG=защитная группа для аминofункции, как описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006).

Предпочтительной защитной группой является 4-метоксibenзилоксикарбонил-.

Схема 9: на первой стадии карбоновую кислоту превращают в соответствующий эфир (например, триметилсилилдиазометаном в ДХМ/MeOH). Эфир бис-алкилируют обработкой основанием (например, бис-(триметилсилил)амид) в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, с последующей обработкой с алкилирующего агента(ов) (например, йодметана). бис-Алкилированный эфир гидролизуют до карбоновой кислоты с основанием (например, литий гидроокиси) в соответствующем растворителе, таком как ТГФ и вода. Карбоновую кислоту обрабатывают дифенилфосфорилазидом и основанием (например, ТЭА) в соответствующем растворителе, таком как толуол, при высоких температурах с последующим кислотным лечением (например, 4 М водный HCl). Кроме того, карбоновую кислоту обрабатывают дифенилфосфорилазидом, основанием (например, ТЭА) и спиртом (например, 4-метоксibenзил спирт) в соответствующем растворителе, таком как толуол, при высоких температурах. С 4-метоксibenзилоксикарбонильной защитной группы снимают защиту с помощью ТФУ, в подходящем растворителе, таком как ДХМ. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, и в присутствии связывающего агента (например, NATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

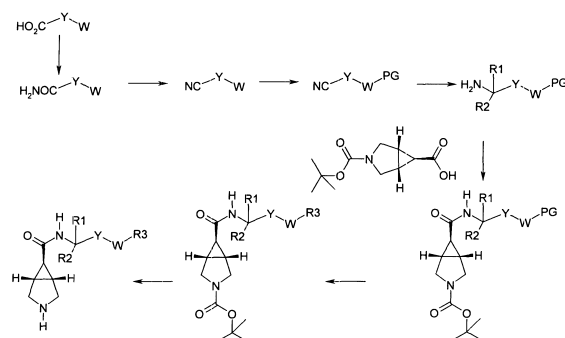
Схема 10



В схеме 10 Hal=галоген.

Схема 10: вторичный амин соединен с галогенидом в присутствии подходящего основания, такого как триэтиламин, в подходящем растворителе, таком как ДМФА. В качестве альтернативы восстановительное аминирование осуществляют путем взаимодействия с соответствующим альдегидом или кетоном, восстанавливающий агент, такой как триацетоксигоридрид натрия и уксусной кислоты в подходящем растворителе, таком как ДМФА.

Схема 11

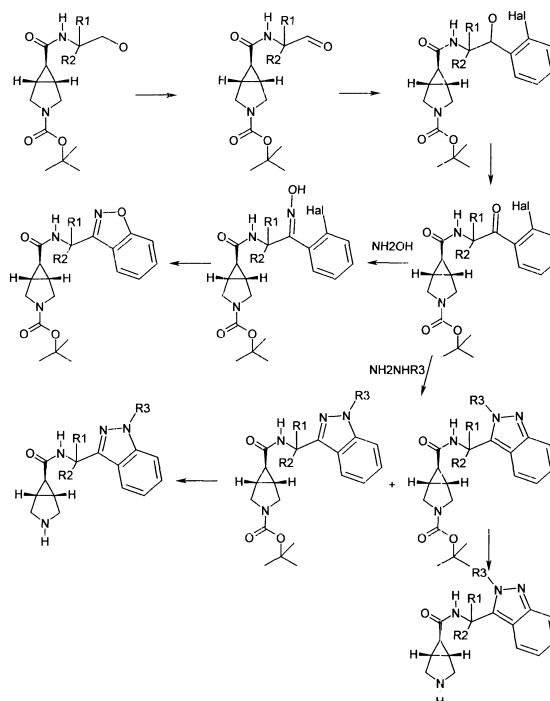


В схеме 11 PG=защитная группа для гетероарильного или гетероциклического азота, как описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006).

Предпочтительной защитной группой является триметилсилилэтоксиметил-, R^3 =заместитель, как определено для W.

Схема 11: на первой стадии карбоновую кислоту соединяют в сочетании с гидроксидом аммония в присутствии 1,1'-карбоиндлинназола в соответствующем растворителе, таком как ТГФ. Функциональную группу первичного амида превращают в нитрил с помощью функциональной группы реагента Бургеса в соответствующем растворителе, таком как ДХМ. Триметилсилилэтоксиметил-защитную группу установлен по реакции с 2-(триметилсилил)этоксиметилхлоридом, основанием (например, гидрид натрия), в соответствующем растворителе, таком как ДМФА. Защищенные нитрилы соединения подвергают взаимодействию с хлоридом церия(III) и алкиллитием (см. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 4521-452), в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, или, альтернативно, с реактивами Гриньяра в подходящем растворителе, таком как толуол, при повышенной температуре. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, и в присутствии связующего агента (например, NATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). Триметилсилилэтоксиметил-защитную группу удаляют с фторидом тетрабутиламмония и этилендиамина. Такое R^3 отлично от H вводится путем обработки галогенидом в присутствии основания (например, карбонат цезия) в подходящих растворителях, таких как ДМФ или N,N-диметилацетамид. С защитной группы Woc снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Woc осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 12



В схеме 12 Hal=галоген; R³=заместитель, как определено для W.

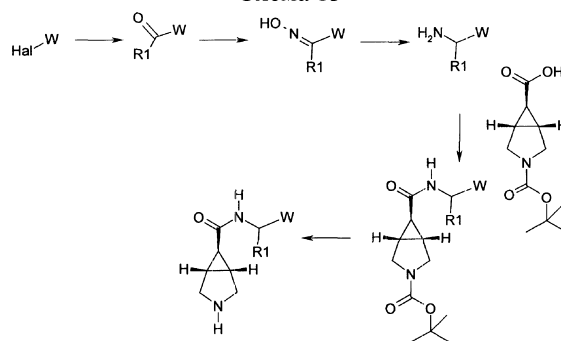
Схема 12: на первой стадии спирт окисляют до альдегида с периодином Десс-Мартина в ДХМ. Альдегид подвергают взаимодействию с ортометаллированным галогенидом в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре с получением спирта, который, в свою очередь, окисляется до кетона с периодином Десс-Мартина в ДХМ. Кетон превращают в оксим после обработки с гидроксидом гидросиламина в подходящем растворителе, таком как пиридин. Реакция с основанием (например, калия трет-бутоксид) в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, приводит к бензоин-зоазолу, необязательно замещенному одним или несколькими R³. В случае R³=галоген, такая группа может быть замещена при обработке с станнаном или бороновой кислотой или трифторборатом в присутствии источника палладия (например, тетраакис(трифенилфосфин)палладий(0)), в соответствующих растворителях, таких как ДХМ или ДМФА, при повышенных температурах.

С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

В качестве альтернативы кетон превращают в 1Н-индазола, необязательно замещенного одним или более R³ после обработки, необязательно замещенного гидразином в подходящем растворителе, таком как этанол, при повышенных температурах. 2Н-индазол, необязательно замещенный одним или более R³, получается при обработке необязательно замещенного гидразина основанием (например, карбоната калия) и каталитических количеств меди(II) оксида. В случае R³=галоген, такая группа может быть замещена при обработке с станнаном или бороновой кислотой или трифторборатом в присутствии источника палладия (например, палладий(II) ацетат), фосфина (например, X-Phos), основанием (например, карбонат калия) в подходящих растворителях, таких как циклопентил метилового эфира и воды при повышенных температурах.

С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

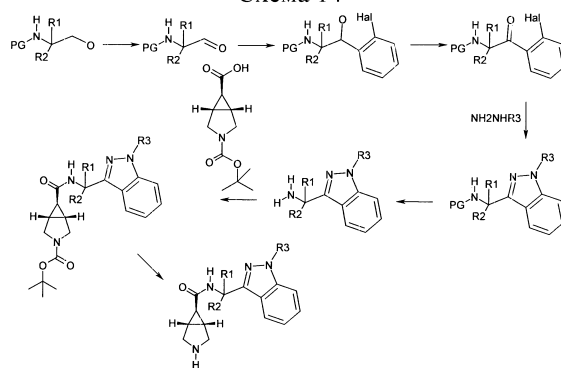
Схема 13



В схеме 13 Hal=галоген.

Схема 13: на первой стадии кетон получают соединением муфты галогенида с соответствующим реагентом олова (например, трибутилолова(1-этоксивинил)олова) в присутствии источника палладия (например, тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0)) в подходящем растворителе, таком как толуол, при высоких температурах может следовать кислотной обработке (например, водную HCl в ТГФ). Кетон превращают в оксим при обработке гидрохлорида гидроксилamina и основания (например, ТЭА) в соответствующем растворителе, таком как EtOH, при повышенных температурах. Оксим превращают в соответствующий первичный амин путем гидрирования в присутствии подходящего катализатора, такого как никель Ренея и гидроксида аммония в соответствующем растворителе, таком как EtOH. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, и в присутствии связующего агента (например, HATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 14

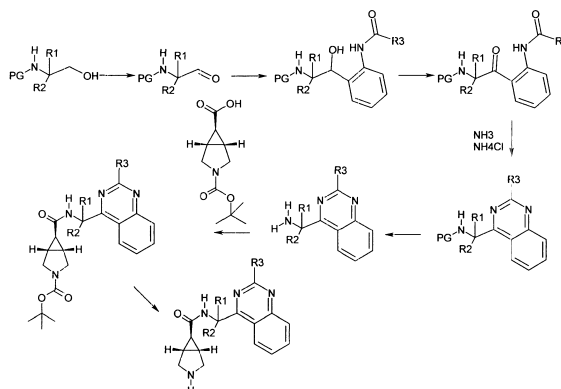


В схеме 14 PG=защитная группа для аминofункции, как описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006). Предпочтительной защитной группой является трет-бутоксикарбонил-. Hal=галоген; R³=заместитель, как определено для W.

Схема 14: на первой стадии спирт окисляют до альдегида с периодином Десс-Мартина в ДХМ. Альдегид подвергают взаимодействию с ортometаллированным галогенидом в соответствующем растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре с получением спирта, который, в свою очередь, окисляется до кетона с периодином Десс-Мартина в ДХМ. Кетон превращают в 1H-индазола, необязательно замещенного одним или более R³ после обработки необязательно замещенного гидразина в подходящем растворителе, таком как этанол, при повышенных температурах. В случае R³=галоген, такая группа может быть замещена при обработке с станнаном или бороновой кислотой или трифторборатом в присутствии источника палладия (например, 1,1' бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладий(II) дихлорид дихлорметан комплекса), основанием (например, карбонат калия) в подходящих растворителях, таких как ДМФ при повышенных температурах. С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир. Как вариант, Вос-расщепление осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода. Получен амин в сочетании с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоты в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, и в наличие связующего агента (например, HATU или TBTU) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Вос снимают защиту с хлористоводородной кислотой в

соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или трифторуксусной кислотой в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, Вос-расщепление осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Схема 15



В схеме 15 PG=защитная группа для аминofункции, как описано в Peter G.M. Wuts, Theodora W. Greene, Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley-Interscience; 4 edition (October 30, 2006).

Предпочтительной защитной группой является трет-бутоксикарбонил-. R³=заместитель, как определено для W.

Схема 15: на первой стадии спирт окисляют до альдегида с периодином Десс-Мартина в ДХМ. Альдегид подвергают взаимодействию с ортометаллированным ацетанилидом, подготовленным из соответствующего 2-гало ацетанилида галогеном-биржа металлов в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при низкой температуре с получением спирта, который, в свою очередь, окисляется до кетона с периодином Десс-Мартина в ДХМ. Кетон превращают в хиназолин, необязательно замещенный одним или более R³ после обработки аммиаком и хлористым аммонием в соответствующем растворителе, таком как метанол, при высоких температурах. Когда получен продукт Вос-защищенного, удаление защитной группы осуществляют с хлористоводородной кислотой в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода. Полученный амин связывают с мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислотой в соответствующем растворителе, таком как ДХМ или ДМФА, и в присутствии связующего агента (например, НАТУ или ТВТУ) и основания (например, ТЭА или DIPEA). С защитной группы Вос снимают защиту с помощью хлористоводородной кислоты в соответствующем растворителе, таком как диоксан, метанол или этиловый эфир, или с помощью трифторуксусной кислоты в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан. Как вариант, расщепление Вос осуществляется при нагревании при повышенных температурах в подходящих растворителях, таких как метанол и вода.

Способ лечения.

Показания к применению.

Настоящее изобретение относится к применению соединения формулы (I) для лечения и/или профилактики заболевания или медицинского состояния.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их фармацевтически приемлемым солям, которые полезны в профилактике и/или лечении заболевания и/или состояния, в котором активация SSTR4 рецепторов имеет терапевтическое значение, в том числе улучшение симптомов, в том числе, но не ограничиваясь, лечения и/или профилактики боли любого вида и/или воспалительных заболеваний и/или связанных состояний.

В дополнительном аспекте настоящее изобретение охватывает соединения вышеупомянутой общей формулой (I) или их фармацевтически приемлемые соли, в соответствии с настоящим изобретением для использования в качестве лекарственных средств.

Ввиду фармакологического действия вещества пригодны для лечения:

(1) острых болей, таких как, например, зубные боли, интра- и послеоперационные боли, травматические боли, мышечные боли, боли, вызванной ожогами, солнечным ожогом, невралгией тройничного нерва, боли, вызванной коликой, а также спазмов желудочно-кишечного тракта или матки; растяжений;

(2) висцеральной боли, такой как, например, хроническая тазовая боль, гинекологические боли, боли перед и во время менструации, боли, вызванной панкреатитом, пептической язвой, интерстициальным циститом, почечными коликами, холециститом, простатитом, стенокардией, боли, вызванной раздраженным кишечником, неязвенной диспепсией и гастритом, простатитом, несердечной грудной боли и боли, вызванной ишемией миокарда и инфаркта миокарда;

(3) невропатической боли, такой как пояснично-крестцовой радикулопатии, боли в пояснице, боли в тазобедренном суставе, боли в ногах, без герпетической невралгии, после герпетической невралгии, диа-

бетической нейропатии, травмы нерва, вызванного болью, невропатической боли, вызванной синдромом приобретенного иммунодефицита (СПИД), травмы головы, вызванной токсинами и химиотерапией, нервной травмы, фантомной боли конечностей, рассеянного склероза, корневых разрывов, болезненной травматической мононевропатии, болезненной полинейропатии, синдрома таламической боли, боли после инсульта, повреждения центральной нервной системы, послехирургической боли, кистевого туннельного синдрома, невралгии тройничного нерва, синдрома постмастэктомии, синдрома постторако-томии, боли культи, повторяющихся болей при движении, связанных с невропатической болью гипералгезии и аллодинии, алкоголизма и других болей, вызванных наркотиками;

(4) воспалительной боли/рецептор-опосредованной боли в связи с такими заболеваниями, как, например, остеоартрит, ревматоидный артрит, воспалительная артропатия, ревматизм, тендовагинит, бурсит, тендинит, подагра и подагровый артрит, травматический артрит, вульводиния, повреждение и заболеваний мышц и фасции, ювенильный артрит, спондилит, псориаз, псориатический артрит, воспаления мышц, стоматологические заболевания, грипп и другие вирусные инфекции, такие как простуда, системная красная волчанка, или боли, вызванной ожогами;

(5) боли, связанной со злокачественными новообразованиями, такими как, например, лимфатическая или миелоидная лейкемия, болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, лимфогранулематоз, лимфосаркомы, солидные злокачественные опухоли и обширные метастазы;

(6) головной боли различного происхождения, такой как, например, головных болей, мигрени (с аурой или без) и головной боли напряжения;

(7) симпатических болей, таких как комплекс регионарного болевого синдрома типа I и II;

(8) болезненных состояний смешанного происхождения, таких как, например, хронические боли в спине, в том числе люмбаго, или фибромиалгия, ишиас, эндометриоз, камни в почках.

Соединения также пригодны для лечения:

(9) воспалительных и/или отечных заболеваний кожи и слизистых оболочек, таких как, например, аллергический и не аллергический дерматит, атопический дерматит, псориаз, ожоги, солнечные ожоги, бактериальные воспаления, раздражения и воспаления, вызванные химическими или физическими веществами (растения, насекомые, укусы насекомых), зуд, воспаление десен, отек после травмы, вызванный ожогами, ангиоотек или увеит;

(10) сосудистых и сердечных заболеваний, связанных с воспалением, таких как атеросклероз, включая кардиологический трансплантационный атеросклероз, узелковый панартериит, узелковый периартериит, височный артериит, гранулематоз Вегнера, гигантский артрит клеток, реперфузионное повреждение и узловатая эритема, тромбоз (например, тромбоз глубоких вен, почек, печени, вен); ишемическая болезнь сердца, аневризма, сосудистое отторжение, инфаркт миокарда, эмболия, инсульт, тромбоз, включая тромбоз, стенокардию, включая нестабильную стенокардию, ишемическое воспаление бляшек, бактериально вызванное воспаление, включая воспаления, вызванные хламидиями, вызванные вирусом воспаления и воспаления, связанные с хирургическим вмешательством, таким как васкулярные прививки, в том числе аортокоронарные операции, процедуры реваскуляризации, включая ангиопластику, размещение стента, эндартерэктомию или другие инвазивные процедуры, вовлекающие артерии, вены и капилляры, артериальный рестеноз;

(11) воспалительных изменений, связанных с заболеваниями дыхательных путей и легких, таких как бронхиальная астма, в том числе аллергическая астма (атопическая и неатопическая), а также бронхоспазм при физической нагрузке, профессионально индуцированная астма, вирусные или бактериальные обострения существующей астмы и другие не вызванные аллергией астматические заболевания; хронический бронхит и хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ), включая эмфиземы легких, вирусные или бактериальные обострения хронического бронхита или хронического обструктивного бронхита, острый респираторный дистресс-синдром взрослых (РДСВ), бронхит, воспаление легких, аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), вазомоторный ринит и заболевания, вызванные пылью в легких, такие как алюминоз, антракозом, асбестоз, халикоз, сидероза, силикоз, табакоз и биссиноз экзогенного аллергического альвеолита, легочный фиброз, бронхоэктазия, легочные заболевания при недостаточности альфа1-антитрипсина и кашель;

(12) воспалительных заболеваний желудочно-кишечного тракта, включая болезнь Крона и язвенный колит, синдром раздраженного кишечника, панкреатит;

(13) воспаления, связанного с заболеваниями уха, носа, рта и горла, такого как грипп и вирусные/бактериальные инфекции, такие как простуда, аллергический ринит (сезонный и круглогодичный), фарингит, тонзиллит, гингивит, ларингит, синусит, и вазомоторный ринит, лихорадка, сенная лихорадка, тиреоидит, отит, зубные заболевания, такие как зубная боль, периоперационные и послеоперационные состояния, невралгии тройничного нерва, увеит, ирит, аллергический кератит, конъюнктивит, блефарит, неврит зрительного нерва, хориоидит, глаукома и симпатическая опатальмия, а также их сопровождающая боль;

(14) сахарного диабета и его последствий (например, таких как диабетическая васкулопатия, диабетическая невропатия, диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия) и диабетических симптомов инсульта (например, гипергликемии, диуреза протеинурии и увеличения почечной экскреции нитри-

тов и калликрейна); синдрома Дауна и ортостатической гипотензии;

(15) сепсиса и септического шока после бактериальных инфекций или после травмы;

(16) воспалительных заболеваний суставов и соединительной ткани, таких как сосудистые заболевания соединительной ткани, вывихи и переломы, и заболеваний опорно-двигательного аппарата с воспалительными симптомами, такими как острая ревматическая лихорадка, ревматическая полимиалгия, реактивный артрит, ревматоидный артрит, спондилоартрит, а также остеоартрит и воспаление соединительной ткани других источников, и коллагенозы любого происхождения, такие как системная красная волчанка, склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, синдром Шегрена, болезнь Стилла или синдром Фелти; а также сосудистые заболевания, такие как узелковый полиартрит, узелковый периартрит, височный артрит, гранулематоз Вегнера, узелковый периартериит, атеросклероз и узелковая эритема;

(17) заболеваний и повреждений центральной нервной системы, таких как, например, отека мозга и лечения и профилактики психических заболеваний, таких как депрессия, например, и для лечения и профилактики эпилепсии;

(18) нарушений подвижности или спазмов дыхательных путей, мочеполовой системы, желудочно-кишечного тракта, включая желчные или сосудистые структуры и органы;

(19) послеоперационной лихорадки;

(20) для лечения и профилактики атеросклероза и сопутствующих жалоб;

(21) для лечения и профилактики заболеваний мочеполового тракта, таких как, например, недержание мочи и жалоб, связанных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы и гиперактивного мочевого пузыря, нефрит, цистит (интерстициальный цистит);

(22) для лечения и профилактики патологического ожирения и связанных с ним жалоб;

(23) неврологических заболеваний, таких как отек головного мозга и отек Квинке, мозговой деменции, как, например, болезни Паркинсона и Альцгеймера, старческое слабоумие; рассеянный склероз, эпилепсия, височная эпилепсия, эпилепсия, связанная с лекарственной устойчивостью, инсульт, миастения, мозговые и менингеальные инфекции, такие как энцефаломиелит, менингит, ВИЧ, а также шизофрении, бредовых расстройств, аутизма, аффективных расстройств и тиковых расстройств;

(24) когнитивных нарушений, связанных с шизофренией, болезнью Альцгеймера и другими неврологическими и психиатрическими расстройствами. В отношении болезни Альцгеймера, соединения общей формулы (I) могут быть также полезны в качестве агентов, модифицирующих болезнь;

(25) связанных с работой заболеваний, таких как пневмокониоз, в том числе алюминоз, антракозом, асбестоз, халикоз, птилоз, сидероз, силикоз, табакоз и биссиноз;

(26) доброкачественных и злокачественных опухолей и новообразований, включая рак, такой как колоректальный рак, рак мозга, рак кости, новообразования, происходящие из эпителиальных клеток (эпителиальный рак), например базально-клеточная карцинома, аденокарцинома, рак кишечного тракта, такой как рак губы, рак полости рта, рак пищевода, рака толстой кишки, мелкоклеточный рак толстой кишки, рак желудка, рак толстой кишки, опухоли желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, желудочные карциномы, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак шейки матки, рак легких, рак молочной железы, рак кожи, таких как плоскоклеточный рак и рак базальных клеток, рак предстательной железы, почечно-клеточная карцинома и другие известные раковые заболевания, влияющие на эпителиальные клетки по всему телу; неоплазии, такие как желудочно-кишечный рак, рак пищевода Барретта, рак печени, рак мочевого пузыря, рак поджелудочной железы, рак яичников, рак предстательной железы, рак шейки матки, рак легкого, рак молочной железы и рак кожи; пролиферация аденомы клеток, рак щитовидной железы, опухоли желудочно-кишечного тракта, холангиокарцинома, рак печени, мочевого пузыря рак, хондросаркома, злокачественные феохромоцитомы, нейробластомы, тимомы, параганглиомы, феохромоцитомы, эпендимомы, лейкоз, например лейкоз лейкомии базофильной, хронический лимфолейкоз, хронический миелоидный лейкоз, болезнь Ходжкина и неходжкинской лимфомы; аденоматозных полипов, в том числе семейный аденоматозный полипоз (САП), предотвращение образования полипов у пациентов с риском САП. Подходящие применения могут включать в себя использование в лечении акромегалии, рака, артрита, карциноидных опухолей и вазоактивных кишечных пептидных опухолей;

(27) разных болезненных состояний и заболеваний, таких как эпилепсия, септический шок, например антигиповолемические и/или антигипотензивные агенты, сепсис, остеопороз, доброкачественная гиперплазия предстательной железы и гиперактивный мочевой пузырь, нефрит, зуд, витилиго, нарушения висцеральной подвижности в дыхательной, мочеполовой, желудочно-кишечной или сосудистой областях, раны, кожные аллергические реакции, смешанные сосудистые и не сосудистые синдромы, септический шок, связанный с бактериальными инфекциями или с травмой, повреждения центральной нервной системы, повреждение тканей и послеоперационная лихорадка, синдромы, связанные с зудом;

(28) тревоги, депрессии, шизофрении, эпилепсии, синдрома дефицита внимания и гиперактивности расстройств и нейродегенеративных заболеваний, таких как деменция, болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона. Лечение аффективных расстройств включает в себя биполярные расстройства, например маниакально-депрессивные психозы, экстремальные психотические состояния, например мания и чрезмерные колебания настроения, для которых нужна поведенческая стабилизация. Лечение тревожных

состояний включает в себя обобщенную тревогу, а также социальную тревожность, агорафобию и те поведенческие состояния, которые характеризуется социальной изоляцией, например негативные симптомы;

(29) заболеваний, которые сопровождаются патологической пролиферацией сосудов, например ангиогенез, рестеноз, пролиферация гладкомышечных, пролиферация эндотелиальных клеток и новых кровеносных сосудов прорастания или условия, требующие активации неоваскуляризации. Ангиогенное заболевание может быть, например, связано с возрастной дегенерацией желтого пятна или пролиферацией сосудов, связанной с хирургическим вмешательством, например ангиопластикой и АВ-шунтами. Другие возможные применения лечение атеросклероза, неоваскуляризации бляшек, гипертрофической кардиомиопатии, миокардиального ангиогенеза, клапанных пороков, инфаркта миокарда, коронарных коллатералей, ангиогенеза церебрального коллатерала и ишемизированных конечностей;

(30) патологических состояний сетчатки и/или радужной оболочки глаза-цилиарного тела млекопитающих. Такими условиями могут быть высокое внутриглазное давление (ВГД) и/или глубокие глазные инфекции. Болезнями, поддающимися лечению, например, могут быть глаукома, стромальный кератит, ирит, ретинит, катаракта и конъюнктивит. Другие заболевания, связанные с глазом, могут быть глазными и роговичными ангиогенными состояниями, например отторжение трансплантата роговицы, ретролентальная фиброплазия, синдром Осьер-Уэббера или покраснение радужки;

(31) соединения по настоящему изобретению после введения метки (например, 35-S, 123-I, 125-I, 111-In, 11-C и т.д.) либо непосредственно в соединении или через подходящий спейсер, также могут быть использованы для визуализации здоровых или больных тканей и/или органов, таких как предстательная железа, легкие, головной мозг, кровеносные сосуды или опухоли, обладающие рецепторами SSTI и/или SSTR4.

Предпочтительным в соответствии с настоящим изобретением является применение соединения формулы (I) для лечения и/или профилактики боли; в частности боли, которая связана с любым из заболеваний или состояний, перечисленных выше.

Другим аспектом настоящего изобретения является способ лечения и/или профилактики указанных выше заболеваний и состояний, причем способ включает введение эффективного количества соединения формулы (I) к человеку.

Дозировка.

Для лечения вышеуказанных заболеваний и состояний терапевтически эффективная доза обычно будет в диапазоне от около 0,01 мг до около 100 мг/кг массы тела на дозу соединения согласно изобретению; предпочтительно от примерно 0,1 мг до примерно 20 мг/кг массы тела на дозу. Например, для введения человеку с массой тела 70 кг диапазон доз может быть от приблизительно 0,7 до приблизительно 7000 мг на дозу соединения согласно изобретению, предпочтительно от примерно 7,0 до примерно 1400 мг на дозу. Для определения оптимального уровня и характера дозировки может потребоваться некоторая рутинная оптимизация доз. Активный ингредиент можно вводить от 1 до 6 раз в день.

Фактическое фармацевтически эффективное количество или терапевтическая доза естественно зависит от факторов, известных специалистам в данной области техники, таких как возраст и вес пациента, способа введения и степени тяжести заболевания. В любом случае сочетание следует вводить в дозах и в форме, которая предусматривает введение его фармацевтически эффективного количества в зависимости от состояния пациента.

Лекарственные препараты.

Подходящие препараты для введения соединений формулы (I) будут очевидны для тех, кто обладает обычной квалификацией в данной области, и включают, например, таблетки, пилюли, капсулы, суппозитории, лепешки, пастилки, растворов, сиропы, эликсиры, саше, инъекции, ингаляции и порошки, и т.д. Содержание фармацевтически активного соединения(ий) должно быть в пределах от 1 до 99 мас.%, предпочтительно от 10 до 90 мас.%, более предпочтительно от 20 до 70 мас.%, в пересчете на композицию в целом.

Подходящие таблетки могут быть получены, например, путем смешивания одного или нескольких соединений в соответствии с формулой (I) с известными вспомогательными веществами, например инертные разбавители, носители, разрыхлители, поверхностно-активные вещества, адъюванты, связующие и/или смазочные вещества. Таблетки могут также состоять из нескольких слоев.

Еще одним аспектом настоящего изобретения является фармацевтическая композиция, включающая соединение формулы (I) в смеси с фармацевтически приемлемым адъювантом, разбавителем или носителем.

Комбинированная терапия.

Соединения в соответствии с настоящим изобретением могут сочетаться с другими вариантами лечения, применяемыми в данной области техники, для лечения любых случаев, указанных в показаниях к применению и на лечение которых направлено настоящее изобретение.

К таким вариантам лечения, сочетающимся с лечением в соответствии с настоящим изобретением, относятся

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ингибиторы ЦОГ-2;

агонисты опиатных рецепторов;
 агонисты или ингибиторы каннабиноидных рецепторов эндоканнабиноидного пути;
 блокаторы натриевых каналов;
 блокаторы кальциевых каналов N-типа;
 серотонинергические и норадренергические модуляторы;
 кортикостероиды;
 антагонисты гистаминовых рецепторов H1, H2, H3 и H4;
 ингибиторы протонного насоса;
 антагонисты рецепторов лейкотриена и 5-липоксигеназные ингибиторы;
 местные анестетики;
 агонисты и антагонисты VR1;
 агонисты никотиновых холинорецепторов;
 антагонисты рецепторов P2X3;
 агонисты ФРН и анти-ФРН антагонисты или антитела;
 антагонисты NK1 и NK2;
 антагонисты брадикинина B1;
 антагонисты CCR2;
 ингибиторы iNOS или nNOS, или eNOS;
 антагонисты NMDA;
 модуляторы калиевого канала;
 модуляторы ГАМК;
 серотонинергические и норадренергические модуляторы;
 противомигренозные препараты;
 препараты против неврологических болей, такие как прегабалин или дулоксегин.

Вышеприведенный список не ограничивается указанными в нем препаратами.

В следующих примерах приводятся варианты такого лечения:

нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), включая ингибиторы ЦОГ-2: производные пропионовой кислоты (алминопрофен, беноксапрофен, буклосик кислота, карпрофен, фенуфен, фенпрофен, флубипрофен, ибупрофен, индопрофен, кетопрофен, миропрофен, напроксен, оксапрозин, пирпрофен, пранопрофен, супрофен, тиапрофенова кислота и тиоксапрофен), производные уксусной кислоты (индометацин, ацетметацин, альклофенак, клидана, диклофенак, фенклофенак, фенклозическая кислота, фентиазак, фуруфенак, ибуфенак, изоксепак, окспинак, сулиндак, тиопинак, толметин, цидометацин и зомепирак), производные фенамовой кислоты (меклофенамовая кислота, мефенамовая кислота и толфенамовая кислота), бифенил производные карбоновых кислот, оксикамы (изоксикам, мелоксикам, пироксикам, судоксикам и теноксинак), салицилаты (ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин) и пиразолы (апазон, безпиперилон, фепразон, мофебутазон, оксифенбутазон, фенилбутазон), и коксибами (целекоксиб, валекоксиб, рофекоксиб и эторикоксиб) и т.п.;

антивирусные препараты, такие как ацикловир, теновир, плеонарил, перамивиром, покосанол и т.п.;

антибиотики, такие как гентамицин, стрептомицин, гелданамицин, дорипенем, цефалексин, цефаклор, цефтазидин, цефепим, эритромицин, ванкомицин, азтреонам, амоксициллин, бацитрацин, эноксацин, мафеди, доксициклин, хлорамфеникол и им подобные;

агонисты опиатных рецепторов: морфин, пропоксифен (дарвон), трамадол, бупренорфин и т.п.;

глюкокортикостероиды, такие как будесонид, бетаметазон, дексаметазон, гидрокортизон, метилпреднизолон, преднизолон, преднизон, триамцинолон и дефлазакорта; иммунодепрессивные, иммуномодулирующие, или цитостатические препараты, включая, но не ограничиваясь следующими, гидроксихлоркин, D-пеницилламин, сульфасазин, ауранофен, золото меркаптопурин, такролимус, сиролимус, микофенолата мофетила, циклоспорина, лефлуномида, метотрексата, азатиоприна, циклофосфамида и ацетата глатирамера и новантрон, финголимод (FTY720), минониклин и талидомид и т.п.;

анти-ФНО антитела или антагонисты ФНО-рецепторов, такие как, но не ограничиваясь следующими, этанерцепт инфликсимаб, адалимумаб (D2E7), CDP 571, и Ro 45-2081 (ленерцепт), или биологические агенты, направленные против мишеней, таких как, но не ограничиваясь следующими, CD-4, CTLA-4, LFA-1, ИЛ-6, ICAM-1, C5 и Натализумаб и т.п.;

антагонисты рецепторов IL-1, такие как, но не ограничиваясь следующим, кинерет;

блокаторы натриевых каналов: карбамазепин, мексилетин, ламотриджин, тектин, лакозамид и т.п.

блокаторы кальциевых каналов N-типа: зиконотид и т.п.;

серотонинергические и норадренергические модуляторы: пароксетин, дулоксетин, донидин, амитриптилин, циталопрам;

антагонисты H1-гистаминовых рецепторов: бромофенирамин, хлорфенирамин, дексхлорфенирамин, трипролидин, клемастин, димедрол, дифенилпиралин, трипеленнамин, гидроксизин, метидазин, прометазин, тримепразин, азатадин, ципрогептадин, антазолин, фенирамин пириламид, астемизол, терфенадин, лоратадин, цетиризин, десло-радин, фексофенадин и левоцетиризина и т.п.;

антагонисты H2-гистаминовых рецепторов: циметидин, фамотидин и ранитидин и т.п.;
 антагонисты H3-гистаминовых рецепторов: ципроксифан и т.п.
 антагонисты H4-гистаминовых рецепторов: тиоперамид и т.п. Гистамин антагонисты рецептора H4:
 тиоперамид и т.п.;
 ингибиторы протонного насоса: омепразол, пантопразол и эзомепразол и т.п.;
 антагонисты лейкотриенов и ингибиторы 5-липоксигеназы: зафирлукаст, мон-текулас, пранлукаст и
 зилеутон и т.п.;
 местные анестетики, такие как лидокаин, амброксола и т.п.;
 модуляторы калиевых каналов, такие как ретигабин;
 ГАМК-модуляторы: лакозамид, прегабалин, габапентин и т.п.;
 лекарственные средства от мигрени: суматриптан, золмитриптан, наратриптан, элетриптан, тельце-
 гепант и т.п.;

NGF-антитела, такие как RI-724 и т.п.

Комбинированная терапия является также возможной с новыми принципами для лечения боли, на-
 пример антагонисты P2X3, антагонисты VR1, антагонисты NK1 и NK2, антагонисты NMDA, антагони-
 сты mGluR и т.п.

Комбинация соединений предпочтительно представляет собой синергическую комбинацию. Синер-
 гизм, как описано, например, Chou и Talalay, Adv. Enzyme Regul 22:27-55 (1984), происходит, когда эф-
 фект соединений при введении в комбинации выше, чем аддитивный эффект соединений при введении в
 одиночку в качестве единственного агента. В общем, синергический эффект наиболее четко продемонст-
 рирован при субоптимальных концентрациях соединений. Синергизм может быть в рамках более низкой
 цитотоксичности, повышенного фармакологического эффекта или какого-либо другого положительного
 эффекта комбинации по сравнению с отдельными компонентами.

Изготовление химических соединений

Сокращения:

Ac - ацетил,

ACN - ацетонитрил,

APCI - химическая ионизация при атмосферном давлении,

Boc - трет-бутилоксикарбонил,

реагент Бургесса - внутренняя соль метоксикарбонилсульфамоил-гидроксид триэтиламония,

CDI - 1,1'-карбонилдиимидазол,

д. - день,

dba - дибензилиденацетон,

ДХМ - дихлорметан,

DIPEA - диизопропилэтиламин,

DME - 1,2-диметоксиэтан,

ДМФА - диметилформамид,

DMCO - диметилсульфоксид,

ESI - ионизация электрораспылением (в МС),

EtOAc - этилацетат,

EtOH - этанол,

прим. - пример,

ч - час(ы),

HATU - O-(7-азабензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония-гексафторфосфат,

ВЭЖХ - высокоэффективная жидкостная хроматография,

ВЭЖХ-МС - сопряженная высокоэффективная жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,

ЖХ - жидкостная хроматография,

ЖХ-МС - сопряженная жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,

М - молярный (моль/л),

MeOH - метанол,

мин - минута(ы),

МС - масс-спектрометрия,

NMP - 1-метил-2-пирролидинон,

ОФ - обращенная фаза,

КТ=комнатная температура,

R_t - время удержания (в ВЭЖХ/ЖХ),

TBTU - O-(бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония тетрафторборат,

ТЭА - триэтиламин,

ТФУ - трифторуксусная кислота,

ТГФ - тетрагидрофуран,

ТСХ - тонкослойная хроматография,

СВЭЖХ-МС - сверхвысокоэффективная жидкостная хроматография - масс-спектрометрия,

Методы.

Методы СВЭЖХ-МС и ВЭЖХ-МС.

Метод 1.

Устройство: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD single quadrupole; колонка: HSS C18 1,8 мкм 2,1 × 50 мм, темп. 35°C; подвижная фаза: A=H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,1%, B=CH₃CN 90% + H₂O 10%; градиент: 0.0 мин 0% B → 1.20 мин 100% B → 1.45 мин 100% B → 1.55 мин 0% B → 1.75 мин 0% B; скорость потока: 0.70 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; детектирование: SQD, одноквадрупольный; источник ионов: ES+/ES-; диапазон сканирования: 90-900 а.е.м.

Метод 2.

Устройство: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, SQD single quadrupole; колонка: BEH C18 1,7мкм 2,1 × 50 мм, темп. 35°C; подвижная фаза: A=H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5 ммоль, B=CH₃CN 90% + H₂O 10%; градиент: 0.0 мин 0% B → 1.20 мин 100% B → 1.45 мин 100% B → 1.55 мин 0% B → 1.75 мин 0% B; скорость потока: 0.70 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; детектирование: SQD, одноквадрупольный; источник ионов: ES+/ES-; диапазон сканирования: 90-900 а.е.м.

Метод 3.

Устройство: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD detector, SQD single quadrupole; колонка: HSS C18 1,8 мкм 2,1 × 50 мм, темп. 35°C; подвижная фаза: A=H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,1%, B=CH₃CN 90% + H₂O 10%; градиент: 0.0 мин 0% B → 2.40 мин 100% B → 2.70 мин 100% B → 2.80 мин 0% B → 3.00 мин 0% B; скорость потока: 0.70 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; детектирование: ELSD detector; детектирование: SQD, одноквадрупольный; источник ионов: ES+/ES-; диапазон сканирования: 90-900 а.е.м.

Метод 4.

Устройство: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD detector, SQD single quadrupole; колонка: BEH C18 1.7 мкм 2.1 × 50 мм; подвижная фаза: A=H₂O 90% + CH₃CN 10% + NH₄COOH 5 mM, B=CH₃CN 90% + H₂O 10%; градиент: 0.0 мин 0% B → 2.40 мин 100% B → 2.70 мин 100% B → 2.80 мин 0% B → 3.00 мин 0% B; скорость потока: 0.70 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; детектирование: ELSD detector; детектирование: SQD, одноквадрупольный; источник ионов: ES+/ ES-; диапазон сканирования: 90-900 а.е.м.

Метод 5.

Устройство: LC/MS Waters Acquity UPLC System DAD, ELSD detector, SQD single quadrupole; колонка: HSS C18 1,8 мкм 2,1 × 50 мм, темп. 35°C; подвижная фаза: A=H₂O 90% + CH₃CN 10% + CF₃COOH 0.1%, B=CH₃CN 90% + H₂O 10%; градиент: 0.0 мин 0% B → 2.40 мин 100% B → 2.70 мин 100% B → 2.80 мин 0% B → 3.00 мин 0% B; скорость потока: 0.70 мл/мин; детектирование: УФ 254 нм; детектирование: ELSD detector; детектирование: SQD, одноквадрупольный; источник ионов: ES+/ ES-; диапазон сканирования: 90-900 а.е.м.

Метод 6.

Устройство: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQ Fleet Ion Trap; колонка: Symmetry Shield RP8, 5мкм, 4,6 × 150 мм; элюент A: 90% вода + 10% ACN + HCOOH 0.1%; элюент B=ACN 90%+10% H₂O + HCOOH 0.1%; градиент: 0.0 мин 5% B → 1.5 мин 5% B → 11.5 мин 95% B → 13.0 мин 95% B → 13.3 мин 5% B → 15.0 мин 5% B; скорость потока: 1.0 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; детектирование: Finnigan Fleet, Ion Trap; источник ионов: ES+; диапазон сканирования: 100-900 а.е.м.

Метод 7.

Устройство: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; колонка: Synergi Hydro RP100A, 2.5 мкм, 3 × 50 мм; элюент A: 90% вода + 10% ACN + формиат аммония 10 мм; элюент B=ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10 мм; градиент: 0.0 мин 0% B → 1.50 мин 0% B → 8.00 мин 100% B → 10.00 мин 100% B → 11.00 мин 0% B → 12.00 мин 0% B; скорость потока: 0.7 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: APCI+/APCI-.

Метод 7a.

Устройство: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; колонка: Synergi Hydro RP100A, 2.5 мкм, 3 × 50 мм; элюент A: 90% вода + 10% ACN + формиат аммония 10 мм; элюент B=ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10 мм; градиент: 0.0 мин 0% B → 0.50 мин 0% B → 6.50 мин 100% B → 7.50 мин 100% B → 8.00 мин 0% B → 9.00 мин 0% B; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: APCI+/APCI-.

Метод 7b.

Устройство: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; колонка: Synergi Hydro RP100A, 2.5 мкм, 3 × 50 мм; элюент A: 90% вода + 10% ACN + формиат аммония 5 мм; элюент B=ACN 90%+10% H₂O; градиент: 0.0 мин 0% B → 4.00 мин 100% B → 5.30 мин 100% B → 5.50 мин 0% B → 6.00 мин 0% B; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: APCI+/APCI-.

Метод 8.

Устройство: LC/MS ThermoFinnigan. HPLC Surveyor DAD, MSQ Quadrupole; колонка: Synergi Hydro RP100A, 2.5 мкм, 3 × 50 мм; элюент A: 90% вода + 10% ACN + формиат аммония 10 мм; элюент B=ACN 90%+10% H₂O + NH₄COOH 10 мм; градиент: 0.0 мин 0% B → 4.00 мин 100% B → 5.30 мин 100% B → 5.50 мин 0% B → 6.00 мин 0% B; скорость потока: 1.2 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: APCI+/APCI-.

Метод 9.

Устройство: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple quadrupole; колонка: SunFire C18 3.5 мкм 4.6 × 50 мм; элюент A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%; элюент B=CH₃CN 90% + 10% H₂O; градиент: 0.0 мин 0% B → 4.50 мин 100% B → 5.80 мин 100% B → 6.00 мин 0% B; скорость потока: 1.3 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: ES+.

Метод 10.

Устройство: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple quadrupole; колонка: Atlantis dC18 5 мкм 4.6 × 50 мм; элюент A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + CF₃COOH 0,05%; элюент B=CH₃CN 90% + 10% H₂O; градиент: 0.0 мин 0% B → 0.70 мин 0% B → 4.50 мин 100% B → 5.80 мин 100% B → 6.00 мин 0% B; скорость потока: 1.3 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: ES+.

Метод 11.

Устройство: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple quadrupole; колонка: XBridge фенил 3.5 мкм 3 × 30 мм; элюент A: H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄HCO₃ 5 mM; элюент B=CH₃CN 90% + 10% H₂O; градиент: 0.0 мин 0% B → 4.50 мин 100% B → 5.80 мин 100% B → 6.00 мин 0% B; скорость потока: 1.3 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: ES+/-.

Метод 12.

Устройство: LC/MS ThermoFinnigan HPLC Surveyor DAD, LCQFleet Ion Trap; колонка: Xselect CSH, 2.5 мкм, 4.6 × 50 мм; элюент А: H₂O 90% + 10% CH₃CN + HCOOH 0.1%; элюент В: CH₃CN 90% + H₂O 10% + HCOOH 0.1%; градиент: 0.0 мин 0% В → 4.00 мин 100% В → 5.30 мин 100% В → 5.50 мин 0% В → 6.00 мин 0% В; скорость потока: 1.4 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: ES+/-.

Метод 12а.

Устройство: LC/MS Waters Alliance 2695 HPLC System DAD, Quattro Micro Triple quadrupole; колонка: Zorbax Eclipse XDB-C18 3.5 мкм 4.6 × 50 мм, темп. 35°C; элюент А: H₂O 90% + 10% CH₃CN + NH₄COOH 5 mM; элюент В: CH₃CN 90% + 10% H₂O; градиент: 0.0 мин 0% В → 4.50 мин 100% В → 5.80 мин 100% В → 6.00 мин 0% В; скорость потока: 1.3 мл/мин; УФ-детектирование: 254 нм; источник ионов: ES+/-.

ГХ-МС методы.

Метод 13.

Устройство: GC/MS Thermo Scientific TRACE GC ULTRA, DSQ II MS single quadrupole; колонка: Agilent DB-5MS, 25 м × 0.25 мм × 0.25 мкм; газ-носитель: гелий, непрерывный поток 1 мл/мин; программа печи: 50°C, до 100°C в 10°C/мин, до 200°C в 20°C/мин, до 320°C в 30°C/мин (держать 10 мин); детектирование: DSQ II MS одноквадрупольный; источник ионов: EI; диапазон сканирования: 50-450 а.е.м.

Методы хиральной ВЭЖХ.

Метод 14.

Тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100; колонка: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 4.6 мм; метод: элюент гексан/ИРА 70:30; скорость потока: 1 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Метод 15.

Тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100; колонка: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 4.6 мм; метод: элюент гексан/ИРА 85:15; скорость потока: 1 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Метод 16.

Тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100; колонка: Daicel Chiralpack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 4.6 мм; метод: элюент гексан/ИРА 75:25; скорость потока: 1 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Метод 17.

Тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100; колонка: Daicel Chiralpack OJ-H, 5.0 мкм, 250 × 4.6 мм; метод: элюент гексан/этанол 93:7; скорость потока: 1 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Метод 18.

Тип прибора ВЭЖХ: Agilent 1100; колонка: Daicel Chiralpack AS-H, 5.0 мкм, 250 × 4.6 мм; метод: элюент гексан/этанол 95:5; скорость потока: 1 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Микроволновое нагревание.

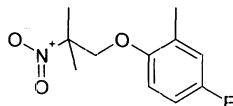
Устройства Discover® СЕМ, оснащенные 10- и 35-мл сосудами.

Оборудование ЯМР.

¹H ЯМР спектры записывали на устройстве Bruker Avance III (500 МГц) или Varian 400 (400 МГц) с использованием дейтерированного диметилсульфоксида (DMSO-d₆) в качестве растворителя с тетраметилсиланом (ТМС) в качестве внутреннего стандарта. Химические сдвиги представлены в значениях δ (м.д.) относительно ТМС.

Экспериментальная часть.

Пример 1а



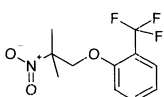
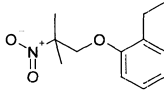
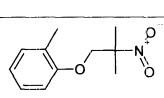
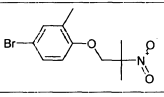
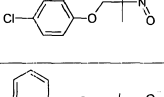
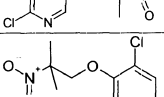
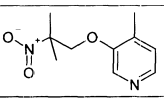
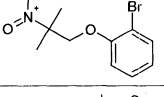
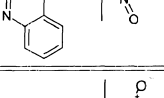
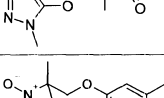
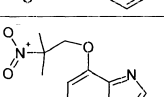
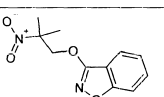
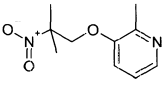
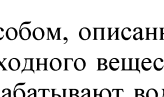
2-Метил-2-нитропропил-п-толуолсульфонат (250 мг, 0.915 ммоль), 4-фтор-2-метилфенол (115 мг, 0.915 ммоль) и карбонат цезия (358 мг, 1.098 ммоль) нагревают в сухом N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 80°C в течение ночи. Добавляют карбонат цезия (596 мг, 1.830 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 150°C в течение 2 ч. Реакционную смесь обрабатывают водой (5 мл) и 4 M HCl (5 мл) и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над Na₂SO₄ и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-30% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (155 мг, 75%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.66 (s, 6H), 2.07 (s, 3H), 4.31 (s, 2H), 6.94-7.03 (m, 3H).

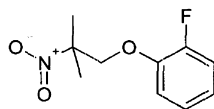
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.31 мин.

МС (ESI полож.): m/z=228 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 1а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС или ГХ-МС или ¹ Н-ЯМР
1b		2-гидроксибензотрифторид (148 мг, 0.915 ммоль)	¹ Н ЯМР (300 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.66 (s, 6H); 4.5 (s, 2H), 7.14 (dd, <i>J</i> = 7.0, 7.6 Гц, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Гц, 1H), 7.60-7.65 (m, 2H)
1c		2-этил-фенол (78 мкл, 0.659 ммоль)	метод: 1 <i>R</i> _f [мин]: 1.40 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 224
1d		2-метил-фенол (1,3 г, 12.07 ммоль)	метод: 2 <i>R</i> _f [мин]: 1.31 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 210
1e		4-бром-2-метилфенол (1.3 г, 7.32 ммоль)	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.66 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.93 (d, <i>J</i> = 8.5 Гц, 1H), 7.31-7.33 (m, 2H)
1f		4-хлор-2-метил-фенол (574 мг, 4.02 ммоль)	¹ Н ЯМР (400 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.66 (s, 6H), 2.06 (s, 3H), 4.33 (s, 2H), 6.97 (d, <i>J</i> = 8.4 Гц 1H), 7.18-7.22 (m, 2H)
1g		1-хлор-4-гидроксиизохинолин (394 мг, 2.19 ммоль)	метод: 8 <i>R</i> _f [мин]: 3.50 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 281
1h		2-хлор-фенол (0.13 мл, 1.207 ммоль)	метод: 1 <i>R</i> _f [мин]: 1.29 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 230
1i		4-метил-пиридин-3-ол (100 мг, 0.915 ммоль)	метод: 7 <i>R</i> _f [мин]: 5.73 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 211
1j		2-бром-фенол (2 мл, 18.29 ммоль)	метод: 1 <i>R</i> _f [мин]: 1.34 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 275
1k		4-гидрокси-хинолин (223 мг, 1.537 ммоль)	метод: 13 <i>R</i> _f [мин]: 12.33 МС (ESI полож., <i>m/z</i>) [M] ⁺ : 246
1l		5-гидрокси-1-метил-1H-пиразол (718 мг, 7.31 ммоль)	метод: 2 <i>R</i> _f [мин]: 0.90 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 200
1m		3-метил-фенол (71 мг, 0.659 ммоль)	метод: 1 <i>R</i> _f [мин]: 1.33 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 210
1n		Имидазо[1,2-а]пиридин-8-ол (491 мг, 3.66 ммоль)	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.70 (s, 6H), 4.59 (s, 2H), 6.71 (dd, <i>J</i> = 1.1, 7.7 Гц, 1H), 6.80 (dd, <i>J</i> = 6.6, 7.4 Гц, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 1.2 Гц, 1H), 8.19 (dd, <i>J</i> = 1.0, 6.7 Гц, 1H)
1o		Бензо[d]изоказол-3-ол (494 мг, 3.66 ммоль)	¹ Н ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): δ 1.72 (s, 6H), 4.82 (s, 2H), 7.38 (ddd, <i>J</i> = 1.4, 6.5, 8.0 Гц, 1H), 7.64-7.78 (m, 2H), 7.72 (ddd, <i>J</i> = 1.2, 2.0, 8.0 Гц, 1H)
1p		3-гидрокси-2-метилпиридин (72 мг, 0.659 ммоль)	метод: 1 <i>R</i> _f [мин]: 0.64 МС (ESI-полож. или АРСІ, <i>m/z</i>) (M+H) ⁺ : 211

Пример 1q



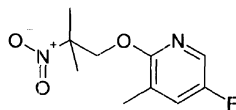
Пример 1q получают способом, описанным для примера 1а, с использованием 2-фторфенола (148 мг, 1.317 ммоль) в качестве исходного вещества и реакционную смесь нагревают в течение 90 мин при 130°C. Реакционную смесь обрабатывают водой и экстрагируют этиловым эфиром. Органический слой

промывают соляным раствором и 5% K_2CO_3 , сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 62%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.24 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=214$ ($M+H$)⁺.

Пример 1г



2-Хлор-5-фтор-3-метилпиридин (1г, 6.870 ммоль) растворяют в соляной кислоте (37%, 20 мл) и реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового излучения при 150°C в течение 15 ч. Смесь разбавляют водой и промывают ДХМ. Водный слой подщелачивают NaOH и повторно экстрагируют ДХМ несколько раз. Органический слой отделяют, сушат и упаривают с получением 5-фтор-3-метилпиридин-2-ола (140 мг, содержание 74, 12%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.50 мин.

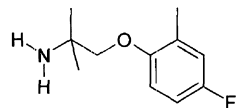
МС (ESI полож.): $m/z=128$ ($M+H$)⁺.

5-Фтор-3-метилпиридин-2-ол (139 мг, 1.098 ммоль), 2-метил-2-нитропропил-п-толуолсульфонат (300 мг, 1.098 ммоль и карбонат цезия (429 мг, 1.317 ммоль) нагревают в сухом N,N-диметилацетамиде (5 мл) при 150°C в течение 7 ч. Реакционную смесь обрабатывают водой (10 мл) и экстрагируют этилацетатом (20 мл). Органический слой сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-25% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 25%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.20 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=229$ ($M+H$)⁺.

Пример 2а



Никель Реня (28 мг, 0.330 ммоль) добавляют к примеру 1а (150 мг, 0.660 ммоль), растворенному в MeOH (10 мл) и смесь гидрируют при 3 бар в течение ночи. Катализатор удаляют путем фильтрации и реакционную смесь упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (96 мг, 74%) которое используют без дальнейшей очистки.

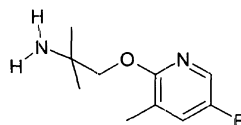
ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=4.82 мин МС (APCI): $m/z=198$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 2а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС или ¹ H-ЯМР
2b		Пример 1b (200 мг, 0.760 ммоль)	¹ H ЯМР (300 МГц, DMSO-d ₆): δ 1.11 (s, 6H), 1.51 (s, br, 2H), 3.76 (s, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 8.4 Гц, 1H), 7.19 (d, J = 8.8 Гц, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H)
2c		Пример 1c (65 мг, содержание 90%, 0.262 ммоль)	метод: 1 R _f [мин]: 0.76 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 194
2d		Пример 1d (2.1 г, содержание 96%, 9.63 ммоль)	метод: 2 R _f [мин]: 0.73 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 180
2e		Пример 1i (150 мг, 0.714 ммоль)	метод: 7 R _f [мин]: 4.37 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 181
2f		Пример 1k (173 мг, 0.703 ммоль)	метод: 8 R _f [мин]: 1.82 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 217
2g		Пример 1m (62 мг, 93% содержание, 0.276 ммоль)	метод: 1 R _f [мин]: 0.74 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 180
2h		Пример 1n (230 мг, 0.978 ммоль)	метод: 2 R _f [мин]: 0.53 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 206
2i		Пример 1p (128 mg 0.572 ммоль)	метод: 1 R _f [мин]: 0.27 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 181

2j		Пример 1q (170 мг, 0.678 ммоль)	метод: 1 R _f [мин]: 0.66 МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺ : 184
----	--	------------------------------------	---

Пример 2k

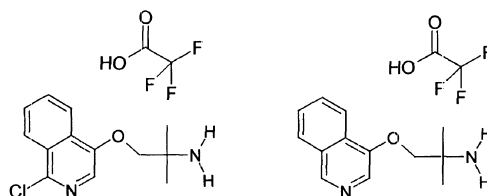


Пример 2k получают из примера 1g (70 мг, 0.273 ммоль) по аналогии с примером 2a. Выделенный остаток очищают на картридже SCX, промывают MeOH и элюируют метанольным аммиаком. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (17 мг, 28%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.66 мин.

МС (ESI полож.): m/z=199 (M+H)⁺.

Пример 2l и пример 2m

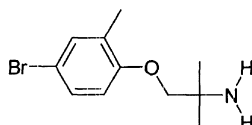


Никель Ренея (50 мг, 0.584 ммоль) добавляют к примеру 1g (200 мг, 0.712 ммоль), растворенному в MeOH (10 мл) и смесь гидрируют при 3 бар в течение 2 ч. Катализатор удаляют путем фильтрации и реакционную смесь упаривают с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и упаривают с получением примера 2l (90 мг, 35%) и пример 2m (152 мг, 65%).

Пример 2l: ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=3.22 мин; МС (ESI полож.): m/z=234 (M+H)⁺.

Пример 2m: ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=1.07 мин МС (ESI полож.): m/z=200 (M+H)⁺.

Пример 2n



Пример 1e (1.4 г, 4.86 ммоль) растворяют в сухом MeOH (30 мл), затем добавляют HCl 4 М в диоксане (18 мл, 73 ммоль) и смесь охлаждают при 0°C. Порциями добавляют цинк (1.9 г, 29.15 ммоль) и реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивают в течение ночи. Смесь фильтруют через целитную подушку, затем раствор подщелачивают NaOH 1N и твердые вещества удаляют путем фильтрации. Добавляют ДХМ и реакционную смесь промывают водой. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (380 мг, 30%).

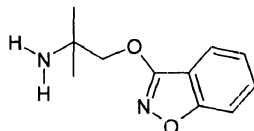
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.00 мин.

МС (ESI полож.): m/z=259 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 2n.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _f [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
2o		Пример 1f (800 мг, 3.28 ммоль)	0.98 2	214
2p		Пример 1h (260 мг, содержание 90%, 1.019 ммоль)	0.72 1	200
2q		Пример 1j (5 г, 18.24 ммоль)	0.76 1	245
2r		Пример 1l (580 мг, 2.91 ммоль)	0.45 1	170

Пример 2s

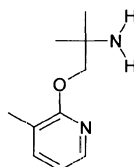


Пример 1o (110 мг, 0.466 ммоль) и хлорид олова(II) дигидрат (420 мг, 1.86 ммоль) растворяют в сухом абсолютном этаноле (20 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционную смесь охлаждают и добавляют насыщенный раствор Na_2CO_3 . Твердые вещества удаляют путем фильтрации через целитную подушку и к полученной в результате смеси добавляют EtOAc. Органический слой промывают водой, затем соляным раствором, затем отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 94%).

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.68 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=207$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 2t

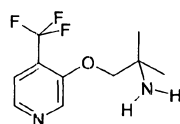


2-Амино-2-метилпропан-1-ол (11 мл, 118.8 ммоль) растворяют в диоксане (20 мл) и порциями добавляют гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 5.0 г, 124.7 ммоль) при 0°C и через 15 мин добавляют 2-фтор-3-метилпиридин (3 мл, 29.7 ммоль). Полученную в результате смесь нагревают при 100°C в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водой. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (5.1 г, 95%), которое используют без дальнейшей очистки.

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=1.78 мин.

МС (APCI): $m/z=181$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 2u

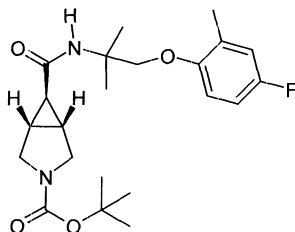


Пример 2u получают по аналогии с примером 2t с использованием 3-фтор-4-(трифторметил)пиридина (8 г, 48.46 ммоль) в качестве исходного вещества за исключением того, что конечный остаток растворяют в MeOH и промывают н-гептаном. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (9.5 г, 84%).

ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=1.97 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=235$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 2a

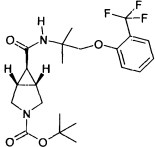
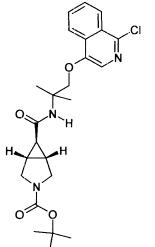
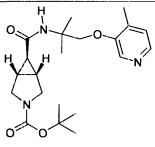
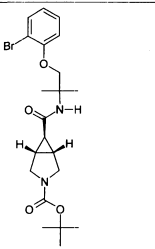
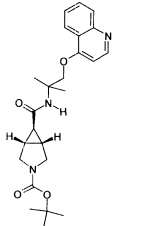
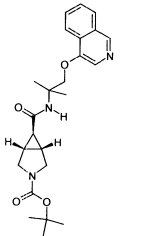
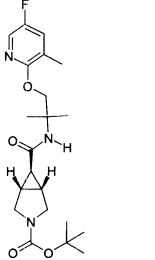


НАТУ (95 мг, 0.251 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (52 мг, 0.228 ммоль, которая является коммерчески доступной от ABCR или WuXi AppTec, ¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 1.24 (t, J=3.2, 1H), 1.38 (s, 9H), 1.97 (t, J=2.5 Гц, 2H), 3.34 (d, 2H), 3.48 (d, J=11.0 Гц, 2H), 12.21 (br, 1H)), примеру 2a (45 мг, 0.228 ммоль) и DIPEA (118 мкл, 0.684 ммоль) в ДМФА (1 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 78%).

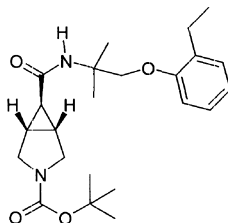
ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=7.37 мин.

МС (APCI): $m/z=407$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 3а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI-полож. или АРС1, m/z) (M+H) ⁺
3b		Пример 2b (55 мг, 0.236 ммоль)	7.55 7	443
3c		Пример 2l (90 мг, 0.246 ммоль)	3.86 8	460
3d		Пример 2e (59 мг, содержание 88%, 0.288 ммоль)	6.28 7	390
3e		Пример 2q (161 мг, 0.66 ммоль)	1.37 2	454
3f		Пример 2f (147 мг, 0.682 ммоль) с использованием очистки с помощью препаративной ВЭЖХ после очистки с помощью флэш-хроматографии	3.42/4.06 8	426
3g		Пример 2m (152 мг, 0.460 ммоль)	3.43 8	426
3h		Пример 2k (17 мг, содержание 89%, 0.076 ммоль)	3.55 8	408

Пример 3i



TBTU (70 мг, 0.218 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (45 мг, 0,198 ммоль), примеру 2с (46 мг, 91% содержание, 0.218 ммоль) и ТЭА (80 мкл, 0.594 ммоль) в сухом ДМФА (1,5 мл) и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют водой и промывают этиловым эфиром. Органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и водой, затем отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (85 мг, 86%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=1.46 мин.

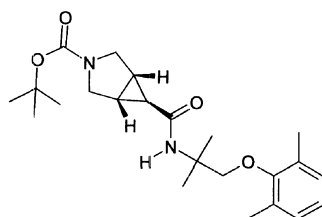
МС (ESI полож.): $m/z=403$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 3i.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($M+H$) ⁺
3j		Пример 2d (79 мг, 0.440 ммоль)	1.34 2	389
3k		Пример 2п (370 мг, 1.43 ммоль)	1.47 2	468
3l		Пример 2о (580 мг, 2.71 ммоль)	1.50 2	423
3m		Пример 2г (100 мг, 0.591 ммоль)	1.01 2	379
3п		Пример 2г (43 мг, содержание 83%, 0.198 ммоль)	1.42 1	349
3о		Пример 2s (100 мг, содержание 90%, 0.436 ммоль)	1.27 2	416

3p		Пример 2i (61 мг, 0.242 ммоль, содержание 71%)	0.82 1	390
3q		Пример 2j (40 мг, 0.218 ммоль)	1.31 1	393
3r		1-Метил-2-о-толилокси-этиламин (300 мг, содержание 50%, 0.908 ммоль)	1.36 2	375

Пример 3s



Пример 3s получают способом, описанным для примера 3i с использованием 1-(2,6-диметилфенокси)-2-метилпропан-2-амина (68 мг, 0.352 ммоль) в качестве исходного вещества. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 дней. После обычного выделения продукта реакции остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и упаривают с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 62%).

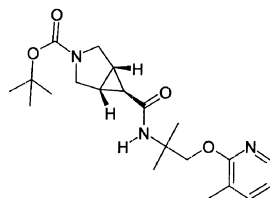
СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=1.45 мин.

МС (ESI полож.): m/z=403 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 3s.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
3t		Пример 2p (47 мг, содержание 93%, 0.218 ммоль)	2.17 5	409
3u		Пример 2h (120 мг, 0.585 ммоль)	1.03 2	415

Пример 3v



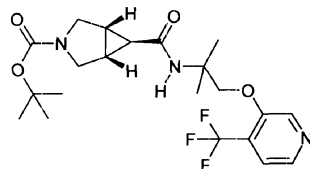
Пример 2t (5.1 г, 28.29 ммоль), НАТУ (10.8 г, 28.295 ммоль) и DIPEA (15.5 г, 56.589 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (6.4 г,

28.295 ммоль) в ДМФА (10 мл) и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении. Добавляют EtOAc и реакционную смесь промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и затем соляным раствором. Органический слой отделяют с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель упаривают, получая остаток, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 20-50% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (8.4 г, 76%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=3.30 мин.

МС (APCI): $m/z=390$ ($M+H$)⁺.

Пример 3w

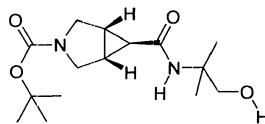


Пример 2u (3 г, 12.80 ммоль), NATU (4.87 г, 12.809 ммоль) и DIPEA (4.46 мл, 25.617 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (2.62 г, 11.528 ммоль) в ДМФА (15 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении, сырой продукт вносят в EtOAc и органический слой промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и соляным раствором. Органический слой сушат и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 40-70% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (4 г, 98% содержание, 69%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.12 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=444$ ($M+H$)⁺.

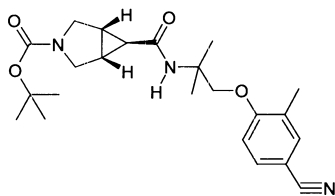
Пример 4a



NATU (12 г, 31.682 ммоль), DIPEA (6 мл, 34.322 ммоль) и 2-амино-2-метил-1-пропанол (2.5 г, 27.722 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (6 г, 26.402 ммоль) в сухом ДМФА (40 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который вносят в EtOAc, промывают 10% лимонной кислотой, насыщ. NaHCO_3 и сушат с использованием картриджа для разделения фаз. Полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 50-90% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (6.2 г, 79%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMCO-d_6): δ 1.15 (s, 6H), 1.38 (s, 9H), 1.43 (t, $J=3.3$ Гц, 1H), 1.77 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.35 (d, $J=5.3$ Гц, 2H), 3.45-3.48 (m, 2H), 4.82 (t, $J=5.8$ Гц, 1H), 7.54 (s, 1H).

Пример 5a



В атмосфере азота гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 32 мг, 0.804 ммоль) добавляют к примеру 4a (120 мг, 0.402 ммоль) и 4-фтор-3-метилбензонитрилу (109 мг, 0.804 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (2 мл), охлажденном до 0°C, и перемешивание продолжают в течение 3 ч при КТ. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/ H_2O + CF_3COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, ацетонитрил упаривают при пониженном давлении, водный слой подщелачивают насыщ. NaHCO_3 и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат с использованием картриджа для разделения фаз и полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 63%).

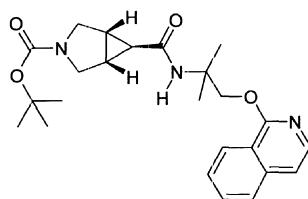
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.28 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=414$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 5а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI-полож. или АРСІ, m/z) (M+H) ⁺
5b		3-фтор-2-(трифторметил)пиридин (111 мг, 0.670 ммоль)	1.20 2	444
5c		4-хлор-3-трифторметил-пиридин гидрохлорид (146 мг, 0.670 ммоль) + ТЭА (70 мкл, 0.503 ммоль)	3.15 8	444
5d		3-хлор-4-метил-пиридазин (86 мг, 0.670 ммоль)	2.72 8	391
5e		4-фтор-3-метилбензотрифторметил (119 мг, 0.670 ммоль)	3.99 8	457

Пример 5f



Пример 5f получают способом, описанным для примера 5а с использованием 1-хлоризохинолина (164 мг, 1 ммоль) в качестве исходного вещества, за исключением того, что смесь перемешивают в течение 2 ч при КТ и затем нагревают при 60°C в течение 3 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 20-50% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (159 мг, 74%).

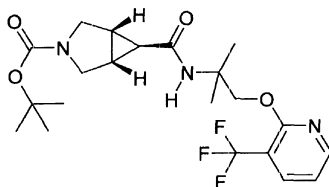
ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=3.57.

МС (APCI): m/z=426 (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 5f.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
5g		4,6-дихлор-5-метилпиридин (273 мг, 1.676 ммоль)	1.28 2	425

Пример 5h

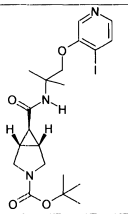
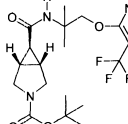


В атмосфере азота гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 62 мг, 1.54 ммоль) добавляют к примеру 4а (200 мг, 0.670 ммоль) и 2-фтор-3-(трифторметил)пиридину (221 мг, 1.34 ммоль) в сухом 1,4-диоксане (4 мл), охлажденном до 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и затем нагревают при 110°C в условиях микроволнового излучения в течение 50 мин. Реакционную смесь разбавляют ДХМ и промывают водой, и затем насыщенным NH₄Cl, сушат и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 64%).

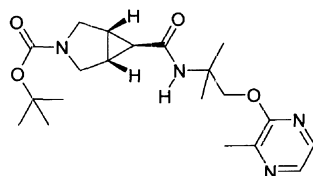
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.26 мин.

МС (ESI полож.): m/z=444 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 5h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
5i		3-фтор-4-йодпиридин (299 мг, 1.34 ммоль)	3.20 12	502
5j		3-хлор-4-(трифторметил)пиримидин (синтезирован как описано в WO2009/086130, 305.8 мг, 1.67 ммоль)	1.09 2	445

Пример 5k

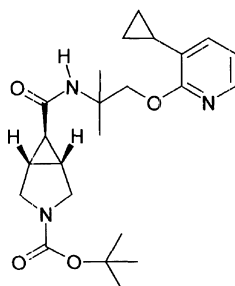


Пример 5k получают способом, описанным для примера 5a с использованием 2-хлор-3-метилпиразина (86 мг, 0.67 ммоль) в качестве исходного вещества, за исключением того, что смесь перемешивают в течение 2h при КТ и затем нагревают при 60°C в течение ночи. После очистки с помощью препаративной ВЭЖХ полученное в результате вещество очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 20-50% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (42 мг, 32%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.90.

МС (APCI): m/z=391 (M+H)⁺.

Пример 5l



2-Фтор-3-йодпиридин (300 мг, 1.34 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (498 мг, 3.36 ммоль), ацетат палладия(II) (30 мг, 0.135 ммоль) растворяют в толуоле (4 мл) в потоке азота. Добавляют трициклогексилфосфин (75 мг, 0.27 ммоль), фосфат трикалия (1.1 г, 5.38 ммоль) и воду (0.4 мл) и реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового излучения (130°C) в течение 2 ч. При КТ добавляют воду и водный слой экстрагируют ДХМ. Затем органический слой промывают водой и соляным раствором, отделяют и сушат с получением 3-циклопропил-2-фторпиридина (200 мг, 97%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.94 мин.

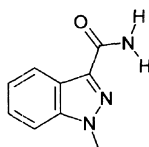
МС (ESI полож.): m/z=138 (M+H)⁺.

Пример 5l получают способом, описанным для примера 5h с использованием 3-циклопропил-2-фторпиридина в качестве исходного вещества (184 мг, 1.34 ммоль).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.28 мин.

МС (ESI полож.): m/z=416 (M+H)⁺.

Пример 6a

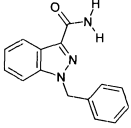
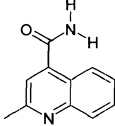
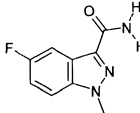
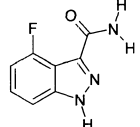
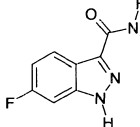
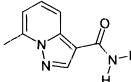
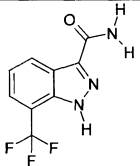


К раствору 1-метилиндазол-3-карбоновой кислоты (1 г, 5.67 ммоль) в сухом ТГФ (15 мл), добавляют CDI (1 г, 6.24 ммоль). Смесь перемешивают при КТ в течение 1.5 ч, затем добавляют гидроксид аммония (13 мл 30% раствора в воде) и смесь перемешивают еще 15 мин. Растворители упаривают, сырой продукт растворяют в EtOAc, промывают 0.1н. соляной кислотой, насыщ. NaHCO₃ и соляным раствором.

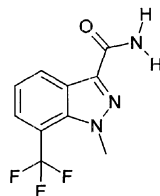
Органический слой отделяют, сушат и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (840 мг, 83%) которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 4.12 (s, 3H), 7.26 (ddd, $J=1.0, 6.7, 7.6$ Гц, 1H), 7.33 (br, s, 1H), 7.46 (ddd, $J=1.0, 6.8, 8.0$ Гц, 1H), 7.65 (br, s, 1H), 7.71 (dd, $J=8.2$ Гц, 1H), 8.16 (dd, $J=8.2$ Гц, 1H).

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 6a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	^1H ЯМР
6b		1-бензил-1H-индазол-3-карбоновая кислота (1 г, 3.96 ммоль)	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 5.73 (s, 2H), 7.23-7.35 (m, 6H), 7.39 (s, br, 1H), 7.39 (ddd, $J=1.2, 7.0, 8.1$ Гц, 1H), 7.70 (s, br, 1H), 7.76 (ddd, $J=1.0, 1.6, 8.7$ Гц, 1H), 8.19 (ddd, $J=1.1, 2.0, 8.1$ Гц, 1H)
Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R_t [мин], метод, MS (APCI, m/z) ($M+H$) $^+$
6c		2-метилхинолин-4-карбоновая кислота (1.2 г, 6.410 ммоль)	1.35 8 187
Пример	Структура	Реагент(ы)	^1H ЯМР
6d		5-Фтор-1-метил-1H-индазол-3-карбоновая кислота (1 г, 5.15 ммоль)	^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 4.13 (3H, s), 7.33-7.42 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.77-7.82 (2H, m)
6e		4-фтор-1H-индазол-3-карбоновая кислота (1.1 г, 5.80 ммоль)	0.62 2 180
6f		6-фтор-1H-индазол-3-карбоновая кислота (3.0 г, 16.65 ммоль)	0.69 1 180
6g		7-Метил-пирозоло[1,5-а]пиридин-3-карбоновая кислота (синтезирован как описано в <i>J. Comb. Chem.</i> , 2005 , 7, 309-316; 160 мг, 0.91 ммоль)	0.59 2 176
6h		7-(трифторметил)-1H-индазол-3-карбоновая кислота (2.0 г, 6.08 ммоль)	0.77 2 230

Пример 6i

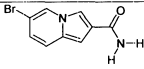


Карбонат цезия (1.37 г, 4.19 ммоль) добавляют к раствору примера 6h (800 мг, 3.49 ммоль) в ДМФА (10 мл). Через 15 мин к реакционной смеси по каплям добавляют йодметан (215 мкл, 3.49 ммоль). Через 5 мин реакционную смесь разбавляют EtOAc , промывают насыщенным хлоридом аммония и водой. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 85% содержание, 80%), которое используют без дальнейшей очистки.

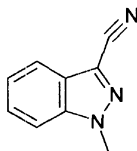
СВЭЖХ-МС (метод 2): $KT=0.93$.

МС (ESI полож.): $m/z=244$ ($M+H$) $^+$.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 6а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод, МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
6j		6-броминдолизин-2-карбоновая кислота (975 мг, 4.0 ммоль)	3.20 7а 239

Пример 7а

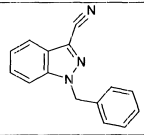
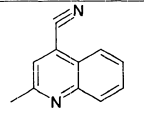
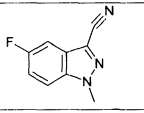


Реагент Бургесса (1.7 г, 7.19 ммоль) добавляют к раствору примера 6а (840 мг, 4.79 ммоль) в ДХМ (15 мл) и смесь нагревают в течение 3 ч при 35°C. Реакционную смесь разбавляют ДХМ, промывают 0.2н. соляной кислотой и соляным раствором. Органический слой отделяют, сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением сырого продукта, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-20% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (680 мг, 90%).

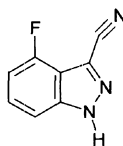
ГХ-МС (метод 13): КТ=9.74 мин.

МС (ESI полож.): m/z=157 [M]⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 7а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
7b		Пример 6b (979 мг, 3.81 ммоль)	1.24 2	234
7c		Пример 6c (935 мг, 5.021 ммоль)	9.49 13 (ГХ-МС)	168 [M] ⁺
7d		Пример 6d (640 мг, 3.31 ммоль)	2.33 11	176

Пример 7с

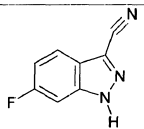
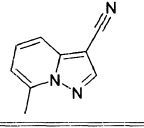
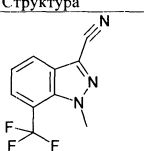


Ангидрид трифторуксусной кислоты (1.16 мл, 8.37 ммоль) добавляют к раствору примера 6с (600 мг, 3.35 ммоль) в пиридине (6 мл) и ДХМ (15 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают насыщенным NaHCO₃, насыщенным NH₄Cl, водой и соляным раствором. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (500 мг, 93%), которое используют без дальнейшей очистки.

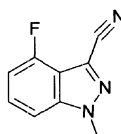
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.91.

МС (ESI полож.): m/z=162 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 7е.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
7f		Пример 6f (1.20 г, 6,70 ммоль)	0.85 2	162
7g		Пример 6g (109 мг, 0.62 ммоль)	0.89 2	158
Пример	Структура	Реагент(ы)	¹ H ЯМР	
7h		Пример 6i (800 мг, 90% содержание, 2,96 ммоль)	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСO-d ₆): δ 4.26-4.28 (3H, m), 7.59 (1H, dd, J=7.8, 7.8 Гц), 8.08 (1H, d, J=7.5 Гц), 8.28 (1H, d, J=8.2 Гц)	

Пример 7i

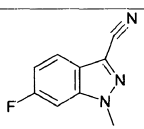


Карбонат цезия (1.31 г, 4.03 ммоль) добавляют к раствору примера 7е (500 мг, 3,10 ммоль) в ДМФА (10 мл). Через 15 мин к реакционной смеси по каплям добавляют йодметан (192 мкл, 3,10 ммоль). После перемешивания в течение ночи реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают насыщенным раствором хлорида аммония и водой. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением сырого продукта, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-2:0% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 63%).

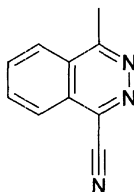
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0,99.

МС (ESI полож.): m/z=176 (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 7i.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
7j		Пример 7f (600 мг, 3.72 ммоль)	1.09 1	176

Пример 7k

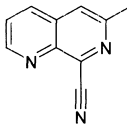


1-Хлор-4-метилфалазин (5.00 г, 28.00 ммоль), цианид цинка (3.62 г, 30.79 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (1.40 г, 2.52 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (1.03 г, 1,12 ммоль) в ДМФА (50 мл) нагревают при 100°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-60% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (4.17 г, 88%).

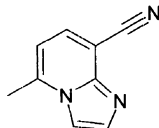
ГХ-МС (метод 13): КТ=10.85 мин.

МС (ESI полож.): m/z=169 [M]⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 7к.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
7l		8-Хлор-6-метил-1,7-нафтиридин (700 мг, 3,92 ммоль)	3.26 10	170

Пример 7m

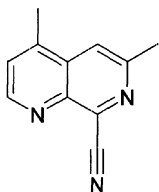


Аммиак в метаноле (7М, 3,5 мл, 24 ммоль) добавляют к 8-бром-5-метилимидазо[1,2-a]пиридингидрохлориду (3.00 г, 12,1 ммоль) в ДХМ (5 мл). Летучие вещества упаривают, добавляют ДХМ и воду, органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка (2.55 г). Часть такого вещества (1.00 г, 4,74 ммоль), цианид цинка (601 мг, 5.12 ммоль), цинк (31 мг, 0.47 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II) (347 мг, 0.47 ммоль). 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (263 мг, 0.47 ммоль) в N,N-диметилацетамиде (10 мл) нагревают при 150°C в течение 1 ч в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который промывают ДХМ и полученное в результате твердое вещество собирают путем фильтрации с получением указанного в заголовке соединения (650 мг, содержание 98, 86%).

ВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=2.43 мин.

МС (APCI): m/z=158 (M+H)⁺.

Пример 7n



н-Бутиллитий (2.5 М в гексанах, 29 мл, 72 ммоль) добавляют по каплям к N-трет-бутил-4-хлорпиридин-2-карбоксамиду (7.00 г, 32.9 ммоль) в ТГФ (70 мл) при -78°C. Через 1 ч при -78°C добавляют йодметан (6.8 мл, 109 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 1 ч. Добавляют насыщенный NH₄Cl (10 мл) и органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-20% EtOAc/циклогексан), с получением N-трет-бутил-4-хлор-3-метилпиридин-2-карбоксиамида (5.7 г, 76%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.08.

МС (ESI полож.): m/z=227 (M+H)⁺.

н-Бутиллитий (2.5 М в гексанах, 28 мл, 70 ммоль) добавляют по каплям к диизопропиламину (10 мл, 70 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C. Через 1 ч при -78°C и 15 мин при 0°C реакционную смесь охлаждают до -50°C и по каплям добавляют N-трет-бутил-4-хлор-3-метилпиридин-2-карбоксамид (5.7 г, 25 ммоль) в ТГФ (50 мл), перемешивание продолжают в течение 30 мин при -40°C. Добавляют метилацетат (2.2 мл, 28 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 30 мин при -40°C. Добавляют насыщенный NH₄Cl (2 мл), воду (6 мл) и этилацетат и органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% EtOAc/циклогексан) с получением трет-бутиламида 4-хлор-3-(2-оксопропил)пиридин-2-карбоновой кислоты (3.7 г, 55%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.05.

МС (ESI полож.): m/z=269 (M+H)⁺.

Триметилбороксин (5.7 мл, 41 ммоль) добавляют к трет-бутиламиду 4-хлор-3-(2-оксопропил)пиридин-2-карбоновой кислоты (3.63 г, 13.5 ммоль), карбонату калия (9.33 г, 67.5 ммоль) и комплексу дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)-дихлорметан (1.10 г, 1.35 ммоль) в ДМФА (60 мл), и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и остаток растворяют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-30% EtOAc/циклогексан) с получением трет-бутиламида 4-метил-3-(2-оксопропил)пиридин-2-карбоновой кислоты (2.61 г, 78%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.96 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=249$ (M+H)⁺.

Ацетат аммония (10.0 г, 130 ммоль), с последующим трет-бутиламидом 4-метил-3-(2-оксопропил)пиридин-2-карбоновой кислоты (1.61 г, 6.48 ммоль) добавляют к уксусной кислоте (20 мл) и реакционную смесь нагревают при 110°C в течение 3 ч. Реакционную смесь охлаждают до КТ и добавляют 20% NaOH до достижения значения pH 6-7. Водный слой экстрагируют ДХМ (3 раза) и объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением 4,6-диметил-[1,7]нафтиридин-8-ола (1.12 г, 99%), который используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.62 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=175$ (M+H)⁺.

4,6-Диметил-[1,7]нафтиридин-8-ол (1.26 г, 7.23 ммоль) и оксихлорид фосфора (6.7 мл, 72 ммоль) в толуоле (18 мл) нагревают при 100°C в течение ночи. Добавляют оксихлорид фосфора (20 мл, 215 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 104°C в течение 1 д. Реакционную смесь охлаждают до КТ и выливают в смесь льда и воды при перемешивании. Через 30 мин добавляют 20% NaOH до достижения значения pH 6-7. Водный слой экстрагируют ДХМ и объединенные органические слои промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% EtOAc/циклогексан), с получением 8-хлор-4,6-диметил-[1,7]нафтиридина (920 мг, 66%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.96 мин.

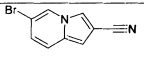
МС (ESI полож.): $m/z=193$ (M+H)⁺.

8-Хлор-4,6-диметил-[1,7]нафтиридин (1.34 г, 6.96 ммоль), цианид цинка (898 мг, 7.65 ммоль), 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (347 мг, 0.63 ммоль), трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (255 мг, 0.28 ммоль) в ДМФА (20 мл) нагревают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% EtOAc/циклогексан), с получением указанного в заголовке соединения (1.02 г, 80%).

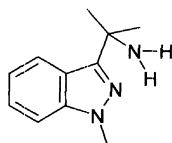
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.88 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=184$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 7а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
7а		Пример 6j (806 мг, 3.37 ммоль)	1.15 2	221

Пример 8а

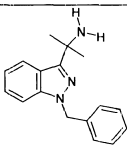
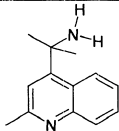
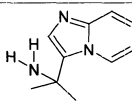
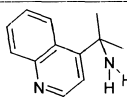


В атмосфере азота сухой ТГФ (22 мл) добавляют к безводному хлориду церия(III) (3.2 г, 13 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и затем перемешивают в течение 2 ч. При -78°C добавляют метиллитий в виде комплекса с йодидом лития (1.6 М в этиловом эфире, 8.1 мл, 13.1 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 30 мин при -78°C. Раствор примера 7а (680 мг, 4.32 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) добавляют к смеси и перемешивание продолжают в течение 30 мин при -78°C, и затем в течение ночи при КТ. Насыщенный NH₄Cl и NaOH (50% в воде) добавляют к смеси пока не образуется осадок. Нерастворенное вещество отфильтровывают через целитную подушку. Фильтрат промывают водой, отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз. Растворитель упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта (350 мг, 30%), который используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

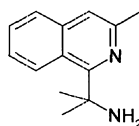
ГХ-МС (метод 13): КТ=9.85 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=189$ [M]⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 8а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
8b		Пример 7b (900 мг, 3.78 ммоль)	0.84 2	249
8c		Пример 7c (370 мг, 2.20 ммоль)	0.58 2	201
8d		Имидазо[1,2- а]пиридин-3- карбонитрил (350 мг, 2.44 ммоль)	0.55 2	176
8e		4-цианохинолин (400 мг, 2.595 ммоль)	0.62 2	187

Пример 8f

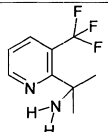


Пример 8f получают способом, описанным для примера 8а, с использованием 3-метилизохинолин-1-карбонитрила (350 мг, 2.08 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 100% ДХМ - 95:5:0.5 ДХМ/MeOH/NH₄OH), с получением указанного в заголовке соединения (162 мг, 39%).

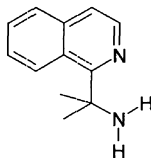
ГХ-МС (метод 13): КТ=10.28.

МС (ESI полож.): m/z=200 [M]⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 8f.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
8g		3-трифторметил- пиридин-2- карбонитрил (300 мг, 1.74 ммоль)	0.64 2	205

Пример 8h

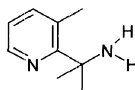


Пример 8h получают способом, описанным для примера 8а с использованием 1-цианоизохинолина (400 мг, 2.6 ммоль) в качестве исходного вещества. По завершению реакции к смеси добавляют 3-пропанол (3 мл). Реакционную смесь разделяют между ДХМ и водой. Органическую фазу отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз. Растворитель упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта (350 мг, 30%), который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 100% ДХМ - 95:5:0.5 ДХМ/MeOH/NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (37 мг, 6%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.65.

МС (ESI полож.): m/z=187 (M+H)⁺.

Пример 8i



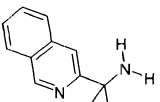
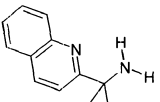
Бромид магния в 2-метилтетрагидрофуране (3.2 М, 6.3 мл, 20.10 ммоль) добавляют по каплям к 2-циано-3-метилпиридину (1 г, 8.04 ммоль) в сухом толуоле (7 мл) при 0°C. Реакционной смеси дают

достичь КТ и нагревание продолжают в течение 72 ч при 90°C. Добавляют 2н. HCl и водный слой отделяют, а затем подщелачивают с помощью 4н. NH₄OH. Добавляют этилацетат и органический слой отделяют, сушат с использованием картриджа для разделения фаз и полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который используют без дальнейшей очистки (840 мг, 30%).

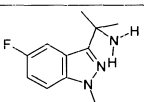
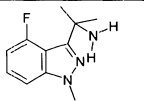
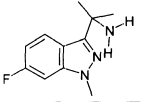
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.55.

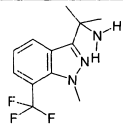
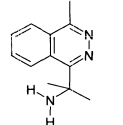
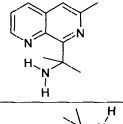
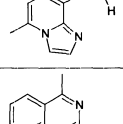
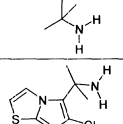
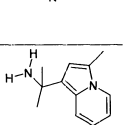
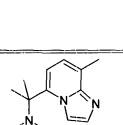
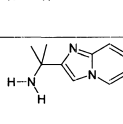
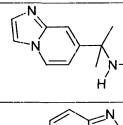
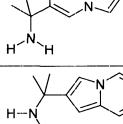
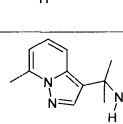
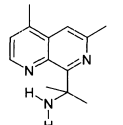
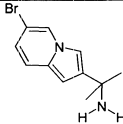
МС (ESI полож.): m/z=151 (M+H)⁺.

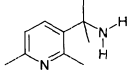
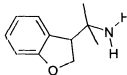
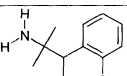
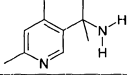
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 8i.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
8j		Изохиолинкарбонитрил (500 мг, 3.243 ммоль)	0.60 2	187
8k		2-хиолинкарбонитрил (500 мг, 3.243 ммоль)	0.63 2	187

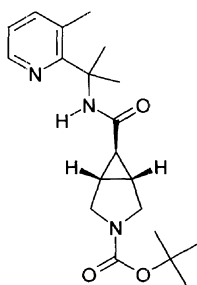
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 8a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
8l		Пример 7d (350 мг, 2.00 ммоль)	0.62 2	191 (M-NH ₂) ⁺
8m		Пример 7i (300 мг, 1.71 ммоль)	0.64 2	191 (M-NH ₂) ⁺
8n		Пример 7j (300 мг, 1.71 ммоль)	0.68 1	191 (M-NH ₂) ⁺

8o		Пример 7h (400 мг, 1.78 ммоль)	0.77 2	241 (M- NH ₂) ⁺
8p		Пример 7k (2.80 г, 16.6 ммоль)	0.57 2	202
8q		Пример 7l (300 мг, 1.77 ммоль)	0.62 2	202
8r		Пример 7m (300 мг, содержание 98%, 1.87 ммоль)	0.29 2	190
8s		1-Метил-4- Изохинолин- карбонитрил (500 мг, 2.97 ммоль)	0.60 2	201
8t		6-Хлоримида- зо[2,1- b][1,3]тиазол-5- карбонитрил (500 мг, 2.72 ммоль)	0.60 2	216
8u		3-Метилиндо- лизин-1- карбонитрил (получено как описано в WO 2003/000688, 600 мг, 3.84 ммоль)	0.96 2	172 (M- NH ₂) ⁺
8v		8-Метилими- дазо[1,2- a]пиридин-5- карбонитрил (400 мг, 2.55 ммоль)	0.53 2	190
8w		Имидазо[1,2- a]пиридин-2- карбонитрил (800 мг, 5.59 ммоль)	0.43 2	176
8x		Имидазо[1,2- a]пиридин-7- карбонитрил (400 мг, 2.79 ммоль)	0.27 2	176
8y		Имидазо[1,2- a]пиридин-6- карбонитрил (400 мг, 2.79 ммоль)	0.25 2	176
8z		Индолизин-2- карбонитрил (400 мг, 2.81 ммоль)	0.63 2	158 (M- NH ₂) ⁺
8aa		Пример 7g (97 мг, 0.62 ммоль)	0.61 2	173 (M- NH ₂) ⁺
8ab		Пример 7n (300 мг, 1.64 ммоль)	0.74 2	216
8ac		Пример 7o (400 мг, 1.81 ммоль)	0.78 2	236 (M- NH ₂) ⁺

8ad		2,6-Диметилни- котинонитрил (200 мг, 1.51 ммоль)	0.52, 0.57 2	165
8ae (рацеми- ческая смесь)		2,3-Дигидробен- зофуран-3- карбонитрил (рацемическая смесь) (220 мг, 1.52 ммоль)	0.63 2	178
8af (рацеми- ческая смесь)		3,4-Дигидро-2Н- 1-бензопиран-4- карбонитрил (рацемическая смесь) (500 мг, 3.14 ммоль)	0.65 2	192
8ag		4,6-Диметилни- котинонитрил (355 мг, 2.69 ммоль)	0.54-0.61 2	165

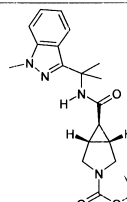
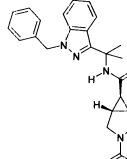
Пример 9а

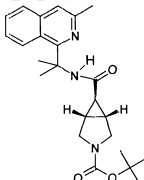
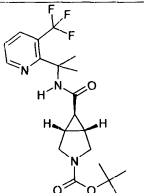
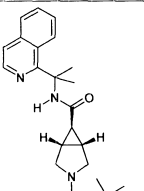


НАТУ (326 мг, 0.858 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (150 мг, 0.660 ммоль), примеру 8i (397 мг, содержание 30%, 0.92 ммоль) и DIPEA (345 мкл, 1.98 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO_3 и соляным раствором. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент ДХМ 100% - ДХМ/MeOH/ NH_4OH 95/5/0.5), с получением указанного в заголовке соединения (104 мг, 95%).

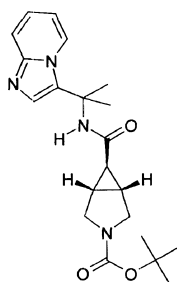
^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.39 (s, 9H), 1.49 (t, $J=3.5$ Гц, 1H), 1.54 (s, 6H), 1.69 (br t, 2H), 2.35 (s, 3H), 3.26-3.30 (br d, $J=11.7$, Гц 2H), 3.45-3.49 (br d, $J=11.7$, Гц 2H), 7.08 (dd, $J=4.7, 7.5$ Гц, 1H), 7.39 (dd, $J=1.5, 7.6$ Гц, 1H), 8.25 (dd, $J=1.6, 5$ Гц, 1H), 8.35 (s, 1H).

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 9а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС или СВЭЖХ- МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCL, m/z) ($M+H$) $^+$
9b		Пример 8а (1,060 г, 70% содержание, 3,921 ммоль)	3.03 8	399
9c		Пример 8b (972 мг, 30% содержание, 1,099 ммоль)	1.32 2	475

9d		Пример 8f (161 мг, 0.804 ммоль)	3.61 8	410
9e		Пример 8g (70 мг, 60% содержание, 0.206 ммоль)	3.11 8	414
9f		Пример 8h (37 мг, 0.165 ммоль)	1.14 2	396

Пример 9g

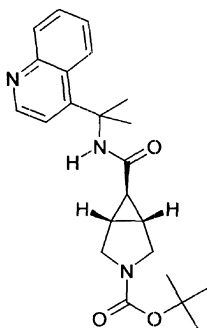


Пример 9g получают способом, описанным для примера 9a с использованием примера 8d (130 мг, содержание 60%, 0.445 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, ацетонитрил упаривают при пониженном давлении, водный слой подщелачивают с помощью насыщ. NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ. Органический слой отделяют и сушат с использованием картриджа для разделения фаз и полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 83%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.62 мин.

МС (APCI): m/z=385 (M+H)⁺.

Пример 9h

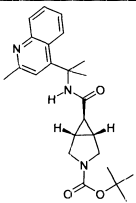
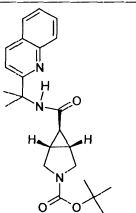
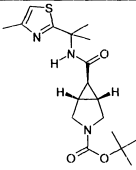


Пример 9h получают способом, описанным для примера 9a с использованием примера 8e (100 мг, содержание 90%, 0.483 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 60-100% EtOAc/циклогексан). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, растворитель упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (144 мг, 76%).

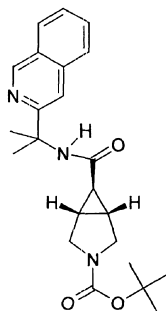
ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.85.

МС (APCI): m/z=396 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCL, m/z) (M+H) ⁺
9i		Пример 8с (454 мг, 33% содержание, 0.748 ммоль)	2.67 11	408 (M-H)
9j		Пример 8k (300 мг, 75% содержание, 1.208 ммоль)	3.09 11	396
9k		2-(4-метил-1,3- тиазол-2- ил)пропан-2- амин (69 мг, 0.440 ммоль)	2.80 8	366

Пример 9l

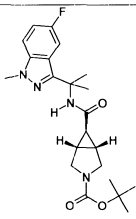
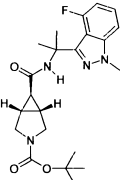
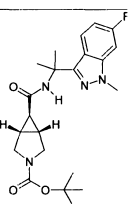
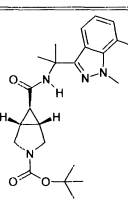


Пример 9l получают способом, описанным для примера 9a с использованием 8j (620 мг, 30% содержание, 0.964 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 30-100% EtOAc/циклогексан). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, растворитель упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который повторно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 16%).

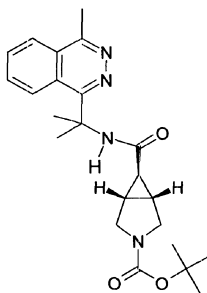
ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=2.84.

МС (ESI полож.): m/z=396 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCL, m/z) (M+H) ⁺
9m		Пример 8l (358 мг, содержание 65%, 1.12 ммоль)	1.11 2	417
9n		Пример 8m (70 мг, содержание 40%, 0.14 ммоль)	1.13 2	417
9o		Пример 8n (90 мг, содержание 40%, 0.17 ммоль)	1.69 4	417
9p		Пример 8o (200 мг, содержание 72%, 0.56 ммоль)	1.29 2	467

Пример 9q

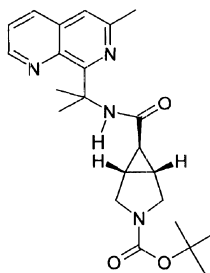


Пример 9q получают способом, описанным для примера 9a с использованием 8p (1.70 г, содержание 13%, 1.10 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент EtOAc, затем 5% MeOH в ДХМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение объединяют, растворитель упаривают при пониженном давлении с получением остатка который дополнительно очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза XTerra C18 OBD 5 мкм 30 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, содержание 98, 24%).

ВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=4.05.

МС (APCI): m/z=411 (M+H)⁺.

Пример 9г

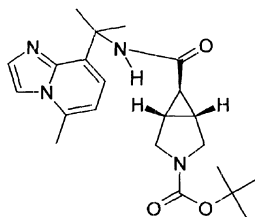


Пример 9г получают способом, описанным для примера 9а с использованием 8q (190 мг, содержание 80%, 0.76 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза XTerra C18 OBD 5 мкм 30 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mM). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением указанного в заголовке соединения (240 мг, содержание 98, 76%).

ВЭЖХ-МС (метод 4): КТ=2.00.

МС (ESI полож.): m/z=411 (M+H)⁺.

Пример 9s



Пример 9s получают способом, описанным для примера 9а с использованием 8г (390 мг, содержание 6%, 0.12 ммоль) в качестве исходного вещества. После выделения продукта реакции остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза XTerra C18 OBD 5 мкм 30 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mM). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением остаток, который дополнительно очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% MeOH/ДХМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (20 мг, 41%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): 1.39 (9H, s), 1.48 (1H, dd, J=3.2, 3.2 Гц), 1.64 (6H, s), 1.67-1.70 (2H, m), 2.68 (3H, s), 3.25 (2H, dd, J=9.5, 9.5 Гц), 3.46 (2H, dd, J=10.6, 10.6 Гц), 7.32 (1H, d, J=9.7 Гц), 7.40 (1H, d, J=9.4 Гц), 7.59 (1H, d, J=1.2 Гц), 7.79 (1H, t, J=1.2 Гц), 8.52 (1H, s).

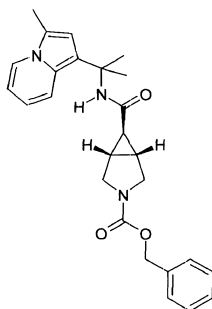
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCL, m/z) (M+H) ⁺
9t		Пример 8s (540 мг, содержание 90%, 2.43 ммоль)	3.50 10	410

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 9q.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCL, m/z) (M+H) ⁺
9u		Пример 8t (850 мг, содержание 33%, 1.30 ммоль)	3.23 12	425

Пример 9v



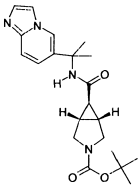
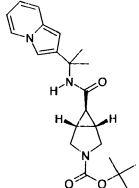
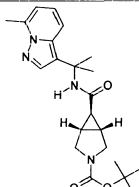
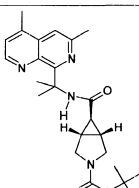
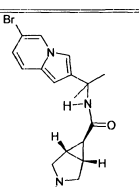
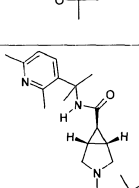
НАТУ (223 мг, 0.587 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(бензилоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (коммерчески доступна от Matrix Scientific, 118 мг, 0.451 ммоль), примеру 8u (100 мг, содержание 85%, 0.451 ммоль) и DIPEA (236 мкл, 1,35 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO₃ и соляным раствором. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-25% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (135 мг, содержание 98, 68%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.26 мин.

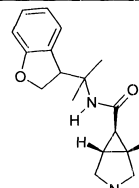
МС (ESI полож.): m/z=432 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
9w		Пример 8v (200 мг, содержание 83%, 0.88 ммоль)	0.93 2	399
9x		Пример 8w (300 мг, содержание 70%, 1.20 ммоль)	0.93 2	385
9y		Пример 8x (530 мг, содержание 50%, 1,51 ммоль)	0.80 2	385

9z		Пример 8y (480 мг, содержание 34%, 0.93 ммоль)	0.87 2	385
9aa		Пример 8z (600 мг, содержание 32%, 1.10 ммоль)	1.22 2	384
9ab		Пример 8aa (100 мг, содержание 50%, 0.26 ммоль)	1.08 2	399
9ac		Пример 8ab (290 мг, содержание 49%, 0.66 ммоль)	1.40 2	425
9ad		Пример 8ac (458 мг, содержание 20%, 0.36 ммоль)	1.37 2	462
9ae		Пример 8ad (203 мг, содержание 70%, 0.87 ммоль)	0.96 2	374

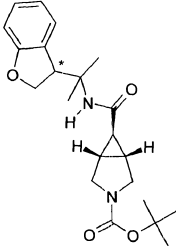
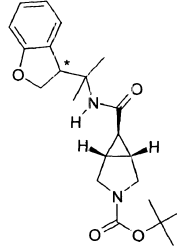
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
9af (смесь стерео- изомеров)		Пример 8ae (275 мг, содержание 65%, 1.01 ммоль)	1.25 2	387

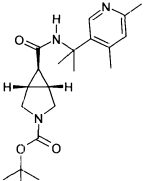
Стереизомеры примера 9af разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

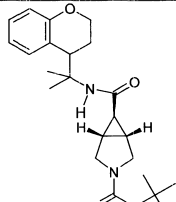
Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-pack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/ИРА 80:20; скорость потока: 15 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Пример 9ag: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при ОСН ₂ С отмечена звёздочкой		Пример 9ah: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при ОСН ₂ С отмечена звёздочкой	
			
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 16) R _t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 7a): R _t [мин]	МС (APCI): m/z
9ag	3.91	4.91	387
9ah	4.95	4.92	387

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
9ai		Пример 8ag (180 мг, содержание 60%, 0.66 ммоль)	0.96 2	374

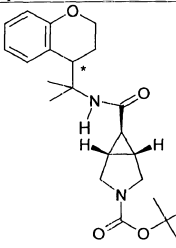
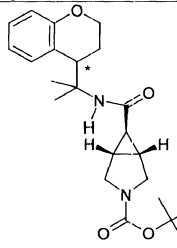
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 9h.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
9aj (смесь стереоиз- омеров)		Пример 8af (520 мг, содержание 46%, 1.25 ммоль)	317 11	401

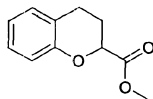
Сtereoизомеры примера 9aj разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-pack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/IPA 75:25; скорость потока: 15 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Пример 9ak: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при СН ₂ СН ₂ С отмечена звёздочкой		Пример 9al: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при СН ₂ СН ₂ С отмечена звёздочкой	
			
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 14) R _t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 11): R _t [мин]	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
9ak	3.54	3.16	401
9al	4.17	3.16	401

Пример 10а

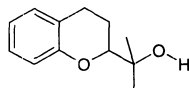


Триметилсилилдиазометан (10% в этиловый эфир, 10.5 мл, 6.17 ммоль) добавляют по каплям к 2-хроманкарбоновой кислоте (1 г, 5.61 ммоль) в сухом ДХМ (8 мл) и MeOH (0.8 мл), охлажденном до 0°C. Перемешивание продолжают в течение 60 мин, затем растворители упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1 г, 95%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.06 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=193$ (M+H)⁺.

Пример 11а

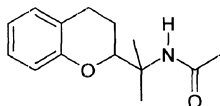


В потоке азота бромид метилмагния в 2-метилтетрагидрофуране (3.2 М, 3 мл, 9.74 ммоль) добавляют по каплям к примеру 10а (1 г, 4.82 ммоль) растворенному в сухом ТГФ (20 мл), охлажденном до 0°C. Перемешивание продолжают при 0°C в течение 5 мин, а затем 2 ч при КТ. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и по каплям добавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Добавляют EtOAc, органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат над Na₂SO₄ и концентрируют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (915 мг, 89%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.72 мин.

МС (APCI): $m/z=193$ (M+H)⁺.

Пример 12а

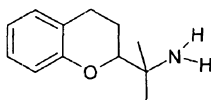


Серную кислоту (0.27 мл, 4.71 ммоль) добавляют по каплям к примеру 11а (1 г, 4.82 ммоль), растворенному в сухом ACN (0.900 мл) и уксусной кислоте (0.51 мл, 8.56 ммоль), охлажденной до 0°C. Перемешивание продолжают при 0°C в течение 5 мин, а затем в течение ночи при КТ. К реакционной смеси добавляют 5 М NH₄OH, а затем EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат над картриджем для разделения фаз и концентрируют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 30-60% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (215 мг, 21%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.82 мин.

МС (APCI): $m/z=234$ (M+H)⁺.

Пример 13а

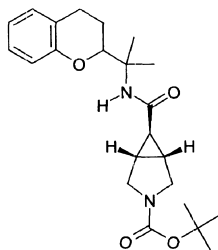


Калия гидроксид (289 мг, 5.14 ммоль) добавляют к примеру 12а (150 мг, 0.643 ммоль), растворенному в 1,2 метоксиэтаноле (1 мл) и этиленгликоле (1 мл). Реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение ночи. К реакционной смеси, охлажденной до КТ, добавляют воду и EtOAc, и органический слой отделяют и сушат с использованием картриджа для разделения фаз. Растворители удаляют при пониженном давлении с получением остатка, очищенного с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, ацетонитрил упаривают при пониженном давлении, водный слой подщелачивают насыщ. NaHCO₃ и экстрагируют ДХМ. Органический слой отделяют и сушат с использованием картриджа для разделения фаз и полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 32%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.20 мин.

МС (APCI): $m/z=192$ (M+H)⁺.

Пример 14а

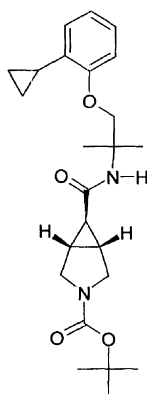


НАТУ (103 мг, 0.272 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновая кислота (48 мг, 0.21 ммоль), пример 13а (40 мг, 0.21 ммоль) и DI-PEA (109 мкл, 0.627 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч при КТ. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют этилацетаомт и промывают насыщенным NaHCO_3 и соляным раствором. Органический слой отделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, очищенного с помощью флэш-хроматографии (элюент 30-50% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, 56%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=3.73 мин.

МС (APCI): $m/z=401$ (M+H).

Пример 15а



Пример 3е (150 мг, 0.330 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (122 мг, 0.827 ммоль), ацетат палладия(II) (22 мг, 0.099 ммоль), трициклогексилфосфин (56 мг, 0.199 ммоль) и фосфат трикалия (246 мг, 1.16 ммоль) растворяют в толуоле (2 мл) и воде (0.200 мл) и реакционную смесь нагревают при 120°C в течение 2 ч в условиях микроволнового излучения. Реакционную смесь разбавляют смесью ДХМ/вода. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют, упаривают при пониженном давлении и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 77%).

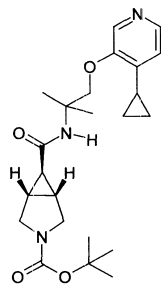
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.42 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=415$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 15а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полсж., m/z) (M+H) ⁺
15b		Пример 3к (300 мг, 0.629 ммоль)	1.52 2	429

Пример 15с

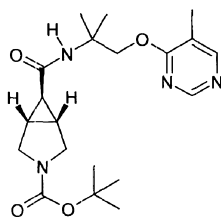


Пример 5i (85 мг, 0.17 ммоль) и циклопропилбороновую кислоту (22 мг, 0.254 ммоль) в сухом 1,2-диметоксиэтаноле (1 мл) дегазируют потоком азота в течение 5 мин. Добавляют карбонат калия (0.25 мл, 0.51 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (20 мг, 0.017 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 90°C в течение ночи. Добавляют циклопропилбороновую кислоту (43 мг, 0.50 ммоль) и тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (39 мг, 0.034 ммоль) и реакционную смесь нагревают в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 40 мин. Растворители удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (48 мг, содержание 83, 57%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.12 мин.

МС (ESI полож.): m/z=416 (M+H)⁺.

Пример 15d

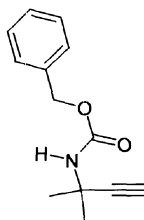


Пример 5g (140 мг, 0.283 ммоль) растворяют в EtOH (15 мл) и добавляют палладий (30 мг, 0.028 ммоль). Смесь гидрируют при 2 бар в течение 3 ч. Катализатор удаляют путем фильтрации и промывают MeOH. Полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 60-90% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 54%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.83 мин.

МС (APCI): m/z=391 (M+H)⁺.

Пример 16a

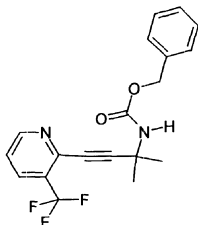


N-(Бензилоксикарбонилокси)сукцинимид (5.2 г, 20.90 ммоль) добавляют к раствору 1,1-диметилпропаргиламина (2 мл, 19 ммоль) и ТЭА (3 мл, 20.90 ммоль) в сухом ТГФ (60 мл) при 0°C. Смеси дают достичь КТ и перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток вносят в EtOAc и промывают водой и соляным раствором. Органический слой сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-20% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (2.7 г, 65%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.87 мин.

МС (APCI): m/z=218 (M+H)⁺.

Пример 17а



2-Бром-3-(трифторметил)пиридин (1.5 г, 6.63 ммоль) добавляют к раствору примера 16а (500 мг, 2.21 ммоль) в ТЭА (3.5 мл, 25.25 ммоль) и сухом АСН (14 мл) при КТ. Затем добавляют йодид меди(I) (84 мг, 0.442 ммоль) и дихлор-бис-(трифенилфосфин)палладий(II) (155 мг, 0.221 ммоль) и перемешивание продолжают в течение ночи. Растворитель упаривают при пониженном давлении и сырой продукт очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 99%).

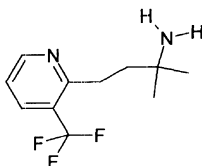
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.23 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=363$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 17а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
17b		2-Бром-3-метилпиридин (0.74 мл, 6,628 ммоль)	1.15 2	309

Пример 18а



Пример 17а (800 мг, 2.075 ммоль) растворяют в MeOH (30 мл) и добавляют палладий (50 мг, 0.470 ммоль). Смесь гидрируют при 1 бар в течение ночи и затем при 3 бар в течение 72 ч. Катализатор удаляют путем фильтрации и промывают MeOH. Полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (432 мг, 90%).

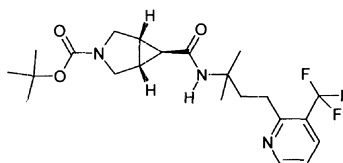
ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=1.93 мин.

МС (APCI): $m/z=233$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 18а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
18b		Пример 17b (540 мг, 1.751 ммоль)	0.60 2	179

Пример 19а

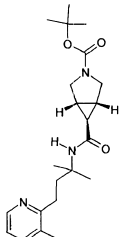


НАТУ (184 мг, 0.484 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (100 мг, 0.440 ммоль), примеру 18а (102 мг, 0.440 ммоль) и DIPEA (228 мкл, 1.32 ммоль) в сухом ДМФА (6 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и сырой продукт вносят в этилацетат и промывают насыщенным NaHCO₃ и соляным раствором, органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-70% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (142 мг, 73%).

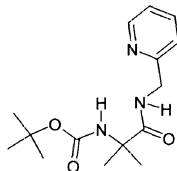
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.24 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=442$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 19а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
19b		Пример 18b (78 мг, 0.440 ммоль)	3.03 8	388

Пример 20а

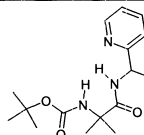


2-(Аминометил)пиридин (532 мг, 4.920 ммоль), ТЭА (2 мл, 14.760 ммоль) и ТВТУ (1.6 г, 4.920 ммоль) последовательно добавляют к 2-трет-бутоксикарбониламино-2-метилпропионовой кислоте (1 г, 4.920 ммоль), растворенной в сухом ТГФ (10 мл). Перемешивание продолжают в течение ночи при КТ. Растворитель упаривают, остаток разбавляют этилацетатом и промывают 1н. раствором NaOH и соляным раствором. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 50-100% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (835 мг, 58%).

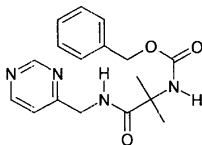
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.79 мин.

МС (ESI полож.): m/z=294 (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 20а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
20b		1-Пиридин-2-ил-этиламин (285 мг)	0.87 2	308

Пример 20с

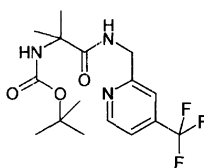


4-Аминометилпиримидин (1 г, 9.16 ммоль) растворяют в сухом ДХМ (20 мл), ТЭА (3.8 мл, 27.849 ммоль), НАТУ (3.5 г, 9.16 ммоль), добавляют N-карбобензилокси-2-метилаланин (2.1 г, 9.16 ммоль) и смесь перемешивают при КТ в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой, органический слой промывают 1н. NaOH и соляным раствором, сушат, фильтруют и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент EtOAc 100%) с получением указанного в заголовке соединения (1.6 г).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.76 мин.

МС (ESI полож.): m/z=329 (M+H)⁺.

Пример 20d



О-(4-Триформетилпиридин-2-ил)метиламин дигидрохлорид (0.5 г, 2.01 ммоль), 2-трет-бутоксикарбониламино-2-метилпропионовую кислоту (0.45 г, 2.21 ммоль), ТВТУ (0.71 г, 2.21 ммоль) и триэтиламин (1.15 мл, 8.23 ммоль) объединяют в дихлорметане (10 мл) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Смесь промывают 0.2 М водным раствором NaOH, сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% этилацетат в цикло-

гексане) с получением указанного в заголовке соединения (703 мг, 97%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.00 мин.

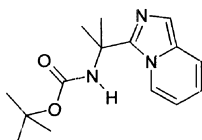
МС (ESI полож.): $m/z=362$ (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 20d (с использованием, где указано, HATU в качестве агента сочетания).

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI-полож. или APCL, m/z) (M+H) ⁺
20e		C-(3-трифторметил-пиридин-2-ил)метиламин гидрохлорид (300 мг)	1.02 Метод 2	362
20f		C-(5-трифторметил-пиридин-2-ил)метиламин гидрохлорид (500 мг)	1.04 Метод 2	362
20g		1-(3-фторпиридин-2-ил)метанамина (1 г)	0.82 Метод 2	312
20h		C-(3-Метокси-пиридин-2-ил)-метиламин дигидрохлорид (1 г) HATU реакция в течение ночи	0.68 Метод 1	324
20i		1-(3-метил-2-пиридинил)этанамин (1 г) HATU реакция в течение 4 дней	0.98 Метод 2	322
20j		(3-хлорпиридин-2-ил)метанамина (1 г) HATU реакция в течение ночи	0.91 Метод 1	328/330
20k		дигидрохлорид (5-фторпиридин-2-ил)метанамина (1 г) HATU реакция в течение 4 дней	0.85 Метод 2	312
20l		(6-фторпиридин-2-ил)метанамина (1 г) реакция в течение ночи	2.05 Метод 11	310 (ES-) [M-H]-
20m		гидрохлорид 1-(4-Метокси-пиридин-2-ил)-этиламина получен как описано в DE2415063 (317 мг) HATU реакция в течение ночи	0.98 Метод 2	338
20n		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (509 мг) реакция в течение ночи	3.60 Метод 7a	308
20o		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (500 мг) Вос-1-амино-1-циклобутанкарбоновая кислота (880 мг) реакция в течение ночи	0.90 Метод 2	320

20p		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (500 мг) Вос-1-амино-1-циклопропанкарбоновая кислота (823 мг) реакция в течение ночи	0.66 Метод 1	306
20q		C-(5-фтор-3-метил-пиридин-2-ил)-метиламин (202 мг) НАТУ реакция в течение ночи	1.04 Метод 2	326
20r		C-(3-трифторметокси-пиридин-2-ил)-метиламин (860 мг) реакция в течение ночи	1.09 Метод 2	378
20s		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (1.94 г) Вос-Ala-OH (3.0 г) реакция в течение ночи	0.93 Метод 2	294
20t		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (1.61 г) Вос-D-Ala-OH (2.50 г) реакция в течение ночи	0.93 Метод 2	294
20u		2-Аминометил пиразин (1.00 г) Cbz-Aib-OH (2.17 г) реакция в течение ночи	0.78 Метод 2	329
20v		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (470 мг) 4-N-Вос-амино-4-карбокситетрагидропиран (945 мг) реакция в течение 3 дней	0.86 Метод 2	350
20w		C-(3-Метил-пиридин-2-ил)-метиламин (530 мг) 2-((трет-бутоксикарбонил)амино)-2-циклопропилпропановая кислота (1.0 г) реакция в течение ночи	1.02 Метод 2	334

Пример 21a

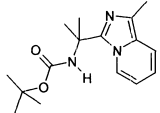


Пример 20a (685 мг, 2.335 ммоль) растворяют в ДХМ (10 мл) охлаждают до 0°C, затем добавляют реагент Бургесса (610 мг, 2.560 ммоль). Смеси дают достичь КТ и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь промывают водой и соляным раствором. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент EtOAc/циклогексан 30:70) с получением указанного в заголовке соединения (258 мг, 40%).

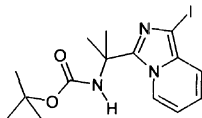
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.91 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=276$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 21a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
21b		Пример 20b (470 мг, 1.53 ммоль)	0.97 2	290

Пример 21c



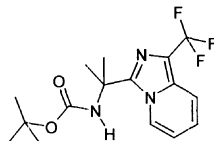
Пример 21a (400 мг, 1.453 ммоль), N-йодсукцинимид (654 мг, 2.905 ммоль) и п-толуолсульфонат пиридиния (36 мг, 0.15 ммоль) растворяют в ДХМ (5 мл) и реакционную смесь перемешивают в течение 1 ч.

Смесь вносят в 10% раствор тиосульфата натрия, фазы разделяют, органическую фазу сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (260 мг, содержание 90, 45%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.17 мин.

МС (ESI полож.): m/z=402 (M+H)⁺.

Пример 21d

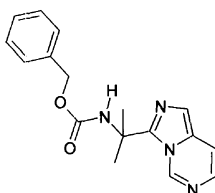


Пример 21c (260 мг, содержание 90%, 0.583 ммоль), 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (0.370 мл, 2.916 ммоль) и йодид меди(I) (133 мг, 0.700 ммоль) растворяют в 1-метил-2-пирролидиноне (4 мл) и реакционную смесь перемешивают при 110° в течение 90 мин. Смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. органические экстракты сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (51 мг, содержание 90, 23%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.21 мин.

МС (ESI полож.): m/z=344 (M+H)⁺.

Пример 21e

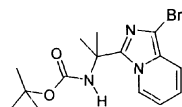


Пример 20c (841 мг) суспендируют в оксихлориде фосфора (17 мл, 177.39 ммоль) и добавляют 8 капель сухого ДМФА. Смесь нагревают при 100°С в течение 3 ч. Смесь охлаждают и растворитель упаривают. Остаток разделяют на части в смеси 1н. NaOH и EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат фильтруют и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (первый элюент EtOAc 100%, второй элюент MeOH 100%) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.73 мин.

МС (ESI полож.): m/z=311 (M+H)⁺.

Пример 21f

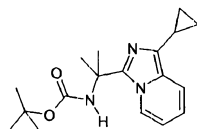


Пример 21a (998 мг, 3.62 ммоль) растворяют в дихлорметане (10 мл) и охлаждают до 0°С. Добавляют N-бромсукцинимид (677 мг, 3.81 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Добавляют насыщенный водный раствор тиосульфата натрия, смесь встряхивают, фазы разделяют, органическую фазу сушат и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-50% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (785 мг, 61%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.13 мин.

МС (ESI полож.): m/z=354/356 (M+H)⁺.

Пример 21g

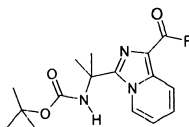


Пример 21f (200 мг, 0.56 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (167 мг, 1.13 ммоль), фосфат трикалия (419 мг, 1.98 ммоль), трициклогексилфосфин (32 мг, 0.11 ммоль) и ацетат палладия(II) (13 мг, 0.06 ммоль) суспендируют в смеси толуола (5 мл) и воды (0.2 мл) в пробирке для микроволновой печи и дегазируют в течение 5 мин потоком азота. Смесь нагревают в условиях микроволнового излучения в течение 5 ч при 120°C, затем дают охладиться и разбавляют этилацетатом и водой. Фазы разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-2% метанол в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 23%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.16 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=316$ (M+H)⁺.

Пример 21h

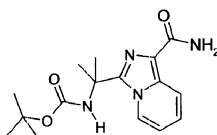


Указанное в заголовке соединение выделяют в виде нечистого побочного продукта при получении примера 21d.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.03 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=322$ (M+H)⁺.

Пример 21i

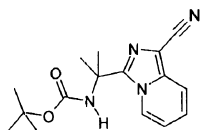


Пример 21h (52 мг, сырое вещество) суспендируют в 0.5 М растворе аммиака в сухом диоксане и смесь перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения в виде сырого вещества, которое используют без дополнительной очистки (52 мг, содержание 50%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.86 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=319$ (M+H)⁺.

Пример 21j

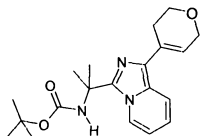


Пример 21i (51 мг, содержание 50%) и реагент Бургесса (38 мг, 0.16 ммоль) суспендируют в сухом дихлорметане (5 мл) и смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют воду, фазы разделяют, органическую фазу сушат над сульфатом натрия и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-50% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 91%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.00 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=301$ (M+H)⁺.

Пример 21k

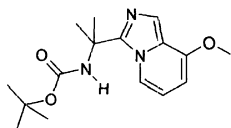


Пример 21f (229 мг, 0.65 ммоль), 3,6-дигидро-2H-пиран-4-ил(трифтор)борон калия (184 мг, 0.97 ммоль), фосфат трикалия (412 мг, 1.94 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (75 мг, 0.06 ммоль) суспендируют в смеси диоксана (5 мл) и воды (0.5 мл) в пробирке с завинчивающимся колпачком и дегазируют в течение 5 мин потоком газа. Смесь нагревают 4 ч при 100°C, затем дают охладиться и разбавляют этилацетатом и водой. Фазы разделяют, органическую фазу промывают соляным раствором и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-100% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.81 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=358$ (M+H)⁺.

Пример 21i



Пример 20h (1.51 г, 4.67 ммоль) суспендируют в ДХМ (40 мл) и добавляют реагент Бургесса (1.22 г, 5.14 ммоль). Смесь дают перемешаться в течение ночи, затем промывают 0.2 М водным раствором NaOH. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (751 мг, 53%).

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.77 мин.

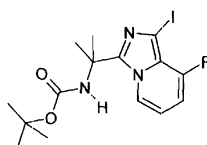
МС (ESI полож.): $m/z=306$ (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 21i.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
21m		Пример 20f (630 мг, 1.74 ммоль)	0.97 Метод 1	344
21n		Пример 20d (703 мг, 1.95 ммоль) 2.3 эквивалентов реагента Бургесса. В течение 3 дней при комнатной температуре, затем 8 ч при 70°C	1.08 Метод 2	344
21o		Пример 20e (495 мг, 1.37 ммоль) реакция на протяжении 3 дней	1.11 Метод 2	344
21p		Пример 20n (1.20 г, 3.55 ммоль) реакция на протяжении 4 дней	4.02 Метод 7a	290
21q		Пример 20g (1.0 г, 3.21 ммоль) реакция на протяжении 3 дней	0.97 Метод 2	294

21r		Пример 20i (2.04 г, 6.33 ммоль)	1.05 Метод 2	304
21s		Пример 20j (2.30 г, 7.02 ммоль)	0.84 Метод 1	310/312
21t		Пример 20k (0.55 г, 1.78 ммоль) реакция на протяжении 28 дней	0.93 Метод 2	294
21u		Пример 20o (1.16 г, 3.63 ммоль)	1.12 Метод 2	302
21v		Пример 20p (0.77 г, 2.52 ммоль)	¹ H ЯМР (500 МГц, ДМСО- <i>d</i> ₆): (ротамеры) δ 1.18 (br, m, 2H), 1.23 (br, m, 2H), 1.30 (br, s, 9H), 2.34 (s, 3H), 6.56 (ddd, <i>J</i> = 1.1, 2.0, 6.5 Гц, 1H), 6.63 (dd, <i>J</i> = 6.7 Гц, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 0.6 Гц, 1H), 7.90 (br, s, 1H), 8.48 (br, d, <i>J</i> = 4.7 Гц, 1H)	
21x		Пример 20l (260 мг, 0.84 ммоль) 3 дней реакция	0.75 Метод 1	294
21y		Пример 20g (130 мг, 0.61 ммоль)	1.19 Метод 2	360
21z		Пример 20m (260 мг, 0.77 ммоль) 4 дней реакция	1.05 Метод 2	320
21aa		Пример 20q (102 мг, 0.31 ммоль)	1.11 Метод 2	308
21ab		Пример 20s (3.60 г, 12.3 ммоль)	1.11 Метод 2	276
21ac		Пример 20t (3.50 г, 11.9 ммоль)	1.07 Метод 2	276

Пример 21ad

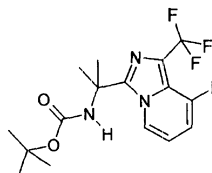


Пример 21q (200 мг, 0.68 ммоль) суспендируют в ДХМ (4 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют N-йодсукцинимид (153 мг, 0.68 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин. Добавляют 10% водный раствор тиосульфата натрия, смесь встряхивают и фазы разделяют. Органический слой упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (200 мг, 70%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.17 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=420$ ($M+H$)⁺.

Пример 21ae

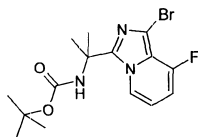


Пример 21ad (200 мг, 0.48 ммоль), метил 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (182 мкл, 1.43 ммоль) и йодид меди(I) (136 мг, 0.72 ммоль) суспендируют в N-метилпирролидиноне (4 мл) и нагревают при 110°C в течение 50 мин. Смесь охлаждают во льде, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органический слой упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 78%).

СВЭЖХ-МС (метод 12): КТ=3.68 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=462$ (M+H)⁺.

Пример 21af

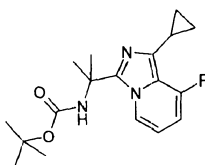


Пример 21q (1.3 г, 4.43 ммоль) суспендируют в ДХМ (12 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют N-бромсукцинимид (0.83 г, 4.65 ммоль) и смесь перемешивают при 0°C в течение 60 мин. Добавляют насыщенный водный раствор тиосульфата натрия, смесь перемешивают в течение 30 мин и фазы разделяют. Органический слой упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (600 мг, 36%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.22 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=372/374$ (M+H)⁺.

Пример 21ag

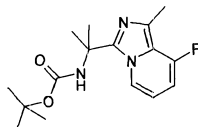


Пример 21af (600 мг, 1.61 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (477 мг, 3.22 ммоль), фосфат трикалия (1.20 г, 5.64 ммоль), трициклогексилфосфин (90 мг, 0.32 ммоль) и ацетат палладия(II) (36 мг, 0.16 ммоль) суспендируют в смеси толуола (17 мл) и воды (0.2 мл) в пробирке для микроволновой печи и дегазируют в течение 5 мин потоком азота. Смесь нагревают в условиях микроволнового излучения в течение 2 × 5 ч при 120°C, затем дают охладиться и разбавляют этилацетатом и водой. Фазы разделяют, органическую фазу фильтруют через дикалит и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-20% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (170 мг, 30%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.34 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=334$ (M+H)⁺.

Пример 21ah

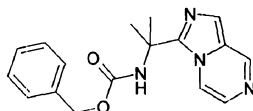


Пример 21af (270 мг, 0.73 ммоль), триметилбороксин (274 мг, 2.18 ммоль), карбонат калия (1.20 г, 5.64 ммоль), и комплекс дихлорид палладия(II) (dppf)-дихлорметан (59 мг, 0.07 ммоль) суспендируют в ДМФА (3 мл) и дегазируют в течение 5 мин потоком азота. Смесь нагревают в запаянной пробирке в течение 2 ч при 100°C, затем дают охладиться и разбавляют этилацетатом и водой. Фазы разделяют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-20% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (110 мг, 42%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.11 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=308$ (M+H)⁺.

Пример 21ai

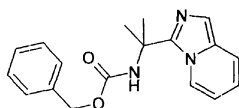


Пример 20u (220 мг, 0.67 ммоль) суспендируют в оксихлориде фосфора (3 мл) и нагревают при 100°C в течение 2 ч. Смесь охлаждают и растворитель упаривают. Остаток разделяют на части в смеси 1н. NaOH и EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат, фильтруют и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент этилацетат/циклогексан 8:3) с получением указанного в заголовке соединения (38 мг).

ВЭЖХ-МС (метод 9): КТ=2.12 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=311$ (M+H)⁺.

Пример 21aj



Указанное в заголовке соединение получают по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 20a и примера 21a исходя из Cbz-Aib-OH на месте Boc-Aib-OH.

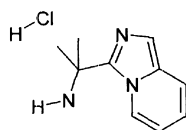
ВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.04 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=310$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 21i.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
21ak		Пример 20v (1.29 г, 3.69 ммоль)	0.94 Метод 2	332
21al		Пример 20w (1.40 г, 3.95 ммоль)	1.09 Метод 2	316

Пример 22a



2 М Хлороводород в этиловом эфире (3 мл, 6 ммоль) добавляют к примеру 21a (258 мг, 0.937 ммоль), растворенному в сухом этиловом эфире (7 мл). Перемешивание продолжают при КТ в течение 5 ч. Растворитель упаривают и остаток используют без очистки (187 мг, 90%).

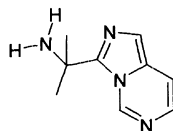
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.57 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=176$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 22a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ- МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($M+H$) ⁺
22b		Пример 21d (51 мг, 90% содержание, 0.134 ммоль) С использованием HCl 4M в диоксане	1.00 2	244
22c		Пример 21b (280 мг, 0.968 ммоль)	0.62 2	226

Пример 22d



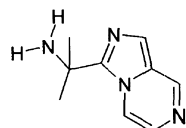
Пример 21e (70 мг) растворяют в MeOH (30 мл) и воде (2 мл) и раствор гидрируют (3 бар) в присутствии палладия (10% на угле, 46 мг) в течение 1 ч.

Твердые вещества удаляют путем фильтрации через дикалитную подушку и полученный в результате раствор упаривают с получением указанного в заголовке соединения (53 мг), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.28 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=177$ ($M+H$)⁺.

Пример 22da



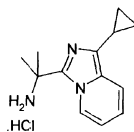
Пример 21ai (34 мг) растворяют в этилацетате (2 мл) и раствор гидрируют (1.6 бар) в присутствии палладия (10% на угле, 24 мг) в течение 2 ч.

Твердые вещества удаляют путем фильтрации через дикалитную подушку и полученный в результате раствор упаривают с получением указанного в заголовке соединения (13 мг), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.73 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=159$ ($M-NH_2$)⁺.

Пример 22е



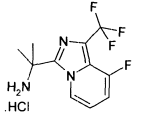
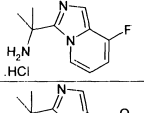
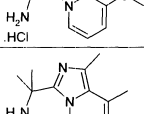
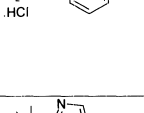
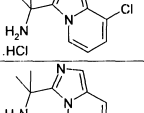
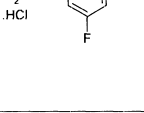
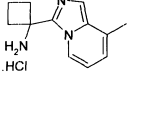
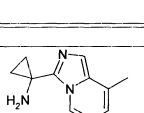
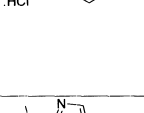
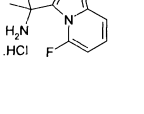
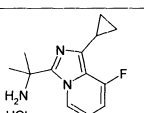
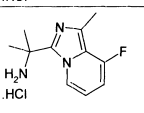
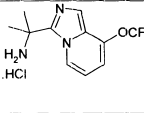
4 М Хлороводород в 1,4-диоксане (1 мл, 4 ммоль) добавляют к примеру 21g (40 мг, 0.12 ммоль) и смесь перемешивают в течение 1 ч. Растворитель упаривают и остаток используют без очистки (30 мг, 99%).

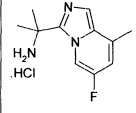
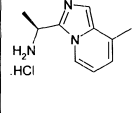
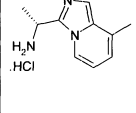
СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.571 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=199$ ($M-NH_2$)⁺.

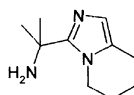
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 22е.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
22f		Пример 21m (40 мг, 0.10 ммоль)	0.73 Метод 1	227 ($M-NH_2$) ⁺
22g		Пример 21n (60 мг, 0.16 ммоль)	0.71 Метод 1	244
22h		Пример 21f (50 мг, 0.14 ммоль)	0.73 Метод 2	237/239 ($M-NH_2$) ⁺
22i		Пример 21o (61 мг, 0.18 ммоль)	0.80 Метод 2	227 ($M-NH_2$) ⁺
22j		Пример 21j (22 мг, 0.07 ммоль)	0.79 Метод 2	184 ($M-NH_2$) ⁺
22k		Пример 21k (41 мг, 0.11 ммоль)	0.69 Метод 1	241 ($M-NH_2$) ⁺
22l		Пример 21p (585 мг, 2.02 ммоль) 2M HCl в диэтиловом эфире (10 мл), метанол (3 мл)	0.67 Метод 2	173 ($M-NH_2$) ⁺

22m		Пример 21ae (150 мг, 0.42 ммоль) Реакция в течение ночи	0.97 Метод 2	245 (M-NH2) ⁺
22n		Пример 21q (60 мг, 0.20 ммоль)	0.59 Метод 2	177 (M-NH2) ⁺
22o		Пример 21l (150 мг, 0.49 ммоль)	0.62 Метод 1	189 (M-NH2) ⁺
22p		Пример 21g (300 мг, 0.99 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (5 мл), метанол (2 мл) Реакция в течение ночи	0.73 Метод 2	187 (M-NH2) ⁺
22q		Пример 21s (448 мг, 1.45 ммоль)	0.67 Метод 1	210/212
22r		Пример 21t (44 мг, 0.15 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (0.75 мл), метанол (2 мл) Реакция в течение ночи	0.57 Метод 2	194
22s		Пример 21u (588 мг, 1.95 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (9.75 мл), метанол (3 мл) Реакция в течение	0.89 Метод 2	185 (M-NH2) ⁺
22t		ночи Пример 21v (570 мг, 1.98 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (9.75 мл), метанол (3 мл) Реакция в течение	0.49 Метод 1	188
22u		ночи Пример 21x (40 мг, 0.14 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (0.5 мл), метанол (0.5 мл)	0.59 Метод 1	177 (M-NH2) ⁺
22v		Пример 21ag (170 мг, 0.51 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (10 мл)	1.14 Метод 2	218 (M-NH2) ⁺
22w		Пример 21ah (110 мг, 0.30 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (10 мл)	0.93 Метод 2	192 (M-NH2) ⁺
22x		Пример 21y (30 мг, 0.08 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (2 мл)	1.03 Метод 2	243 (M-NH2) ⁺
22y		Пример 21z (98 мг, 0.3 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (1.5 мл), метанол (2 мл) Реакция в течение	0.86 Метод 2	203 (M-NH2) ⁺
		ночи		

22z		Пример 21aa (24 мг, 0.08 ммоль) 2М НСl в диэтиловом эфире (2 мл), 4 час реакция	0.94 Метод 2	191 (M-NH2) ⁺
22aa		Пример 21ab (2.4 г, 8.7 ммоль) 2М НСl в диэтиловом эфире (44 мл), метанол реакция в течение ночи	0.77 Метод 2	159 (M-NH2) ⁺
22ab		Пример 21ac (2.0 г, 7.3 ммоль) 2М НСl в диэтиловом эфире (36 мл), дихлорметан Реакция в течение выходных	0.61 Метод 2	159 (M-NH2) ⁺

Пример 22ас

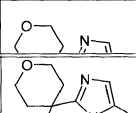
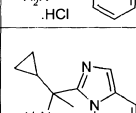


Пример 21aj (99 мг, 0.30 ммоль) суспендируют в этаноле, добавляют 10% палладия на активированном угле (15 мг) и смесь гидрируют при 3.5 бар в течение ночи. Смесь фильтруют через целит и растворитель удаляют с получением сырого указанного в заголовке соединения (59 мг).

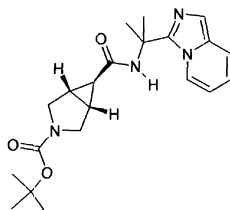
ВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.72 мин.

МС (ESI полож.): m/z=180 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 22е.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI-полож. или АРСI, m/z) (M+H) ⁺
22ad		Пример 21ak (300 мг, 0.91 ммоль)	0.76 Метод 1	215 (M-NH2) ⁺
22ae		Пример 21al (1.0 г, 3.17 ммоль)	0.68 Метод 2	199 (M-NH2) ⁺

Пример 23а



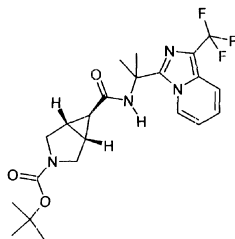
Мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (215 мг, 0.946 ммоль), ТЭА (600 мкл, 4.300 ммоль), НАТУ (360 мг, 0.946 ммоль) добавляют последовательно к примеру 22а (182 мг, 0.817 ммоль), растворенному в ТГФ (10 мл).

Перемешивание продолжают в течение 72 ч при КТ. Реакционную смесь промывают 1н. раствором НСl, затем 1н. раствором NaOH и соляным раствором. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент EtOAc/циклогексан 15:85) с получением указанного в заголовке соединения (255 мг, 81%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.94 мин.

МС (ESI полож.): m/z=385 (M+H)⁺.

Пример 23b

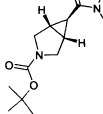


Пример 23b получают по аналогии с примером 23a из примера 22b (41 мг, содержание 90%, 0.132 ммоль) в качестве исходного вещества. После перемешивания реакционной смеси в течение ночи летучие вещества удаляют и полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-60% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (41 мг, содержание 95%, 69%).

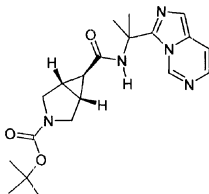
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.20 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=453$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 23b.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
23c		Пример 22c (191 мг, 0.846 ммоль)	1.00 2	399

Пример 23d

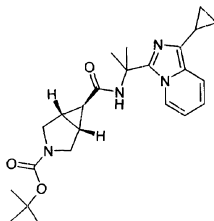


Мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (66 мг, 0.290 ммоль), ТЭА (167 мкл, 1.20 ммоль), НАТУ (110 мг, 0.290 ммоль) добавляют последовательно к примеру 22d (51 мг), растворенному в сухом ДХМ (7 мл). Перемешивание продолжают в течение 20 ч при КТ. Реакционную смесь промывают вначале водой, затем 1н. раствором NaOH и соляным раствором. Водный слой снова разбавляют соляным раствором и экстрагируют смесью EtOAc/MeOH 9:1. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент EtOAc/MeOH 9:2) с получением указанного в заголовке соединения (25 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.74 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=386$ (M+H)⁺.

Пример 23e

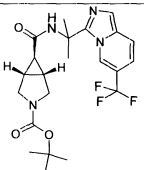
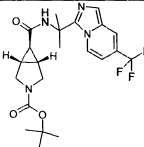
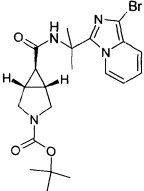
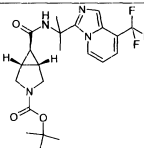
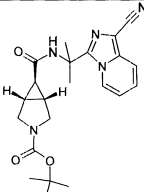
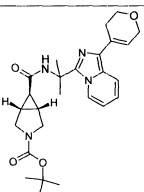
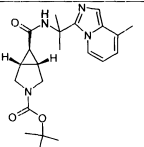


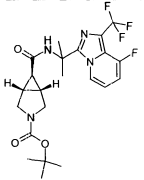
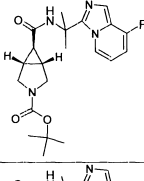
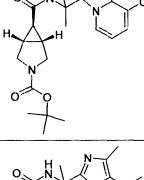
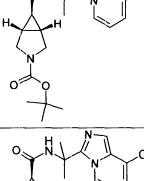
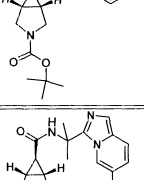
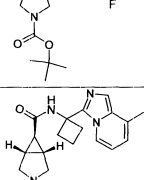
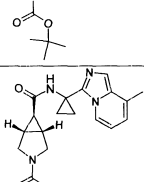
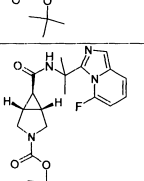
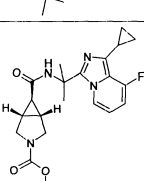
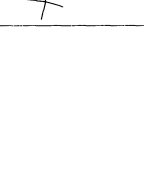
Пример 22e (30 мг, 0.12 ммоль), мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (33 мг, 0.140 ммоль), Et₃N (53 мкл, 0.38 ммоль) и НАТУ (54 мг, 0.140 ммоль) суспендируют в сухом ТГФ (5 мл) и смесь перемешивают в течение выходных. Растворитель удаляют, остаток повторно растворяют в ДХМ, промывают 0.2 М водным раствором NaOH и соляным раствором. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (выход - 35 мг).

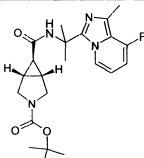
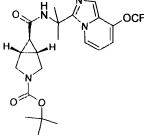
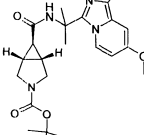
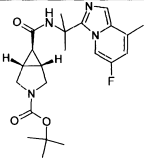
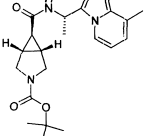
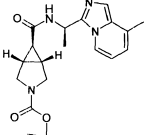
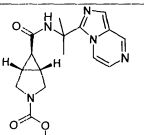
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.11 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=425$ (M+H)⁺.

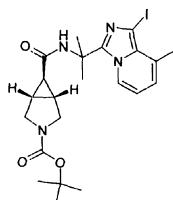
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 23е.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
23f		Пример 22f (30 мг, 0.10 ммоль) реакция на протяжении 3 ч	1.11 Метод 2	453
23g		Пример 22g (45 мг, 0.14 ммоль) реакция на протяжении 3 ч	0.97 Метод 1	453
23h		Пример 22h (40 мг, 0.18 ммоль) реакция в течение ночи	1.12 Метод 2	463/465
23i		Пример 22i (50 мг, 0.18 ммоль) реакция на протяжении 3 ч	1.10 Метод 2	453
23j		Пример 22j (19 мг, 0.07 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.02 Метод 2	410
23k		Пример 22k (35 мг, 0.12 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	0.90 Метод 1	467
23l		Пример 22l (456 мг, 2.02 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция на протяжении 3 ч	0.98 Метод 2	399

23m		Пример 22m (70 мг, 0.24 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция на протяжении 3 ч	1.19 Метод 2	471
23n		Пример 22n (55 мг, 0.21 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция на протяжении 3 ч	0.97 Метод 2	403
23o		Пример 22o (73 мг, 0.24 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	0.86 Метод 1	415
23p		Пример 22p (100 мг, 0.42 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция на протяжении 3 дней	1.06 Метод 2	413
23q		Пример 22q (120 мг, 0.46 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	0.90 Метод 1	419/421
23r		Пример 22r (34 мг) ДХМ в качестве растворителя реакция на протяжении 3 дней	1.06 Метод 2	403
23s		Пример 22s (100 мг, 0.42 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.12 Метод 2	411
23t		Пример 22t (100 мг, 0.45) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	0.84 Метод 1	397
23u		Пример 22u (35 мг, 0.15 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	0.83 Метод 1	403
23v		Пример 22v (60 мг, 0.22 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.29 Метод 2	443

23w		Пример 22w (50 мг, 0.17 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.12 Метод 2	417
23x		Пример 22x (22 мг, 0.07 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.08 Метод 2	469
23y		Пример 22y (78 мг) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.04 Метод 2	429
23z		Пример 22z (19 мг, 0.08 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.12 Метод 2	417
23aa		Пример 22aa (100 мг, 0.47 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.09 Метод 2	385
23ab		Пример 22ab (100 мг, 0.47 ммоль) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение ночи	1.02 Метод 2	385
23ac		Пример 22da (12 мг) ДХМ в качестве растворителя реакция в течение 4 дней EtOAc/MeOH 9:0.3 в качестве элюента для очистки	0.81 Метод 2	386

Пример 23ad

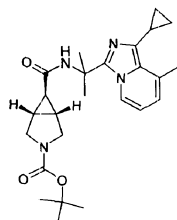


Пример 23l (420 мг, 1.05 ммоль) суспендируют в дихлорметане (8 мл) при 0°C и добавляют N-йодсукцинимид (236 мг, 1.05 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин, затем встряхивают с 5% раствором тиосульфата натрия, фазы разделяют, органическую фазу сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент; 50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (409 мг, 70%).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.22 мин.

МС (ESI полож.): m/z=525 (M+H)⁺.

Пример 23ae

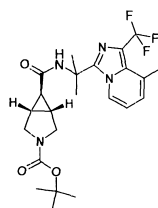


Пример 23ad (100 мг, 0.18 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (266 мг, 1.80 ммоль), фосфат трикалия (670 мг, 3.15 ммоль), трициклогексилфосфин (56 мг, 0.20 ммоль) и ацетат палладия(II) (22 мг, 0.10 ммоль) суспендируют в смеси толуола (15 мл) и воды (0.6 мл) и дегазируют в течение 5 мин потоком азота. Смесь нагревают при 90 °С в течение 24 часов, затем дают остыть и разбавляют дихлорметаном и водой. Фазы разделяют, органический слой сушат, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: 40% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.26 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=439$ (M+H)⁺.

Пример 23af

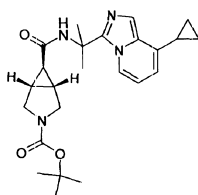


Пример 23ad (200 мг, 0.36 ммоль), 2,2-дифтор-2-(фторсульфонил)ацетат (219 мг, 3.13 ммоль) и йодид меди(I) (108 мг, 1.56 ммоль) растворяют в сухом 1-метил-2-пирролидиноне (4 мл) и реакционную смесь перемешивают при 110° в течение 60 мин. Смесь охлаждают, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: 0-50% EtOAc в циклогексане), с последующей препаративной ВЭЖХ с обращенными фазами с получением указанного в заголовке соединения (43 мг, 25%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.24 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=467$ (M+H)⁺.

Пример 23ag



Пример 23q (140 мг, содержание 50%, 0.17 ммоль), циклопропилтрифторборат калия (50 мг, 0.33 ммоль), фосфат трикалия (124 мг, 0.58 ммоль), трициклогексилфосфин (9 мг, 0.03 ммоль) и ацетат палладия(II) (4 мг, 0.02 ммоль) суспендируют в смеси толуола (0.7 мл) и воды (0.2 мл) и дегазируют в течение 5 мин потоком азота. Смесь нагревают в условиях микроволнового излучения при 120 °С в течение 2 ч. Затем добавляют дополнительный эквивалент циклопропилтрифторборат калия, фосфат трикалия, трициклогексилфосфин и ацетат палладия(II) и смесь нагревают в условиях микроволнового излучения при 140 °С в течение 5 ч, затем дают остыть и разбавляют этилацетатом и водой. Фазы разделяют, органическую фазу сушат, фильтруют и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: 5% метанола в дихлорметане) с получением указанного в заголовке соединения (20 мг).

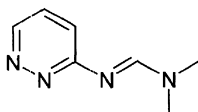
СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.91 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=425$ (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 23е.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
23ah		Пример 22ас (59 мг, 0.30 ммоль)	0.85 Метод 2	389
23ai		Пример 22ад (242 мг, 0.30 ммоль)	0.99 Метод 2	441
23aj		Пример 22ае (150 мг, 0.60 ммоль)	1.23 Метод 2	425

Пример 24а

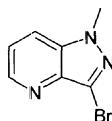


3-Аминопиридазин (1 г, 10.5 ммоль) растворяют в толуоле (7 мл) и добавляют диметилацеталь N,N-диметилформамида (1.8 мл, 13.67 ммоль). Смесь нагревают при 65°C и перемешивание продолжают в течение ночи. Добавляют дополнительный диметилацеталь N,N-диметилформамида (1.8 мл, 13.67 ммоль) и перемешивание продолжают при КТ в течение 3 дней. Добавляют дополнительный диметилацеталь N,N-диметилформамид (3.6 мл, 27.34 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 85°C в течение 5 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и полученный в результате остаток растирают в порошок с н-гексаном с получением указанного в заголовке соединения (1.4 г, 91%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.40 мин.

МС (ESI полож.): m/z=151 (M+H)⁺.

Пример 25а



3-Бром-2-формилпиридин (5 г, 26.88 ммоль) и метилгидразин (1.70 мл, 32.25 ммоль) растворяют в этаноле (10 мл) и нагревают при 80°C в течение 2 ч. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток повторно упаривают несколько раз с получением N-[1-(3-бромпиридин-2-ил)метилен]-N'-метилгидразина (5.70 г, 99%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.77 мин.

МС (ESI полож.): m/z=215 (M+H)⁺.

N-[1-(3-Бром-пиридин-2-ил)метилен]-N'-метилгидразин (5.7 г, 26.63 ммоль), йодид меди(I) (507 мг, 2.66 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамин (76 мг, 0.533 ммоль) и карбонат калия (7.36 г, 53.25 ммоль) суспендируют в 1-метил-2-пирролидиноне (20 мл) и нагревают при 120°C в течение 3 ч. Смесь разбавляют насыщенным раствором хлорида аммония и этилацетата. Полученную в результате эмульсию фильтруют, фазы разделяют и органическую фазу промывают соляным раствором, сушат и летучие вещества упаривают при пониженном давлении. Остаток повторно растворяют в этиловом эфире, промывают соляным раствором и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-60% EtOAc в циклогексане) с получением 1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридина (580 мг, содержание 85, 14%).

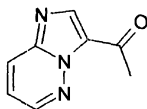
¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 4.08 (s, 3H), 7.40 (dd, J=4.60, 8.60 Гц, 1H), 8.14 (dd, J=1.10, 8.40 Гц, 1H), 8.25 (d, J=1.0 Гц, 1H), 8.53 (dd, J=1.40, 4.40 Гц, 1H).

Бромин (2.37 г, 14.810 ммоль) в растворе NaOH (2 М в воде, 10 мл, 20 ммоль) добавляют по каплям к 1-метил-1H-пиразоло[4,3-b]пиридину (580 мг, содержание 85%, 3.70 ммоль) в диоксане (20 мл), охлажденном до 0°C. Смеси дают достичь КТ и затем перемешивают в течение 6 ч. Дополнительно добавляют по каплям бромин (2.17 г, 13.570 ммоль) и смесь перемешивают в течение 30 мин. Смесь разбавляют 100 мл 10% раствора тиосульфата натрия и экстрагируют EtOAc.

Объединенные органические экстракты сушат над сульфатом натрия и летучие вещества упаривают при пониженном давлении. Полученный в результате остаток суспендируют в ДХМ, твердые вещества удаляют путем фильтрации и остаток упаривают с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 80%).

^1H ЯМР (500 МГц, DMSO-d_6): δ 4.09 (s, 3H), 7.52 (dd, $J=4.3, 8.6$ Гц, 1H), 8.23 (dd, $J=1.3, 8.6$ Гц, 1H), 8.59 (dd, $J=1.3, 4.3$ Гц, 1H).

Пример 26a

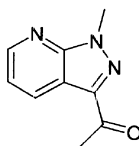


Пример 24a (1.4 г, 9.59 ммоль) растворяют в сухом ДМФА (80 мл) и добавляют йодид натрия (1.4 г, 9.59 ммоль) и хлорацетон (1.6 г, 17.26 ммоль). Смесь нагревают при 80°C в течение ночи. Реакционную смесь распределяют между водой и этилацетатом и фильтруют через дикалитную подушку. Органический слой промывают 1н. NaOH, водой и затем сушат над Na_2SO_4 . Летучие вещества упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 70-100% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 9%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): $\text{KT}=0.51$ мин.

МС (ESI полож.): $m/z=162$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Пример 26b



3-Бром-1-метилпиразоло[3,4-b]пиридин (100 мг, 0.472 ммоль) растворяют в толуоле (5 мл) и к раствору добавляют трибутил(1-этоксивинил)тин (187 мг, 0.519 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (54 мг, 0.047 ммоль) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток суспендируют в ТГФ/водном 2 М HCl 1:1 и перемешивание продолжают в течение 1ч. Реакционную смесь подщелачивают насыщенным раствором Na_2CO_3 , и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат, упаривают и полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 85%).

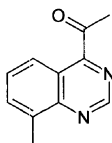
СВЭЖХ-МС (метод 2): $\text{KT}=0.78$ мин.

МС (ESI полож.): $m/z=176$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 26b.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t (мин), метод	МС (ESI полож., m/z) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$
26с		Пример 25a (400 мг, 1.89 ммоль)	0.61 2	176

Пример 26d



4-Хлор-8-метилхиназолин (5.10 г, 25.13 ммоль) растворяют в толуоле (50 мл) и к раствору добавляют трибутил(1-этоксивинил)тин (9.98 г, 27.64 ммоль) и тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (1.45 г, 1.26 ммоль) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 3 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученную в результате смесь разбавляют соляным раствором и этилацетатом. Фазы разделяют и органическую фазу промывают соляным раствором, сушат и летучие вещества упаривают при пониженном давлении. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (0-30% EtOAc в циклогексане) с получением 4-(1-этоксивинил)-8-метилхиназолина (4.80 г, 89%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): $\text{KT}=1.15$ мин.

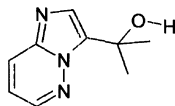
МС (ESI полож.): $m/z=215$ ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

4-(1-Этоксивинил)-8-метилхиназолин (4.80 г, 22.40 ммоль) суспендируют в водном 1 М HCl (100 мл) и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Реакционную смесь подщелачивают насыщенным раствором Na_2CO_3 , и экстрагируют этилацетатом. Органический слой сушат, упаривают с получением указанного в заголовке соединения (4.02 г, 96%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.07 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=187$ (M+H)⁺.

Пример 27a



Бромид метилмагния (1.4 М в ТГФ, 1 мл, 1.4 ммоль) добавляют к примеру 26a (132 мг, 0.819 ммоль) в ТГФ (10 мл) при 0°C. Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 мин и при КТ в течение 60 мин. Насыщенный NH₄Cl добавляют к реакционной смеси, охлажденной до 0°C, с последующим EtOAc. Органический слой сушат, фильтруют и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент EtOAc 100%) с получением указанного в заголовке соединения (94 мг, 65%).

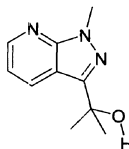
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.60 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=178$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 27a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
27b		Пример 26с (180 мг, 1.03 ммоль)	0.64 2	192

Пример 27с



Пример 27с получают из примера 26b (70 мг, 0.400 ммоль) по аналогии с примером 27a без очистки с помощью флэш-хроматографии. Указанное в заголовке соединение (68 мг, 89%) используют без очистки.

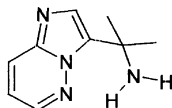
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.64 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=192$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 27a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	¹ H-ЯМР
27d		Пример 26d (4.02 г, 21.59 ммоль)	¹ H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d ₆): δ 1.66 (s, 6H), δ 2.67 (s, 3H), 5.80 (s, 1H), 7.55 (dd, J = 6.9, 8.7 Гц, 1H), 7.78 (ddd, J = 1.1, 2.2, 7.1 Гц, 1H), 8.93 (dd, J = 1.1, 8.7 Гц, 1H), 9.19 (s, 1H)

Пример 28a



Азид натрия (172 мг, 2.65 ммоль) добавляют к примеру 27a (94 мг, 0.531 ммоль) в ТФУ (1.5 мл, 19.56 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой, подщелачивают насыщенным K₂CO₃ и объединяют с EtOAc. Органический слой сушат и фильтруют с получением 3-(1-азидо-1-метилэтил)имидазо[1,2-b]пиридазина (как раствор в EtOAc).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.88 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=203$ (M+H)⁺.

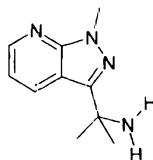
3-(1-Азидо-1-метилэтил)имидазо[1,2-b]пиридазин (раствор в этилацетате) гидрируют (1 бар) в присутствии палладия (5% на угле, 15 мг, 0.007 ммоль) в течение 1 ч.

Твердые вещества удаляют путем фильтрации через дикалитную подушку и полученный в результате раствор упаривают с получением указанного в заголовке соединения (100 мг), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.34 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=177$ (M+H)⁺.

Пример 28b



Азид натрия (116 мг, 1.78 ммоль) порциями добавляют к примеру 27с (68 мг, 0.356 ммоль) в ТФУ (1 мл, 13.04 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, разбавляют водой и подщелачивают насыщенным Na₂CO₃. Добавляют EtOAc, органический слой сушат и фильтруют с получением 3-(1-азидо-1-метилэтил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридина (как раствор в этилацетате).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.06 мин.

МС (ESI полож.): m/z=217 (M+H)⁺.

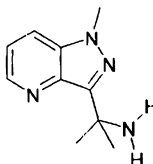
3-(1-Азидо-1-метилэтил)-1-метил-1Н-пиразоло[3,4-б]пиридин (раствор в этилацетате) гидрируют (1 бар) в присутствии палладия (5% на угле, 50 мг, 0.023 ммоль), в течение 45 мин.

Твердые вещества удаляют путем фильтрации через дикалитную подушку и полученный в результате раствор упаривают с получением указанного в заголовке соединения (56 мг), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.55 мин.

МС (ESI полож.): m/z=191 (M+H)⁺.

Пример 28с



Азид натрия (175 мг, 2.69 ммоль) добавляют к примеру 27b (103 мг, 0.54 ммоль) в ТФУ (2 мл) при 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Затем дополнительно добавляют ТФУ (2 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждают при 0°C, разбавляют водой, подщелачивают насыщенным Na₂CO₃ и объединяют с EtOAc. Органический слой сушат и фильтруют с получением 3-(1-азидо-1-метилэтил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридина (как раствор в EtOAc).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.97 мин.

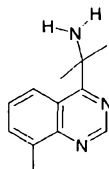
МС (ESI полож.): m/z=217 (M+H)⁺.

3-(1-Азидо-1-метилэтил)-1-метил-1Н-пиразоло[4,3-б]пиридин (раствор в EtOAc) гидрируют (1 бар) в присутствии палладия (5% на угле, 15 мг, 0.007 ммоль) в течение 45 мин. Твердые вещества удаляют путем фильтрации через целитную подушку и полученный в результате раствор упаривают с получением указанного в заголовке соединения (101 мг, 99%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.55 мин.

МС (ESI полож.): m/z=191 (M+H)⁺.

Пример 28d



Метансульфонилхлорид (0.61 мл, 7.91 ммоль) добавляют по каплям к 27d (500 мг, содержание 80%, 1.98 ммоль) и триэтиламину (1.4 мл, 7.9 ммоль) в ТГФ (20 мл) при -78°C. Перемешивание продолжают в течение 1.5 ч при КТ. Реакционную смесь разбавляют водой и этилацетатом. Фазы разделяют и органическую фазу сушат и летучие вещества упаривают с получением 1-метил-1-(8-метилхиназолин-4-ил)этилового эфира метансульфоновой кислоты (680 мг, содержание 78, 96%), который используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.08 мин.

МС (ESI полож.): m/z=281 (M+H)⁺.

Азид натрия (492 мг, 7.57 ммоль) добавляют к 1-метил-1-(8-метилхиназолин-4-ил)этилового эфиру метансульфоновой кислоты (680 мг, содержание 78%, 1.89 ммоль) в ДМФА (1.5 мл, 19.56 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 4 д. Реакционную смесь разбавляют насыщенным Na₂CO₃ и EtOAc. Органический слой промывают соляным раствором, сушат и фильтруют с получением 4-(1-азидо-1-метилэтил)-8-метилхиназолина (как раствор в EtOAc).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.39 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=228$ ($M+H$)⁺.

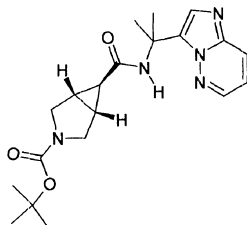
4-(1-Азидо-1-метилэтил)-8-метилхиназолин (раствор в этилацетате) гидрируют (1.5 бар) в присутствии палладия (10% на угле, 14 мг, 0.013 ммоль) в течение 2 ч.

Твердые вещества удаляют путем фильтрации через целитную подушку и полученный в результате раствор упаривают с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, содержание 80%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.87 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=202$ ($M+H$)⁺.

Пример 29а

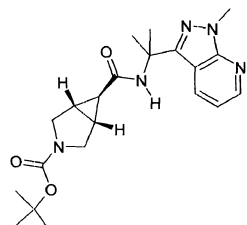


НАТУ (205 мг, 0.540 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (123 мг, 0.540 ммоль), пример 28а (100 мг) и ТЭА (301 мкл, 2.160 ммоль) в сухом ДХМ (1 мл) и перемешивание продолжают в течение 1 ч. Смесь промывают 1н. NaOH и соляным раствором. Органическую фазу отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении. Полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-5% MeOH/EtOAc) с получением указанного в заголовке соединения (118 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.90 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=386$ ($M+H$)⁺.

Пример 29b



НАТУ (134 мг, 0.353 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (80 мг, 0.353 ммоль), пример 28b (56 мг, 0.294 ммоль) и ТЭА (90 мкл, 0.648 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Растворитель удаляют и полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (107 мг, 91%).

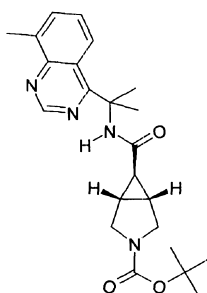
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.96 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=400$ ($M+H$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 29b.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($M+H$) ⁺
29с		Пример 28с (101 мг, 0.53 ммоль)	0.95 2	400

Пример 29d



НАТУ (295 мг, 0.775 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-

азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (136 мг, 0.596 ммоль), пример 28d (150 мг, содержание 80%, 0.596 ммоль) и DIPEA (312 мкл, 1.79 ммоль) в ДМФА (2 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO_3 и соляным раствором. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (150 мг, 61%).

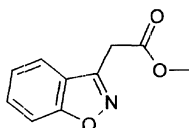
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.17 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=411$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 29d.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI-полож. или APCL, m/z) ($M+H$) ⁺
29e		2-Хиназолин-4-илпропан-2-амин (0.854 ммоль)	2.50 12	397
29f		2-изохинолин-4-илпропан-2-амин (0.899 ммоль)	2.93 7b	396
29g		2-(Изохинолин-5-ил)пропан-2-амин (0.359 ммоль)	2.83 7b	396

Пример 30a



Гидрохлорид гидроксиланамина (7.5 г, 107.93 ммоль) добавляют к раствору гидроксикумарина (5 г, 30.84 ммоль) в MeOH (50 мл) при КТ. Порциями добавляют ацетат натрия (8.8 г, 107.93 ммоль) через 1.5 ч. Реакционную смесь перемешивают в течение 1.5 ч при КТ и затем нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества упаривают, добавляют воду и смесь охлаждают с помощью водяной бани со льдом. Водный слой подкисляют до значения pH 3 с помощью 4н. HCl. Осадок отфильтровывают и промывают несколько раз водой. Осадок сушат при пониженном давлении при 50°C с получением бензо[d]изоксазол-3-ил-уксусной кислоты (4.3 г, 78%).

ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=0.32 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=178$ ($M+H$)⁺.

Триметилсилилдиазометан (9.7 мл, 19.40 ммоль) добавляют по каплям к бензо[d]изоксазол-3-ил-уксусной кислоте (3.3 г, 17.64 ммоль) в ДХМ/MeOH 11:1 (22 мл/2 мл) при 0°C и перемешивание продолжают в течение 1 ч при 0°C. Летучие вещества упаривают с получением указанного в заголовке соединения (3.3 г, 99%).

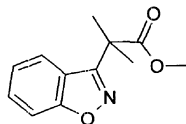
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.88 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=192$ ($M+H$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 30a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($M-CO_2H$) ⁺
30b		4-Гидрокси-8-метил-2Н-1-бензопиран-2-он (3.15 г, 17.88 ммоль)	3.49 11	146 ($M-CO_2H$) ⁺

Пример 31a



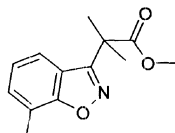
Пример 30a (1.5 г, 7.85 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (30 мл) и смесь охлаждают при 0°C. Добавляют по каплям бис-(триметилсилил)амид лития 1 М в ТГФ (29 мл, 29 ммоль), реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивают в течение 2 ч. Йодметан (1.8 мл, 29 ммоль) добавляют по каплям и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи.

Добавляют насыщенный раствор NH_4Cl и реакционную смесь экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают соляным раствором, сушат и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (870 мг, 51%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.09 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=220$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 31b



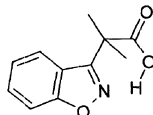
Гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 973 мг, 24,32 ммоль) порциями добавляют к примеру 30b (1.42 г, содержание 95%, 6.57 ммоль) в ДМФА (12 мл) при 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивают в течение 30 мин. Йодметан (2.1 мл, 33.20 ммоль) добавляют по каплям к реакционной смеси, охлажденной при 0°C и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение ночи.

Добавляют воду и реакционную смесь экстрагируют EtOAc. Органическую фазу промывают соляным раствором, сушат и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1.47 г, 96%).

ГХ-МС (метод 13): КТ=10.32 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=233$ [M]⁺.

Пример 32a



Моногидрат гидроксида лития (500 мг, 11.90 ммоль) добавляют к примеру 31a (870 мг, 3.97 ммоль) в смеси вода/ТГФ 1:1 (9 мл) и реакционную смесь перемешивают при КТ в течение 2 ч.

ТГФ упаривают, смесь охлаждают с помощью водяной бани со льдом. Водный слой подкисляют до значения pH 4-5 с помощью 1н. HCl и экстрагируют ДХМ. Органический слой сушат на картридже для разделения фаз и упаривают с получением указанного в заголовке соединения (810 мг, содержание 98, 97%).

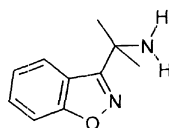
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.53 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=206$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 32a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (APCI, m/z) ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
32b		Пример 31b (1.47 г, 6,30 ммоль)	2.22 7a	220

Пример 33a



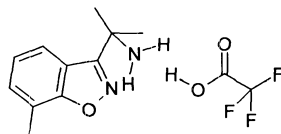
Дифенилфосфорилиазид (0.450 мл, 2.112 ммоль) добавляют к примеру 32a (402 мг, содержание 98%, 1.92 ммоль) и ТЭА (0.320 мл, 2.304 ммоль) в толуоле (3 мл) и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч. Смесь добавляют к толуолу, нагревают при 90°C (3 мл) и нагревание продолжают в течение 2 ч при этой температуре. Затем реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивают в течение ночи. Смесь выливают в 4н. HCl, фазы разделяют, водный слой подщелачивают насыщенным раствором NaHCO_3 до значения pH 10 и экстрагируют ДХМ. Органический слой промывают соляным раствором, сушат и упари-

вают с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции объединяют, подщелачивают насыщенным раствором NaHCO₃ и ACN упаривают. Водный слой экстрагируют ДХМ, сушат и упаривают с получением указанного в заголовке соединения (70 мг, 80% содержание, 18%).

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.59 мин.

МС (ESI полож.): m/z=177 (M+H)⁺.

Пример 33b



Дифенилфосфориазид (0.596 мл, 2,773 ммоль) добавляют к примеру 32b (640 мг, 2,919 ммоль) и ТЭА (0.386 мл, 2,773 ммоль) в толуоле (5.4 мл) и смесь перемешивают при КТ в течение 1 ч и при 80°C в течение 2 ч. Добавляют 4-метоксибензиловый спирт (0.364 мл, 2,919 ммоль) и ТЭА (0.386 мл, 2,773 ммоль) и перемешивание продолжают в течение ночи при 80°C. Смесь разбавляют EtOAc, промывают 10% лимонной кислоты, промывают соляным раствором, сушат и упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-20% EtOAc/циклогексан) с получением 4-метоксибензилового эфира [1-метил-1-(7-метилбензо[d]изоксазол-3-ил)этил]карбаминовой кислоты (794 мг, 77%).

СВЭЖХ-МС (метод 12): КТ=3.73 мин.

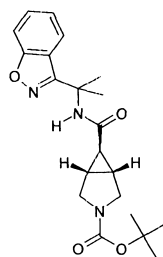
МС (ESI полож.): m/z=377 (M+Na)⁺.

ТФУ (4.3 мл) добавляют к 4-метокси-бензиловому эфиру [1-метил-1-(7-метилбензо[d]изоксазол-3-ил)этил]карбаминовой кислоты (350 мг, 0,988 ммоль) в ДХМ (4.4 мл) при 0°C. После перемешивания в течение 30 мин при КТ летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (300 мг, содержание 98, 98%) которое используют без дальнейшей очистки.

ВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.66 мин.

МС (ESI полож.): m/z=191 (M+H)⁺.

Пример 34a

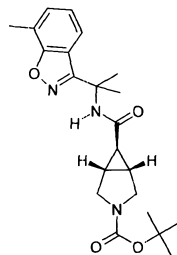


НАТУ (184 мг, 0.484 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (84 мг, 0.371 ммоль), примеру 33a (77 мг, содержание 85%, 0.371 ммоль) и DIPEA (194 мкл, 1.114 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и сырой продукт объединяют с этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO₃ и соляным раствором. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, содержание 98, 41%).

ВЭЖХ-МС (метод 12): КТ=3.43 мин.

МС (ESI полож.): m/z=408 (M+Na)⁺.

Пример 34b



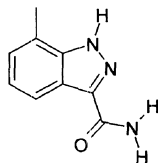
НАТУ (378 мг, 1,26 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (220 мг, 0.966 ммоль), примеру 33b (300 мг, содержание 98%, 0.966 ммоль) и DIPEA (505 мкл, 2.90 ммоль) в сухом ДМФА (2 мл) и перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и сырой продукт объединяют с

этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO_3 и соляным раствором, органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (276 мг, 72%).

ВЭЖХ-МС (метод 11): $K_T=2.97$ мин.

МС (ESI полож.): $m/z=400$ ($M+H$)⁺.

Пример 35а

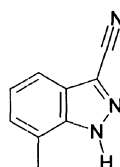


Пример 35а получают из 7-метил-1H-индазол-3-карбоновой кислоты (13,1 ммоль) по аналогии с примером 6а с получением указанного в заголовке соединения (730 мг, содержание 77, 25%).

ВЭЖХ-МС (метод 2): $K_T=0.69$ мин.

МС (ESI полож.): $m/z=176$ ($M+H$)⁺.

Пример 36а

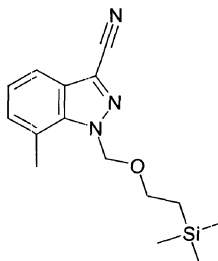


Пример 36а получают из примера 35а (650 мг, содержание 77%, 2.86 ммоль) по аналогии с примером 7е с получением указанного в заголовке соединения (109 мг, содержание 91, 22%).

ВЭЖХ-МС (метод 2): $K_T=0.96$ мин.

МС (ESI полож.): $m/z=158$ ($M+H$)⁺.

Пример 37а



Гидрид натрия (60% суспензия в минеральном масле, 31 мг, 0.76 ммоль) добавляют к раствору 36а (109 мг, содержание 91%, 0.63 ммоль) в ДМФА (1 мл) при 0°C. Через 20 мин 2-(триметилсилил)этоксиметилхлорид (157 мкл, 0.88 ммоль) добавляют по каплям к реакционной смеси. После перемешивания в течение 1 ч при K_T реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и соляным раствором. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (182 мг).

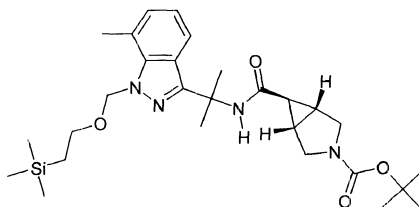
СВЭЖХ-МС (метод 2): $K_T=1.61$.

МС (ESI полож.): $m/z=288$ ($M+H$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 39с.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ГХ-МС R_t [мин], метод	МС (EI полож., m/z) [M] ⁺
37b		1H-Индазол-3-карбонитрил (1.90 г, 13,3 ммоль)	11.61-11.80 13	273

Пример 38а



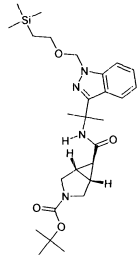
В атмосфере азота добавляют сухой ТГФ (7.6 мл) к безводному хлориду церия(III) (410 мг, 1.66 ммоль) при 0°C. Реакционной смеси дают достичь КТ и перемешивают в течение 2 ч. При -78°C добавляют метиллитий как комплекс с йодидом лития (1.6 М в этиловом эфире, 1.1 мл, 1.7 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 30 мин при -78°C. Раствор 37a (160 мг, 0.56 ммоль) в сухом ТГФ (3 мл) добавляют к смеси и перемешивание продолжают в течение 30 мин при -78°C и затем в течение ночи при КТ. Насыщенный NH_4Cl и NaOH (32% в воде) добавляют к смеси при -30°C до образования осадка. Нерастворенное вещество отфильтровывают на целитной подушке. Филтрат промывают ДХМ, разделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз. Растворитель упаривают при пониженном давлении с получением сырого продукта, который используют без дальнейшей очистки.

НАТУ (263 мг, 0.692 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (121 мг, 0.379 ммоль), сырой продукт с предыдущей стадии и DIPEA (278 мкл, 1.60 ммоль) в сухом ДМФА (1 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют этилацетатом и промывают насыщенным NaHCO_3 и соляным раствором. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 10-40% EtOAc /циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (160 мг, 54% за 2 стадии).

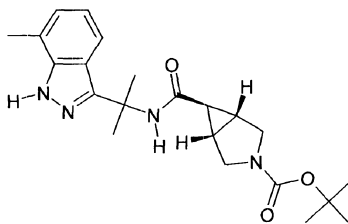
СВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=6.32-6.62 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=529$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 38a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($\text{M}+\text{Na}$) ⁺
38b		Пример 37b (3.73 г, 13.6 ммоль)	4.31 12	537

Пример 39a

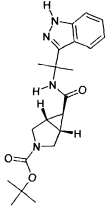


Пример 38a (160 мг, 0.303 ммоль), фторид тетрабутиламмония (1.0 М в ТГФ, 3.9 мл, 3.9 ммоль) и этилендиамин (121 мкл, 1.82 ммоль) нагревают с обратным холодильником в течение ночи. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который разбавляют этилацетатом и промывают водой. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-80% ДХМ:MeOH:NH₃ 95:5:0.5/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (62 мг, 51%).

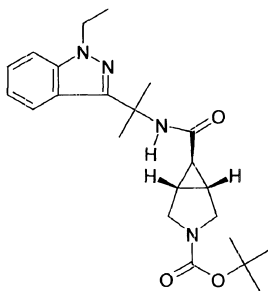
СВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=4.39 мин.

МС (APCI): $m/z=399$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 39a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
39b		Пример 38b (1.60 г, 3.11 ммоль)	2.58 11	385

Пример 39с



Карбонат цезия (149 мг, 0.46 ммоль) добавляют к раствору примера 39b (156 мг, содержание 94%, 0.38 ммоль) в ДМФА (5 мл). Через 15 мин йодэтан (31 мкл, 0.38 ммоль) добавляют по каплям к реакционной смеси. После перемешивания в течение выходных летучие вещества упаривают при пониженном давлении, реакцию смесь разбавляют EtOAc, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 и соляным раствором. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 10-60% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (147 мг, 93%).

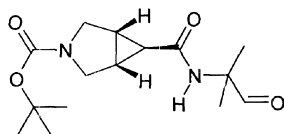
СВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=3.01.

МС (ESI отриц.): $m/z=411$ (N-H)⁻.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 37a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI отриц., m/z) (M-H) ⁻
39d		Пример 39b (156 мг, содержание 94%, 0.38 ммоль), 2,2,2-трифторэтил йодид (113 мкл, 1.14 ммоль), карбонат цезия (447 мг, 1.37 ммоль)	3.09 11	465
39e		Пример 39b (150 мг, содержание 94%, 0.37 ммоль), циклопропилметил бромид (36 мкл, 0.37 ммоль)	3.20 11	439 (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
39f		Пример 39b (152 мг, содержание 94%, 0.37 ммоль), 2-бромпропан (246 мкл, 0.74 ммоль), карбонат цезия (290 мг, 0.89 ммоль)	3.32 11	425
39g		Пример 39b (156 мг, содержание 94%, 0.38 ммоль), 4-бром-тетрагидропиран (215 мкл, 1.91 ммоль), карбонат цезия (746 мг, 2.29 ммоль); после добавления 4-бром-тетрагидропирана, перемешивание продолжают в течение 4 д при 40°C	3.01 11	467

Пример 40a

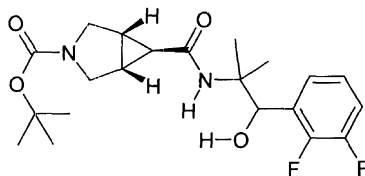


Периодинан Десс-Мартина (54.7 г, 129.0 ммоль) порциями добавляют к примеру 4a (35.0 г, 117.3 ммоль) в ДХМ (240 мл), охлажденном до 0°C, и перемешивание продолжают при КТ в течение ночи. Добавляют 10% раствор тиосульфата натрия (200 мл) и перемешивание продолжают в течение 30 мин. Органические слои разделяют, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (34.7 г, 100%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=3.63 мин.

МС (APCI): $m/z=297$ (M+H)⁺.

Пример 41a



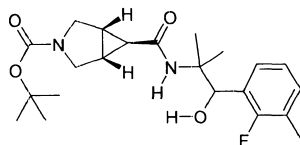
н-Бутиллитий (2.0 М в циклогексане, 67.5 мл, 135 ммоль) добавляют к 1,2-дифторбензолу (12.3 г, 108 ммоль) в ТГФ (250 мл) при -78°C . Перемешивание продолжают в течение 1 ч. Пример 40a (16.0 г, 54.0 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют к реакционной смеси при -78°C и перемешивание продолжают в течение 3 ч при этой температуре. Насыщенный NH_4Cl (15 мл) добавляют к реакционной смеси при -78°C . Реакционную смесь нагревают до КТ. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 20-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (11,2 г, 50%).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6): δ 1.13 (s, 3H), 1.24 (br s, 3H), 1.33-1.42 (m, 10H), 1.83 (d, $J=2.7$ Гц, 2H), 3.29 (br s, 2H), 3.46 (d, $J=10.9$ Гц, 2H), 5.23 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 5.99 (d, $J=5.6$ Гц, 1H), 7.11-7.39 (m, 3H), 7.62 (br s, 1H).

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 41a.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($M+H$) $^+$
41b		Пример 40a (2.49 г, 8,40 ммоль); 2-фторбензотрифт-орид (2.76 г, 16,8 ммоль)	3.33 11	461
41c		Пример 40a (1.98 г, 6,68 ммоль); 1-хлор-2-фторбензол (1.74 г, 13,4 ммоль)	3.22 11	427

Пример 41d

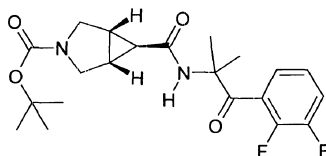


н-Бутиллитий (2.0 М в циклогексане, 19.4 мл, 38.9 ммоль) добавляют к 2-фтортолуолу (3.4 мл, 31 ммоль) в ТГФ (65 мл) при -78°C . Перемешивание продолжают в течение 1 ч. Пример 40a (4.70 г, содержание 98%, 15,54 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляют к реакционной смеси при -78°C и перемешивание продолжают в течение 1 ч при этой температуре. н-Бутиллитий (2.0 М в циклогексане, 15.5 мл, 31.1 ммоль) добавляют к трет-бутоксиду калия (3.49 г, 31,08 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C и полученную в результате смесь добавляют к реакционной смеси, содержащей пример 40 при -78°C . Через 1 ч к реакционной смеси добавляют насыщенный NH_4Cl (50 мл) при -78°C . Реакционную смесь нагревают до КТ. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1.70 г, содержание 97, 26%).

СВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=4.95 мин.

МС (APCI): $m/z=407$ ($M+H$) $^+$.

Пример 42a



Периодинан Десс-Мартина (12.7 г, 29,9 ммоль) порциями добавляют к примеру 41a (11.2 г, 27,2 ммоль) в ДХМ (200 мл), охлажденном до 0°C , и перемешивание продолжают при КТ в течение ночи.

Добавляют 10% раствор тиосульфата натрия и перемешивание продолжают в течение 30 мин. Органические слои разделяют, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10.4 г, 94%), которое используют без дальнейшей очистки.

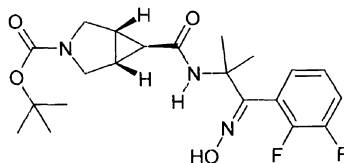
СВЭЖХ-МС (метод 7а): КТ=4.72 мин.

МС (APCI): $m/z=409$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 42а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
42b		Пример 41b (2.06 г, 4,47 ммоль)	5.40 7а	459
42c		Пример 41c (1.07 г, 2,51 ммоль)	3.25 11	425
42d		Пример 41d (1.70 г, содержание 97%, 4.06 ммоль)	4.89 7а	405

Пример 43а



Гидрохлорид гидроксилamina (3.93 г, 56,62 ммоль) добавляют к примеру 42а (9.25 г, 22,65 ммоль) в пиридине (30 мл) и перемешивание продолжают при 50°C в течение выходных. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении, добавляют ДХМ и воду, органические слои разделяют, промывают соляным раствором, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (8.85 г, 92%), которое используют без дальнейшей очистки.

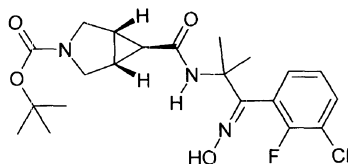
СВЭЖХ-МС (метод 7а): КТ=4.52 мин.

МС (APCI): $m/z=424$ ($M+H$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 43а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
43b		Пример 42b (1.00 г, 2,18 ммоль)	4.88 7а	474

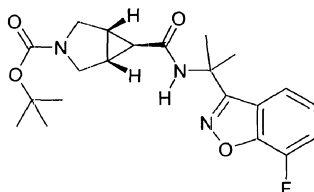
Пример 43с



Гидрохлорид гидроксиланамина (429 мг, 6,18 ммоль) добавляют к примеру 42с (1,05 г, 2,47 ммоль) в пиридине (20 мл) и перемешивание продолжают при КТ в течение 2 ч и при 50°C в течение выходных. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и остаток растирают в порошок с ДХМ при КТ вначале, и затем кипящей смесью AcOEt/ацетон с получением указанного в заголовке соединения (550 мг, 51%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1.13-1.43 (m, 13H), 1.57 (br s, 3H), 1.79 (br s, 2H), 3.30 (br s, 4H), 7.00 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.26 (t, J=7.9 Гц, 1H), 7.52-7.66 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 10.95 (s, 1H).

Пример 44а



Калия трет-бутоксид (175 мг, 1,56 ммоль) добавляют к примеру 43а (600 мг, 1,42 ммоль) в ТГФ (30 мл) и реакционную смесь нагревают с обратным холодильником в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляют EtOAc, промывают водой и соляным раствором. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-30% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (340 мг, 60%).

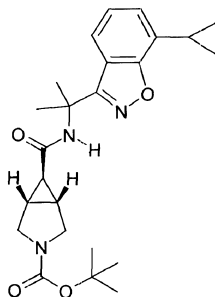
СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=1.22 мин.

МС (ESI полож.): m/z=404 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 44а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС ESI-полож. или APCL, m/z (M+H) ⁺
44b		Пример 43b (900 мг, 1,90 ммоль)	5.21 7a	454
44с		Пример 43с (100 мг, 0,23 ммоль)	1.22 2	420

Пример 44d



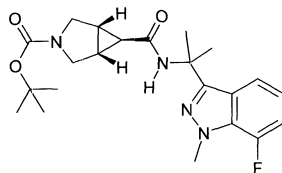
Циклопентилметилловый эфир (2 мл) и воду (0.2 мл) добавляют к примеру 44с (140 мг, 0.32 ммоль), циклопропилтрифторборату калия (47 мг, 0.32 ммоль), ацетату палладия(II) (2 мг, 0.01 ммоль), X-Phos (9 мг, 0.02 ммоль) и карбонату калия (13 мг, 0.10 ммоль) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют смесью EtOAc/соляной раствор. Органический слой отделяют,

сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-30% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (105 мг, 78%).

СВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=5.37 мин.

МС (APCI): $m/z=426$ (M+H)⁺.

Пример 45a

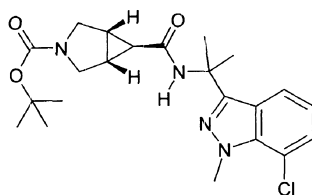


Пример 42a (1.00 г, 2.45 ммоль) и метилгидразин (645 мкл, 12.2 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревают в условиях микроволнового излучения (160°C) в течение 20 мин. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (630 мг, 62%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.20 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=417$ (M+H)⁺.

Пример 45b

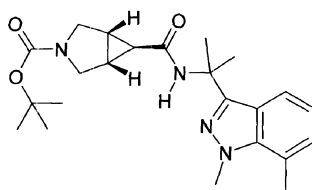


Пример 42c (350 мг, 0.82 ммоль) и метилгидразин (217 мкл, 4.12 ммоль) в EtOH (3 мл) нагревают в условиях микроволнового излучения (150°C) в течение 60 мин. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (220 мг, 62%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.31 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=433$ (M+H)⁺.

Пример 45c

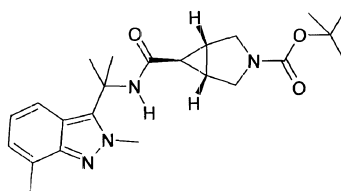


Пример 45b (1.50 г, содержание 98%, 3.40 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0) (157 мг, 0,136 ммоль) и тетраметилтин (1.3 мл, 9,5 ммоль) растворяют в ДМФА (12 мл), разбивают на 2 равные партии и нагревают в условиях микроволнового излучения (175°C) в течение 35 мин. Реакционную смесь разбавляют смесью EtOAc/соляной раствор. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-40% EtOAc/циклогексан) с получением остатка, который, в свою очередь, очищают с помощью C18 хроматографии (элюент 25-90% ACN/H₂O) с получением указанного в заголовке соединения (1.16 г, 83%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.22 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=413$ (M+H)⁺.

Пример 45d



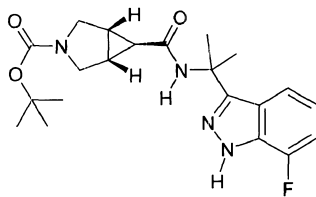
Пример 42d (1.10 г, 2,72 ммоль), оксид меди(II) (11 мг, 0.14 ммоль), карбонат калия (564 мг, 4.08 ммоль) и метилгидразин (917 мкл, 17,41 ммоль) нагревают при 110°C в течение 3 д. Реакционную смесь фильтруют через целитную подушку, которую промывают EtOAc. Фильтрат промывают водой и затем сушат. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заго-

ловке соединения (95 мг, 9%). Пример 45с также получают как побочный продукт.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.11 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=413$ (M+H)⁺.

Пример 45е

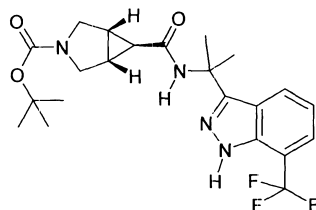


Пример 42а (1.50 г, 3.67 ммоль) и гидразингидрат (3 мл, 60 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревают в условиях микроволнового излучения (120°C) в течение 8 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм; подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (40 мг, 3%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.05 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=403$ (M+H)⁺.

Пример 45f

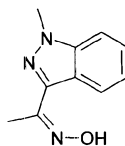


Пример 42b (150 мг, 0.327 ммоль) и гидразингидрат (56 мкл, 1.15 ммоль) в EtOH (2 мл) нагревают в условиях микроволнового излучения (140°C) в течение 15 мин. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который растворяют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (132 мг, 89%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 7а): КТ=4.73 мин.

МС (APCI): $m/z=453$ (M+H)⁺.

Пример 46а

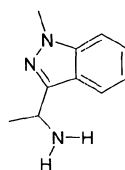


1-(1-Метил-1Н-индазол-3-ил)этанон (800 мг, 4.59 ммоль), гидрохлорид гидроксилamina (479 мг, 6.89 ммоль) и ТЭА (958 мкл, 6.89 ммоль) в EtOH (4 мл) нагревают в условиях микроволнового излучения (120°C) в течение 20 мин. Реакционную смесь разбавляют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (800 мг, 92%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.91 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=190$ (M+H)⁺.

Пример 47а (рацемическая смесь)

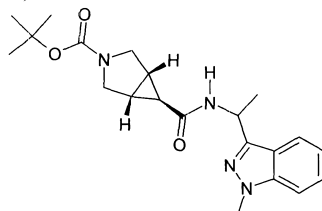


Никель Ренея (100 мг, 1.17 ммоль) добавляют к примеру 46а (200 мг, 1.06 ммоль) и гидроксиду аммония (300 мкл, 2.31 ммоль) в EtOH (10 мл) и смесь гидрируют при 3.5 бар в течение 3 ч. Катализатор удаляют путем фильтрации через целитную подушку, промывая EtOH и водой. EtOH упаривают при пониженном давлении и добавляют ДХМ. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (140 мг, 76%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.62 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=159$ (M-NH₂)⁺.

Пример 48а (смесь стереоизомеров)



НАТУ (414 мг, 1,09 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (165 мг, 0,726 ммоль), пример 47а (140 мг, 0,799 ммоль) и DIPEA (379 мкл, 2,18 ммоль) в сухом ДМФА (5 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют этилацетатом и промывают водой и соляным раствором. Органические слои разделяют, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (250 мг, 90%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1,09 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=385$ ($M+H$)⁺.

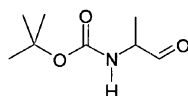
Сtereoизомеры указанного в заголовке соединения разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-pack AD-H, 5,0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/ИРА 90:10; скорость потока: 12 мл/мин, температура: 21-22°C; УФ-детектирование: 220 нм.

Пример 48b: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой		Пример 48с: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой	
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 14) R_t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 12): R_t [мин]	МС (ESI полож.): m/z
48b	3.80	3.32	385
48с	4.56	3.32	385

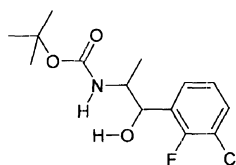
Пример 49а (рацемическая смесь)



Периодинан Десс-Мартина (12,3 г, 29,1 ммоль) порциями добавляют к N-BOC-2-амино-1-пропанолу (5,00 г, 28,5 ммоль) в ДХМ (75 мл), охлажденному до 0°C, и перемешивание продолжают при КТ в течение ночи. Добавляют 10% раствор тиосульфата натрия и перемешивание продолжают в течение 30 мин. Органические слои разделяют, промывают насыщенным раствором NaHCO_3 , сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (4,68 г, 95%), которое используют без дальнейшей очистки.

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6): δ 1.12 (d, $J=7.3$ Гц, 3H), 1.39 (br, s, 9H), 3.86 (m, 1H), 7.31 (br, d, $J=6.4$ Гц, 1H), 9.42 (d, $J=0.7$, 1H).

Пример 50а (смесь стереоизомеров)

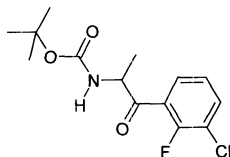


н-Бутиллитий (2,5 М в гексанах, 16,2 мл, 40,4 ммоль) добавляют к 1-хлор-2-фторбензолу (3,6 мл, 34,6 ммоль) в ТГФ (76 мл) при -78°C. Перемешивание продолжают в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляют пример 49а (2,00 г, 11,6 ммоль) в ТГФ (15 мл) при -78°C и перемешивание продолжают в течение 1 ч при этой температуре. Насыщенный NH_4Cl (100 мл) добавляют к реакционной смеси при -78°C. Реакционную смесь нагревают до КТ. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-30% EtOAc /циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (1,65 г, 47%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.15 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=304$ (M+H)⁺.

Пример 51a (рацемическая смесь)

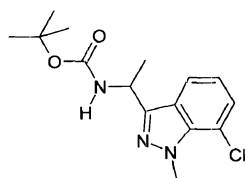


Периодинан Десс-Мартина (2.46 г, 5.79 ммоль) порциями добавляют к примеру 50a (1.60, 5.27 ммоль) в ДХМ (10 мл), охлажденном до 0°C, и перемешивание продолжают при КТ в течение 2 ч. Добавляют 10% раствор тиосульфата натрия и перемешивание продолжают в течение 30 мин. Органические слои разделяют, промывают насыщенным раствором NaHCO₃, сушат на картридже для разделения фаз и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (1.50 г, 89% содержание, 84%), которое используют без дальнейшей очистки.

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.25 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=302$ (M+H)⁺.

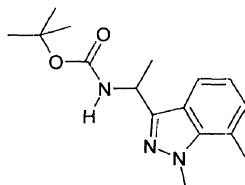
Пример 52a (рацемическая смесь)



Пример 51a (1.50 г, содержание 89%, 4.42 ммоль) и метилгидразин (2.8 мл, 53 ммоль) в EtOH (7 мл) нагревают при 75°C в течение ночи, а затем 4 ч при 80°C. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-30% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (620 мг, 45%).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆): δ 1-37 (br, s, 9H), 1.48 (d, J=7.0 Гц, 3H), 4.26 (s, 3H), 5.06 (m, 1H), 7.08 (dd, J=7.6, 8.2 Гц, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.83 (dd, J=0.9, 8.0 Гц, 1H).

Пример 52b (рацемическая смесь)

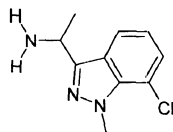


Триметилбороксин (542 мкл, 3.87 ммоль) добавляют к примеру 52a (400 мг, 1.291 ммоль), карбонату калия (892 мг, 6.46 ммоль) и комплекс дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)-дихлорметан (105 мг, 0.129 ммоль) в ДМФА (6 мл) и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение ночи. Триметилбороксин (542 мкл, 3.87 ммоль), карбонат калия (892 мг, 6.46 ммоль) и комплекс дихлорид 1,1'-бис-(дифенилфосфино)ферроцен-палладия(II)-дихлорметан (105 мг, 0.129 ммоль) добавляют к реакционной смеси, охлажденной до КТ, и реакционную смесь нагревают при 100°C в течение 1 д. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и остаток растворяют смесью EtOAc/вода. Органический слой отделяют, сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-20% EtOAc/циклогексан) с получением указанного в заголовке соединения (175 мг, содержание 95, 45%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.21 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=290$ (M+H)⁺.

Пример 53a (рацемическая смесь)

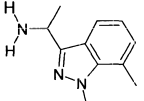


Пример 52a (220 мг, 0.710 ммоль) суспендируют в MeOH/вода 1:1 (1 мл/1 мл) и нагревают в условиях микроволнового излучения (140°C) в течение 50 мин. Реакционную смесь очищают на картридже SCX, который промывают MeOH и ДХМ, и затем элюируют NH₃ в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (145 мг, 97%).

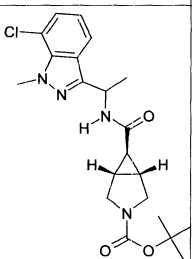
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.71 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=193$ (M-NH₂)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 53а.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M-NH ₂) ⁺
53b (рацемическая смесь)		Пример 52b (175 мг, 95% содержание, 0.575 ммоль)	0.66 2	173

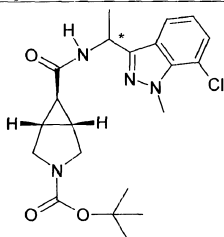
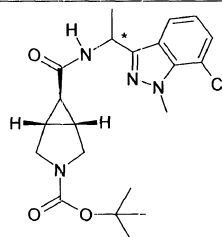
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 34b.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
54a (смесь стереоизомеров)		Пример 53a (145 мг, 0.692 ммоль)	4.85 7a	419

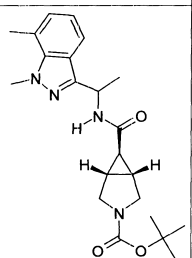
Стереизомеры примера 54a разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-rack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/IPA 85:15; скорость потока: 10 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Пример 54b: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой		Пример 54c: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой	
			
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 15) R _t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 11): R _t [мин]	МС (ESI полож.): m/z
54b	8.87	3.25	419
54c	9.86	3.24	419

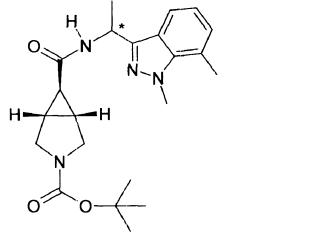
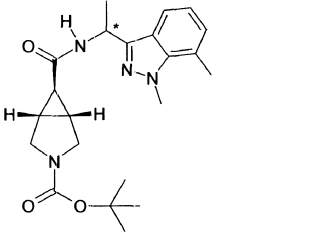
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 34b.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
54d (смесь стереоизомеров)		Пример 53b (114 мг, 0.602 ммоль)	3.05 11	399

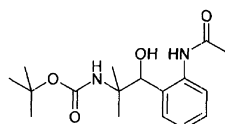
Стереизомеры примера 54d разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-rack AD-H, 5.0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/IPA 85:15; скорость потока: 15 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Пример 54e: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой		Пример 54f: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой	
			
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 15) R_t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 11): R_t [мин]	МС (ESI полож.): m/z
54e	6.00	2.88	399
54f	7.16	2.87	399

Пример 55a

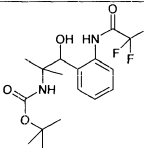
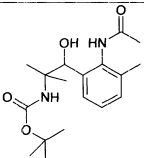
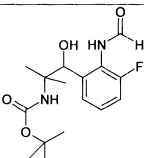
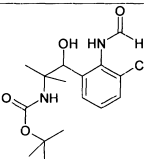


2-Бромацетанилид (1.68 г, содержание 90%, 7.06 ммоль) растворяют в сухом ТГФ (15 мл) и охлаждают до -78°C в атмосфере азота. Добавляют по каплям н-бутиллитий (2.5 М раствор в гексане, 5.93 мл, 14.8 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Добавляют по каплям трет-бутил 2-формилпропан-2-илкарбамат (1.39 г, 7.42 ммоль) в сухом ТГФ (10 мл) и смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C , затем дают нагреться до -50°C в течение 1 ч. Добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (20 мл), смеси дают нагреться до комнатной температуры и фазы разделяют. Органическую фазу промывают соляным раствором, сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-2% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (370 мг, 16%).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=1.02 мин.

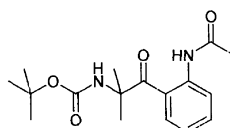
МС (ESI полож.): m/z=323 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 55a:

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
55b		N-(2-бромфенил)- 2,2,2- трифторацетамид (3.63 г, 13.5 ммоль) Элюент для очистки 10% EtOAc в циклогексане	1.33 Метод 1	377
55c		N-(2-бром-6- метилфенил)- ацетамид (3.70 г, 50% содержание, 8.11 ммоль) Элюент для очистки 0-100% EtOAc в циклогексане	0.96 Метод 1	337
55d		N-(2-бром-6- фторфенил)- формамид (1.81 г, 8.30 ммоль) Элюент для очистки 0-40% EtOAc в циклогексане	1.01 Метод 2	327
55e		N-(2-бром-6- хлорфенил)- формамид (2.67 г, 9.11 ммоль) Элюент для очистки 0-40% EtOAc в циклогексане	1.03 Метод 2	343, 345

55f		N-(2-бром-6-фторфенил)-ацетамид (6.0 г, 20.7 ммоль) Элюент для очистки 0-40% EtOAc в циклогексане	0.96 Метод 2	341
55g		2-Бромацетанилид (3.09 г, 14.4 ммоль) и трет-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамат (1.25 г, 7.22 ммоль)	0.83 и 0.91 Метод 2	309
55h		N-(2-бром-6-метилфенил)-ацетамид (1.97 г, 8.64 ммоль) и трет-бутил (1-оксопропан-2-ил)карбамат (1.25 г, 7.22 ммоль)	0.84 и 0.89 Метод 2	323

Пример 56a



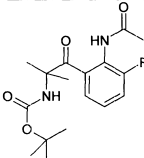
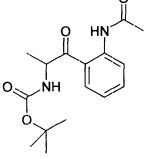
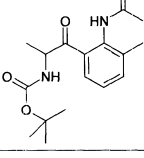
Пример 55a (210 мг, 0.65 ммоль) суспендируют в ДХМ и добавляют Периодинан Десс-Мартина (304 мг, 0.72 ммоль). Смесь перемешивают в течение 10 мин и затем встряхивают с 10% водным раствором тиосульфата натрия и фазы разделяют. Органическую фазу промывают насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, сушат и растворитель удаляют с получением указанного в заголовке продукта (208 мг, 100%).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=1.13 мин.

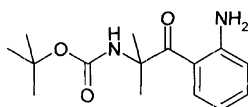
МС (ESI полож.): m/z=321 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 56a.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
56b		Пример 55b (1.65 г, 85% содержание, 3.73 ммоль) Элюент для очистки 5% EtOAc в циклогексане	1.39 Метод 1	375
56c		Пример 55c (356 мг, 85% содержание, 0.90 ммоль), 4 час реакция Элюент для очистки 0-50% EtOAc в циклогексане	1.05 Метод 1	335
56d		Пример 55d (724 мг), 4 час реакция Элюент для очистки 0-50% EtOAc в циклогексане	1.06 Метод 2	325
56e		Пример 55e (600 мг, 1.75 ммоль), 4 час реакция Элюент для очистки 0-50% EtOAc в циклогексане	1.09 Метод 2	341, 343

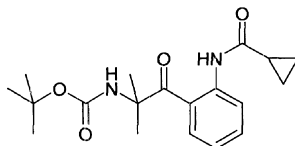
56f		Пример 55f (350 мг), 4 час реакция Элюент для очистки 0-50% EtOAc в циклогексане	1.17 Метод 2	339
56g		Пример 55g (450 мг, 1.46 ммоль), 2 час реакция без очистки	1.03 Метод 2	307
56h		Пример 55h (580 мг, 1.80 ммоль), 1 час реакция без очистки	0.96 Метод 2	321

Пример 56i



Указанное в заголовке соединение выделяют как побочный продукт при получении примера 57b, на стадии 1. (см. позже) (157 мг, содержание 85%). ЖХ-МС (метод 1): КТ=1.09 мин МС (ESI полож.): $m/z=279$ (M+H)⁺.

Пример 56j

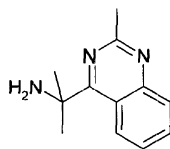


Пример 56i (157 мг, 85% содержание, 0.48 ммоль) суспендируют в ДХМ (5 мл) и добавляют циклопропилкарбамоилхлорид (65 мкл, 0.71 ммоль) и триэтиламин (200 мкл 1.44 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, затем разбавляют ДХМ, промывают водным 0.2 М HCl, 0.2 М NaOH и соляным раствором, сушат и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент: 10% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке продукта (166 мг, 92%).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=1.28 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=347$ (M+H)⁺.

Пример 57a

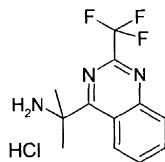


Пример 56a (205 мг, 0.64 ммоль) и хлорид аммония (300 мг, 5.58 ммоль) суспендируют в 7 М аммиаке в метаноле (4 мл) и нагревают в условиях микроволнового излучения при 140°C в течение 16 ч. Растворитель удаляют, остаток суспендируют в метаноле и фильтруют для удаления избытка хлорида аммония, затем загружают на предварительно промытый картридж SCX, промывают водой и метанолом и элюируют 7 М аммиаком в метаноле. Растворитель удаляют в вакууме с получением сырого указанного в заголовке продукта (106 мг).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=0.58 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=202$ (M+H)⁺.

Пример 57b



Стадия 1.

Пример 56b (1.25 г, 3.34 ммоль) и хлорид аммония (0.9 г, 16.5 ммоль) суспендируют в 7 М аммиаке в метаноле (30 мл) и нагревают в условиях микроволнового излучения при 120°C в течение 40 мин. Смесь разбавляют этилацетатом, промывают водой, органическую фазу сушат и растворитель удаляют.

Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент ДХМ) с получением Вос-защищенного продукта, 112 мг).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=1.38 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=356$ (M+H)⁺.

Стадия 2.

Промежуточное соединение со стадии 1 суспендируют в 4 М НСl в диоксане и перемешивают в течение 30 мин. Растворитель упаривают и остаток сушат в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (90 мг).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=0.69 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=256$ (M+H)⁺.

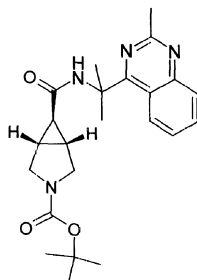
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 57a.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
57c		Пример 56с (265 мг, 0.79 ммоль),	0.70 Метод 1	216
57d		Пример 56d (580 мг, 1.79 ммоль),	0.75 Метод 2	206
57e		Пример 56е (320 мг)	0.61 Метод 2	222, 224
57f		Пример 56f (230 мг)	0.55 Метод 2	220
57g		Пример 56j (166 мг)	0.64 Метод 1	228

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 57b.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
57h		Пример 56g (440 мг, 1.36 ммоль), НСl 2М в диэтиловом эфире	0.52 Метод 2	188
57i		Пример 56h (575 мг, 1.79 ммоль), НСl 2М в диэтиловом эфире	0.90 Метод 2	202

Пример 58a



Пример 57a (80 мг, 0.40 ммоль), мезо-(1R,5S,6R)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (108 мг, 0.48 ммоль), Et₃N (138 мкл, 0.99 ммоль) и НАТУ (181 мг, 0.48 ммоль) суспендируют в ДХМ (5 мл) и смесь перемешивают в течение ночи. Смесь разбавляют ДХМ, и промывают водой, органический слой сушат, фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-3% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (выход 140 мг, 86%).

СВЭЖХ-МС (метод 1): КТ=0.92 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=411$ (M+H)⁺.

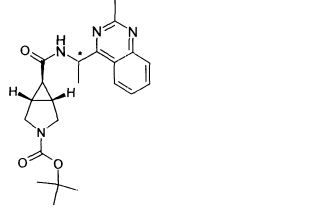
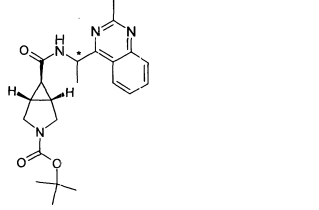
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 58а.

Пример	Структура	Реагент(ы) Условия	ЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
58b		Пример 57b (90 мг) Элюент для очистки 0-30% EtOAc в циклогексане	1.36 Метод 1	465
58c		Пример 57c (70 мг) Элюент для очистки 0-50% EtOAc в циклогексане	1.11 Метод 1	425
58d		Пример 57d (70 мг) без очистки, используется в виде сырого вещества	1.02 Метод 2	415
58e		Пример 57e (60 мг) без очистки, используется в виде сырого вещества	1.12 Метод 2	431/433
58f		Пример 57f (50 мг) без очистки, используется в виде сырого вещества	1.10 Метод 2	429
58g		Пример 57g (56 мг) Элюент для очистки 0-30% EtOAc в циклогексане	1.06 Метод 1	437
58h		Пример 57h (125 мг) Элюент для очистки 0-100% EtOAc в циклогексане	1.02 Метод 2	397
58i		Пример 57i (200 мг) Элюент для очистки 0-100% EtOAc в циклогексане	1.29 Метод 2	411

Стереизомеры примера 58h разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

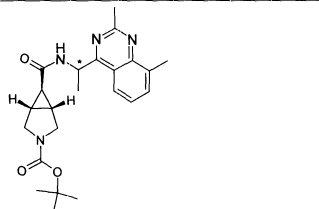
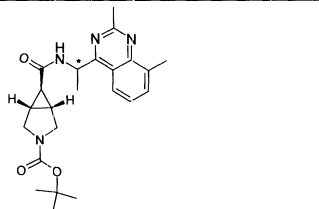
Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-pack OJ-H, 5.0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/этанол 93:7; скорость потока: 15 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Пример 58j: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой		Пример 58k: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой	
			
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 17) R_t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 2): R_t [мин]	МС (ESI полож.): m/z
58j	9.84	1.10	397
58k	9.97	1.10	397

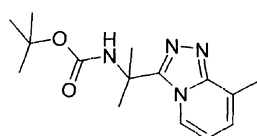
Стереизомеры примера 58i разделяют с помощью ВЭЖХ с использованием хиральной неподвижной фазы.

Метод разделения.

Тип прибора ВЭЖХ: Waters 600 Pump, 2767 Autosampler, UV Detector 2489; колонка: Daicel Chiral-pack AS-H, 5.0 мкм, 250 × 20 мм; метод: элюент гексан/этанол 95:5; скорость потока: 8 мл/мин, температура: 25°C; УФ-детектирование: 230 нм.

Пример 58l: стереоизомер 1 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой		Пример 58m: стереоизомер 2 Неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звёздочкой	
			
Пример	Хиральная ВЭЖХ (Метод 18) R_t [мин]	ВЭЖХ-МС (Метод 2): R_t [мин]	МС (ESI полож.): m/z
58l	5.08	1.25	411
58m	5.94	1.25	411

Пример 59a



Стадия 1.

Вос-АІВ-ОН (0.50 г, 2.44 ммоль), 2-гидразино-3-метилпиридин (1.0 г, 8.24 ммоль), НАТУ (3.70 г, 9.73 ммоль) и триэтиламин (2.48 мл, 17.8 ммоль) суспендируют в ДХМ и смесь перемешивают в течение ночи, смесь фильтруют, растворитель удаляют и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% этилацетат в циклогексане) с получением нечистого гидразидного промежуточного соединения (800 мг), которое непосредственно используют на следующей стадии.

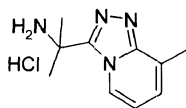
Стадия 2.

Вещество со стадии 1 суспендируют в сухом ДХМ (20 мл) и добавляют трифенилфосфин на полимерной подложке (3 ммоль/г, 1.3 г, 3.9 ммоль), триметилсилилазид (520 мкл, 3.9 ммоль) и диэтилазодикарбоксилат (2.03 мл, 4.7 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи, фильтруют и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке продукта (выход 180 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.76 мин.

МС (ESI полож.): m/z=291 (M+H)⁺.

Пример 60а

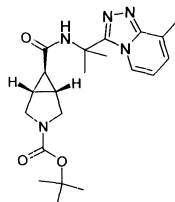


Пример 59а (180 мг, 0.62 ммоль) суспендируют в 4 М НСl в диоксане (4 мл) и перемешивают в течение 3 ч. Растворитель удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке продукта (150 мг, содержание 90%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.49 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=191$ (M+H)⁺.

Пример 61а

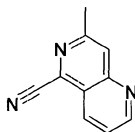


Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 60а (100 мг, 0.44 ммоль) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58а (выход 150 мг, 85%).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.84 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=400$ (M+H)⁺.

Пример 62а

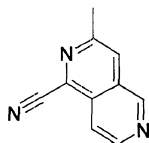


5-Хлор-7-метил-[1,6]нафтиридин (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1972, 705-709, 340 мг, 1.9 ммоль), цианид цинка (246 мг, 2.09 ммоль), 1,1-бис-(дифенилфосфино)ферроцен (95 мг, 0.17 ммоль) и трис-(дибензилиденацетон)дипалладий(0) (70 мг, 0.08 ммоль) суспендируют в сухом ДМФА (5 мл) и нагревают в течение ночи при 100°C. Смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют водой и экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты промывают соляным раствором, сушат и растворитель удаляют в вакууме. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 20% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (выход 240 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.78 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=170$ (M+H)⁺.

Пример 62b

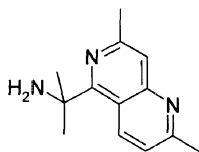


Указанный в заголовке продукт синтезируют из 1-хлор-3-метил-[2,6]нафтиридина (J. Chem. Soc. Perkin 1, 1972, 705-709, 726 мг, 4.06 ммоль) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 62а с использованием 0-50% EtOAc в циклогексане в качестве элюента для очистки (выход 380 мг).

ЖХ-МС (метод 12): КТ=2.52 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=170$ (M+H)⁺.

Пример 63а



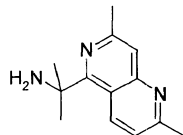
Хлорид церия(III) (1.05 г, 4.26 ммоль) нагревают в вакууме при 140°C в течение 10 мин, затем охлаждают до 0°C в атмосфере азота и добавляют сухой ТГФ (12 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 ч затем охлаждают до -78°C. Добавляют комплекс метиллитий-LiCl (1.6 М в диэтиловом эфире, 2.66 мл, 4.26 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 30 мин. Добавляют по каплям пример 62а (240 мг, 1.42 ммоль), растворенный в сухом ТГФ (3 мл), смесь перемешивают в течение 40 мин при -78°C, затем медленно дают нагреться до -20°C и по каплям добавляют насыщенный раствор хлорида аммония до образования осадка. Смесь фильтруют через целит, обильно промываемый ДХМ. Органическую фазу промывают водой, сушат и растворитель удаляют с получением сырой смеси,

содержащей указанное в заголовке соединение (выход 230 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.59 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=216$ (M+H)⁺.

Пример 63b

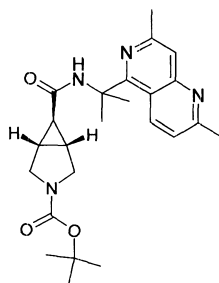


Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 62b (380 мг, 2.25 ммоль) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 63a (сырой продукт, выход 560 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=0.56 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=170$ (M+H)⁺.

Пример 64a

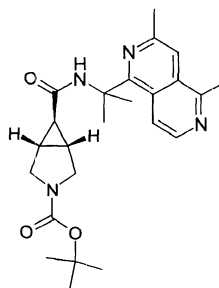


Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 63a (230 мг) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58a (выход 21 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.15 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=425$ (M+H)⁺.

Пример 64b

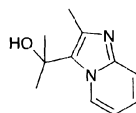


Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 63b (200 мг) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58a (выход 51 мг).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=0.91 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=425$ (M+H)⁺.

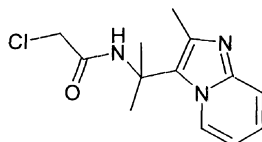
Пример 65a



Этил 2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилат (3.30 г, 16.1 ммоль) суспендируют в сухом ТГФ и охлаждают до -20°C в атмосфере азота. По каплям добавляют бромид метилмагния (1.4 М в ТГФ/толуол, 35 мл, 48.5 ммоль), смеси дают нагреться до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Добавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагируют этилацетатом. Органические экстракты сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке продукта (выход 1.20 г, 39%).

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1.64 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 5.40 (s, 1H), 6.82 (dd, 1H), 7.16 (dd, 1H), 7.43 (d, 1H), 8.84 (dd, 1H).

Пример 66а

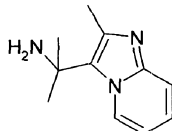


Пример 65а (1.2 г, 6.31 ммоль) суспендируют в хлорацетонитриле (15 мл) и ТФУ (15 мл) и смесь перемешивают в течение ночи, растворитель упаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% MeOH в ДХМ) с получением указанного в заголовке продукта (выход 0.5 г, 30%).

ЖХ-МС (метод 1): КТ=0.60 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=266/268$ (M+H)⁺.

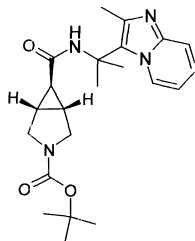
Пример 67а



Пример 66а (100 мг, 0.38 ммоль) суспендируют в водном 6 М HCl (2 мл) и нагревают при 80°C в течение ночи, смесь загружают на предварительно промытый картридж SCX, промывают водой и метанолом и элюируют 7 М NH₃ в метаноле. Растворитель удаляют с получением указанного в заголовке продукта (выход 70 г, 98%).

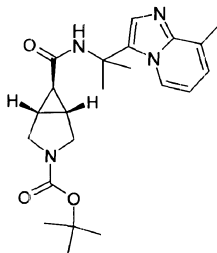
¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆): δ 1.57 (s, 6H), 2.44 (s, 3H), 6.74 (dd, 1H), 7.08 (dd, 1H), 7.34 (d, 1H), 9.15 (dd, 1H). NH₂ не обнаружено.

Пример 68а



Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 67а (70 мг) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58а (выход 40 мг). ЖХ-МС (метод 1): КТ=0.80 мин МС (ESI полож.): $m/z=399$ (M+H)⁺.

Пример 69а

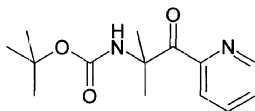


Указанный в заголовке продукт синтезируют из этил 8-метилимидазо[1,2-а]пиридин-3-карбоксилата (1.0 г, полученный по аналогии с методикой, описанной в Bioorg. Med. Chem. Lett, 2012, 1870-1873) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 65а вплоть до примера 68а (выход 68 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.02 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=399$ (M+H)⁺.

Пример 70а

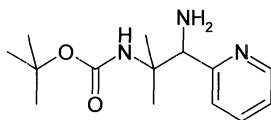


Указанный в заголовке продукт синтезируют из 2-бромпиридина по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 55а вплоть до примера 56а (выход 218 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.14 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=265$ (M+H)⁺.

Пример 71a

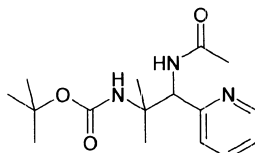


Пример 70a (218 мг, 0.82 ммоль), ацетат аммония (326 мг, 8.25 ммоль) и цианоборогидрид натрия (62 мг, 0.99 ммоль) объединяют в сухом метаноле (5 мл) и смесь перемешивают в течение ночи затем нагревают в запаянной пробирке при 90°C в течение 6 ч. Растворитель удаляют, остаток растворяют в этилацетате, промывают водой и соляным раствором, сушат и растворитель удаляют с получением сырого указанного в заголовке продукта (выход 220 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=0.97 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=266$ (M+H)⁺.

Пример 72a

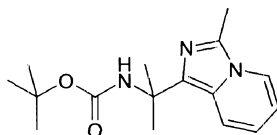


Пример 71a (220 мг), ацетилхлорид (89 мкл, 1.24 ммоль) и триэтиламин (345 мкл, 2.49 ммоль) объединяют в сухом ДХМ (5 мл) и смесь перемешивают в течение 2 ч, смесь разбавляют ДХМ, промывают водой, сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-100% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке продукта (выход 77 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=0.97 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=308$ (M+H)⁺.

Пример 73a

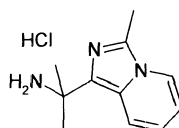


Пример 72a (77 мг, 0.25 ммоль) и реагент Бургесса (90 мг, 0.38 ммоль) объединяют в сухом ДХМ (5 мл) и смесь перемешивают в течение ночи. Смесь разбавляют ДХМ, промывают водой, сушат и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-50% EtOAc в циклогексане) с получением указанного в заголовке продукта (выход 54 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.06 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=290$ (M+H)⁺.

Пример 74a

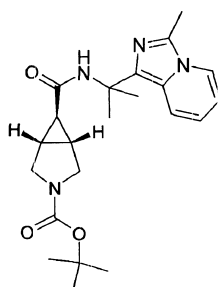


Пример 73a (54 мг) суспендируют в 2 М HCl в диэтиловом эфире и смесь перемешивают в течение ночи. Растворитель удаляют в вакууме с получением сырого указанного в заголовке продукта (выход 42 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=0.75 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=173$ (M-NH₂)⁺.

Пример 75a

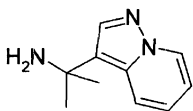


Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 74a (42 мг) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58a с использованием 0-5% MeOH в ДХМ в качестве элюента для очистки (выход 37 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.05 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=399$ ($M+H$)⁺.

Пример 76а

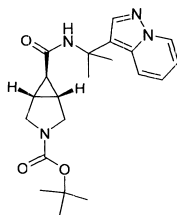


Хлорид церия(III) (18.12 г, 74 ммоль) нагревают в вакууме при 140°C в течение 3 ч, затем охлаждают до комнатной температуры в атмосфере азота и добавляют сухой ТГФ (200 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждают до -78°C. Добавляют комплекс метиллитий-LiCl (1.6 М в диэтиловом эфире, 46 мл, 74 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Добавляют по каплям пиразоло[1,5-а]пиридин-3-карбонитрил (1.05 г) в сухом ТГФ¹ (25 мл), смесь перемешивают в течение 2 ч при -78°C, затем добавляют насыщенный раствор хлорида аммония, а затем концентрированный водный раствор аммиака. Смесь нагревают до комнатной температуры, фильтруют через целит, обильно промываемый ДХМ. Органическую фазу промывают водой, сушат и растворитель удаляют с получением сырой смеси, содержащей указанное в заголовке соединения (выход 1.27 г).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.55 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=159$ ($M-NH_2$)⁺.

Пример 77а

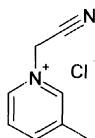


Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 76а (154 мг) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58а, с использованием 50-70% EtOAc в циклогексане в качестве элюента для очистки (выход 246 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.00 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=385$ ($M+H$)⁺.

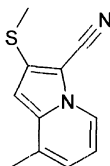
Пример 78а



3-Пиколин (5.0 г, 53.7 ммоль) суспендируют в ацетонитриле и добавляют хлорацетонитрил (6.76 мл, 107.4 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 4 ч и осадок собирают путем фильтрации и сушат в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (7.0 г).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.53 (s, 3H), δ 6.04 (s, 2H), 8.16 (dd, J=6.0, 8.0 Гц, 1H), 8.58 (d, J=8.0, 1H), 9.09 (d, J=6.0 Гц, 1H), 9.17 (s, 1H).

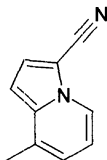
Пример 79а



Пример 78а (2.0 г, 11.9 ммоль), 1-нитро-2,2-бис-метил-меркапто-этилен (1.96 г, 11.9 ммоль) и триэтиламин (3.30 мл, 23.7) суспендируют в этаноле (30 мл) и нагревают с обратным холодильником в течение 6 ч. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (0.75 г).

¹H ЯМР (500 МГц, ДМСО-d₆): δ 2.42 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 6.69 (2, 1H), 6.90 (dd, 1H), 7.00 (d, 1H), 8.24 (d, 1H).

Пример 80а



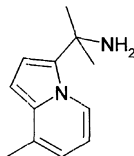
Пример 79а (0.5 г, 2.47 ммоль и избыточный никель Ренея (прибл. 2 г) суспендируют в этаноле и

перемешивают в течение 6 ч. Растворитель упаривают и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% этилацетат в циклогексане) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.15 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=157$ ($M+H$)⁺.

Пример 81a

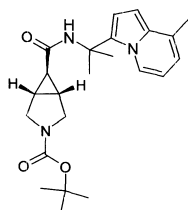


Хлорид церия(III) (1.39 г, 5.63 ммоль) нагревают в вакууме при 140°C в течение 3 ч, затем охлаждают до комнатной температуры в атмосфере азота и добавляют сухой ТГФ (10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, затем охлаждают до -78°C. Добавляют комплекс метиллитий-LiCl (1.6 М в диэтиловом эфире, 3.52 мл, 5.63 ммоль) и смесь перемешивают при -78°C в течение 2 ч. Пример 80a (88 мг, 0.56 ммоль) в сухом ТГФ (5 мл) добавляют по каплям, смесь перемешивают в течение 2 ч при -78°C, затем добавляют насыщенный раствор хлорида аммония, а затем 32% водный раствор аммиака. Смесь нагревают до комнатной температуры, фильтруют через целит, обильно промывают ДХМ. Органическую фазу промывают водой, сушат и растворитель удаляют с получением сырой смеси, содержащей указанное в заголовке соединение (88 мг).

СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=1.12 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=172$ ($M-NH_2$)⁺.

Пример 82a



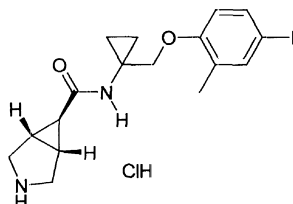
Указанный в заголовке продукт синтезируют из примера 81a (88 мг) по аналогии с методикой, описанной для синтеза примера 58a, с использованием 0-50% EtOAc в циклогексане в качестве элюента для очистки (выход 60 мг).

ЖХ-МС (метод 2): КТ=1.30 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=398$ ($M+H$)⁺.

Примеры вариантов осуществления

Пример 1

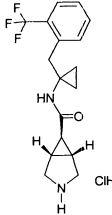
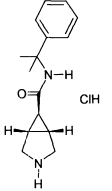
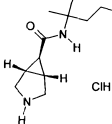


НАТУ (8 мг, 0.022 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (4.5 мг, 0.020 ммоль), 1-(4-йод-2-метилфеноксиметил)циклопропиламину (3 мг, 0.010 ммоль; получено как описано в WO 2012/028676) и DIPEA (6 мкл, 0.035 ммоль) в ДМФА (0.200 мл) и перемешивание продолжают в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь фильтруют через основную алюминиево-оксидную подушку, промывают смесью ДМФА/MeOH 9:1 (600 мкл) и затем сушат. Остаток разбавляют диоксаном (0.500 мл) и 0.200 мл 4н. раствора HCl в диоксане и перемешивание продолжают в течение ночи. Растворитель упаривают с получением указанного в заголовке соединения (4.8 мг, 100%).

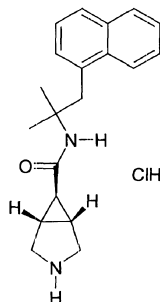
СВЭЖХ-МС (метод 3): КТ=1.36.

МС (ESI полож.): $m/z=413$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 1.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
2		1-(2-трифторметил-бензил)-циклопропиламин (43 мг, 0.200 ммоль; получен как описано в WO 2007/134862) С использованием 1 экв. карбоновой кислоты	1.06 4	324
3		1-метил-1-фенил-этиламин (1.35 мг, 0.010 ммоль)	0.92 3	245
4		2-метил-4-фенил-бутан-2-амин (1.63 мг, 0.010 ммоль)	1.21 3	273

Пример 5

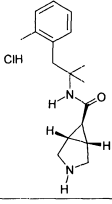
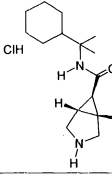
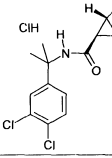


НАТУ (84 мг, 0.220 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (45 мг, 0.200 ммоль), 2-метил-1-(нафталин-1-ил)пропан-2-амину (47 мг, 0.200 ммоль) и DIPEA (120 мкл, 0.700 ммоль) в ДМФА (3 мл) и перемешивание продолжают в течение ночи при КТ. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и лиофилизируют. Остаток в MeOH (3 мл) обрабатывают HCl в этиловом эфире (2 М, 1.2 мл, 25.610 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток повторно растворяют в ACN/H₂O 1:1 и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (44.7 мг, 65%).

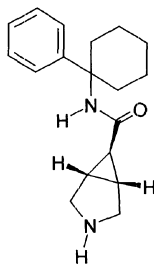
СВЭЖХ-МС (метод 4): КТ=1.25.

МС (ESI полож.): m/z=309 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 5.

Пример	Структура	Реагент(ы)	СВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
6		2-метил-1-(о-толил)пропан-2-амин гидрохлорид (40 мг, 0.200 ммоль)	1.22 3	273
7		2-циклогексилпропан-2-амин гидрохлорид (36 мг, 0.200 ммоль)	1.21 3	251
8		2-(3,4-дихлор-фенил)пропан-2-амин (41 мг, 0.200 ммоль)	1.31 3	313

Пример 9

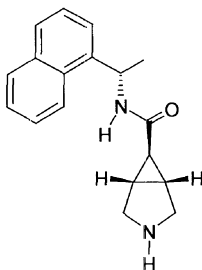


Пример 9 получают из гидрохлорида 1-фенилциклогексан-1-амин (42 мг, 0.200 ммоль), как описано для примера 5, но после первой очистки соединение очищают снова вначале с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ), а затем с помощью картриджа Water CX 0.4 г с получением указанного в заголовке соединения (22.9 мг, 40%).

СВЭЖХ-МС (метод 4): КТ=1.23.

МС (ESI полож.): m/z=285 (M+H)⁺.

Пример 10

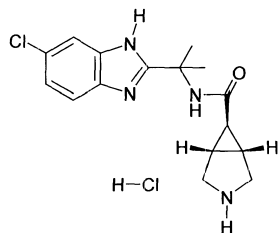


НАТУ (125 мг, 0.330 ммоль) добавляют к мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (68 мг, 0.300 ммоль), (S) 1-(1-нафтил)этиламину (56 мг, 0.330 ммоль и DIPEA (78 мкл, 0.450 ммоль) в ДМФА (3 мл) и перемешивание продолжают в течение 18 ч при КТ. Реакционную смесь фильтруют через основную алюминиево-оксидную подушку, промывают ДМФА/MeOH 9:1 (6 мл) и затем сушат. Остаток разбавляют ДМФА (1 мл) и загружают на картридж Waters RP 2 г, промывают H₂O/MeOH 95:5 (20 мл) и элюируют MeOH (10 мл). Сырой продукт упаривают и растворяют в ДХМ (2 мл), затем добавляют ТФУ (100 мкл, 13 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 4 ч при КТ. Растворитель упаривают и остаток разбавляют H₂O/ACN 1:1, затем очищают с помощью картриджа Waters CX 2 г, промывают MeOH/H₂O 95:5 (40 мл), элюируют 5% раствором NH₄OH в MeOH (10 мл). Растворители упаривают и сырой продукт повторно растворяют в ACN/H₂O 1:1 (4 мл) и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (84 мг, 100%).

СВЭЖХ-МС (метод 3): КТ=1.19.

МС (ESI полож.): m/z=281 (M+H)⁺.

Пример 11

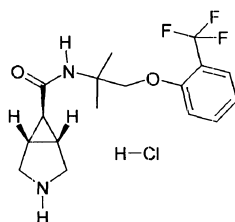


ТЭА (6 мл, 44.985 ммоль), а затем ТВТУ (5.3 г, 16.511 ммоль) добавляют к 4-хлор-о-фенилендиамину (2.1 г, 15.001 ммоль) и α -(Вос-амино) изомасляной кислоте, Вос- α -метилаланину (3.3 г, 16.247 ммоль) в ТГФ (50 мл). После перемешивания в течение 3 д. при КТ летучие вещества упаривают при пониженном давлении, остаток вносят в EtOAc, промывают 5% лимонной кислоты, 2 М NaOH, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 50% EtOAc/циклогексан) с получением смеси аддуктов (4.2 г, 85%). Такую смесь нагревают при 60°C в течение ночи в уксусной кислоте (35 мл). Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который вносят в EtOAc, промывают 2 М NaOH, сушат над MgSO_4 , фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка. Этот остаток суспендируют в ДХМ (25 мл) и обрабатывают ТФУ (10 мл). Перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток объединяют с метил-трет-бутиловым эфиром, промывают 0.5 М HO и упаривают при пониженном давлении. Полученную в результате смесь объединяют и упаривают дважды с EtOH с получением остатка (3.4 г). 57 мг такого остатка (0.2 ммоль) и DIPEA (65 мкл, 0.4 ммоль) в ДМФА (1 мл) добавляют к НАТУ (84 мг, 0.220 ммоль), мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновой кислоте (45 мг, 0.200 ммоль) и DIPEA (113 мкл, 0.700 ммоль) в ДМФА (2 мл), перемешивание продолжают в течение ночи при КТ и реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 $\times$ 100 мм, подвижная фаза: ACN/ H_2O + NH_4COOH 5 mM). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и лиофилизируют. Остаток в MeOH (3 мл) обрабатывают HCl в этиловом эфире (2 М, 1.2 мл, 25.610 ммоль). После перемешивания в течение 3 ч летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток повторно растворяют в ACN/ H_2O 1:1 и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (86 мг, 100%).

СВЭЖХ-МС (метод 4): КТ=0.83 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=319$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

Пример 12

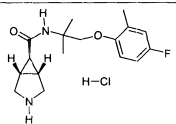
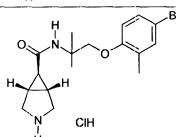
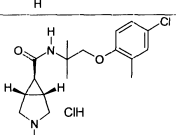
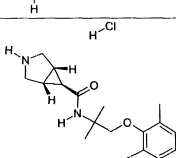
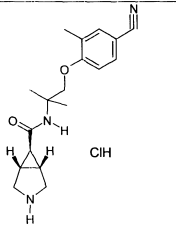
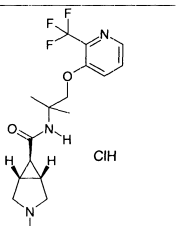
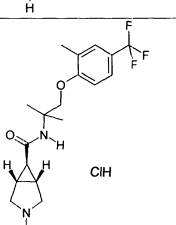


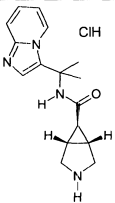
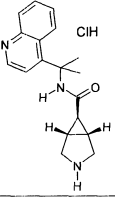
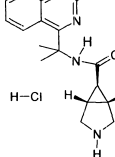
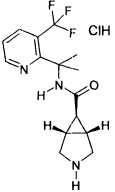
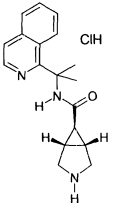
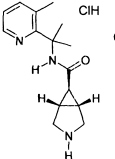
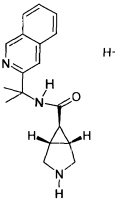
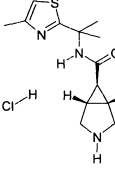
Пример 3b (84 мг, 0.19 ммоль) растворяют в этиловом эфире (1 мл), охлажденном до 0°C, и затем добавляют по каплям хлороводород 2 М в этиловом эфире (1 мл, 2 ммоль). Перемешивание продолжают в течение ночи при КТ. Растворители удаляют и сырой продукт дважды объединяют с этиловым эфиром, затем сушат и упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (60 мг, 84%).

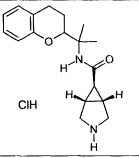
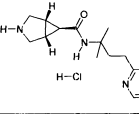
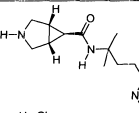
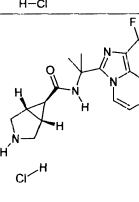
ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=6.32 мин.

МС (APCI): $m/z=343$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

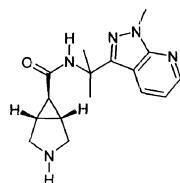
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 12.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI-полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
13		Пример 3a (72 мг, 0.177 ммоль)	6.91 6	307
14		Пример 3k (80 мг, 0.17 ммоль); с использованием диоксана в качестве растворителя	3.20 8	367
15		Пример 3l (150 мг, 0.355 ммоль); с использованием диоксана в качестве растворителя	2.31 12	323
16		Пример 3s (95 мг, 0.219 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	5.71 7	302
17		Пример 5a (60 мг, 0.145 ммоль)	5.98 7	314
18		Пример 5b (110 мг, 0.248 ммоль)	5.47 7	344
19		Пример 5e (13.5 мг, 0.03 ммоль)	3.09 8	357

20		Пример 9g (142 мг, 0.370 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	0.76-0.92 10	285
21		Пример 9h (144 мг, 0.365 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	1.48 11	296
22		Пример 9d (299 мг, 0.730 ммоль); с использованием ДХМ в качестве растворителя	2.40 11	310
23		Пример 9e (48 мг, 0.113 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	2.70 10	314
24		Пример 9f (40 мг, 0.095 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	2.10 8	296
25		Пример 9a (104 мг, 0.275 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	1.54 8	260
26		Пример 9i (60 мг, содержание 98%, 0.149 ммоль)	1.92 10	296
27		Пример 9k (161 мг, содержание 97%, 0.427 ммоль) с использованием MeOH в качестве растворителя	1.65 10	266

28		Пример 14а (48 мг, 0.117 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	2.58 9	301
29		Пример 19а (142 мг, 0.322 ммоль)	2.48 8	342
30		Пример 19b (130 мг, 0.335 ммоль); с использованием MeOH в качестве растворителя	2.06 8	288
31		Пример 23b (41 мг, содержание 95%, 0.086 ммоль)	2.13 11	353

Пример 32

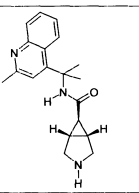
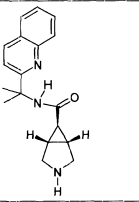
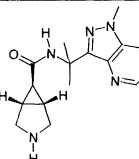


Пример 32 получают из примера 29b (107 мг, 0.268 ммоль) по аналогии с примером 12 с использованием очистки полученного в результате реакции остатка с помощью картриджа SCX. Фракции, полученные при элюировании метанольным аммиаком, упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (59 мг, 74%).

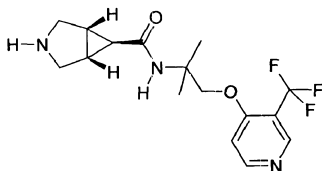
ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=2.40 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=300$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 32.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI-полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
33		Пример 9i (240 мг, содержание 97%, 0.568 ммоль) С использованием MeOH в качестве растворителя	1.57 11	310
34		Пример 9j (126 мг, 0.319 ммоль) С использованием ДХМ в качестве растворителя	2.02 11	296
35		Пример 29c (184 мг, 0.461 ммоль) С использованием MeOH/этилового эфира в качестве растворителей	1.87 8	300

Пример 36

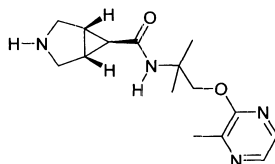


Пример 36 получают из примера 5с (75 мг, 0.169 ммоль) по аналогии с примером 12 с применением очистки остатка с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mM). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают. Остаток растворяют в MeOH и загружают на картридж SCX. Фракции, полученные при элюировании метанольным аммиаком, упаривают с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 26%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.17 мин.

МС (APCI): m/z=344 (M+H)⁺.

Пример 37

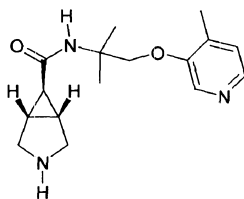


Пример 37 получают из примера 5к (42 мг, 0.108 ммоль) по аналогии с примером 12 с использованием MeOH в качестве растворителя. Затем реакционную смесь подщелачивают NH₃ в MeOH и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mM). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и органический слой упаривают с получением указанного в заголовке соединения (5.5 мг, 18%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=1.89 мин.

МС (APCI): m/z=291 (M+H)⁺.

Пример 38

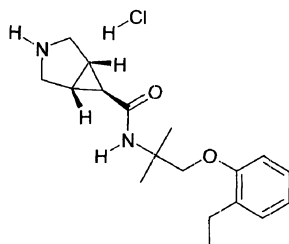


Пример 38 получают из примера 3d (109 мг, содержание 98%, 0.274 ммоль) по аналогии с примером 12. Остаток растворяют в HCl в MeOH и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 mM). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и упаривают, повторно растворяют в MeOH, очищают с помощью картриджа SCX и элюируют метанольным аммиаком с получением указанного в заголовке соединения (26 мг, 33%).

ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=5.45 мин.

МС (APCI): m/z=290 (M+H)⁺.

Пример 39



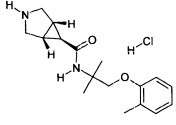
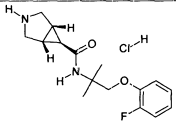
Пример 3i (85 мг, содержание 81%, 0.17 ммоль) растворяют в метаноле (4 мл) и затем добавляют хлороводород 2 М в этиловом эфире (0.86 мл, 1.71 ммоль). Перемешивание продолжают в течение ночи при КТ. Растворители удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и упаривают при пониженном давлении. Остаток объединяют с HCl в этиловом эфире (1 мл), затем

упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 48%).

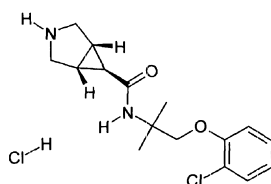
ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=5.91 мин.

МС (APCI): $m/z=303$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 39.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
40		Пример 3j (130 мг, содержание 95%, 0.318 ммоль)	3.46 10	289
41		Пример 3q (80 мг, 0.167 ммоль)	5.33 7	293

Пример 42

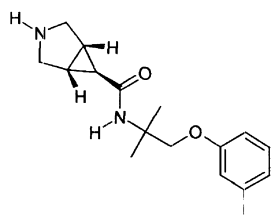


Пример 42 получают из примера 3t (65 мг, 0.159 ммоль) по аналогии с примером 39 с использованием очистки остатка, полученного из препаративной ВЭЖХ, с помощью картриджа SCX. Фракции, полученные при элюировании метанольным аммиаком, упаривают при пониженном давлении с получением остатка. Остаток объединяют с MeOH и добавляют хлороводород 2 М в этиловом эфире. Остаток упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (47 мг, 86%).

ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=5.47 мин.

МС (APCI): $m/z=309$ ($M+H$)⁺.

Пример 43

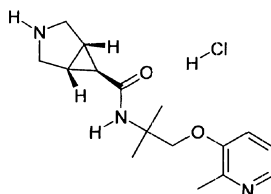


Пример 43 получают из примера 3n (85 мг, содержание 87%, 0.190 ммоль) по аналогии с примером 39, очищая остаток, полученный в результате препаративной ВЭЖХ на картридже SCX. Фракции, полученные при элюировании метанольным аммиаком, упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (27 мг, 49%).

ВЭЖХ-МС (метод 6): КТ=6.55 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=289$ ($M+H$)⁺.

Пример 44

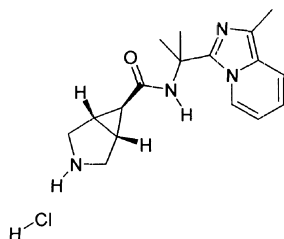


Пример 44 получают из примера 3р (92 мг, 0.210 ммоль) по аналогии с примером 12 с использованием MeOH в качестве растворителя. Раствор декантируют, оставшийся осадок растворяют в MeOH и повторно осаждают этиловым эфиром. Осадок фильтруют и сушат с получением указанного в заголовке соединения (61 мг, 89%).

ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=4.45 мин.

МС (APCI): $m/z=290$ ($M+H$)⁺.

Пример 45

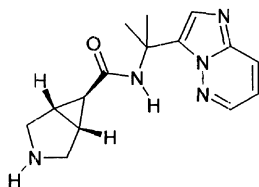


Пример 45 получают из примера 23с (220 мг, 0.552 ммоль) по аналогии с примером 39 с использованием MeOH (1 мл) и этиловый эфир (8 мл) в качестве растворителей. Смесь упаривают и остаток распределяют между водой и ДХМ. Водный слой упаривают с получением указанного в заголовке соединения (50 мг, 27%).

ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=1.48 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=297$ ($M+H$)⁺.

Пример 46

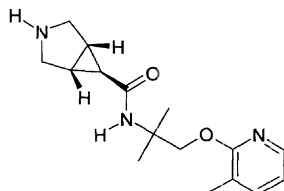


Пример 46 получают из примера 29а (115 мг, 0.298 ммоль) по аналогии с примером 39 с использованием MeOH (1 мл) и этилового эфира (8 мл) в качестве растворителей. Смесь упаривают и остаток распределяют между водой и ДХМ. Водный слой упаривают, полученный в результате остаток повторно растворяют в MeOH, очищают на картридже SCX и элюируют метанольным аммиаком с получением указанного в заголовке соединения (33 мг, 82%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=1.82 мин.

МС (APCI): $m/z=286$ ($M+H$)⁺.

Пример 47



Пример 3v (13 г, 33.37 ммоль) суспендируют в MeOH/вода 1:1 (35 мл/35 мл), разделяют на 7 равных партий и нагревают в условиях микроволнового излучения (150°C) в течение 70 мин. Растворители удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 100% ДХМ - 93:7:0.7 ДХМ/MeOH/NH₃) с получением указанного в заголовке соединения (7 г, 72%).

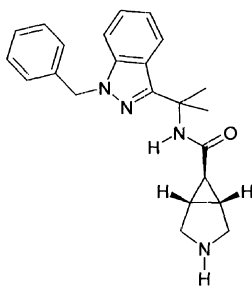
СВЭЖХ-МС (метод 2): КТ=0.68 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=290$ ($M+H$)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) ($M+H$) ⁺
48		Пример 3h (25 мг, 0.061 ммоль)	2.14 11	308
49		Пример 9b (730 мг, 1.832 ммоль)	1.61 11	299

Пример 50

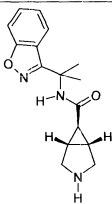


Пример 50 получают из примера 9с (30 мг, 0.052 ммоль), как описано для примера 47, очищая остаток реакции на картридже SCX, который промывают MeOH и ДХМ, и затем элюируют NH₃ в MeOH с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 95%).

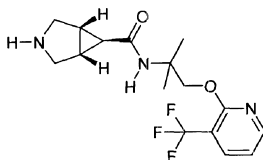
ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=3.63 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=375$ (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
51		Пример 34а (60 мг, содержание 98%, 0.153 ммоль)	1.68 11	286

Пример 52

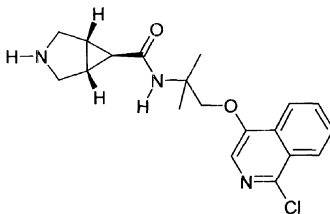


Пример 5h (200 мг, 0.451 ммоль) суспендируют в MeOH (1 мл) и воде (1.5 мл) и смесь нагревают в условиях микроволнового излучения (150°C) в течение 50 мин и затем еще один дополнительный час. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой подщелачивают и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой упаривают с получением указанного в заголовке соединения (95 мг, 61%).

ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=2.33 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=344$ (M+H)⁺.

Пример 53

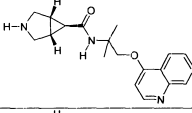
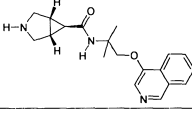


Пример 3с (95 мг, 0.208 ммоль) растворяют в сухом ДХМ (1 мл), охлажденном до 0°C, и затем добавляют хлороводород 2 М в этиловом эфире (1 мл, 2 ммоль). Перемешивание продолжают в течение 5 ч при КТ, приводя в результате к образованию осадка. Раствор декантируют и оставшийся осадок растворяют в MeOH и загружают на картридж SCX. Фракции, полученные при элюировании метанольным аммиаком, упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (64 мг, 86%).

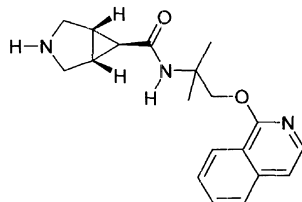
ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=3.51 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=360$ (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 53.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
54		Пример 3f (156 мг, содержание 95%, 0.341 ммоль)	2.48 8	326
55		Пример 3g (108 мг, содержание 96%, 0.244 ммоль)	2.61 8	326

Пример 56

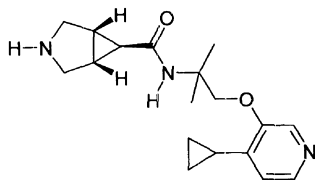


Пример 56 получают из примера 5f (158 мг, 0.371 ммоль) по аналогии с примером 53. Реакционную смесь подщелачивают NH₃ в MeOH и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и подщелачивают насыщенным раствором NaHCO₃. Растворители удаляют и остаток загружают на картридж SCX. Фракции, полученные при элюировании метанольным аммиаком, упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (38 мг, 31%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.80 мин.

МС (APCI): m/z=326 (M+H)⁺.

Пример 57

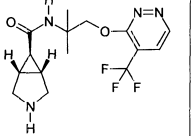


Пример 57 получают из примера 15c (94 мг, содержание 83%, 0.197 ммоль) по аналогии с примером 53. Реакционную смесь подщелачивают NH₃ в MeOH и очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и подщелачивают NH₃ в MeOH, затем очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 95:5:0.5 ДХМ/MeOH/NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (15 мг, 24%).

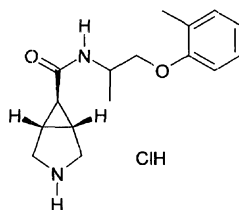
ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.19 мин.

МС (APCI): m/z=316 (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 57.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
58		Пример 5j (280 мг, 0.630 ммоль)	2.97 10	345

Пример 59

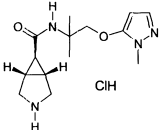
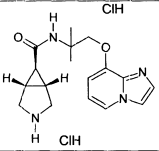
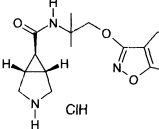


Хлороводород 4 М в диоксане (3 мл, 12 ммоль) добавляют к примеру 3g (30 мг, 0.080 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 3 ч. Растворители упаривают и остаток сушат при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 40%).

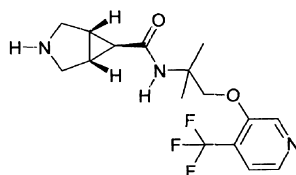
ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=2.50 мин.

МС (APCI): $m/z=275$ (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 59.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
60		Пример 3m (170 мг, 0.418 ммоль)	1.70 8	279
61		Пример 3i (110 мг, 0.265 ммоль)	1.70 11	315
62		Пример 3o (200 мг, содержание 75%, 0.361 ммоль)	3.34 10	316

Пример 63

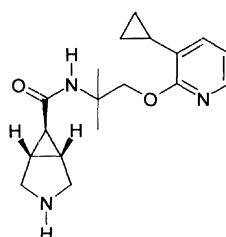


Пример 3w (25.9 г, 58.4 ммоль) разделяют на 4 равные части и каждую из них растворяют в MeOH (6.5 мл), охлажденном до 0°C, и обрабатывают хлороводородом 2 М в эфире (37 мл, 73 ммоль). Перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остатки повторно растворяют в MeOH, очищают на картридже SCXs, промывают смесью ДХМ/MeOH 1:1, элюируют 2н. метанольным аммиаком и объединяют с получением указанного в заголовке соединения (20.05 г, 100%).

ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=3.09 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=344$ (M+H)⁺.

Пример 64

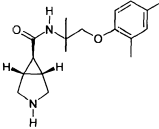


Пример 64 получают из примера 5i (90 мг, 0.195 ммоль) по аналогии с примером 59. После упаривания летучих веществ остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой подщелачивают и экстрагируют ДХМ. Отделенный органический слой упаривают с получением указанного в заголовке соединения (35 мг, 57%).

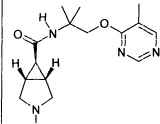
ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=3.28 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=316$ (M+H)⁺.

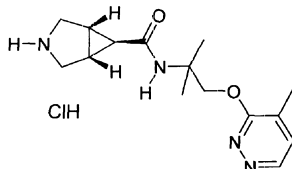
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 64.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
65		Пример 15b (60 мг, 0.140 ммоль)	2.32 12	329

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
66		Пример 15d (58 мг, 0.149 ммоль)	1.83 8	291

Пример 67

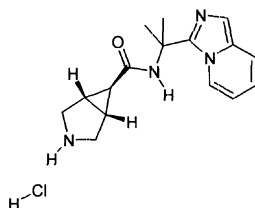


Пример 5d (20 мг, содержание 98%, 0.05 ммоль) растворяют в MeOH (0.5 мл), охлажденном до 0°C, и затем добавляют по каплям хлороводород 2 М в этиловом эфире (1 мл, 2 ммоль). Перемешивание продолжают в течение 1 ч при КТ. Добавляют по каплям хлороводород 2 М в этиловом эфире (1 мл, 2 ммоль) и перемешивание продолжают еще в течение 2 ч при КТ. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 97%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=1.78 мин.

МС (APCI): m/z=291 (M+H)⁺.

Пример 68

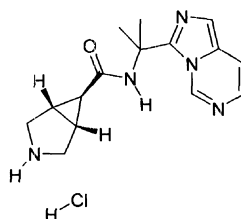


Пример 68 получают из примера 23a (105 мг, 0.273 ммоль), как описано для примера 67, с использованием этилового эфира в качестве растворителя. Осадок, образовавшийся во время реакции, фильтруют, промывают этиловым эфиром и сушат. Затем остаток растворяют в воде и промывают ДХМ. Водный слой лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (55 мг, 63%).

ВЭЖХ-МС (метод 12): КТ=0.27 мин.

МС (ESI полож.): m/z=285 (M+H)⁺.

Пример 69

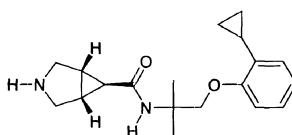


Пример 69 получают из примера 23d (25 мг, 0.065 ммоль), как описано для примера 67, с использованием MeOH в качестве растворителя (1 мл). Летучие вещества упаривают, затем остаток растворяют в воде и промывают ДХМ. Водный слой лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения (16 мг, 78%).

ВЭЖХ-МС (метод 12): КТ=0.25 мин.

МС (ESI полож.): m/z=286 (M+H)⁺.

Пример 70



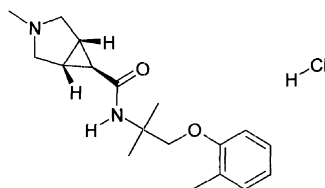
Пример 15a (105 мг, 0.253 ммоль) растворяют в ДХМ (2 мл), добавляют хлороводород 4 М в диоксане (1.2 мл, 0.506 ммоль) и перемешивание продолжают в течение ночи. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + CF₃COOH 0.05%). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой подщелачивают 10% NaOH и экстрагируют ДХМ. Отделенный органиче-

ский слой упаривают при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяют в EtOH и добавляют хлороводород 4 М в диоксане (0.200 мл). Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (53 мг, 59%).

ВЭЖХ-МС (метод 8): КТ=3.27 мин.

МС (APCI): $m/z=315$ ($M+H$)⁺.

Пример 71



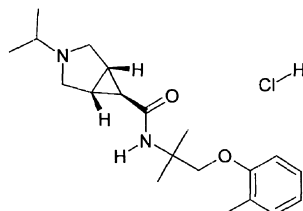
ТЭА (0.144 мл, 1.041 ммоль) и йодметан (0.032 мл, 0.521 ммоль) добавляют к примеру 40 (110 мг, 0.347 ммоль), растворенному в ДМФА и перемешивание продолжают в течение 2 дней.

Реакционную смесь разбавляют водой и этиловым эфиром. Отделенный органический слой сушат и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 98:2:0.2-80:20:2 ДХМ/МеОН/ NH_4OH). Полученный в результате остаток растворяют в EtOH и обрабатывают HCl 4 М в диоксане. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (23 мг, 22%).

ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=6.04 мин.

МС (APCI): $m/z=303$ ($M+H$)⁺.

Пример 72



Уксусную кислоту (104 мкл, 1.734 ммоль) и ацетон (51 мкл, 0.694 ммоль) добавляют к примеру 40 (100 мг, 0.347), растворенному в ДМФА (2 мл). Через 1 ч к смеси добавляют триацетоксиборгидрид натрия (147 мг, 0.694 ммоль) и перемешивание продолжают в течение ночи. Реакционную смесь разбавляют водой и экстрагируют этиловым эфиром. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: Sunfire C18 ODB 5 мкм 19×100 мм, подвижная фаза: ACN/ H_2O + CF_3COOH 0.05%), а затем с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19×100 мм, подвижная фаза: ACN/ H_2O + NH_4COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и упаривают при пониженном давлении. Полученный в результате остаток растворяют в ДХМ и промывают водой. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении и остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 98:2:0.2-90:10:1 ДХМ/МеОН/ NH_4OH). Остаток растворяют в МеОН и обрабатывают HCl 4 М в диоксане. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 17%).

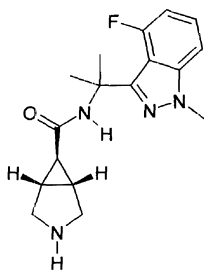
ВЭЖХ-МС (метод 7): КТ=5.97 мин.

МС (APCI): $m/z=331$ ($M+H$)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R_t [мин], метод	МС (ESI отриц., m/z)
73		Пример 9т (225 мг, содержание 97%, 0.52 ммоль)	1.81 11	315 [M-H] ⁻

Пример 74



Хлороводород 4 М в диоксан (2 мл, 8.0 ммоль) добавляют к примеру 9п (80 мг, содержание 22%, 0,042 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 5 ч. Реакционную смесь подщелачивают путем добавления метанольного аммиака, добавляют воду и ДХМ, органический слой отделяют, сушат с помощью картриджа для разделения фаз и растворитель упаривают с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза XTerra C18 OBD 5 мкм 30 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением указанного в заголовке соединения (12 мг, 90%).

ВЭЖХ-МС (метод 7а): КТ=2.75 мин.

МС (APCI): m/z=317 (M+H)⁺.

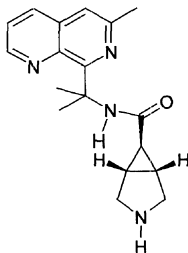
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 74.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI. m/z) (M+H) ⁺
75		Пример 9о (100 мг, содержание 50% 0.12 ммоль)	2.83 7а	317
76		Пример 9р (360 мг, содержание 69% 0.53 ммоль)	3.43 7а	367

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
77		Пример 9q (170 мг, содержание 99%, 0.41 ммоль)	1.90 7а	311

Пример 78

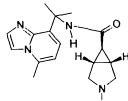


Пример 78 получают из примера 9г (120 мг, содержание 98%, 0.29 ммоль), как описано для примера 50, очищая остаток из картриджа SCX с помощью флэш-хроматографии (элюент 95:5:0.5 ДХМ/MeOH/NH₄OH) с получением указанного в заголовке соединения (81 мг, 91%).

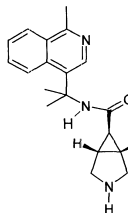
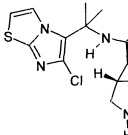
ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=2.19 мин.

МС (ESI полож.): m/z=311 (M+H)⁺.

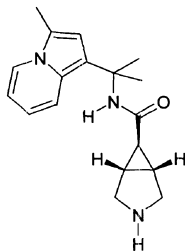
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож., m/z) (M+H) ⁺
79		Пример 9s (20 мг, 0.05 ммоль)	1.48 11	299

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 32.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
80		Пример 9t (300 мг, 0.733 ммоль), С использованием ДХМ в качестве растворителя	0.26 12	310
81		Пример 9u (39 мг, содержание 98%, 0.09 ммоль), С использованием ДХМ в качестве растворителя	1.58 11	325

Пример 82

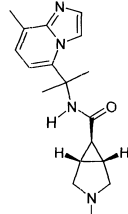
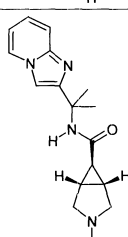


Пример 9v (65 мг, содержание 98%, 0.148 ммоль) растворяют в MeOH и добавляют палладий (16 мг, 0.015 ммоль). Смесь гидрируют при 1 бар в течение 2 ч. Катализатор удаляют путем фильтрации и промывают MeOH. Полученный в результате раствор упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-4% MeOH+1% NH₄OH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (28 мг, 64%).

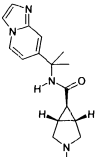
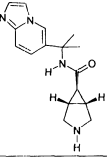
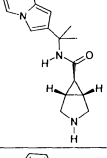
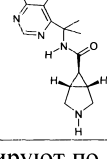
ВЭЖХ-МС (метод 12): КТ=2.16 мин.

МС (ESI полож.): m/z=298 (M+H)⁺.

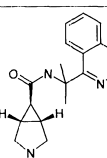
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M+H) ⁺
83		Пример 9w (127 мг, 0.319 ммоль)	1.63 10	299
84		Пример 9x (190 мг, 0.494 ммоль)	2.40 7a	285

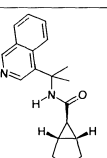
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
85		Пример 9у (95 мг, содержание 70%, 0,17 ммоль)	1.50 11	285
86		Пример 9z (95 мг, содержание 87%, 0,22 ммоль)	1.55 11	285
87		Пример 9аа (80 мг, содержание 98%, 0,20 ммоль)	2.55 12а	284
88		Пример 29d (150 мг, 0,365 ммоль)	1.81 11	311

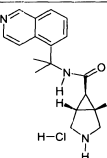
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
89		Пример 29е (250 мг, содержание 95%, 0,599 ммоль)	2.42 12	297

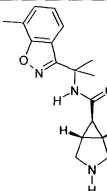
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 32.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
90		Пример 29f (160 мг, содержание 98%, 0,396 ммоль) С использованием MeOH в качестве растворителя)	2.09 7b	296

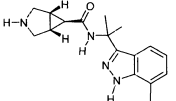
Следующие примеры синтезируют по аналогии с получением примера 12.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
91		Пример 29g (126 мг, 0,319 ммоль) с использованием ДХМ в качестве растворителя	1.65 11	296

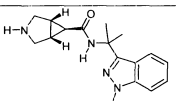
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
92		Пример 34b (180 мг, 0,451 ммоль)	2.58 12а	300

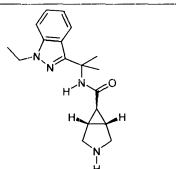
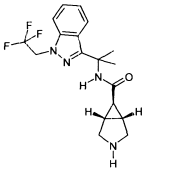
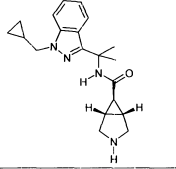
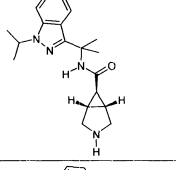
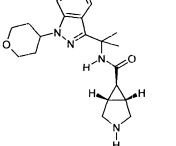
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
93		Пример 39a (60 мг, 0.15 ммоль)	2.68 7a	299

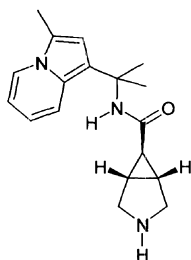
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 32.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
94		Пример 39b (62 мг, содержание 94%, 0.15 ммоль)	1.29 11	285

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (m/z)
95		Пример 39c (84 мг, 0.20 ммоль)	1.95 11	311 (ESI отриц.) (M-H) ⁻
96		Пример 39d (60 мг, 0.13 ммоль)	2.24 11	367 (ESI полож.) (M+H) ⁺
97		Пример 39e (90 мг, 0.21 ммоль)	2.13 11	339 (ESI полож.) (M+H) ⁺
98		Пример 39f (70 мг, 0.16 ммоль)	2.39 11	325 (ESI отриц.) (M-H) ⁻
99		Пример 39g (60 мг, 0.13 ммоль)	1.97 11	369 (ESI полож.) (M+H) ⁺

Пример 100



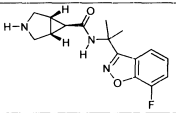
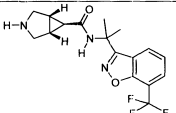
трет-Бутилдиметилсилил трифторметансульфонат (162 мкл, 0.71 ммоль) добавляют к примеру 9ab (92 мг, 0.23 ммоль) и 2,6-лутидину (108 мкл, 0.92 ммоль) в ДХМ (2.8 мл). Через 2 ч реакционную смесь промывают насыщенным раствором хлорида аммония и соляным раствором. Органический слой отделяют и сушат с помощью картриджа для разделения фаз и упаривают в вакууме с получением остатка, который растворяют в ТГФ (1 мл) при -30°C и обрабатывают фторидом тетрабутиламмония (1.0 М в ТГФ, 87 мкл, 0.087 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин при -30°C летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток очищают с помощью флэш-

хроматографии (элюент 0-10% MeOH+1% NH₄OH/ДХМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и далее очищают на картридже SCX, промывают MeOH и элюируют метанольным аммиаком. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением указанного в заголовке соединения (21 мг, 30%).

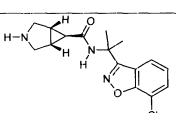
СВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=1.67.

МС (ESI полож.): m/z=299 (M+H)⁺.

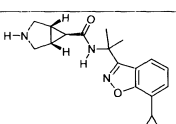
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
101		Пример 44а (4.93 г, содержание 96%, 11.73 ммоль)	3.04 7а	304
102		Пример 44b (800 мг, 1.76 ммоль)	3.35 7а	354

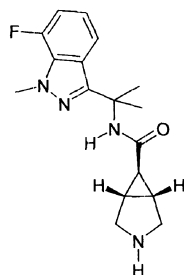
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
103		Пример 44с (290 мг, содержание 95%, 0.66 ммоль)	3.19 7а	320

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 78.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
104		Пример 44d (105 мг, 0.25 ммоль)	3.50 7а	326

Пример 105

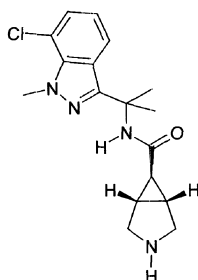


Хлороводород 4 М в диоксане (15 мл, 60 ммоль) добавляют к примеру 45а (2.45 г, 5.88 ммоль) в MeOH (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 5 ч. Реакционную смесь подщелачивают путем добавления метанольного аммиака (7н.). Твердые вещества удаляют путем фильтрации и промывают ДХМ. Летучие вещества упаривают с получением остатка, который растирают в порошок с этиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (1.60 г, 86%).

ВЭЖХ-МС (метод 7а): КТ=3.06 мин.

МС (APCI): m/z=317 (M+H)⁺.

Пример 106



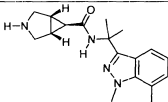
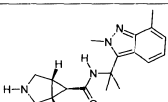
Хлороводород 4 М в диоксане (3 мл, 12 ммоль) добавляют к примеру 45b (220 мг, 0.51 ммоль) в MeOH (5 мл) и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь подщелачивают путем добавления метанольного аммиака (7н.). Твердые вещества удаляют путем фильтрации и промывают ДХМ. Летучие вещества упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-

хроматографии (10/1/90 MeOH/NH₄OH/ДХМ), а затем с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄HCO₃ 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением указанного в заголовке соединения (30 мг, 18%).

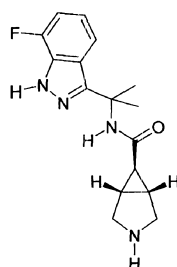
ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=2.38 мин.

МС (ESI полож.): m/z=333 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
107		Пример 45с (1.16 г, 2.81 ммоль)	3.21 7a	313
108		Пример 45d (140 мг, 0.34 ммоль)	3.02 7a	313

Пример 109

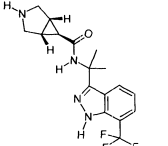


Хлороводород 4 М в диоксане (2 мл, 8 ммоль) добавляют к примеру 45е (40 мг, 0.10 ммоль) и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь подщелачивают путем добавления гидроксида аммония. Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органический слой отделяют, летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄COOH 5 мМ). Фракции, содержащие указанное в заголовке соединение, объединяют и ACN упаривают при пониженном давлении. Водный слой экстрагируют ДХМ, отделяют и ДХМ упаривают с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (10/1/90 MeOH/NH₄OH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (10 мг, 33%).

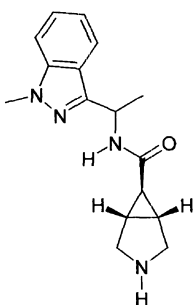
ВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=2.41 мин.

МС (APCI): m/z=303 (M+H)⁺.

Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 47.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (APCI, m/z) (M+H) ⁺
110		Пример 45f (171 мг, 0.38 ммоль)	2.88 7a	353

Пример 111 (смесь стереоизомеров)



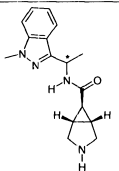
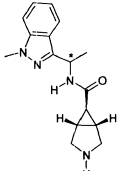
Хлороводород 4 М в диоксане (3 мл, 12 ммоль) добавляют к примеру 48a (220 мг, 0.51 ммоль) в ДХМ (2 мл) и перемешивание продолжают в течение 4 ч. Реакционную смесь подщелачивают путем до-

бавления NH_4OH (30%). Реакционную смесь разбавляют ДХМ. Органический слой отделяют, промывают соляным раствором, летучие вещества упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который растирают в порошок с этиловым эфиром с получением указанного в заголовке соединения (100 мг, 56%).

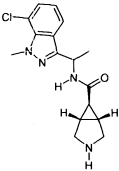
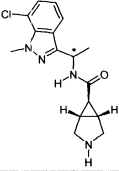
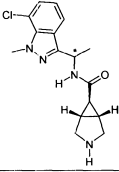
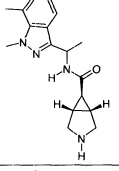
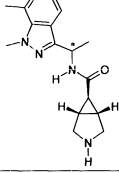
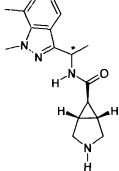
ВЭЖХ-МС (метод 10): $\text{KT}=2.88$ мин.

МС (ESI полож.): $m/z=285$ ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

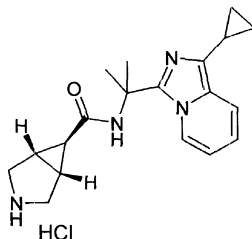
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 111.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС	МС (APCI, m/z) ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
112 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой)		Пример 48b (70 мг, 0.18 ммоль)	3.09 7a	285
113 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой)		Пример 48c (70 мг, 0.18 ммоль)	3.00 7a	285

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС	МС (ESI-полож. или APCI, m/z) ($\text{M}+\text{H}$) ⁺
114 (смесь стереоизомеров)		Пример 54a (50 мг, 0.12 ммоль)	3.90 7a	319
115 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой)		Пример 54b (82 мг, 0.20 ммоль)	2.19 11	319
116 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой)		Пример 54c (86 мг, 0.21 ммоль)	2.22 11	319
117 (смесь стереоизомеров)		Пример 54d (40 мг, содержание 93%, 0.09 ммоль)	2.02 11	299
118 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой)		Пример 54e (41 мг, 0.10 ммоль)	2.03 11	299
119 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-C отмечена звездочкой)		Пример 54f (42 мг, 0.11 ммоль)	2.05 11	299

Пример 120



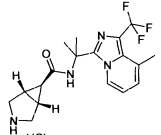
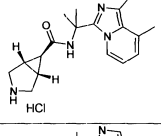
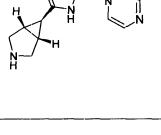
Пример 23e (35 мг, 0.08 ммоль) суспендируют в 4 М HCl в диоксане (2 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Растворитель удаляют, остаток повторно растворяют в воде, промывают ДХМ и водную фазу упаривают с получением указанного в заголовке соединения (29 мг, 98%).

ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=2.04 мин.

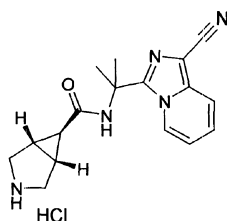
МС (ESI отриц.): $m/z=323$ $[M-H]^-$.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 120.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС	МС (ESI-полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
121		Пример 23f (29 мг, 0.06 ммоль)	2.35 Метод 7b	353
122		Пример 23g (55 мг, 0.12 ммоль)	2.35 Метод 10	353
123		Пример 23h (38 мг, 0.08 ммоль)	2.32 Метод 7b	363/365
124		Пример 23i (76 мг, 0.17 ммоль)	2.32 Метод 11	353
125		Пример 23k (25 мг, 0.05 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (2 мл), MeCN (1 мл)	1.67 Метод 11	365 $[M-H]^-$
126		Пример 23l (261 мг, 0.65 ммоль) 2М HCl в диэтиловом эфире (3.25 мл), MeOH (5 мл) В течение ночи	2.91 Метод 7a	299
127		Пример 23m (67 мг, 0.14 ммоль) 3h реакция	2.34 Метод 11	369 $[M-H]^-$
128		Пример 23ae (28 мг) MeOH как соразтворитель (1 мл) Реакция в течение ночи	2.23 Метод 11	339

129		Пример 23af (43 мг) MeOH как сорастворите ль (2 мл) Реакция в течение ночи	3.40 Метод 11	367
130		Пример 23p (141 мг) MeOH как сорастворите ль (2 мл) Реакция в течение ночи	2.39 Метод 10	313
131		Пример 23ac (11 мг) MeOH как сорастворите ль (1 мл) Очищение с помощью SCX	0.58 Метод 12a	286

Пример 132

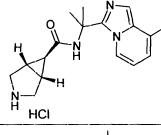
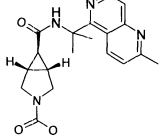
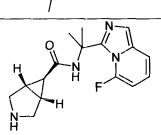
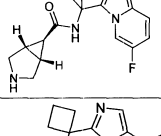
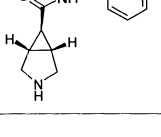


Пример 23j (26 мг, 0.06 ммоль) суспендируют в 2 М HCl в диэтиловом эфире (1 мл) и перемешивают в течение 1 ч. Растворитель удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (22 мг, 100%).

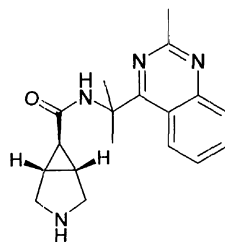
ВЭЖХ-МС (метод 10): КТ=2.63 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=310 [M+H]^+$.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 132.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС	МС (ESI-полож. или APCI, m/z) ($M+H$) ⁺
133		Пример 23p (76 мг, 0.19 ммоль) 4М HCl в диоксане	1.93 Метод 12a	303
134		Пример 64a (21 мг) MeOH как сорастворите ль (2 мл)	2.58 Метод 7a	325
135		Пример 23u (8 мг, 0.02 ммоль) очищенный с помощью SCX	1.44 Метод 11	303
136		Пример 23g (12 мг, 0.04 ммоль) очищенный с помощью SCX	1.37 Метод 11	301 [M-H] ⁻
137		Пример 23s (160 мг, 0.34 ммоль) MeOH as со- растворитель (2 мл) очищенный с помощью SCX	2.77 Метод 7a	311

Пример 138



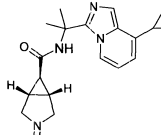
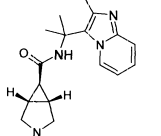
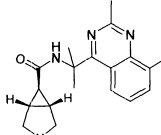
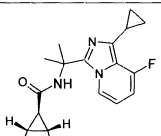
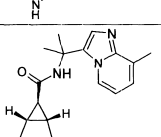
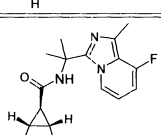
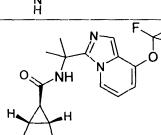
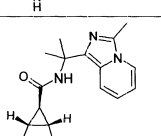
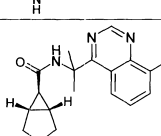
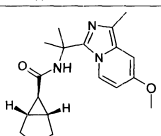
Пример 58a (100 мг, 0.24 ммоль) суспендируют в ДХМ (5 мл) и добавляют ТФУ (0.5 мл). Смесь перемешивают в течение 30 мин и растворитель удаляют в вакууме. Остаток загружают на картридж SCX, промывают метанолом и элюируют 7 М аммиаком в метаноле. Растворитель удаляют в вакууме с получением указанного в заголовке соединения (72 мг, 95%).

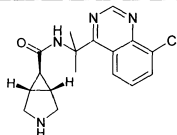
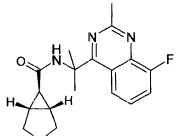
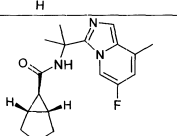
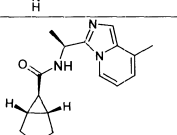
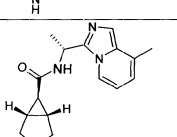
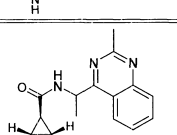
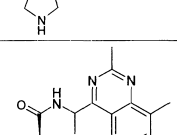
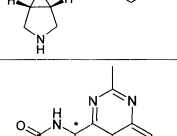
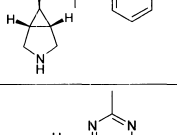
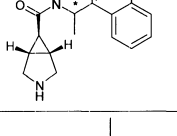
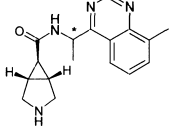
ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=2.05 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=311$ $[M+H]^+$.

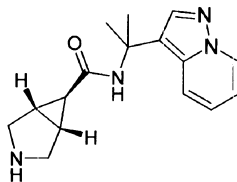
Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 138.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС	МС (ESI-полож. или APCL, m/z) ($M+H$) ⁺
139		Пример 58b (81 мг, 0.17 ммоль)	2.49 Метод 11	365
140		Пример 23o (88 мг, 0.21 ммоль)	1.48 Метод 11	315
141		Пример 58g (75 мг, 0.17 ммоль)	2.24 Метод 11	337
142		Пример 61a (150 мг, 0.38 ммоль)	1.48 Метод 7a	300
143		Пример 23q (131 мг, 0.3 ммоль)	1.74 Метод 11	317 $[M-H]^-$
144		Пример 64b (51 мг, 0.12 ммоль)	1.96 Метод 11	325
145		Пример 23t (100 мг, 0.25 ммоль) Чистая ТФУ (2 мл)	2.80 Метод 7a	297

146		Пример 23ag (20 мг, 0.05 ммоль) Чистая ТФУ (2 мл)	2.88 Метод 7a	325
147		Пример 68a (40 мг, 0.10 ммоль) Чистая ТФУ (2 мл)	0.26 Метод 12	299
148		Пример 58c (74 мг, 0.17 ммоль) Чистая ТФУ (2 мл)	3.03 Метод 7a	325
149		Пример 23v (64 мг, 0.14 ммоль) Чистая ТФУ (2 мл)	2.47 Метод 11	343
150		Пример 69a (68 мг, 0.17 ммоль)	2.30 Метод 7a	299
151		Пример 23w (55 мг, 0.12 ммоль)	2.80 Метод 7a	317
152		Пример 23x (23 мг, 0.04 ммоль) Чистая ТФУ (2 мл)	3.19 Метод 7a	369
153		Пример 75a (37 мг, 0.09 ммоль)	2.77 Метод 7a	299
154		Пример 58d (60 мг, 0.14 ммоль) Очищенный с помощью препаративн ой ВЭЖХ	1.90 Метод 7a	315
155		Пример 23y (76 мг) Очищенный с помощью препаративн ой ВЭЖХ	1.77 Метод 11	329

156		Пример 58e (100 мг, 0.23 ммоль) Очищенный с помощью препаративной ВЭЖХ	2.75 Метод 10	331
157		Пример 58f (60 мг, 0.14 ммоль) Очищенный с помощью препаративной ТСХ	2.82 Метод 7a	329
158		Пример 23z (22 мг, 0.05 ммоль)	2.70 Метод 7a	317
159		Пример 23aa (150 мг, 0.39 ммоль)	2.98 Метод 7a	285
160		Пример 23ab (167 мг, 0.43 ммоль)	3.27 Метод 7a	285
161 (смесь стереоизомеров)		Пример 58h (50 мг, 0.13 ммоль)	2.95 Метод 7a	297
162 (смесь стереоизомеров)		Пример 58i (50 мг, 0.12 ммоль)	3.55 Метод 7a	311
163 Отдельный стереоизомер неизвестной абсолютной конфигурации при СН отмечен звёздочкой		Пример 58j (55 мг, 0.14 ммоль)	3.03 Метод 7a	297
164 Отдельный стереоизомер неизвестной абсолютной конфигурации при СН отмечен звёздочкой		Пример 58k (55 мг, 0.14 ммоль)	2.98 Метод 7a	297
165 Отдельный стереоизомер неизвестной абсолютной конфигурации при СН отмечен звёздочкой		Пример 58l (70 мг, 0.17 ммоль)	2.26 Метод 11	311
166 Отдельный стереоизомер неизвестной абсолютной конфигурации при СН отмечен звёздочкой		Пример 58m (70 мг, 0.17 ммоль)	2.28 Метод 11	311

Пример 167

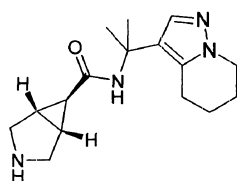


2,6-Лутидин (212 мг, 1.98 ммоль) и трет-бутилдиметилсилилтрифторметансульфонат (290 мг, 1.1 ммоль) добавляют к примеру 77a (85 мг) суспендируют в сухом ДХМ (7 мл) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Раствор промывают водой, сушат и растворитель удаляют. Остаток суспендируют в сухом ТГФ (5 мл), добавляют фторид тетрабутиламмония (1 М в ТГФ, 220 мкл, 0.22 ммоль) и смесь перемешивают в течение 15 мин. Растворитель упаривают, смесь распределяют между водой и ДХМ, фазы разделяют, органическую фазу сушат и растворитель удаляют. Продукт очищают с помощью ВЭЖХ с получением указанного в заголовке соединения (28 мг).

ВЭЖХ-МС (метод 7a): КТ=2.70 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=285$ $[M+H]^+$.

Пример 168

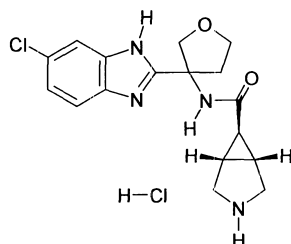


Пример 167 (148 мг) суспендируют в этанол (25 мл) и гидрируют при 3.5 бар в течение ночи с использованием 10% палладия на активированном угле-катализатор, смесь фильтруют через целит и растворитель удаляют. Остаток очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент ДХМ/MeOH/NH₄OH 90:10:1) с получением указанного в заголовке соединения (88 мг).

ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=1.71 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=289$ $[M+H]^+$.

Пример 169



N,N'-Дициклогексилкарбодиимид (1.75 г, 8.5 ммоль) порциями добавляют при 0°C к 4-хлор-о-фенилендиамину (1.21 г, 8.5 ммоль) и 3-трет-бутоксикарбониламинотетрагидрофуран-3-карбоновой кислоты (1.97 г, 8.5 ммоль) в ТГФ (50 мл). После перемешивания в течение ночи при КТ реакционную смесь фильтруют и упаривают при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-5% EtOH/ДХМ) с получением трет-бутилового эфира [3-(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тетрагидрофуран-3-ил]карбаминовой кислоты (2.35 г, 78%).

трет-Бутиловый эфир [3-(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тетрагидрофуран-3-ил]карбаминовой кислоты (2.09 г, 6.19 ммоль) растворяют в ДХМ (100 мл) и обрабатывают ТФУ (10 мл). Перемешивание продолжают в течение 2 ч. Летучие вещества упаривают при пониженном давлении и полученный в результате остаток дважды объединяют с этиловым эфиром и упаривают при пониженном давлении с получением 3-(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тетрагидрофуран-3-иламина в виде сырой соли трифторуксусной кислоты (2.2 г).

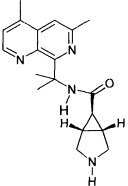
Мезо-(1R,5S,6r)-3-(трет-бутоксикарбонил)-3-азабицикло[3.1.0]гексан-6-карбоновую кислоту (43 мг, 0.19 ммоль) растворяют в ДМФА (1 мл) и добавляют НАТУ (143 мг, 0.38 ммоль) и DIPEA (146 мкл, 0.85 ммоль). После перемешивания 15 мин 3-(5-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тетрагидрофуран-3-иламин в виде сырой соли трифторуксусной кислоты (60 мг, 0.17 ммоль) добавляют и продолжают перемешивание в течение ночи при КТ. Реакционную смесь очищают с помощью препаративной ВЭЖХ (неподвижная фаза: XBridge C18 5 мкм 19 × 100 мм, подвижная фаза: ACN/H₂O + NH₄HCO₃ 5 mM). Фракции, которые содержат трет-бутиловый эфир мезо-(1R,5S,6r)-6-[3-(6-хлор-1Н-бензоимидазол-2-ил)тетрагидрофуран-3-илкарбамоил]-3-азабицикло[3.1.0]гексан-3-карбоновой кислоты, объединяют и лиофилизируют. Остаток в диоксане (1 мл) обрабатывают HCl в диоксане (4 М, 0.43 мл, 1.71 ммоль). После перемешивания в течение ночи при КТ летучие вещества упаривают при пониженном давлении, полученный в результате остаток растворяют в ACN/H₂O 1:1 и лиофилизируют с получением указанного в заголовке соединения

(40 мг, 61%).

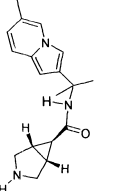
СВЭЖХ-МС (метод 3): КТ=0.77 мин.

МС (ESI полож.): $m/z=347$ (M+H)⁺.

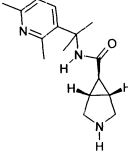
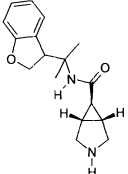
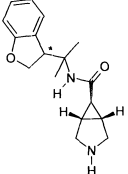
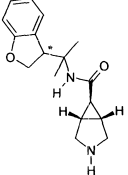
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
170		Пример 9ac (170 мг, 0,400 ммоль)	2.47 11	325

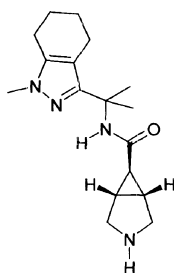
Следующий пример синтезируют по аналогии с примером 100.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
171		Пример 9ad (72 мг, 0,18 ммоль)	2.56 11	298

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
172		Пример 9ae (350 мг, содержание 80%, 0,750 ммоль)	1.42 11	274
173 (смесь стереоизомеров)		Пример 9af (50 мг, 0.13 ммоль)	2.08 11	287
174 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-С отмечена звёздочкой)		Пример 9ag (71 мг, 0.18 ммоль)	2.00 11	287
175 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при NH-С отмечена звёздочкой)		Пример 9ah (77 мг, 0.20 ммоль)	2.03 11	287

Пример 176



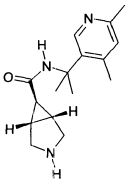
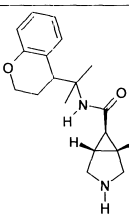
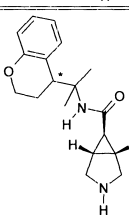
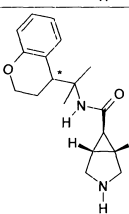
Пример 49 (61 мг, содержание 93%, 0.19 ммоль) растворяют в уксусной кислоте (3 мл) и добавляют гидрат оксида платины(IV) (25 мг, 0.10 ммоль). Смесь гидрируют при 3 бар в течение 3 ч. Реакционную

смесь очищают на картридже SCX, промывают MeOH и элюируют метанольным аммиаком. Летучие вещества удаляют при пониженном давлении с получением остатка, который очищают с помощью флэш-хроматографии (элюент 0-10% MeOH+1% NH₄OH/ДХМ) с получением указанного в заголовке соединения (44 мг, 77%).

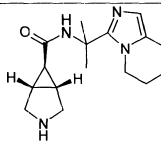
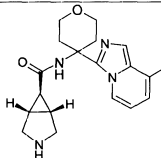
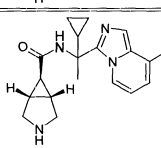
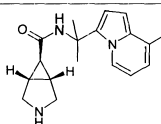
ВЭЖХ-МС (метод 11): КТ=1.73 мин.

МС (ESI полож.): m/z=303 (M+H)⁺.

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 50.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС R _t [мин], метод	МС (ESI полож., m/z) (M+H) ⁺
177		Пример 9ai (227 мг, 60% содержание, 0.37 ммоль)	1.28 11	274
178 (смесь стереоизомеров)		Пример 9aj (50 мг, 0.13 ммоль)	2.14 11	301
179 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при CH ₂ CH ₂ -C <u>отмечена звёздочкой</u>)		Пример 9ak (120 мг, содержание 97%, 0.29 ммоль)	2.14 11	301
180 (отдельный стереоизомер, неизвестная абсолютная стереохимия при CH ₂ CH ₂ -C <u>отмечена звёздочкой</u>)		Пример 9al (120 мг, содержание 96%, 0.27 ммоль)	2.17 11	301

Следующие примеры синтезируют по аналогии с примером 138.

Пример	Структура	Реагент(ы)	ВЭЖХ-МС метод	МС (ESI- полож. или APCI, m/z) (M-H) ⁺
181		Пример 23ah (81 мг, 0.17 ммоль)	1.51 Метод 11	289
182		Пример 23ai 348 мг,	1.54 Метод 11	341
183 (смесь стереоизо- меров)		Пример 23aj (120 мг, 0.14 ммоль)	1.80 Метод 11	325
184		Пример 82a (60 мг, 0.15 ммоль)	2.42 Метод 11	298

Анализ цАМФ.

Описание метода цАМФ с человеческим рецептором соматостатина 4.

Активация рецептора SSTR4 (GI сочетании) вызывает ингибирование внутриклеточного цАМФ после стимуляции форсколина, который может поддаваться количественному определению с использованием подходящего набора для анализа и соответственного планшет-ридера. Этот метод используется для того, чтобы охарактеризовать фармакологические эффекты агонистов рецепторов SSTR4 с использованием hSSTR4 экспрессирующих H4-клеток.

Описание.

Соединения растворяют и разбавляют в ДМСО. Конечный раствор для анализа содержит 1% ДМСО. цАМФ стандарт (Lance cAMP 384 Kit; PerkinElmer, Cat# AD0264) получают в буфере для анализа (HBSS с 0.1% BSA, 5 mM HEPES, 0.5 M IBMX, pH 7.4), содержащем 1% ДМСО, и стандартная кривая цАМФ включена по меньшей мере на одном планшете.

Клетки центрифугируют и суспендируют в буфере для анализа (включая 1:100 разбавленное анти-тело Alexa).

Для анализа 5 мг клеточной суспензии (примерно 5000 клеток/лунку) -вкл. антитело Alexa (разбавленное 1:100) добавляют в 384-луночный МТР-планшет для микротитрования, за исключением одного ряда или колонки (в зависимости от планировки планшета), которая предназначена для стандартной кривой. Затем 2 мкл соединения образца добавляют в качестве кривой концентрация-эффект (например, 1×10^{-5} M- 10^{-10} M), как правило, в трех повторах. Каждый анализ содержит инкубации с контрольными носителями, вместо соединения в качестве контроля для неингибированных генераций цАМФ (100% CTL; "высокие значения") и инкубации с 1 мкМ соматостатина как контроли для полного ингибирования и фона (0% CTL; "низкие значения"). Примерно через 10-15 мин инкубации добавляют 3 мкл форсколина (растворенного в ДМСО, конечная конц. 15 мкМ). Затем планшеты немного встряхивают и инкубируют в течение 60 мин при комнатной температуре. Через 60 мин добавляют 10 мкл из смеси для детектирования во все лунки с последующим дополнительным инкубационным периодом в течение 1 ч. Планшеты считывают в подходящем планшет-ридере.

Анализ данных базируется на "соотношении" флуоресцентных измерений с временным разрешением донора и акцептора флуорофора (Ex: 320 нм; Em1: 665 нм; Em2: 615 нм; соотношение 665/615). Из этого соотношения концентрации цАМФ вычисляются из стандартной кривой, и EC50 оценивается с помощью среднеквадратической программы подбора кривой.

Анализы связывания радиолигандов.

Описание метода анализов связывания с рецепторами соматостатина человека с использованием клеточных мембран CHO, экспрессирующих рекомбинантный человеческий SSTR1, или человеческий SSTR2, или человеческий SSTR3, или человеческий SSTR4, или человеческий SSTR5.

Анализы связывания рецепторов относятся к методикам, в которых меченые лиганды рецепторов используются для обнаружения связывания с рецептором. В сравнительных экспериментах испытуемые соединения, которые не мечены, сравнивают с участком связывания меченого лиганда. Замена меченого лиганда тестируемым соединением приводит к снижению сигнала.

Методика.

Для экспериментов связывания используется 200 мкл мембранного гомогената одного из следующих количеств белка: hSSTR1 (40 мкг/лунку); hSSTR2 (25 мкг/лунку); hSSTR3 (1, 5 мкг/лунку); hSSTR4 (0,5 мкг/лунку); hSSTR5 (25 мкг/лунку). Гомогенат инкубируют с 0,05 нМ радиолиганда ([3-125I-Tyr]-соматостатин-(1-14)) в дополнение к увеличенным концентрациям тестируемого соединения или носителя (100% связывания) в общем объеме 250 мкл. Использованием буфера Hepes (10 mM, 1 mM EDTA, MgCl₂ 5 mM, pH 7,6, 0,5% BSA, бацитрацин 0,003, 1% ДМСО) в течение 180 мин при комнатной температуре. Инкубирование заканчивают фильтрацией с ледяной NaCl 0,9% через обработанные полиэтиленмином (0,3%) GF/B фильтры из стекловолокна с использованием коллектора клеток. Белок-связанную радиоактивность измеряют соответствующим прибором. Неспецифическое связывание определяют как предел радиоактивности в присутствии 1 мкМ соматостатина-14 в течение инкубационного периода.

Анализ кривых концентрация-связывание осуществляется с помощью компьютера нелинейным среднеквадратическим методом подбора кривой с использованием модели одного участка связывания рецептора.

Метаболическая стабильность.

Метаболическую стабильность соединений в соответствии с настоящим изобретением можно изучать следующим образом.

Метаболический распад тестового соединения анализируют при 37°C с объединенными микросомами печени человека. Конечный инкубационный объем 100 мкл на момент времени содержит TRIS-буфер с pH 7.6 при комнатной температуре (0.1 M), хлорид магния (5 mM), микросомальный белок (1 мг/мл) и анализируемое соединение при конечной концентрации 1 мкМ. После короткого периода предварительной инкубации при 37°C реакции инициируют добавлением бета-никотинамидадениндинуклеотидфосфата, восстановленная форма (NADPH, 1 mM), и прекращают путем перемещения аликвоты в растворитель через различные временные интервалы. После центрифугирования (10000 г, 5

мин) аликвоту супернатанта анализируют методом ЖХ-МС/МС на предмет количества исходного соединения. Период полураспада определяют по наклону графика в полупологарифмическом масштабе профиля концентрация-время.

Биологическая активность.

Агонистическая активность вышеописанных примеров продемонстрирована данными в табл. 2. Значения EC50 получали с помощью вышеописанного анализа цАМФ.

Таблица 2

Агонистическая активность соединений настоящего изобретения

Пример	Агонизм SSTR4 EC50 [нМ]
1	237,5
2	56,5
3	179,0
4	315,0
5	26,6
6	59,6
7	435,3
8	2,8
9	536,0
10	10,7
11	8,1
12	0,6
13	2,4
14	7,2
15	7,8
16	192,5
17	1,0
18	20,4
19	140,8
20	8,5
21	0,7
22	0,4
23	17,5
24	0,5
25	14,8
26	46,5

27	284,6
28	11,3
29	60,4
30	202,0
31	1,9
32	9,9
33	4,6
34	41,1
35	375,5
36	21,8
37	161,8
38	27,8
39	3,0
40	5,0
41	194,0
42	14,7
43	184,7
44	361,0
45	1,2
46	240,7
47	3,7
48	3,7
49	0,4
50	8,4
51	7,4
52	2,4
53	9,8
54	66,6

032061

55	30,9
56	5,5
57	16,3
58	22,0
59	64,3
60	76,9
61	1085,5
62	206,5
63	4,1
64	2,0
65	29,8
66	142,5
67	66,3
68	4,7
69	749,0
70	5,7
71	26,9
72	362,0
73	11,9
74	1,6
75	0,4
76	0,8
77	0,5
78	3,2
79	83,7
80	0,3
81	143,4
82	24,6
83	11,0
84	839,7
85	143,5
86	93,9
87	22,9
88	0,8
89	2,6
90	1,4
91	87,2
92	0,4
93	0,1
94	1,6
95	3,6
96	9,2
97	12,4
98	19,9
99	102,0
100	0,6
101	1,2

102	2,3
103	0,3
104	1,7
105	0,4
106	0,1
107	0,2
108	4,0
109	0,3
110	0,7
111	14,5
112	118,6
113	19,2
114	4,7
115	21,3
116	2,1
117	6,1
118	39,2
119	3,2
120	1,9
121	61,5
122	1336,3
123	1,5
124	15,4
125	97,6
126	0,4
127	31,9
128	0,4
129	6,8
130	0,3
131	484,0
132	72,3
133	7,1
134	34,7
135	7,6
136	6,4
137	0,8
138	4,3
139	10,9
140	0,6
141	3,3
142	4,0
143	0,3
144	47,7
145	0,9
146	2,6
147	13,3
148	1,1

149	1,0
150	0,9
151	0,6
152	26,1
153	1,6
154	7,6
155	94,7
156	7,4
157	36,9
158	0,8
159	15,4
160	42,4
161	763,9
162	128,3
163	338,1
164	6662,5
165	88,8
166	1401,8
167	4,9
168	47,3
169	312,5
170	10,9
171	61,5
172	519,6
173	236,8
174	100,2
175	1003,3
176	1,2
177	9,1
178	22,4
179	10,3
180	400,5
181	41,3
182	68,5
183	9,9
184	0,4

Селективность.

Данные относительно селективности получали с помощью вышеуказанных анализов связывания радиолигандов.

Таблица 3

Селективность соединений в соответствии с настоящим изобретением для SSTR4 по сравнению с другими SSTRs

Пр.	связывание SSTR4 Ки [нМ]	связывание SSTR1 Ки [нМ]	связывание SSTR2 Ки [нМ]	связывание SSTR3 Ки [нМ]	связывание SSTR5 Ки [нМ]
11	106,5	> 8910	> 9590	> 8580	> 9850
21	10,8	> 8910	> 9590	> 8580	> 9850
22	3,7	848	> 9590	> 8580	> 9850
24	2,9	2820	> 9610	> 8650	> 9860
25	114,4	> 8960	> 9610	> 8640	> 9855
40	37,1	> 9760	> 9600	> 8630	> 9850
47	39,9	> 9148	> 9603	> 8618	> 9853
49	4,5	4535	> 9600	> 8615	> 9855
56	100,0	3460	> 9610	> 8630	> 9850
63	68,9	> 7514	> 7875	> 7068	> 8079
78	97,2	6640	> 9630	> 8710	> 9860
80	1,2	508	> 9630	> 8710	> 9860
93	3,6	7030	> 9630	> 8690	> 9770
94	15,9	> 9480	> 9630	> 8690	> 9770
101	46,2	> 9090	> 9600	> 8597	> 9853
107	3,4	4300	> 9600	> 8597	> 9853
126	3,0	6630	> 9630	> 8710	> 9860
128	7,6	1100	> 9630	6180	> 9860
138	70,3	7360	> 9630	> 8710	> 9860
148	32,3	6670	> 9630	> 8690	> 9770

Стабильность.

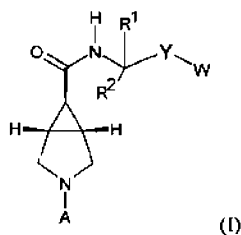
Данные относительно стабильности получали с помощью вышеуказанной экспериментальной методики.

Таблица 4
Стабильность соединений настоящего изобретения
в человеческих микросомах печени

Пример	Период полураспада $t_{1/2}$ [мин]	Пример	Период полураспада $t_{1/2}$ [мин]	Пример	Период полураспада $t_{1/2}$ [мин]
2	> 130	57	> 130	107	> 130
8	> 130	58	> 130	108	> 130
10	> 130	59	> 130	109	> 130
11	> 130	60	> 130	110	> 130
12	> 130	63	> 130	111	> 130
13	> 130	64	> 130	113	> 130
15	> 130	65	> 130	114	> 130
17	> 130	67	> 130	116	> 130
18	> 130	68	> 130	119	> 130
20	> 130	70	> 130	120	> 130
21	> 130	71	120	126	> 130
22	> 130	74	36	128	> 130
23	> 130	75	> 130	129	> 130
24	> 130	76	> 130	130	> 130
25	> 130	77	> 130	133	> 130
28	> 130	78	> 130	137	> 130
31	> 130	80	> 130	138	> 130
32	> 130	83	> 130	139	> 130
33	> 130	87	> 130	140	> 130
38	> 130	88	> 130	141	> 130
39	> 130	89	> 130	142	> 130
40	> 130	90	> 130	143	> 130
42	> 130	92	> 130	145	> 130
43	> 130	93	> 130	146	> 130
44	> 130	94	> 130	148	> 130
45	> 130	95	> 130	149	> 130
47	> 130	100	> 130	150	> 130
48	> 130	101	> 130	151	> 130
49	> 130	102	> 130	156	> 130
51	> 130	103	> 130	158	> 130
52	> 130	104	> 130	159	> 130
53	47	105	> 130	167	> 130
56	> 130	106	> 130	168	> 130

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I)



где A выбран из группы, которая состоит из H и C₁₋₆-алкила;

R¹ и R² независимо выбраны из группы, которая состоит из H, C₁₋₆-алкила и C₃₋₆-циклоалкила, где по меньшей мере один из R¹ или R² представляет собой C₁₋₆-алкил или C₃₋₆-циклоалкил, где C₁₋₆-алкил или C₃₋₆-циклоалкил необязательно замещен галогенами или MeO-, или где R¹ и R² вместе образуют 2-5-членный алкиленовый мостик, необязательно замещенный галогенами, который включает от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, которая состоит из N, O и S;

W выбран из группы, которая состоит из моно- или бициклического арила, моно- или бициклического гетероарила, моно- или бициклического гетероцикла и моноциклического C₃₋₇-циклоалкила, где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R³ и гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно или два 5- или 6-членных кольца;

R³ независимо выбран из группы, которая состоит из C₁₋₆-алкила, C₃₋₈-циклоалкила, C₁₋₆-алкил-O-, бензила, галогена и NC-, где C₁₋₆-алкил, C₃₋₈-циклоалкил, C₁₋₆-алкил-O- и бензил необязательно замещены галогенами;

Y выбран из группы, которая состоит из связи, -CH₂-, -CH₂CH₂- и -CH₂O-;

или соль любого из вышеуказанных соединений;

где циклоалкил обозначает циклический, насыщенный, неразветвленный углеводородный радикал;

арил обозначает карбоциклическую ароматическую группу, содержащую 6 атомов углерода, которая может быть дополнительно конденсирована с второй 5- или 6-членной карбоциклической группой, которая может быть ароматической, насыщенной или ненасыщенной;

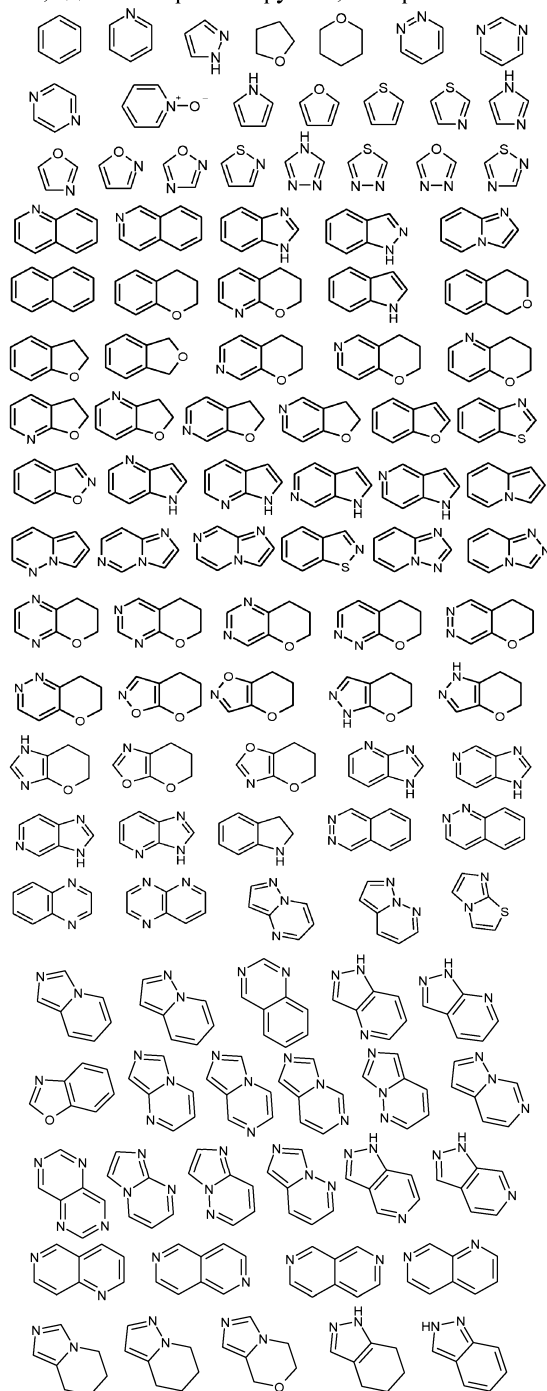
гетероарил обозначает моно- или бициклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_n, где n=0, 1 или 2, состоящую из 5-10 атомов, где по меньшей мере один гетероатом является частью ароматического кольца; и

гетероцикл обозначает моно- или полициклическую систему, включающую ароматическую циклическую систему, содержащую один или более гетероатомов, выбранных из N, O или S(O)_r, где r=0, 1 или 2, состоящую из 5-11 атомов, где ни один гетероатом не является частью ароматического кольца.

2. Соединение по п.1, где А представляет собой Н.

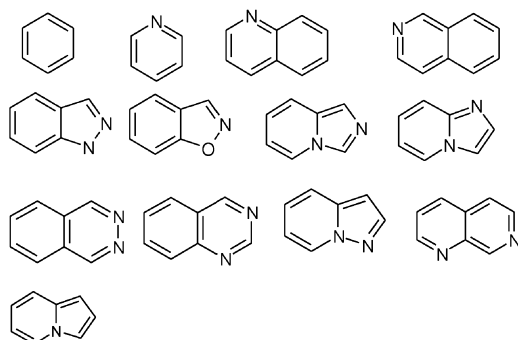
3. Соединение по п.1 или 2, где W обозначает моно- или бициклический гетероарил, замещенный одним или несколькими R³, и где гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно или два 5- или 6-членных кольца.

4. Соединение по п.1 или 2, где W выбран из группы, которая состоит из:



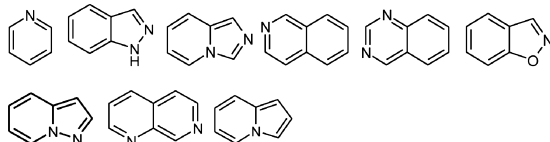
где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

5. Соединение по п.1 или 2, где W выбран из группы, которая состоит из:



где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

6. Соединение по п.1 или 2, где W выбран из группы, которая состоит из:



где каждая из этих кольцевых систем необязательно замещена одним или несколькими R^3 .

7. Соединение по одному из пп.1-6, где R^3 выбран из группы, которая состоит из C_{1-3} -алкила, C_{3-6} -циклоалкила, C_{1-3} -алкил-О-, галогена и NC-, где в случае если R^3 присоединен к N-атомам W, то R^3 выбран из группы, которая состоит из C_{1-3} -алкила и C_{3-6} -циклоалкила, где заместители C_{1-3} -алкил, C_{3-6} -циклоалкил и C_{1-3} -алкил-О- необязательно замещены галогенами.

8. Соединение по одному из пп.1-6, где R^3 выбран из группы, которая состоит из H_3C -, F- и F_3C -, где в случае если R^3 присоединен к N-атомам W, то R^3 представляет собой H_3C -.

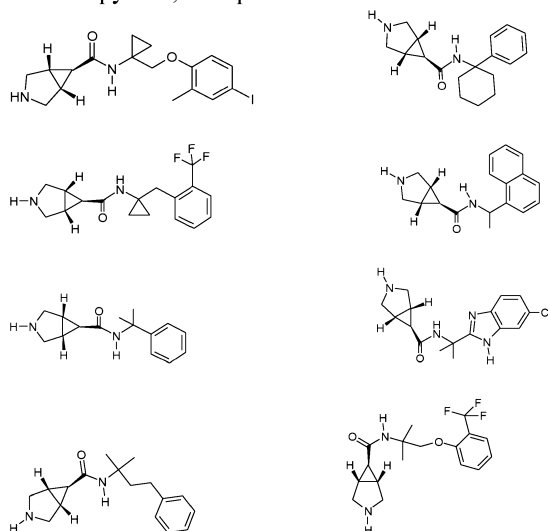
9. Соединение по любому из пп.1-8, где R^1 и R^2 независимо выбраны из группы, которая состоит из H и C_{1-3} -алкила, необязательно замещенного галогенами, где по меньшей мере один из R^1 или R^2 представляет собой независимо C_{1-3} -алкил, необязательно замещенный галогенами, или где R^1 и R^2 вместе образуют 2-5-членный алкиленовый мостик, необязательно замещенный галогенами, который включает от 0 до 2 гетероатомов, независимо выбранных из группы, которая состоит из N, O или S.

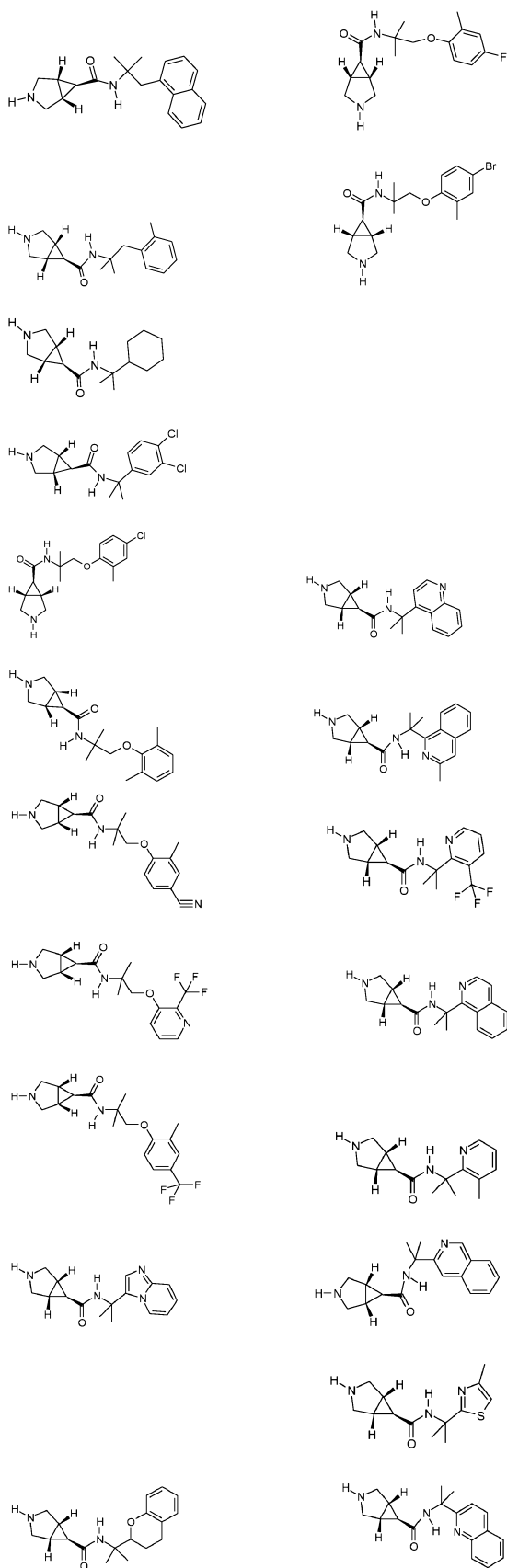
10. Соединение по одному из пп.1-8, где R^1 и R^2 , оба, представляют собой H_3C -.

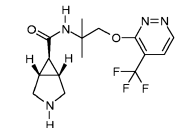
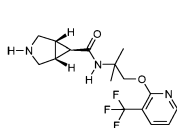
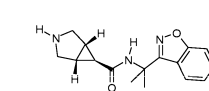
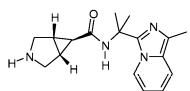
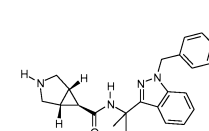
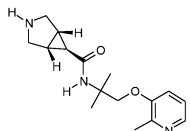
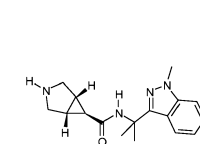
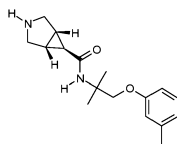
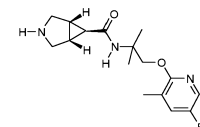
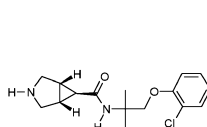
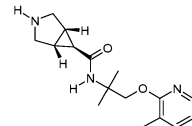
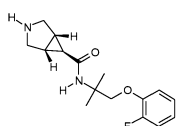
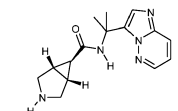
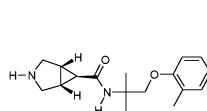
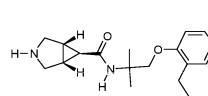
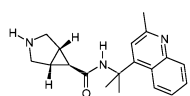
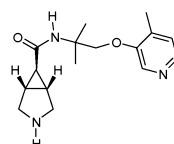
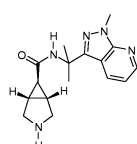
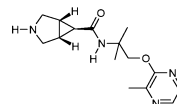
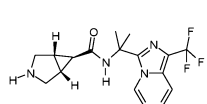
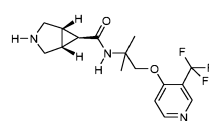
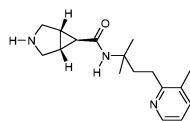
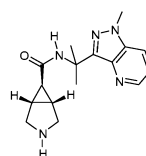
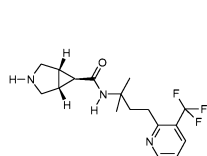
11. Соединение по любому из пп.1-10, где Y выбран из группы, которая состоит из связи, $-CH_2CH_2-$ и $-CH_2O-$.

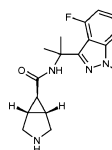
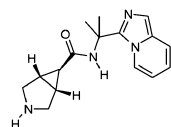
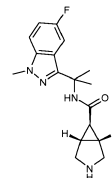
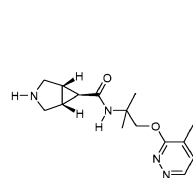
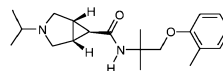
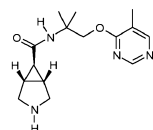
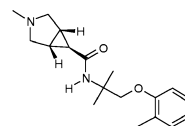
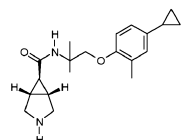
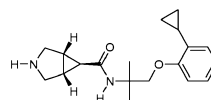
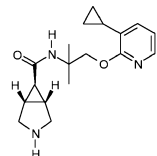
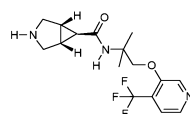
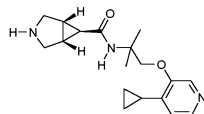
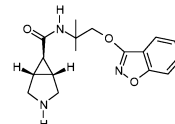
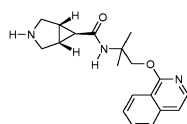
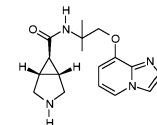
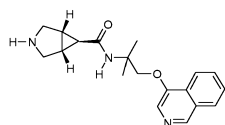
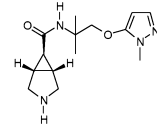
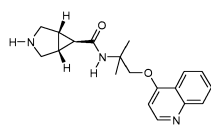
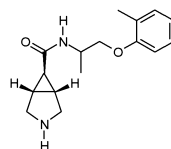
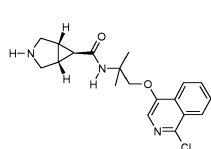
12. Соединение по любому из пп.1-10, где Y выбран из группы, которая состоит из связи и $-CH_2O-$.

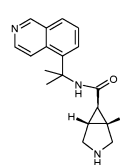
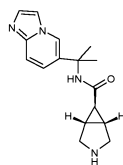
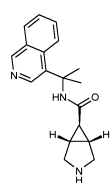
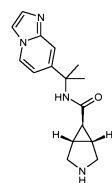
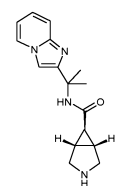
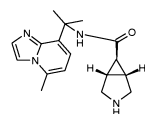
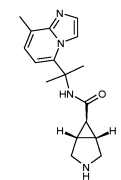
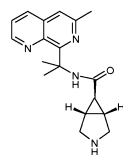
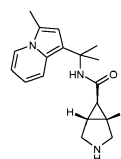
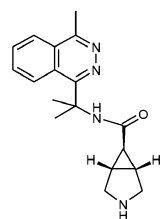
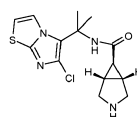
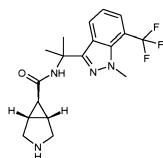
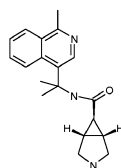
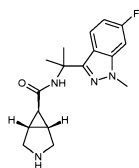
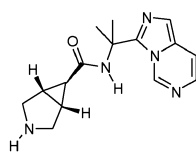
13. Соединение, выбранное из группы, которая состоит из:

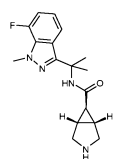
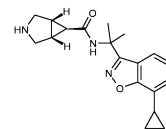
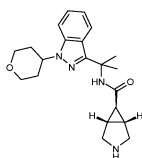
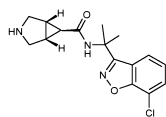
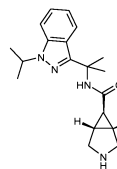
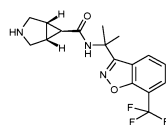
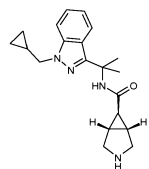
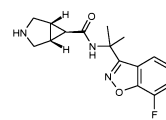
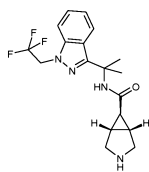
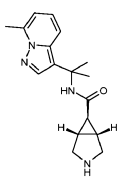
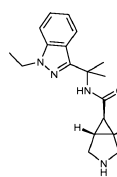
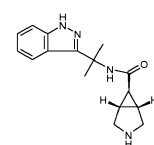
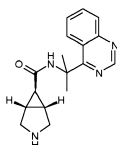
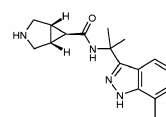
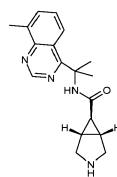
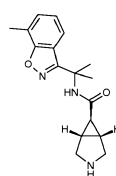
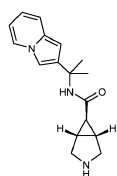


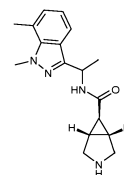
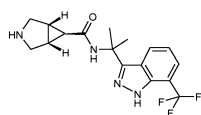
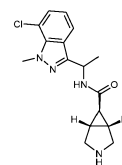
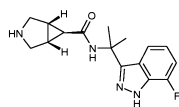
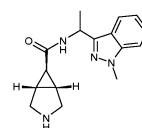
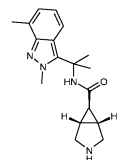
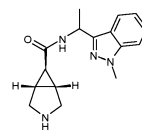
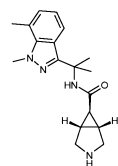
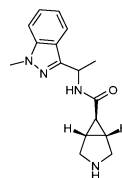
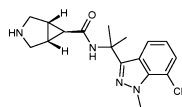


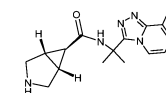
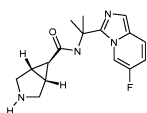
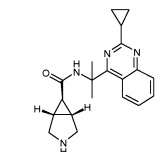
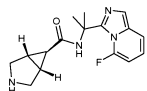
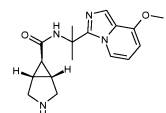
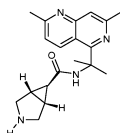
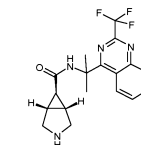
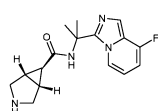
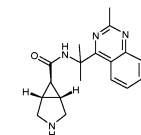
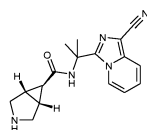
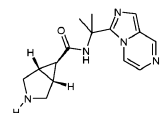
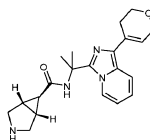
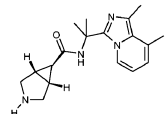
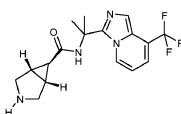
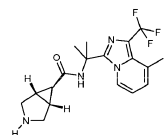
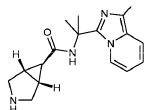
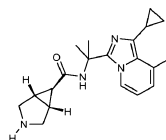
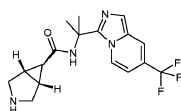
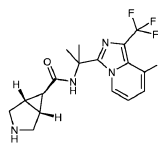
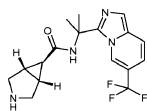
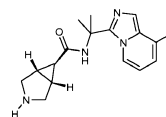
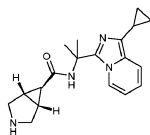


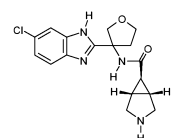
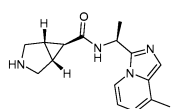
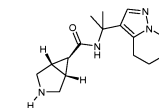
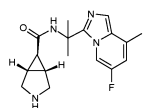
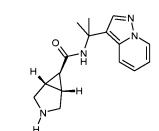
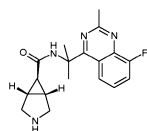
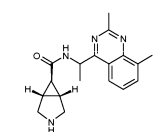
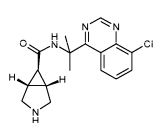
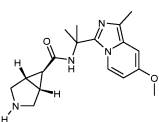
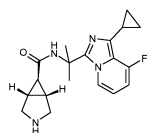
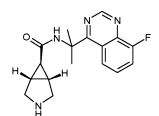
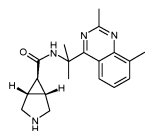
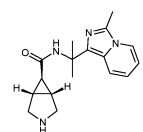
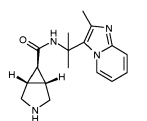
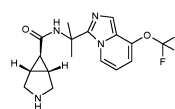
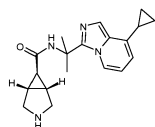
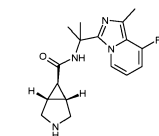
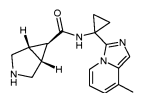
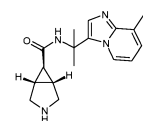
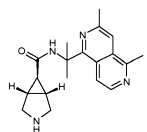
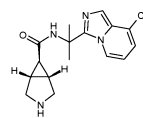
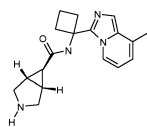


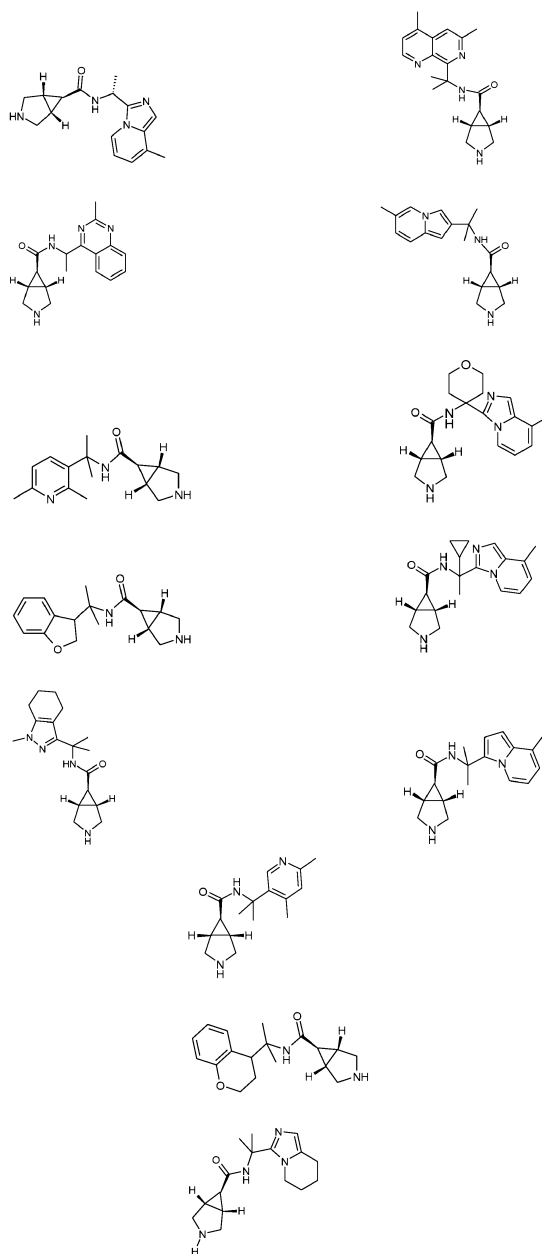












или соль любого из вышеуказанных соединений.

14. Соединение по п.1, где R^1 и R^2 представляют собой C_{1-6} -алкил; W представляет собой моно- или бициклический гетероарил, необязательно замещенный одним R^3 , где гетероарил содержит вплоть до 4 гетероатомов и одно или два 5- или 6-членных кольца; и R^3 представляет собой C_{1-6} -алкил, C_{3-8} -циклоалкил, C_{1-6} -алкил-O-, галоген или NC-, где в случае если R^3 присоединен к N-атомам W, то R^3 представляет собой C_{1-3} -алкил.

15. Соединение по п.14, где A представляет собой H.

16. Соединение по п.15, где W представляет собой , необязательно замещенный одним R^3 .

17. Соединение по п.15, где W представляет собой , необязательно замещенный одним R^3 .

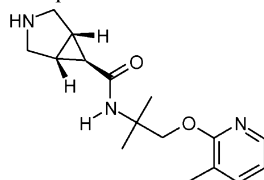
18. Соединение по п.15, где Y представляет собой $-CH_2O-$.

19. Соединение по п.16, где Y представляет собой $-CH_2O-$.

20. Соединение по п.15, где Y представляет собой связь.

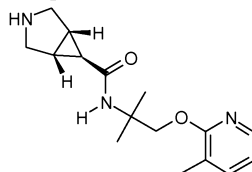
21. Соединение по п.17, где Y представляет собой связь.

22. Соединение по п.1, где соединение представляет собой

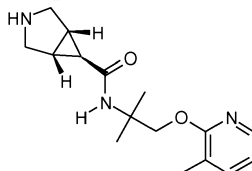


или его фармацевтически приемлемую соль.

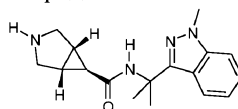
23. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



24. Соединение по п.1, где соединение представляет собой фармацевтически приемлемую соль

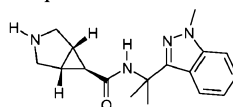


25. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Соединение по п.1, где соединение представляет собой



27. Применение соединения по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемой соли в качестве лекарственного средства, которое предназначено для лечения или предотвращения заболеваний или состояний, на которые может оказывать влияние активация SSTR4.

28. Применение по п.27, где соединение представляет собой соединение по п.19.

29. Применение по п.27, где соединение представляет собой соединение по п.22.

30. Применение по п.27, где соединение представляет собой соединение по п.25.

31. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по любому из пп.1-26 или его фармацевтически приемлемую соль вместе с одним или несколькими фармацевтически приемлемыми носителями.

32. Фармацевтическая композиция по п.31, в которой соединение представляет собой соединение по п.19.

33. Фармацевтическая композиция по п.31, в которой соединение представляет собой соединение по п.22.

34. Фармацевтическая композиция по п.31, в которой соединение представляет собой соединение по п.23.

35. Фармацевтическая композиция по п.31, в которой соединение представляет собой соединение по п.25.

36. Применение по любому из пп.27-30, где лекарственное средство предназначено для лечения заболеваний или состояний, на которые может оказывать влияние активация SSTR4.

37. Применение по любому из пп.27-30, где лекарственное средство предназначено для лечения боли.

38. Применение по любому из пп.27-30, где лекарственное средство предназначено для предотвращения боли.

39. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой невропатическую боль.

40. Применение по п.39, где невропатическая боль представляет собой боль после инсульта, боль вследствие повреждения центральной нервной системы или боль, связанную с рассеянным склерозом.

41. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой боль в пояснице.

42. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой хроническую боль в спине.

43. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой фибромиалгию.

44. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой невралгию тройничного нерва, комплекс регионарного болевого синдрома типа I или комплекс регионального болевого синдрома типа II.

45. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой боль, вызванную раздраженным кишечником или диабетической невропатией.

46. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой боль, вызванную остеоартритом.

47. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой хроническую боль.

48. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой воспалительную боль.

49. Применение по п.37 или 38, где боль представляет собой боль, связанную со злокачественными новообразованиями.

50. Применение по любому из пп.27-30, где лекарственное средство предназначено для лечения синдрома раздраженного кишечника, диабетической невропатии или остеоартрита.

