

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **021698**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2015.08.31

(21) Номер заявки
201291115

(22) Дата подачи заявки
2011.04.26

(51) Int. Cl. **C07D 231/54** (2006.01)
C07D 263/56 (2006.01)
C07D 263/58 (2006.01)
C07D 307/81 (2006.01)
C07D 413/04 (2006.01)
C07D 417/04 (2006.01)
C07D 487/08 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)
A61K 31/416 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 31/4365 (2006.01)
A61P 3/00 (2006.01)
A61P 9/00 (2006.01)

(54) **ПРОИЗВОДНЫЕ БИЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ АСС**

(31) **2010-102718**

(32) **2010.04.27**

(33) **JP**

(43) **2013.04.30**

(86) **PCT/JP2011/060616**

(87) **WO 2011/136385 2011.11.03**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**ТАКЕДА ФАРМАСЬЮТИКАЛ
КОМПАНИ ЛИМИТЕД (JP)**

(72) Изобретатель:
**Ямасита Тохру, Камата Макото,
Хиросе Хидеки, Мураками Масатака,
Фудзимото Такуя, Икеда Зенити,
Ясума Цунео, Фудзимори Икуо,
Мизодзир Рио, Юкава Томоя (JP)**

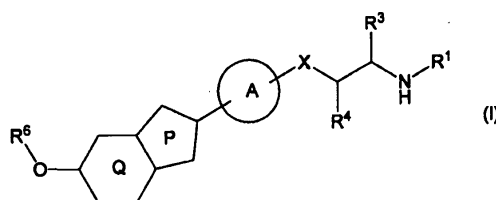
(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) CORBETT J.W. ET AL.: "Discovery of small molecule isozyme non-specific inhibitors of mammalian acetyl-CoA carboxylase 1 and 2", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, ELSEVIER SCIENCE, GB, vol. 20, no. 7, 1 April 2010 (2010-04-01), pages 2383-2388, XP026971083, ISSN: 0960-894X [retrieved on 2009-04-24], the whole document

JEFFREY W. CORBETT ET AL.: "Inhibitors of Mammalian Acetyl-CoA Carboxylase", RECENT PATENTS ON CARDIOVASCULAR DRUG DISCOVERY, vol. 2, no. 3, 1 November 2007 (2007-11-01), pages 162-180, XP55002486, ISSN: 1574-8901, DOI: 10.2174/157489007782418928, the whole document

EP-A1-2128163
WO-A1-2010050445

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, оказывающему ингибирующее действие на АСС, которое применимо в качестве средства для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении, рака и т.п., и имеющему превосходную эффективность. Настоящее изобретение относится к соединению, представленному формулой (I), где каждый символ соответствует определению, данному в описании.

**B1****021698****021698****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к бициклическому соединению, оказывающему ингибирующее действие на ацетил-CoA карбоксилазу (иногда сокращенно именуемую в настоящем описании АСС), которое применимо для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении, рака и т.п.

Уровень техники

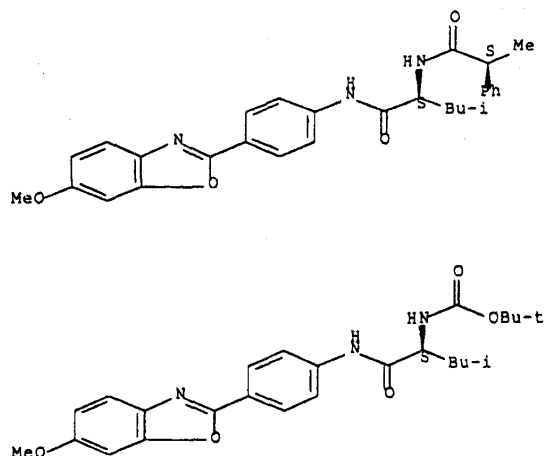
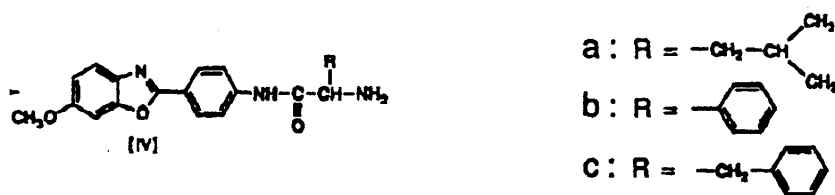
АСС представляет собой фермент, который превращает ацетил-CoA в малонил-CoA и катализирует скорость, определяющую реакцию в метаболизме жирных кислот. Малонил-CoA, который образуется при реакции, катализируемой АСС, ингибирует окисление жирных кислот в митохондриях вследствие обратного ингибирования карнитин пальмитоил трансферазы-1 (CPT-1). Соответственно, АСС играет ключевую роль в регулировании баланса между использованием углеводов и жирных кислот в печени и скелетных мышцах, и, кроме того, в регулировании восприимчивости к инсулину тканей печени, скелетных мышц и жировой ткани.

Снижение уровня малонил-CoA, возникающее при ингибировании АСС, может способствовать усилению окисления жирных кислот, понижению секреции богатого триглицеридами (TG) липопротеина (VLDL) в печени, регулированию секреции инсулина в поджелудочной железе и, кроме того, повышению чувствительности к инсулину тканей печени, скелетных мышц и жировой ткани.

Кроме того, долговременное введение соединения, обладающего ингибирующим действием на АСС, может резко уменьшить содержание TG в печени и жировой ткани и селективно уменьшить количество жира в организме, в тестах у тучных субъектов, получающих пищу с низким содержанием жира, за счет содействия окислению жирных кислот и подавления синтеза новых жирных кислот.

Соответственно, соединение, обладающее ингибирующим действием на АСС, чрезвычайно полезно для профилактики или лечения метаболического синдрома, ожирения, гипертензии, диабета, сердечно-сосудистых расстройств, связанных с атеросклерозом и т.п.

С другой стороны, в литературе имелись сообщения о следующих соединениях:



а также подобных им (Analytical Sciences (1994), 10(1), p. 17-23).

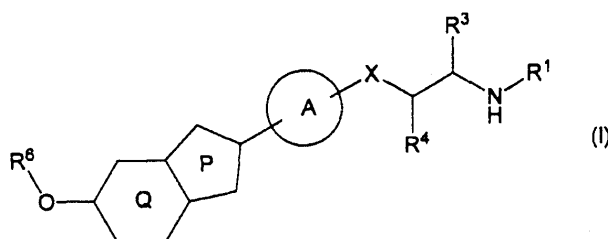
Сущность изобретения

Проблемы, которые предполагалось решить настоящим изобретением.

Существует потребность в разработке соединения, обладающего ингибирующим действием на АСС, которое применимо в качестве средства для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении, рака и т.п. и обладающего более высокой эффективностью.

Средства для решения указанных проблем.

Авторы настоящего изобретения, во-первых, обнаружили, что соединение формулы (I)



где R^1 представляет собой:

1) группу формулы $-COR^2$, где R^2 означает:

(a) C_{1-6} алкильную группу;

(b) C_{1-6} алкоксигруппу;

(c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную C_{1-6} алкильной группой(ами); или

(2) изоксазол, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C_{1-6} алкильной группы;

R^3 означает C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена, или C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-5 атомами галогена или 1-5 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 означает атом водорода;

X означает O или CH_2 ;

цикл A представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 8-азабицикло[3.2.1]октан или циклогексан;

цикл P представляет собой оксазол, тиазол, фуран, пиразол или 1,2,3-триазол;

цикл Q представляет собой бензол, пиридин или циклогекса-1,3-диен, каждый из которых необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

циклы P и Q конденсированы с образованием бициклической ароматической гетероциклической системы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена на цикле Q;

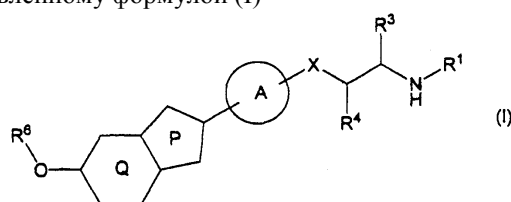
R^6 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C_{3-6} циклоалкильной группы,

или его соль [далее по тексту иногда именуемое соединением формулы (I)] обладает превосходным ингибирующим действием на АСС, что позволяет применять его для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении, рака и т.п., и имеет превосходную эффективность. Основываясь на этих данных, авторы настоящего изобретения провели интенсивные исследования и завершили работу над настоящим изобретением.

Соответственно, настоящее изобретение относится к:

[1] соединению формулы (I);

[2] соединению, представленному формулой (I)



где R^1 представляет собой:

1) группу формулы $-COR^2$, где R^2 означает:

(a) C_{1-6} алкильную группу;

(b) C_{1-6} алкоксигруппу;

(c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную C_{1-6} алкильной группой(ами); или

(2) изоксазол, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C_{1-6} алкильной группы;

R^3 означает C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена, или C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-5 атомами галогена или 1-5 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 означает атом водорода;

X означает O или CH_2 ;

цикл A представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 8-азабицикло[3.2.1]октан или циклогексан;

цикл P представляет собой оксазол, тиазол, фуран, пиразол или 1,2,3-триазол;

цикл Q представляет собой бензол, пиридин или циклогекса-1,3-диен, каждый из которых необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

циклы Р и Q конденсированы с образованием бициклической ароматической гетероциклической системы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена на цикле Q;

R⁶ представляет собой C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C₃₋₆циклоалкильной группы,

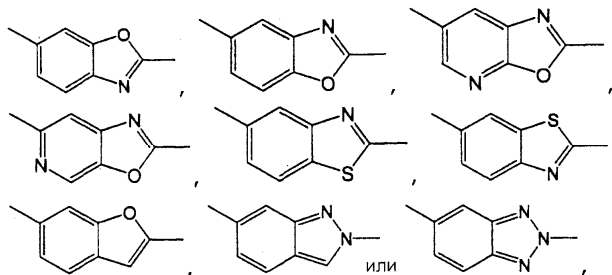
или его соли;

[3] соединению или соли по приведенным выше [1] или [2], где R³ означает C₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена;

[4] соединению или соли по приведенным выше [1], [2] или [3], где цикл А представляет собой пиперидин;

[5] соединению или соли по приведенным выше [1]-[3] или [4], где цикл Р представляет собой оксазол или тиазол;

[6] соединению или соли по приведенным выше [1]-[4] или [5], где циклы Р и Q конденсированы с образованием конденсированной циклической системы, представленной формулами



каждый из которых необязательно несет 1-3 атома галогена на цикле Q;

[6] N-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамиду или его соли;

[7] N-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамиду или его соли;

[8] N-[(1S)-3-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпропил]ацетамиду или его соли;

[9] N-[(1S)-2-(1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамиду или его соли;

[10] лекарственному средству, включающему соединение или его соль по приведенным выше [1]-[8] или [9];

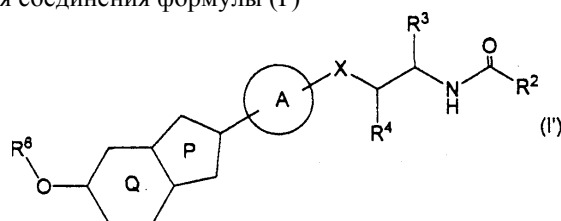
[11] лекарственному средству по приведенному выше [10], которое является средством для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака;

[12] способу профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака у млекопитающих, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по приведенным выше [1]-[8] или [9];

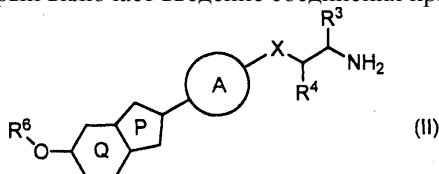
[13] применению соединения или соли по приведенным выше [1]-[8] или [9] с целью получения средства для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака;

[13A] соединению или соли по приведенным выше [1]-[8] или [9] для применения в профилактике или лечении ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака;

[14] способу получения соединения формулы (I')



где каждый из использованных в формуле символов соответствует данному выше определению для формулы [1], или его соли, который включает введение соединения приведенной ниже формулы (II)



где каждый из использованных в формуле символов соответствует данному выше определению для формулы [1], или его соли в реакцию ацилирования;

и т.п.

Эффект изобретения.

Соединение формулы (I) обладает ингибирующим действием на АСС, что применимо для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении, рака и т.п., и имеет превосходную эффективность.

Подробное описание изобретения

Ниже по тексту подробно описан каждый из символов в формулах (I), (II) и (I').

"Атом галогена" в настоящем описании означает, если не указано иное, атом фтора, атом хлора, атом брома или атом йода.

"С₁₋₆алкильная группа" в настоящем описании означает, если не указано иное, метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-этилбутил или т.п.

"С₁₋₆алкоксигруппа" в настоящем описании означает, если не указано иное, метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бутокси, изобутокси, втор-бутокси, трет-бутокси или т.п.

R¹ является группой, представленной формулой -COR², где R² является заместителем, необязательно замещенным изоксазолом.

Примеры "заместителя", обозначаемого символом R², включают "С₁₋₆алкильную группу", "С₁₋₆алкоксигруппу" и "необязательно замещенную аминогруппу".

Примеры С₁₋₆алкильной группы включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, пентил, изопентил, неопентил, 1-этилпропил, гексил, изогексил, 1,1-диметилбутил, 2,2-диметилбутил, 3,3-диметилбутил, 2-этилбутил и т.п.

Примеры С₃₋₆циклоалкильной группы включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил.

С₁₋₆алкильная группа необязательно включает от 1 до 3 заместителей в позициях, которые могут содержать такие заместители.

Примеры заместителей включают:

- (1) С₃₋₆циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклогексил);
- (2) атомы галогена.

С₃₋₆циклоалкильная группа необязательно включает от 1 до 5 заместителей в позициях, которые могут содержать такие заместители.

Примеры заместителей включают:

(1) С₁₋₃алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из (а) атома галогена;

- (2) атомы галогена

и т.п.

Если число заместителей не менее 2, соответствующие заместители могут быть одинаковыми или различными.

Примеры "необязательно замещенной аминогруппы" включают аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную заместителем (заместителями), выбранным из С₁₋₆алкильной группы, которая является необязательно замещенной.

Предпочтительные примеры "ацильной группы" включают:

(1) С₁₋₆алкилкарбонильную группу (например, ацетил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов;

(2) С₁₋₆алкоксикарбонильную группу (например, метоксикарбонил, этоксикарбонил, пропоксикарбонил, трет-бутоксикарбонил), необязательно замещенную 1-3 атомами галогенов;

R² предпочтительно представляет собой необязательно замещенную С₁₋₆алкильную группу, необязательно замещенную С₁₋₆алкоксигруппу, необязательно замещенную аминогруппу, необязательно замещенный изоксазол.

Более предпочтительно, R² представляет собой:

- (а) С₁₋₆алкильную группу (например, метил, этил, пропил, бутил, изобутил, изопентил);
- (b) С₁₋₆алкоксигруппу (например, метокси, трет-бутокси);
- (с) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную заместителем (заместителями), выбранными из (i) С₁₋₆алкильной группы (например, метила, этила, пропила, изопропила).

"Группа, представленная формулой -COR²", входящая в число возможных вариантов группы R¹, предпочтительно представляет собой группу формулы -COR², где R² является необязательно замещенной С₁₋₆алкильной группой, необязательно замещенной С₁₋₆алкоксигруппой, необязательно замещенной аминогруппой.

"Группа, представленная формулой -COR²", входящая в число возможных вариантов группы R¹, более предпочтительно является группой формулы -COR², где R² представляет собой:

- (a) C₁₋₆алкильную группу (например, метил, этил, пропил, бутил, изобутил, изопентил);
 (b) C₁₋₆алкоксигруппу (например, метокси, трет-бутокси);
 (c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную заместителем (заместителями), выбранными из (i) C₁₋₆алкильной группы (например, метила, этила, пропила, изопропила), необязательно замещенной 1-3 C₆₋₁₄арильными группами (например, фенилом).

Примеры входящих в число возможных вариантов группы R¹ включают изоксазол.

Возможным вариантом группы R¹ предпочтительно является изоксазол, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из:

- (1) C₁₋₆алкильной группы;
 (2) атома галогена.

R¹ предпочтительно представляет собой:

- (1) группу формулы -COR², где R² является необязательно замещенной C₁₋₆алкильной группой, необязательно замещенной C₁₋₆алкоксигруппой, необязательно замещенной аминогруппой;

- (2) изоксазол.

Еще более предпочтительно R¹ представляет собой:

- (1) группу формулы -COR², где R² означает:

- (a) C₁₋₆алкильную группу (например, метил, этил, пропил, бутил, изобутил, изопентил);
 (b) C₁₋₆алкоксигруппу (например, метокси, трет-бутокси);
 (c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную C₁₋₆алкильной группой (группами) (например, метилом, этилом, пропилом, изопропилом); и т.п.; или

- (2) изоксазол, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C₁₋₆алкильной группы.

Особенно предпочтительно R¹ представляет собой:

- (1) группу формулы -COR², где R² означает:

- (a) C₁₋₆алкильную группу (например, метил, этил, пропил, бутил, изобутил, изопентил);
 (b) C₁₋₆алкоксигруппу (например, метокси, трет-бутокси);
 (c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную C₁₋₆алкильной группой (группами) (например, метилом, этилом, пропилом, изопропилом); и т.п.; или

- (2) изоксазол, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из C₁₋₆алкильной группы.

Цикл Р представляет собой 5-членный ароматический гетероцикл, цикл Q является необязательно дополнительно замещенным 6-членным гетероциклом, и циклы Р и Q конденсированы с образованием бициклической ароматической гетероциклической системы, необязательно имеющей дополнительные заместители.

Примеры "5-членного ароматического гетероцикла", который является циклом Р, включают пирозол, 1,2,3-триазол, оксазол, тиазол, фуран. Из этих фрагментов оксазол и тиазол являются особенно предпочтительными.

Примеры "6-членного цикла" "необязательно дополнительно замещенного 6-членного цикла", который является циклом Q, включают бензол, пиридин, циклогекса-1,3-диен.

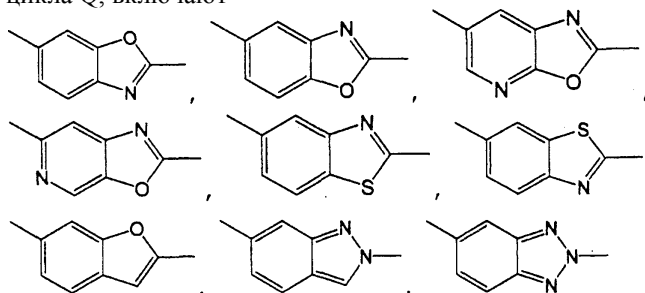
"6-членный цикл" "необязательно дополнительно замещенного 6-членного цикла", который является циклом Q, необязательно имеет, помимо группы -OR⁶, от 1 до 3 заместителей, в тех положениях, где они могут находиться.

Предпочтительные примеры дополнительного заместителя "6-членного цикла" "необязательно дополнительно замещенного 6-членного цикла", который является циклом Q, включают:

- (1) атом галогена (например, атом фтора, атом хлора).

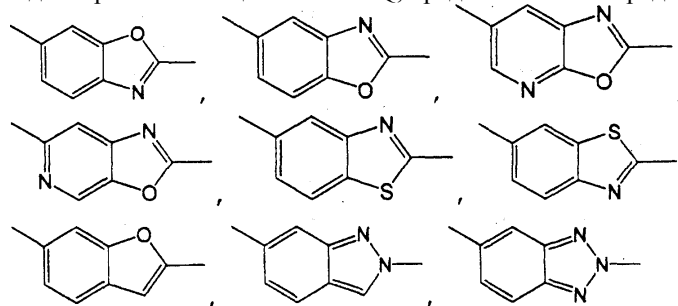
Цикл Q предпочтительно является бензолом, пиридином или циклогекса-1,3-диеном, каждый из которых необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из (1) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора).

Конкретные примеры "бициклической ароматической гетероциклической системы" "необязательно дополнительно замещенной бициклической ароматической гетероциклической системы", образованной конденсацией цикла Р и цикла Q, включают



"Необязательно дополнительно замещенная бициклическая ароматическая гетероциклическая сис-

тема", образованная конденсированными циклами Р и Q, предпочтительно представляет собой:



в каждой из которых цикл Q необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из:

(1) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора).

R^3 является C_{1-6} алкильной группой, необязательно замещенной атомом (атомами) галогена, или необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой.

" C_{1-6} алкильная группа" " C_{1-6} алкильной группы, необязательно замещенной атомом (атомами) галогена", которая является одним из вариантов группы R^3 , необязательно имеет в качестве заместителей от 1 до 3 атомов галогенов, в тех положениях, где могут иметься заместители.

Примеры " C_{3-6} циклоалкильной группы" " C_{3-6} циклоалкильной группы", которая является одним из вариантов группы R^3 , включают циклопропил, циклобутил, цикlopентил и циклогексил.

" C_{3-6} циклоалкильная группа" " C_{3-6} циклоалкильной группы", которая является одним из вариантов группы R^3 , необязательно имеет от 1 до 5 заместителей в тех положениях, где они могут находиться. Примеры заместителей включают фрагменты, аналогичные заместителям, которые необязательно имеет C_{3-6} циклоалкильная группа и другие группы, приведенные в качестве примера "заместителя" для R^2 .

R^3 предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора), или C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-5 атомами галогена или 1-5 C_{1-3} алкильными группами.

R^4 представляет собой атом водорода.

X означает O или $CR^{5a}R^{5b}$, где каждый из заместителей R^{5a} и R^{5b} независимо представляет собой атом водорода.

X предпочтительно представляет собой O или CH_2 .

R^6 является необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой или необязательно замещенной C_{3-6} циклоалкильной группой.

" C_{1-6} алкильная группа" " C_{1-6} алкильной группы", которая является одним из вариантов заместителя R^6 , необязательно имеет от 1 до 3 заместителей в тех положениях, где они могут находиться. Примеры этих заместителей включают фрагменты, подобные заместителям, которые необязательно имеет C_{1-6} алкильная группа и другие группы, приведенные в качестве примеров "заместителя" для R^2 .

Примеры " C_{3-6} циклоалкильной группы", являющейся одним из вариантов заместителя R^6 , включают фрагменты, аналогичные " C_{3-6} циклоалкильной группы" для R^3 .

R^6 предпочтительно представляет собой:

(1) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора), и C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклобутил);

(2) C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклобутил); и т.п.

R^6 более предпочтительно представляет собой C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора), и C_{3-6} циклоалкильную группу (например, циклопропил, циклобутил).

Цикл A является необязательно дополнительно замещенным 4-7-членным неароматическим циклом (цикл необязательно является поперечно сшитым).

Примеры "4-7-членного неароматического цикла (необязательно является поперечно сшитым)" " C_{4-7} циклоалкана (необязательно является поперечно сшитым)", который является циклом A, включают C_{4-7} циклоалканы и 4-7-членные неароматические гетероциклы.

Примеры C_{4-7} предпочтительного циклоалкана включают циклогексан.

Примеры 4-7-членного неароматического гетероцикла включают азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин и т.п. Из этих групп предпочтительными являются 4-7-членные (предпочтительно 4-6-членные) азотсодержащие неароматические гетероциклы (предпочтительно, азетидин, пирролидин, пи-

перидин, пиперазин).

"4-7-членный неароматический цикл" может иметь дополнительный мостиковый фрагмент (поперечно сшитый). Примеры циклов с таким фрагментом включают 8-азабицикло[3.2.1]октан и т.п.

"4-7-членный неароматический цикл (необязательно включающий дополнительный мостиковый фрагмент)" "необязательно замещенного 4-7-членного неароматического цикла (необязательно включающего дополнительный мостиковый фрагмент)" помимо группы $-XCH(R^4)CH(R^3)-NH-R^1$ и цикла Р, необязательно имеет от 1 до 3 заместителей в тех положениях, которые могут быть замещены. Примеры заместителей включают фрагменты, аналогичные заместителям, которые приведены в качестве примера "заместителя" для R^2 .

Цикл А предпочтительно представляет собой необязательно дополнительно замещенный 4-7-членный неароматический гетероцикл (необязательно дополнительно включающий дополнительный мостиковый фрагмент), более предпочтительно 4-7-членный (предпочтительно 4-6-членный) азотсодержащий неароматический гетероцикл (необязательно дополнительно включающий дополнительный мостиковый фрагмент), циклогексан, еще более предпочтительно азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 8-азабицикло[3.2.1]октан или циклогексан, особенно предпочтительно пиперидин.

Предпочтительные примеры соединения (I) включают следующие соединения.

Соединение А.

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой:

(1) группу формулы $-COR^2$, где R^2 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную C_{1-6} алкоксигруппу, или необязательно замещенную аминогруппу изоксазол;

(2) изоксазол;

R^3 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную атомом (атомами) галогена или необязательно замещенную C_{3-6} циклоалкильную группу;

R^4 является атомом водорода;

X означает О или CH_2 ;

цикл А представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 8-азабицикло[3.2.1]октан или циклогексан;

цикл Р;

цикл Q представляет собой необязательно дополнительно замещенный бензол, пиридин или циклогекса-1,3-диен; и

циклы Р и Q конденсированы с образованием необязательно дополнительно замещенной бициклической ароматической гетероциклической системы;

R^6 представляет собой необязательно замещенную C_{1-6} алкильную группу или необязательно замещенную C_{3-6} циклоалкильную группу.

Соединение В.

Соединение (I), в котором

R^1 представляет собой:

(1) группу, представленную формулой $-COR^2$, где R^2 означает:

(a) C_{1-6} алкильную группу (например, метил, этил, пропил, бутил, изобутил, изопентил);

(b) C_{1-6} алкоксигруппу (например, метокси, трет-бутокси);

(c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную заместителем (заместителями), выбранными из:

(i) C_{1-6} алкильной группы (например, метила, этила, пропила, изопропила);

(2) изоксазолил, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из:

(i) C_{1-6} алкильной группы;

(ii) атома галогена;

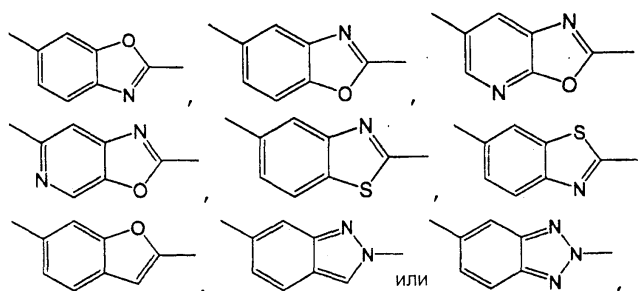
R^3 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена (например, атомами фтора) или C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-5 атомами галогена или 1-5 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 является атомом водорода;

X означает О или CH_2 ;

цикл А представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 8-азабицикло[3.2.1]октан или циклогексан;

циклы Р и Q конденсированы с образованием



где в каждом из указанных заместителей цикл Q необязательно замещен 1-3 заместителями, выбранными из:

(1) атома галогена (например, атома фтора, атома хлора);

R⁶ представляет собой:

(1) C₁₋₆алкильную группу (например, метил, этил, пропил, изопропил, изобутил), необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена (например, атома фтора) и C₃₋₆циклоалкильной группы (например, циклопропила, циклобутила).

В качестве солей соединений формулы (I), (II) и (I') предпочтительными являются фармакологически приемлемые соли. Примеры таких солей включают соли с неорганическими основаниями, соли с органическими основаниями, соли с неорганическими кислотами, соли с органическими кислотами, соли с основными или кислыми аминокислотами и т.п.

Предпочтительные примеры солей с неорганическими основаниями включают соли со щелочными металлами, например соли натрия, соли калия и т.п.; соли со щелочно-земельными металлами, например соли кальция, соли магния и т.п.; соли алюминия, соли аммония и т.п.

Предпочтительные примеры солей с органическими основаниями включают соли с триметиламином, триэтиламином, пиридином, пиколином, этаноламином, диэтаноломином, триэтаноломином, триметиламином [трис-(гидроксиметил)метиламином], трет-бутиламином, циклогексиламином, бензиламином, дициклогексиламином, N,N-дибензилэтилендиамином и т.п.

Предпочтительные примеры солей с неорганическими кислотами включают соли с хлористоводородной кислотой, бромистоводородной кислотой, азотной кислотой, серной кислотой, фосфорной кислотой и т.п.

Предпочтительные примеры солей с органическими кислотами включают соли с муравьиной кислотой, уксусной кислотой, трифторуксусной кислотой, фталевой кислотой, фумаровой кислотой, щавелевой кислотой, винной кислотой, малеиновой кислотой, лимонной кислотой, янтарной кислотой, яблочной кислотой, метансульфоновой кислотой, бензолсульфоновой кислотой, п-толуолсульфоновой кислотой и т.п.

Предпочтительные примеры солей с основными аминокислотами включают соли с аргинином, лизином, орнитинем и т.п.

Предпочтительные примеры солей с кислыми аминокислотами включают соли с аспарагиновой кислотой, глутаминовой кислотой и т.п.

Кроме того, соединение формулы (I) может быть мечено изотопом (например, ³H, ¹³C, ¹⁴C, ¹⁸F, ³⁵S, ¹²⁵I) и т.п.

Соединение (I) может являться или не являться гидратом и являться или не являться сольватом.

Соединения формулы (I) включают также дейтерированные формы, в которых атомы ¹H заменены атомами ²H(D).

Соединение формулы (I) может быть фармацевтически приемлемым сокристаллом или сокристаллической солью. В настоящем описании сокристалл или сокристаллическая соль означает кристаллическое вещество, состоящее из двух или нескольких самостоятельных веществ, которые являются твердыми при комнатной температуре, каждое из которых имеет отличающиеся физические свойства (например, структуру, температуру плавления, теплоту плавления, гигроскопичность, растворимость, устойчивость и т.д.). Сокристаллы и сокристаллические соли могут быть получены сокристаллизацией, методика которой известна по существу.

Соединение формулы (I) (которые далее по тексту иногда для краткости именуются просто соединением по настоящему изобретению) обладает низкой токсичностью и может применяться в качестве средств для профилактики или лечения различных упомянутых ниже заболеваний млекопитающих (например, людей, мышей, крыс, кроликов, собак, кошек, коров, лошадей, свиней, обезьян) в чистом виде либо в форме фармацевтической композиции, получаемой при смешивании с фармакологически приемлемым носителем и т.п.

Примеры фармакологически приемлемых носителей в настоящем изобретении включают различные органические и неорганические носители, обычно применяемые в лекарственных препаратах, которые добавляют в качестве носителей, смазывающих средств, связующих веществ или дезинтегрирующих средств для твердых дозированных форм; в качестве растворителей, солюбилизующих средств, сус-

пендирующих средств, изотонических средств, буферов или смягчающих средств для жидких препаратов и т.п. При необходимости могут также применяться такие добавки к лекарственным средствам, как консерванты, антиоксиданты, красители, подсластители и т.п.

Предпочтительные примеры эксципиентов включают лактозу, сахарозу, D-маннит, D-сорбит, крахмал, прежелатинизированный крахмал, декстрин, кристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, гуммиарабик, пуллулан, легкую безводную кремниевую кислоту, синтетический силикат алюминия и алюмоинетасиликат магния.

Предпочтительные примеры смазывающих средств включают стеарат магния, стеарат кальция, тальк и коллоидный оксид кремния.

Предпочтительные примеры связующих веществ включают прежелатинизированный крахмал, сахарозу, желатин, гуммиарабик, метилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, кристаллическую целлюлозу, сахарозу, D-маннит, трегалозу, декстрин, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и поливинилпирролидон.

Предпочтительные примеры дезинтегрирующих средств включают лактозу, сахарозу, крахмал, карбоксиметилцеллюлозу, кальций-карбоксиметилцеллюлозу, натрий-кросскармелозу, натрий-карбоксиметилкрахмал, легкий ангидрид кремниевой кислоты и гидроксипропилцеллюлозу низкой степени замещения.

Предпочтительные примеры растворителей включают воду для инъекций, физиологический солевой раствор, раствор Рингера, спирт, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль, кунжутное масло, кукурузное масло, оливковое масло и масло хлопчатника.

Предпочтительные примеры солюбилизующих средств включают полиэтиленгликоль, пропиленгликоль, D-маннит, трегалозу, бензилбензоат, этанол, трисаминометан, холестерин, триэтаноламин, карбонат натрия, цитрат натрия, салицилат натрия и ацетат натрия.

Предпочтительные примеры суспендирующих средств включают ПАВ, такие как стеарилтриэтаноламин, лаурилсульфат натрия, лаурил аминопропионовую кислоту, лецитин, хлорид бензалкония, хлорид бензетония, глицерил моностеарат и т.п.; гидрофильные полимеры, например поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и т.п.; полисорбаты и полиоксиэтилен гидрированное касторовое масло.

Предпочтительные примеры изотонических агентов включают хлорид натрия, глицерин, D-маннит, D-сорбит и глюкозу.

Предпочтительные примеры буферных средств включают такие буферные соединения, как фосфаты, ацетаты, карбонаты, цитраты и т.п.

Предпочтительные примеры смягчающих средств включают бензиловый спирт.

Предпочтительные примеры консервантов включают параоксibenзоаты, хлорбутанол, бензиловый спирт, фенэтиловый спирт, дегидроуксусную кислоту и сорбиновую кислоту.

Предпочтительные примеры антиоксидантов включают сульфиты, аскорбаты и т.п.

Предпочтительные примеры красителей включают водорастворимые пищевые анилиновые красители (например, такие пищевые красители, как пищевой красный № 2 и 3, пищевой желтый № 4 и 5, пищевой синий № 1 и 2 и т.д.), нерастворимые в воде лакообразующие красители (например, алюминиевые соли упомянутых выше водных пищевых анилиновых красителей) и натуральные красители (например, β-каротин, хлорофилл, красный оксид железа (III)).

Предпочтительные примеры подсластителей включают сахарин натрия, глицирризинат дикалия, аспартам и стевию.

Лекарственное средство, содержащее соединение по настоящему изобретению, можно безопасно вводить индивидуально или после смешивания с фармакологически приемлемым носителем по способу, известному по существу (например, способу, описанному в Фармакопее Японии и т.д.), который является способом получения фармацевтического препарата, и в форме, например, таблеток (включая таблетки, покрытые сахаром, таблетки с пленочным покрытием, подъязычные таблетки, таблетки, разрушающиеся во рту, буккальные таблетки и т.п.), пилюль, порошков, гранул, капсул (включая мягкие капсулы, микрокапсулы), пастилок, сиропов, жидкостей, эмульсий, суспензий, препаратов с регулируемым высвобождением действующего начала (например, препаратов с немедленным высвобождением, препаратов с продолжительным высвобождением, микрокапсул с продолжительным высвобождением), аэрозолей, пленок (например, пленок, разрушающихся во рту, пленок, приклеиваемых к слизистой оболочке рта), препаратов для инъекций (например, подкожных инъекций, внутривенных инъекций, внутримышечных инъекций, интраперитонеальных инъекций), препаратов для капельных инфузий, препаратов для трансдермальной абсорбции, мазей, лосьонов, клейких препаратов, суппозиторий (например, ректальных суппозиторий, вагинальных суппозиторий), гранул, назальных препаратов, легочных препаратов (препаратов для ингаляции), глазных капель и т.п., перорально или парентерально (например, путем внутривенного, внутримышечного, подкожного, в тот или иной орган, интраназального, интрадермального, путем закапывания, интрацеребрального, интаректального, интравагинального, интраперитонеального и внутриопухолевого введений, введения в ткани, расположенные рядом с опухолью, и непосредственного введе-

ния в очаг поражения).

Эти препараты могут являться препаратами с регулируемым высвобождением (например, микрокапсулами с продолжительным высвобождением), такими как препараты с немедленным высвобождением, препаратами с продолжительным высвобождением и т.п.

Фармацевтические композиции можно получать по методикам, обычно применяемым в технике получения фармацевтических препаратов, например по методикам, описанным в фармакопее Японии и т.п.

Хотя содержание соединения по настоящему изобретению в фармацевтической композиции меняется в зависимости от дозированной формы, дозы соединения по настоящему изобретению и т.п., оно составляет, например, от приблизительно 0,1 до приблизительно 100 мас. %.

При производстве оральных препаратов, при необходимости может наноситься покрытие с целью маскирования вкуса, придания устойчивости к кислой среде желудка или увеличения срока хранения.

Примеры основы для покрытий, применяемых для нанесения на таблетки, включают покрытия на сахарной основе, покрытия на основе водных пленок, покрытия на основе кишечных пленок и покрытия на основе пленок с продолжительным высвобождением.

В качестве основы для сахарных покрытий применяют сахарозу. Кроме того, в комбинации с сахарозой могут применяться одно или несколько веществ, выбранных из талька, осажденного карбоната кальция, желатина, гуммиарабика, пуллулана, воска карнауба и т.п.

Примеры покрытий на основе водных пленок включают покрытия на основе полимеров целлюлозы, например гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, метилгидроксипропилцеллюлозы и т.д.; синтетических полимеров, например поливинилацетата диэтиламиноацетата, аминоксилметакрилатного сополимера E [(торговое наименование) Eudragit E], поливинилпирролидона и т.д.; и полисахаридов, например пуллулана и т.д.

Примеры покрытий на основе кишечных пленок включают покрытия на основе полимеров целлюлозы, например фталата гидроксипропилметилцеллюлозы, ацетата сукцината гидроксипропилметилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, ацетата фталата целлюлозы и т.д.; акриловых полимеров, например сополимера L метакриловой кислоты [(торговое наименование) Eudragit L], сополимера LD метакриловой кислоты [(торговое наименование) Eudragit L-30D55], сополимера S метакриловой кислоты [(торговое наименование) Eudragit S] и т.д.; а также природных веществ, например шеллака и т.д.

Примеры покрытий на основе пленок с продолжительным высвобождением включают покрытия на основе полимеров целлюлозы, например этилцеллюлозы и т.д.; и акриловых полимеров, например аминоксилметакрилатного сополимера RS [(торговое наименование) Eudragit RS], суспензии сополимера этилакрилатметилметакрилат [(торговое наименование) Eudragit NE] и т.д.

Упомянутые выше основы покрытий можно применять после смешивания их двух или нескольких разновидностей в подходящих соотношениях.

Для получения покрытий могут применяться средства, защищающие от действия света, например оксид титана, красный оксид железа (III) и т.п.

Соединения по настоящему изобретению демонстрируют низкую токсичность (например, острую токсичность, хроническую токсичность, генетическую токсичность, репродуктивную токсичность, кардиотоксичность, канцерогенность и т.п.) и незначительные побочные эффекты. Таким образом, их можно применять в качестве средств для профилактики, лечения или диагностики различных заболеваний у млекопитающих (например, людей, коров, лошадей, собак, кошек, обезьян, мышей, крыс).

Соединения по настоящему изобретению обладают прекрасной способностью ингибировать АСС (ацетил-СоА карбоксилазу). Примеры АСС включают изоформу, специфичную для печени, жировой ткани или поджелудочной железы (АСС1); и изоформу, специфичную для мышечной ткани (АСС2). Соединение по настоящему изобретению обладает селективностью в отношении АСС2. В частности, соединения примеров по настоящему изобретению обладают высокой селективностью в отношении АСС2.

Соединения по настоящему изобретению обладают прекрасной устойчивостью к метаболизму, и их преимущество заключается в продолжительном времени полужизни соединения, затрудненном метаболизме *in vivo* и т.п.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению обладают отличной кинетикой *in vivo* (например, способностью к пероральной абсорбции, биодоступностью).

Соединения по настоящему изобретению могут применяться в качестве средств для профилактики или лечения ожирения, диабета (например, диабета 1 типа, диабета 2 типа, диабета при беременности, диабета тучных), гиперлипидемии (например, гипертриглицеридемии, гиперхолестеринемии, холестеринемии, связанной с высоким содержанием LDL, гипо-HDL-емии, гиперлипидемии после приема пищи), гипертензии, сердечной недостаточности, осложнений диабета [например, невропатии, нефропатии, ретинопатии, диабетической кардиомиопатии, катаракты, макроангиопатии, остеопении, гиперосмолярной диабетической комы, инфекций (например, инфекций дыхательных путей, инфекций мочевыводящих путей, инфекций желудочно-кишечного тракта, инфекций мягких кожных тканей, инфекций нижних конечностей), диабетической гангрены, ксеростомии, гипсакузии, цереброваскулярных расстройств, нарушений периферического кровообращения], метаболического синдрома (патологии, имеющей три или более признаков, выбранных из гипертриглицеридемии (TG), низкого содержания HDL холестерина

(HDL-C), гипертензии, ожирения брюшной области и нарушение переносимости глюкозы), саркопении, рака и т.п.

Что касается диагностических критериев диабета, Японское Диабетическое Общество опубликовало новые диагностические критерии в 1999 году.

Согласно этой публикации диабет представляет собой состояние, при котором проявляется любой из следующих признаков: уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) не менее 126 мг/дл, уровень глюкозы в тесте на переносимость через 2 ч после перорального приема 75 г глюкозы (75 OGTT) (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) не менее 200 мг/дл, уровень глюкозы в плазме на сытый желудок (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) не менее 200 мг/дл. Условия, не подпадающие под перечисленные выше признаки диабета, и отличающиеся от "состояния при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) составляет менее 110 мг/дл, уровень глюкозы через 2 ч в тесте на переносимость при пероральном приеме 75 г глюкозы (75 OGTT) (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) составляет менее 140 мг/дл" (нормальный тип), именуют "состоянием пограничного типа".

Кроме того, ADA (Американская Диабетическая Ассоциация) в 1997 году и WHO в 1998 году опубликовали новые диагностические критерии диабета.

Согласно этим публикациям диабет представляет собой состояние, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) не менее 126 мг/дл, уровень глюкозы через 2 ч в тесте на переносимость при пероральном приеме 75 г глюкозы (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) составляет не менее 200 мг/дл.

Согласно упомянутым выше публикациям пониженная переносимость глюкозы является состоянием, при котором уровень сахара в крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) составляет менее 126 мг/дл и уровень глюкозы через 2 ч в тесте на переносимость при пероральном приеме 75 г глюкозы (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) составляет не менее 140 мг/дл и менее 200 мг/дл. Согласно публикации ADA состояние, при котором уровень глюкозы в крови натощак (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) не менее 110 мг/дл и менее 126 мг/дл, именуют IFG (нарушенный уровень глюкозы натощак). Согласно публикации WHO среди состояний IFG (нарушенного уровня глюкозы натощак) состояние, при котором уровень глюкозы через 2 ч в тесте на переносимость при пероральном приеме 75 г глюкозы (концентрация глюкозы во внутривенной плазме) составляет менее 140 мг/дл, именуют IFG (нарушенная гликемия натощак).

Соединение по настоящему изобретению может также применяться в качестве средства для профилактики или лечения диабета, состояния пограничного типа, ухудшенной переносимости глюкозы, IFG (нарушенного уровня глюкозы натощак) и IFG (нарушенной гликемии натощак), которые определяют в соответствии с упомянутыми выше новыми диагностическими критериями. Кроме того, соединение по настоящему изобретению может препятствовать прогрессированию состояния пограничного типа, ухудшенной переносимости глюкозы, IFG (нарушенного уровня глюкозы натощак) или IFG (нарушенной гликемии натощак) в диабет.

Поскольку соединения по настоящему изобретению обладают способностью подавлять увеличение массы тела, их можно применять в качестве ингибиторов прироста массы тела у млекопитающих. Целевое млекопитающее может являться любым млекопитающим, у которого необходимо предотвратить увеличение массы тела. Опасность увеличения массы тела у млекопитающих может иметь генетическую природу или может быть связана с заболеваниями, вызванными образом жизни, например диабетом, гипертензией и/или гиперлипидемией и т.п. Увеличение массы тела может быть вызвано избыточным питанием, рационом с отсутствием баланса питательных компонентов или являться следствием сопутствующего приема лекарственных средств (например, средств для улучшения чувствительности к инсулину, имеющих свойства агонистов PPAR γ , таких как троглитазон, розиглитазон, энглитазон, циглитазон, пиоглитазон и т.п.). Кроме того, увеличение массы тела может предшествовать ожирению или представлять собой увеличение массы тела у пациентов с ожирением. Ожирение в настоящем изобретении определяется как значение коэффициента массы тела BMI (масса тела (кг)/[рост (м)²]) не менее 25 для жителей Японии (критерий Японского Общества Исследования Ожирения) или не менее 30 для жителей Запада (критерий WHO).

Соединение по настоящему изобретению применимо также в качестве средства для профилактики или лечения ожирения без увеличения массы тела.

Соединение формулы (I) применимо в качестве средства для профилактики или лечения метаболического синдрома. Поскольку у пациентов с метаболическим синдромом наблюдается очень высокая частота появления сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с пациентами, страдающими единственным заболеванием, вызванным образом жизни, профилактика или лечение метаболического синдрома очень важны для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

Критерии диагностики метаболического синдрома объявлены WHO в 1999 году и NCEP в 2001 году. Согласно критерию WHO у пациента диагностируется метаболический синдром при наличии как минимум двух признаков из числа абдоминального ожирения, дислипидемии (высокого содержания триглицеридов (TG) или низкого содержания HDL) и гипертензии, в дополнение к гиперинсулинемии или

пониженной переносимости глюкозы (World Health Organization: Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and Its Complications. Part I: Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus, World Health Organization, Geneva, 1999). Согласно критерию Adult Treatment Panel III (лечение взрослых пациентов, экспертная группа III) National Cholesterol Education Program (Национальной образовательной программы по холестерину), который является индикатором для ведения ишемической болезни сердца в Америке, у пациента диагностируется метаболический синдром при наличии как минимум трех признаков из числа абдоминального ожирения, высокого содержания триглицеридов, низкого содержания HDL холестерина, гипертензии и пониженной переносимости глюкозы (National Cholesterol Education Program: Executive Summary of the Third Report of National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III). The Journal of the American Medical Association, vol. 285, 2486-2497, 2001).

Соединения по настоящему изобретению можно также применять, например, в качестве средств для профилактики или лечения остеопороза, кахексии (например, карциноматозной кахексии, туберкулезной кахексии, диабетической кахексии, кахексии, вызванной болезнью крови, эндокринопатической кахексии, инфекционной кахексии или кахексии, вызванной приобретенным синдромом иммунодефицита), жировой дистрофии печени, синдрома поликистоза яичников, почечных заболеваний (например, диабетической нефропатии, гломерулонефрита, гломерулосклероза, нефротического синдрома, гипертонического нефросклероза, терминального почечного расстройства), мышечной дистрофии, инфаркта миокарда, стенокардии, цереброваскулярных расстройств (например, инфаркта мозга, кровоизлияния в мозг), болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, тревожности, деменции, синдрома невосприимчивости к инсулину, синдрома Х, гиперинсулинемии, аномальных ощущений при гиперинсулинемии, синдрома раздраженного кишечника, острой или хронической диареи, воспалительных заболеваний (например, ревматоидного артрита, деформирующего спондилита, остеоартрита, люмбаго, подагры, послеоперационного или посттравматического воспаления, отека, невралгии, фаринголарингита, цистита, гепатита (включая неалкогольный стеатогепатит), пневмонии, панкреатита, энтерита, воспалительных заболеваний кишечника (включая воспалительный колит), язвенного колита, поражения слизистой оболочки желудка (включая поражение слизистой оболочки желудка, вызванное аспирином)), поражения слизистой оболочки тонкого кишечника, дисфункции яичек, синдрома ожирения внутренних органов или саркопении.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению могут также применяться в качестве средств для профилактики или лечения различных раковых заболеваний (в частности, рака груди (например, инвазивной карциномы протоков, карциномы протоков *in situ*, воспалительного рака груди и т.п.), рака простаты (например, гормонозависимого рака простаты, гормононезависимого рака простаты и т.п.), рака поджелудочной железы (например, рака протоков поджелудочной железы и т.п.), рака желудка (например, папиллярной аденокарциномы, муцинозной аденокарциномы, аденосквамозной карциномы и т.п.), рака легких (например, немелкоклеточного рака легких, мелкоклеточного рака легких, злокачественной мезотелиомы и т.п.), колоректального рака (например, гастроинтестинальной стромальной опухоли и т.п.), рака прямой кишки (например, гастроинтестинальной стромальной опухоли и т.п.), колоректального рака (например, семейного колоректального рака, наследственного неполипозного колоректального рака, гастроинтестинальной стромальной опухоли и т.п.), рака тонкого кишечника (например, неходжкинской лимфомы, гастроинтестинальной стромальной опухоли и т.п.), рака пищевода, рака двенадцатиперстной кишки, рака языка, фарингеального рака (например, рака носоглотки, мезофарингеального рака, гипофарингеального рака и т.п.), рака слюнных желез, опухолей мозга (например, астроцитомы шишковидного тела, пилоцитарной астроцитомы, диффузной астроцитомы, анапластической астроцитомы и т.п.), шванномы, рака печени (например, первичного рака печени, внепеченочного рака желчных путей и т.п.), рака почек (например, почечно-клеточной карциномы, уротелиальной карциномы почечной лоханки и мочевыводящих путей и т.п.), рака желчных путей, карциномы эндометрия, рака шейки матки, рака яичников (например, карциномы эпителия яичников, внегонадной эмбрионально-клеточной опухоли, эмбрионально-клеточной опухоли яичников, опухоли яичников с низким злокачественным потенциалом и т.п.), рака мочевого пузыря, рака мочевыводящих путей, рака кожи (например, внутриглазной (глазной) меланомы, карциномы клеток Меркеля и т.п.), гемангиомы, злокачественной лимфомы, злокачественной меланомы, рака щитовидной железы (например, медуллярного рака щитовидной железы и т.п.), рака околощитовидной железы, рака полости носа, рака придаточной пазухи носа, опухолей костей (например, остеосаркомы, опухоли Эвинга саркомы матки, саркомы мягких тканей и т.п.), сосудистой фибромы, ретинобластомы, рака полового члена, солидной опухоли яичек в детстве (например, детской опухоли почек - опухоли Вильмса и т.п.), саркомы Капоши, саркомы Капоши, являющейся следствием СПИД, опухоли верхней челюсти, фиброзной гистиоцитомы, лейомиосаркомы, рабдомиосаркомы, лейкомии (например, острой миелоидной лейкомии, острой лимфобластной лейкомии и т.п.) и т.д.).

Соединения по настоящему изобретению может также применяться для вторичной профилактики или подавления прогрессирования различных заболеваний, упомянутых выше (например, случаев сердечно-сосудистых заболеваний, таких как инфаркт миокарда и т.п.).

Хотя дозировка соединения по настоящему изобретению меняется в зависимости от субъекта, которому осуществляется введение, пути введения, целевого заболевания, симптомов и т.п., например, в случае перорального введения взрослому пациенту с ожирением, эта дозировка, как правило, составляет от 0,01 до 100 мг/кг массы тела, предпочтительно от 0,05 до 30 мг/кг массы тела, более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела за одно введение, еще более предпочтительно от 0,1 до 2 мг/кг массы тела за одно введение, причем введение желательно повторять от одного до трех раз в день.

С целью улучшения действия соединения по настоящему изобретению или уменьшения дозы этого соединения и т.п. указанное соединение можно применять в комбинации с другими лекарственными средствами, например терапевтическими средствами против диабета, терапевтическими средствами против осложнений диабета, терапевтическими средствами против гиперлипидемии, противогипертензивными средствами, средствами против ожирения, диуретиками, антимикробными средствами и т.п. (далее по тексту сокращенно именуемыми сопутствующими лекарственными средствами). Время введения соединения по настоящему изобретению и время введения сопутствующего лекарственного средства не ограничены, и эти сопутствующие лекарственные средства могут представлять собой низкомолекулярные соединения, высокомолекулярные белки, полипептиды, антитела, вакцины и т.п. Эти лекарственные средства можно вводить одновременно или попеременно с введением соединений по настоящему изобретению. Кроме того, соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство можно вводить в виде двух различных препаратов, содержащих соответствующие действующие ингредиенты, или одного препарата, в который включены оба действующих ингредиента.

Правильное определение дозировки сопутствующего лекарственного средства можно осуществить на основании дозировки, применяемой в клинической практике. Кроме того, соотношение, в котором совместно применяют соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, можно определить надлежащим образом с учетом субъекта, которому осуществляется введение, пути введения, целевого заболевания, состояния, конкретной комбинации и т.п. Например, если субъект является человеком, сопутствующее лекарственное средство может применяться в количестве от 0,01 до 100 мас.ч. на 1 мас.ч. соединения по настоящему изобретению.

Примеры терапевтических средств для лечения диабета включают препараты инсулина (например, препараты инсулина животного происхождения, полученные из поджелудочных желез коров или свиней; препараты человеческого инсулина, полученные с помощью генетических методик с использованием *Escherichia coli* или дрожжей; цинк инсулин; протамин цинк инсулин; фрагменты или производные инсулина (например, INS-1), пероральные препараты инсулина), средства для повышения восприимчивости к инсулину (например, иоглитазон или его соли (предпочтительно гидрохлорид), росиглитазон или его соли (предпочтительно, малеат), метаглитасен, AMG-131, балаглитазон, MBX-2044, ривоглитазон, алеглитазар, чиглитазар, лобеглитазон, PLX-204, PN-2034, GFT-505, THR-0921, соединения, описанные в WO 2007/013694, WO 2007/018314, WO 2008/093639 или WO 2008/099794), ингибиторы α -глюкозидазы (например, воглибозу, акарбозу, миглитол, эмиглитат), бигуаниды (например, метформин, буформин или его соли (например, гидрохлорид, фумарат, сукцинат)), стимуляторы секреции инсулина [сульфонилмочевины (например, толбутамид, глибенкламид, гликлазид, хлорпропамид, толазамид, ацетогексамид, гликопирамид, глимепирид, глипизид, глибузол), репаглинид, натеглинид, митиглинид или гидрат его кальциевой соли], ингибиторы дипептидил пептидазы IV (например, алоглиптин, вилдаглиптин, ситаглиптин, саксаглиптин, BI1356, GRC8200, MP-513, PF-00734200, PHX1149, SK-0403, ALS2-0426, TA-6666, TS-021, KRP-104, 2-[[6-[(3R)-3-амино-1-пиперидинил]-3,4-дигидро-3-метил-2,4-диоксо-1(2H)-пиримидинил]метил]-4-фторбензонитрил или его соль), агонисты $\beta 3$ (например, N-5984), агонисты GPR40 (например, соединения, описанные в WO 2004/041266, WO 2004/106276, WO 2005/063729, WO 2005/063725, WO 2005/087710, WO 2005/095338, WO 2007/013689 или WO 2008/001931), агонисты рецептора GLP-1 [например, GLP-1, GLP-1MR, лираглутид, эксенатид, AVE-0010, BIM-51077, Aib(8,35)hGLP-1(7,37)NH₂, CJC-1131, албиглютид], агонисты амилина (например, прамлинтид), ингибиторы фосфотирозин фосфатазы (например, ванадат натрия), ингибиторы глюконеогенеза (например, ингибиторы гликогенфосфорилазы, ингибиторы глюкоза-6-фосфатазы, антагонисты глюкагона, ингибиторы FBP-азы), ингибиторы SGLT2 (натрий-зависимого котранспортера глюкозы 2 типа) (например, депаглифлозин, AVE2268, TS-033, YM543, TA-7284, ремоглифлозин, ASP1941), ингибиторы SGLT1, ингибиторы 11β -гидроксистероид дегидрогеназы (например, BVT-3498), адипонектин или его агонисты, ингибиторы IKK (например, AS-2868), средства, улучшающие устойчивость к лептину, агонисты рецептора соматостатина, активаторы глюкокиназы (например, пираглиатин, AZD1656, AZD6370, TTP-355, соединения, описанные в WO 2006/112549, WO 2007/028135, WO 2008/047821, WO 2008/050821, WO 2008/136428 или WO 2008/156757), GIP (глюкоза-зависимый инсулиноотропный пептид) и т.п.

Примеры терапевтических средств для лечения осложнений диабета включают ингибиторы альдоза редуктазы (например, толрестат, эпалрестат, зополрестат, фидарестат, CT-112, ранирестат (AS-3201), лидорестат), нейротрофический фактор и препараты, повышающие его уровень, (например, NGF, NT-3, BDNF, нейротрофические факторы и средства, повышающие их уровни (например, 4-(4-хлорфенил)-2-(2-метил-1-имидазол)-5-[3-(2-метилфенокси)пропил]оксазол, описанный в WO 01/14372, соединение,

описанное в WO 2004/039365), средства, способствующие регенерации нервной ткани (например, Y-128), ингибиторы PKC (например, рибоксистаурина мезилат), ингибиторы AGE (например, ALT946, пиратоксантин, N-фенацилтиазолия бромид (ALT766), ALT-711, EXO-226, пиридорин, пиридоксамин), агонисты рецептора GABA (например, габапентин, прегабалин), ингибиторы обратного захвата серотонина норадреналина (например, дулоксетин), ингибиторы натриевого канала (например, лакозамид), поглотители активного кислорода (например, тиоктовую кислоту), средства для расширения сосудов мозга (например, тиапурид, мексилетин), агонисты рецептора соматостатина (например, BIM23190), ингибиторы киназы-1, регулирующей сигнал апоптоза (ASK-1) и т.п.

Примеры терапевтических средств для лечения гиперлипидемии включают статины (например, правастатин, симвастатин, ловастатин, аторвастатин, флувастатин, розувастатин, питавастатин или их соли (например, натриевые соли, кальциевые соли)), ингибиторы синтеза сквалена (например, соединения описанные в WO 97/10224, например, N-[[[(3R,5S)-1-(3-ацетокси-2,2-диметилпропил)-7-хлор-5-(2,3-диметоксифенил)-2-оксо-1,2,3,5-тетрагидро-4,1-бензоксазепин-3-ил]ацетил]пиперидин-4-уксусную кислоту), фибраты (например, бензафибрат, клофибрат, симфибрат, клинофибрат), анионообменные смолы (например, колестирамин), пробукол, препараты никотиновой кислоты (например, никомол, ницеритрол, ниаспан), этил икозапентат, фитостерины (например, соястерол, γ -оризанол), ингибиторы абсорбции холестерина (например, зетиа), ингибиторы CETP (например, далцетрапиб, анацетрапиб), препараты ω -3 жирных кислот (например, этиловые эфиры 90 ω -3 жирных кислот) и т.п.

Примеры противогипертонических средств включают ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (например, каптоприл, эналаприл, делаприл и т.д.), антагонисты ангиотензина II (например, кандесартан цилексетила, кандесартан, лозартан, лозартан калия, эпросартан, валсартан, телмисартан, ирбесартан, тасосартан, олмесартан, олмесартана медоксимил, азилсартан, азилсартана медоксимил), антагонисты кальция (например, манидипин, нифедипин, амлодипин, эфонидипин, никардипин, амлодипин, клинидипин и т.п.), β -блокаторы (например, метопролол, атенолол, пропранолол, карведилол, пиндолол), клонидин и т.п.

Примеры средства против ожирения включают ингибиторы усвоения моноаминов (например, фентермин, сибутрамин, мазиндол, флуоксетин, тезофензин), агонисты рецептора серотонина 2C (например, лоркасерин), антагонисты рецептора серотонина 6, GABA модуляторы рецептора гистамина H3 (например, топирамат), антагонисты рецептора MCH (например, SB-568849; SNAP-7941; соединения, описанные в WO 01/82925 или WO 01/87834), антагонисты нейропептида Y (например, велнеперит), антагонисты канабиоидного рецептора (например, римонабант, таранабант), антагонисты грелина, антагонисты рецептора грелина, ингибиторы фермента ацилирования грелина, антагонисты рецептора опиоидов (например, GSK-1521498), антагонисты рецептора орексина, агонисты рецептора 4 меланокортина, ингибиторы 11 β -гидроксистероид дегидрогеназы (например, AZD-4017), ингибиторы липазы поджелудочной железы (например, орлистат, цетилистат), агонисты β 3 (например, N-5984), ингибиторы диацилглицерин ацилтрансферазы 1 (DGAT1), ингибиторы ацетилCoA карбоксилазы (ACC), ингибиторы фермента стеариол-CoA десатуразы, ингибиторы белка микросомального переноса триглицеридов (например, R-256918), ингибиторы котранспортера Na-глюкозы (например, JNJ-28431754, ремоглифлозин), ингибиторы NF κ B (например, HE-3286), агонисты PPAR (например, GFT-505, DRF-11605), ингибиторы фосфотиризин фосфатазы (например, ванадат натрия, тродусквемин), агонисты GPR119 (например, PSN-821), активаторы глюкокиназы (например, AZD-1656), лептин, производные лептина (например, метрелептин), CNTF (цилиарный нейротрофический фактор), BDNF (нейротрофический фактор мозга), агонисты холецистокинина, препараты глюкагон-подобного пептида-1 (GLP-1) (например, животные препараты GLP-1, выделенные из поджелудочных желез коров и свиней; человеческие препараты GLP-1 генетически синтезированные с использованием *Escherichia coli* или дрожжей, фрагменты производных GLP-1 (например, эксенатид, лираглутид)), препараты амилина (например, прамлинтид, AC-2307), агонисты нейропептида Y (например, PYY3-36, производные PYY3-36, обинептид, TM-30339, TM-30335), препараты оксинтомодулина: препараты FGF21 (например, животные препараты FGF21, выделенные из поджелудочных желез коров и свиней; человеческие препараты FGF21, генетически синтезированные с использованием *Escherichia coli* или дрожжей, фрагменты производных FGF21)), комбинированные препараты налтрексона гидрохлорида с продолжительным высвобождением и бупропиона гидрохлорида с продолжительным высвобождением, производные, родственные тироксину (гормону щитовидной железы), анорексигенные средства (например, P-57) и т.п.

Примеры диуретиков включают производные ксантина (например, теобромина натрия салицилат, теобромина кальция салицилат), препараты тиазида (например, этиазид, циклопентиазид, трихлорметиазид, гидрохлортиазид, гидрофлуметиазид, бензилгидрохлортиазид, пенфлутизид, политиазид, метиклотиазид), антиальдостероновые препараты (например, спиронолактон, триамтерен), ингибиторы карбоангидразы (например, ацетазоламид), хлорбензолсульфонамидные средства (например, хлорталидон, мефрузид, индапамид), азосемид, изосорбид, этакриновая кислота, пиретанид, буметанид, фуросемид и т.п.

Примеры антитромботических средств включают гепарины (например, гепарин натрия, гепарин

кальция, эноксапарин натрия, далтепарин натрия), варфарины (например, варфарин калия), противотромбиновые средства (например, аргатробан, дабигатран), тромболитические средства (например, урокиназу, тизокиназу, альтеплазу, натеплазу, монтеплазу, памитеплазу), ингибиторы агрегации тромбоцитов (например, тиклопидина гидрохлорид, клопидогрел, E5555, SHC530348, цилостазол, этил икозапентат, берапрост натрия, сарпогрелата гидрохлорид, прасугрел, E5555, SHC530348), ингибиторы FXa (например, ривароксабан, аписабан, эдоксабан, YM150, соединения, описанные в WO 02/06234, WO 2004/048363, WO 2005/030740, WO 2005/058823 или WO 2005/113504) и т.п.

Кроме того, соединения по настоящему изобретению можно применять в комбинации со средствами традиционной китайской медицины, например bohu-tusyosan (боху-тусиосан), daisaikoto (дайсайкото), boi-ogito (бои-оджито) и т.п.

Время введения упомянутого выше сопутствующего лекарственного средства не ограничено, и соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство можно вводить субъекту одновременно или в различные моменты времени. Дозировку сопутствующего лекарственного средства можно определить по дозировке, применяемой в клинической практике, и можно выбрать надлежащим образом в зависимости от субъекта, которому осуществляется введение, пути введения, заболевания, их сочетания и т.п.

На способ введения сопутствующего лекарственного средства не накладываются конкретных ограничений, и введение соединения по настоящему изобретению необходимо лишь объединить с введением сопутствующего лекарственного средства. Примеры способа введения включают следующие пути:

(1) введение одного препарата, полученного на основе комбинации соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства;

(2) одновременное введение двух отдельно полученных видов препаратов, которые включают соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, с помощью одного и того же пути введения;

(3) введение двух отдельно полученных видов препаратов, которые включают соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, с помощью одного и того же пути введения, в разное время;

(4) одновременное введение двух отдельно полученных видов препаратов, которые включают соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, с помощью различных путей введения;

(5) введение двух отдельно полученных видов препаратов, которые включают соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, с помощью различных путей введения, в разное время (например, введение в порядке: соединение по настоящему изобретению и сопутствующее лекарственное средство, или в обратном порядке) и т.п.

Соотношение дозировок соединения по настоящему изобретению и сопутствующего лекарственного средства можно выбрать надлежащим образом в зависимости от субъекта, которому осуществляется введение, пути введения, заболевания и т.п.

Далее по тексту подробно описаны способы получения соединений по настоящему изобретению.

В приведенных ниже схемах реакций, каждое из исходных соединений может иметь форму соли, если это не препятствует проведению реакции. Примеры солей включают соединения, указанные выше в качестве примеров солей соединения формулы (I).

Если не описан конкретный способ получения исходного соединения, это соединение можно легко приобрести в свободной продаже или получить способом, известным по существу, или аналогичным ему способом.

Продукт каждой стадии приведенных ниже реакционных схем может использоваться на следующей стадии в виде реакционной смеси или неочищенного продукта, или его можно выделить из реакционной смеси по стандартным методикам и без труда очистить с помощью стандартных путей разделения соединений, например перекристаллизации, перегонки, хроматографии.

Если в приведенных ниже схемах реакций предполагается осуществление реакции алкилирования, гидролиза, аминирования, этерификации, амидирования, этерификации, получения простого эфира, окисления, восстановления и т.п., эти реакции проводят способами, известным по существу. Примеры таких способов включают методики, описанные в ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS, 2nd ed., ACADEMIC PRESS, INC., 1989; Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., 1989 и т.д.

Далее разъясняются родовые термины, относящиеся к растворителям, которые используются при проведении описанных ниже реакций.

Примеры "нитрильных растворителей" включают ацетонитрил, пропионитрил и т.п.

Примеры "амидных растворителей" включают N,N-диметилформамид (ДМФА), N,N-диметилацетамид, N-метилпирролидон и т.п.

Примеры "галогензамещенных углеводородных растворителей" включают дихлорметан, хлороформ, 1,2-дихлорэтан, четыреххлористый углерод и т.п.

Примеры "эфирных растворителей" включают диэтиловый эфир, диизопропиловый эфир, трет-

бутил-метилловый эфир, тетрагидрофуран (ТГФ), 1,4-диоксан, 1,2-диметоксиэтан и т.п.

Примеры "ароматических растворителей" включают бензол, толуол, ксилол, хлорбензол, (трифтор-метил)бензол, пиридин и т.п.

Примеры "алифатических углеводородных растворителей" включают гексан, пентан, циклогексан и т.п.

Примеры "сульфоксидных растворителей" включают диметилсульфоксид (ДМСО) и т.п.

Примеры "спиртовых растворителей" включают метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, изобутанол, трет-бутанол и т.п.

Примеры "сложноэфирных растворителей" включают метилацетат, этилацетат, н-бутилацетат, трет-бутилацетат и т.п.

Примеры "кетонных растворителей" включают ацетон, метилэтилкетон и т.п.

Примеры "растворителей из числа органических кислот" включают муравьиную кислоту, уксусную кислоту, пропионовую кислоту, трифторуксусную кислоту, метансульфоновую кислоту и т.п.

Далее по тексту разъясняются родовые термины, относящиеся к основаниям, которые применяются в приведенных ниже реакциях.

Примеры "неорганических оснований" включают гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид лития, гидроксид бария и т.п.

Примеры "основных солей" включают карбонат натрия, карбонат калия, карбонат цезия, гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия и т.п.

Примеры "ароматических аминов" включают пиридин, имидазол, 2,6-лутидин и т.п.

Примеры "третичных аминов" включают триэтиламин, диизопропилэтиламин, N-метилморфоллин, DBU, (1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен), DBN (1,5-диазабицикло[4.3.0]нон-5-ен) и т.п.

Примеры "гидридов щелочных металлов или щелочно-земельных металлов" включают гидрид лития, гидрид натрия, гидрид калия, гидрид кальция и т.п.

Примеры "амидов металлов" включают амид лития, амид натрия, диизопропиламид лития, дициклогексиламид лития, гексаметилдисилазид лития, гексаметилдисилазид натрия, гексаметилдисилазид калия и т.п.

Примеры "алкильных производных металлов" включают н-бутиллитий, втор-бутиллитий, трет-бутиллитий, метилмагнийбромид и т.п.

Примеры "арильных производных металлов" включают фениллитий, фенилмагнийбромид и т.п.

Примеры "алкоксидов металлов" включают метоксид натрия, этоксид натрия, трет-бутоксид калия и т.п.

В приведенных ниже способах синтеза, если исходное соединение включает в качестве заместителя аминогруппу, карбоксильную группу, гидроксигруппу, карбонильную группу или сульфанильную группу, к этим группам можно ввести защитные группы, обычно применяемые в химии пептидов и т.п. В результате удаления, если это необходимо, защитной группы по окончании реакции, можно получить целевое соединение.

Примеры фрагментов, защищающих аминогруппу, включают формильную группу, C₁₋₆алкилкарбонильную группу, C₁₋₆алкоксикарбонильную группу, бензоильную группу, C₇₋₁₀аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил), C₇₋₁₄аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил), тритильную группу, фталоильную группу, N,N-диметиламинометиленовую группу, защищенную силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиетилсилил), C₂₋₆алкенильную группу (например, 1-аллил), замещенную C₇₋₁₀аралкильную группу (например, 2,4-диметоксибензил) и т.п. Эти группы необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C₁₋₆алкоксигруппы и нитрогруппы.

Примеры фрагментов, защищающих карбоксильную группу, включают C₁₋₆алкильную группу, C₇₋₁₀аралкильную группу (например, бензил), фенильную группу, тритильную группу, замещенную силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиетилсилил), C₂₋₆алкенильную группу (например, 1-аллил) и т.п. Эти группы необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C₁₋₆алкоксигруппы и нитрогруппы.

Примеры фрагментов, защищающих гидроксильную группу, включают C₁₋₆алкильную группу, фенильную группу, тритильную группу, C₇₋₁₀аралкильную группу (например, бензил), формильную группу, C₁₋₆алкилкарбонильную группу, бензоильную группу, C₇₋₁₀аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил), 2-тетрагидропиранильную группу, 2-тетрагидрофуранильную группу, замещенную силильную группу (например, триметилсилил, триэтилсилил, диметилфенилсилил, трет-бутилдиметилсилил, трет-бутилдиетилсилил, триизопропилсилил, трет-бутилдифенилсилил), C₂₋₆алкенильную группу (например, 1-аллил) и т.п. Эти группы необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C₁₋₆алкоксигруппы и нитрогруппы.

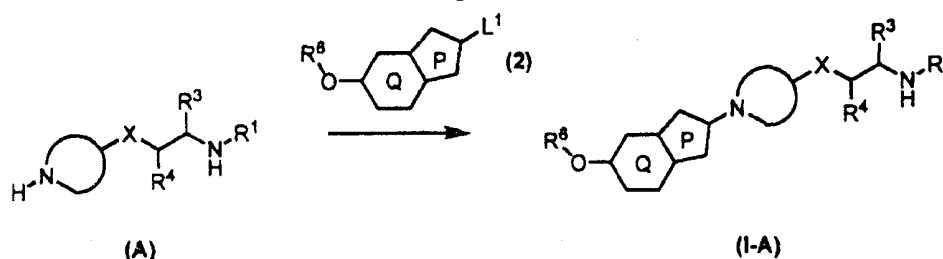
Примеры защищенной карбонильной группы включают циклические ацетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан) и нециклические ацетали (например, ди-C₁₋₆алкилацетали) и т.п.

Примеры фрагментов, защищающих сульфанильную группу, включают C_{1-6} алкильную группу, фенильную группу, тритильную группу, C_{7-10} аралкильную группу (например, бензил), C_{1-6} алкилкарбонильную группу, бензоильную группу, C_{7-10} аралкилкарбонильную группу (например, бензилкарбонил), C_{1-6} алкоксикарбонильную группу, C_{6-14} арилоксикарбонильную группу (например, фенилоксикарбонил), C_{7-14} аралкилоксикарбонильную группу (например, бензилоксикарбонил, 9-флуоренилметоксикарбонил), 2-тетрагидропиранильную группу, C_{1-6} алкиламинокарбонильную группу (например, метиламинокарбонил, этиламинокарбонил) и т.п. Эти группы необязательно замещены 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена, C_{1-6} алкильной группы, C_{1-6} алкоксигруппы и нитрогруппы.

Удаление защитной группы можно осуществлять по методикам, известным по существу, например методикам, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичным методикам. Конкретно, могут применяться способы, в которых используются кислоты, основания, ультрафиолетовое излучение, гидразин, фенилгидразин, N-метилдитиокарбамат натрия, фторид тетрабутиламмония, ацетат палладия, триалкилсилилгалогениды (например, триметилсилилийодид, триметилсилилбромид) и т.п., реакции восстановления и т.п.

Соединения № (X-1), (X-2), (X-3), (X-4), (X-A) и т.п. охвачены структурой Маркуша соединения (X). В данном случае X в обозначении "соединение № X" означает буквы алфавита, например A, I и т.п., или число, например 2, 3 и т.п.

Схема реакции 1



В данной схеме L^1 означает атом галогена, C_{1-6} алкилсульфонильную группу, C_{1-6} алкилсульфинильную группу или C_{1-6} алкилсульфанильную группу, и прочие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (I-A) можно получить, например, взаимодействием соединения (A) с соединением (2).

Реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (A) с соединением (2) в присутствии основания в инертном растворителе. При необходимости реакцию можно проводить при действии микроволнового излучения.

Количество используемого соединения (2), как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (A).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкильные производные металлов", "арильные производные металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (A).

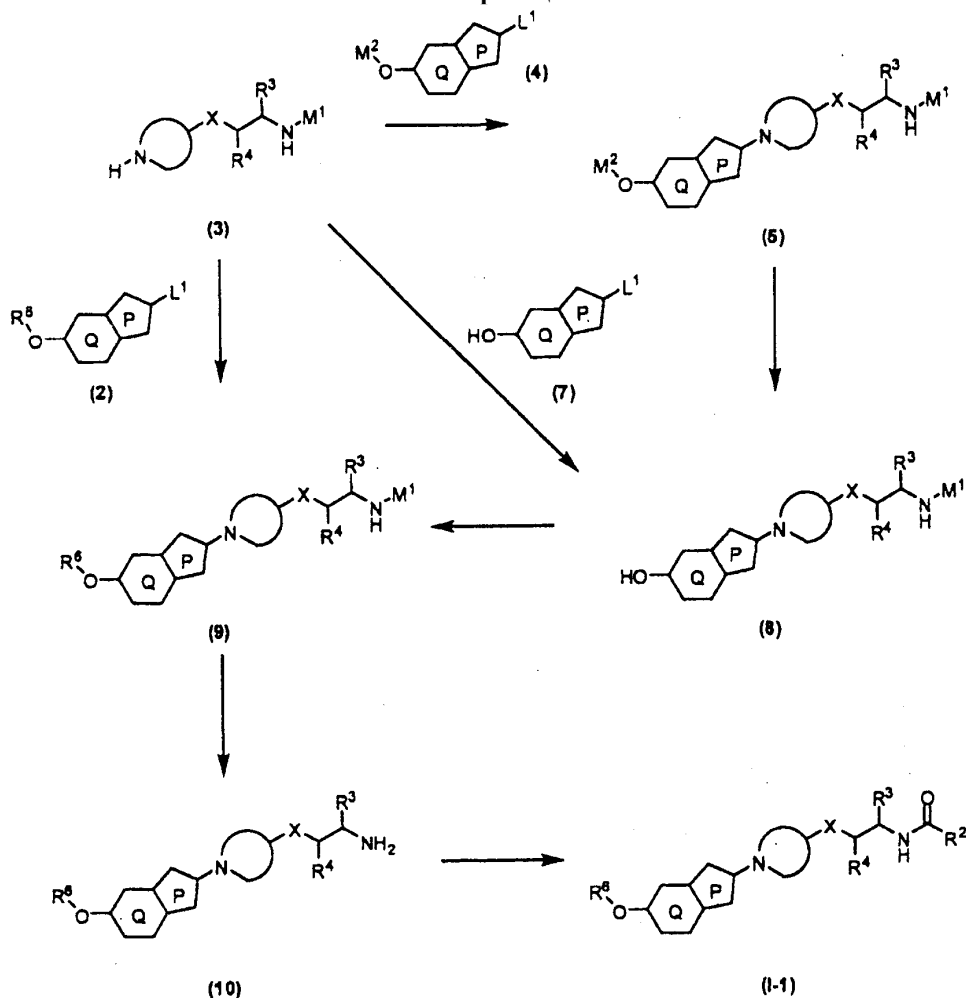
Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C , предпочтительно от 0 до 150°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (A) и соединение (2) можно получить способом, известным по существу.

Схема реакции 2



где M^1 представляет собой фрагмент, защищающий аминогруппу;

M^2 означает фрагмент, защищающий гидроксигруппу;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (5) можно получить, например, взаимодействием соединения (3) с соединением (4).

Реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (I-A) на схеме реакции 1.

Соединение (8) можно получить, например, вводя соединение (5) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) или подобных руководствах.

Соединение (8) можно также получить, например, взаимодействием соединения (3) с соединением (7).

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (I-A) на схеме реакции 1.

Соединение (9) можно получить, например, взаимодействием соединения (3) с соединением (2).

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (I-A) на схеме реакции 1.

Соединение (9) можно также получать, например, реакцией алкилирования соединения (8).

Примеры реакции алкилирования включают "реакцию, в которой используется основание и соответствующий галогенид или сульфат", "методику, в которой применяется реакция Мицунобу" и т.п.

"Реакцию, в которой используется основание и соответствующий галогенид или сульфат" можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Journal of Chemical Society*, p. 1530-1534, 1937, или по аналогичной методике.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (8) с соответствующим галогенидом или сульфатом в присутствии основания в инертном растворителе.

Примеры упомянутого "галогенида" включают необязательно замещенные C_{1-6} алкилгалогениды и необязательно замещенные C_{3-6} циклоалкилгалогениды. Количество применяемого "галогенида", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (8).

Примеры упомянутого выше "сульфоната" включают необязательно замещенные C_{1-6} алкил-сульфонаты и необязательно замещенные C_{3-6} циклоалкилсульфонаты. Примеры "сульфоновой кислоты" включают метансульфоновую кислоту, *p*-толуолсульфоновую кислоту, трифторметансульфоновую кислоту и т.п. Количество применяемого "сульфоната", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (8).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкильные производные металлов", "арильные производные металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (8).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

Предпочтительная температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 150°C , предпочтительно от 0 до 100°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

"Методику, в которой используется реакция Мицунобу" можно реализовывать в условиях, известных по существу, например, по способу, описанному в Tetrahedron Letters, p. 769-770, 1980, или аналогичному способу.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (8) с соединением $R^6\text{OH}$ в присутствии активатора гидроксигрупп в инертном растворителе.

Количество упомянутого выше "соединения $R^6\text{OH}$ ", применяемого в реакции, как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (8).

Примеры упомянутого выше "активатора гидроксигруппы" включают цианометилентри-*n*-бутилфосфоран, комбинацию диизопропил азодикарбоксилата и трифенилфосфина и т.п. Количество применяемого "активатора гидроксигрупп", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (8).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C , предпочтительно от -20 до 100°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 48 ч.

Соединение (10) можно получать, например, вводя соединение (9) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980) или подобных руководствах.

Соединение (I-1) можно получить, например, подвергая соединение (10) реакции ацилирования.

Упомянутая выше "реакция ацилирования" охватывает, например, реакции синтеза амидов, карбаматов, производных мочевины и т.п.

Получение производных "амидов" осуществляют по "методике с использованием агента, осуществляющего дегидратацию-конденсацию" или по "методике с использованием реакционноспособного производного карбоновой кислоты".

i) Методика с использованием агента, осуществляющего дегидратацию-конденсацию.

Реакцию проводят взаимодействием соединения (10) с соответствующей карбоновой кислотой в присутствии агента, осуществляющего дегидратацию-конденсацию, в инертном растворителе. При необходимости эту реакцию можно проводить в присутствии основания в количестве от каталитического до 5 экв., 1-гидроксibenзотриазола (HOBt) в количестве от каталитического до 5 экв. и т.п.

Количество упомянутой выше "карбоновой кислоты", применяемой в реакции, как правило, составляет от 0,5 до 5 экв., предпочтительно от 0,8 до 1,5 экв. по отношению к количеству соединения (10).

Примеры упомянутого выше "агента, осуществляющего дегидратацию-конденсацию" включают дициклогексилкарбодиимид (DCC), гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида (WSC) и т.п. Из этих агентов предпочтительным является WSC. Количество применяемого в реакции "агента, осуществляющего дегидратацию-конденсацию" составляет, как правило, от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (10).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются амидные растворители.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и

т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 1 до 48 ч.

ii) Методика с использованием реакционноспособного производного карбоновой кислоты.

Реакцию проводят путем взаимодействия соединения (10) с 0,5-5 экв. (предпочтительно 0,8-3 экв.) соответствующего реакционноспособного производного карбоновой кислоты в инертном растворителе. При необходимости эту реакцию можно проводить в присутствии от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. основания.

Примеры упомянутых выше "реакционноспособных производных карбоновой кислоты" включают галогенангидриды кислоты (например, хлорангидриды кислот, бромангидриды кислот), смешанные ангидриды (например, ангидриды, C₁₋₆алкил карбоновых кислот, C₆₋₁₀арил карбоновых кислот, C₁₋₆алкил угольной кислоты), активированные сложные эфиры (например, сложные эфиры фенолов, необязательно имеющих заместитель (заместители), NO₂, N-гидроксисукцинимид и т.п.), активированные амиды (например, амиды, включающие имидазол, триазол и т.п.) и т.п.

Примеры упомянутых выше "фенолов, необязательно имеющих заместитель (заместители)" включают фенолы, такие как фенол, пентахлорфенол, пентафторфенол, п-нитрофенол и т.п.

Упомянутое выше "реакционноспособное производное карбоновой кислоты" предпочтительно является ангидридом кислоты.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "эфирные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "нитрильные растворители", "амидные растворители", "сульфоксидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются пиридин, ацетонитрил, ТГФ, дихлорметан, хлороформ и т.п.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -20 до 100°C, предпочтительно от -20 до 50°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 40 ч, предпочтительно от 30 мин до 18 ч.

Получение упомянутых выше "производных карбаматов" проводят взаимодействием соединения (10) с 0,5-5 экв. (предпочтительно 0,8-3 экв.) соответствующего дикарбоната или хлорформиата в инертном растворителе. При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. основания.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "эфирные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "нитрильные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются пиридин, ацетонитрил, ТГФ, ДМФА, дихлорметан, хлороформ и т.п.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -20 до 100°C, предпочтительно от -20 до 50°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 40 ч, предпочтительно от 30 мин до 18 ч.

Получение упомянутых выше "производных мочевины" проводят взаимодействием соединения (10) с 0,5-5 экв. (предпочтительно 0,8-3 экв.) соответствующего производного изоцианата или карбамоилхлорида в инертном растворителе. При необходимости эту реакцию можно проводить в присутствии основания в количестве от каталитического до 5 экв.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "эфирные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "нитрильные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются пиридин, ацетонитрил, ТГФ, ДМФА, дихлорметан, хлороформ и т.п.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п.

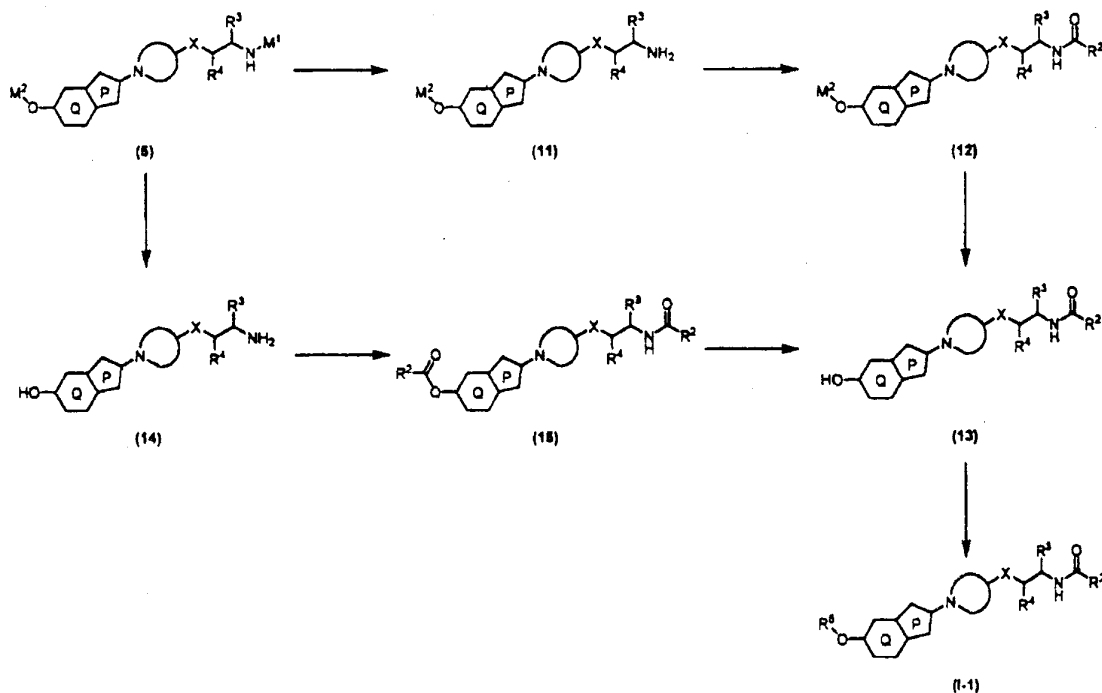
Температура проведения реакции, как правило, составляет от -20 до 100°C, предпочтительно от -20 до 50°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 40 ч, предпочтительно от 30 мин

до 18 ч.

Соединения (3), (4) и (7) могут быть получены способами, известными по существу.

Схема реакции 3



где каждый из символов соответствует данным выше определениям.

Соединение (11) можно получать, например, вводя соединение (5) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, которая известна по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) или подобной методике.

Соединение (12) можно получать, например, вводя соединение (11) в реакцию ацилирования.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной способу получения соединения (I-1) на схеме реакции 2.

Соединение (14) можно получать, например, вводя соединение (5) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, которая известна по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) или подобной методике.

Соединение (15) можно получить, например, вводя соединение (14) в реакцию амидирования.

Упомянутую "реакцию амидирования" проводят по методике, аналогичной методике получения "амидного производного", описанной в качестве одного из способов получения соединения (I-1) на схеме реакции 2.

Соединение (13) можно получать, например, вводя соединение (12) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или подобной методике.

Соединение 13 можно также получать, например, введением соединения (15) в реакцию деацилирования.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (15) с основанием в инертном растворителе.

Примеры упомянутого "основания" включают "неорганические основания" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 1,5 экв. по отношению к количеству соединения (15).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители", содержащие воду.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 100 ч, предпочтительно от 30 мин

до 48 ч.

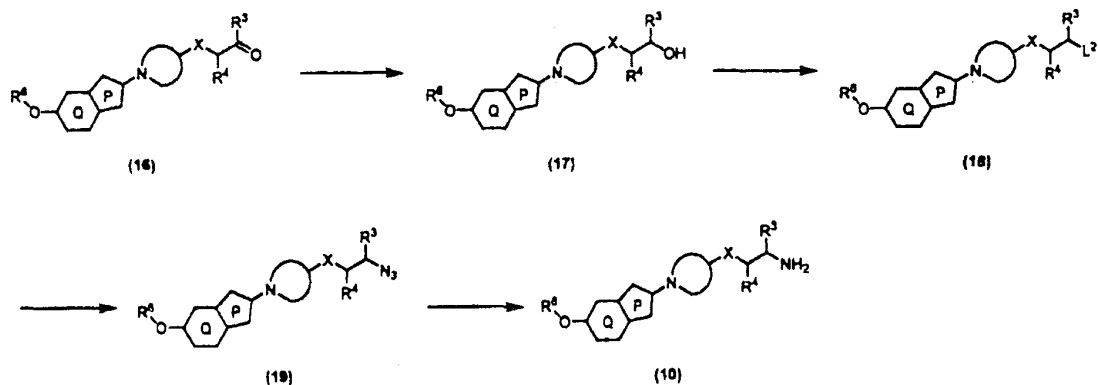
Получение соединения (13) реакцией деацилирования соединения (15) также может выполняться способом, известным по существу, например, согласно методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или подобной методике.

Соединения (I-1) можно получать, например, вводя соединение (13) в реакцию алкилирования.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (9), осуществляя алкилирование соединения (8), как показано на схеме реакции 2.

Соединение (5) можно получать по методике, описанной на схеме реакции 2.

Схема реакции 4



где L^2 означает сульфилоксигруппу;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (16) является тем же самым соединением, что и соединение (29).

Соединение (17) можно получить, например, вводя соединения (16) в реакцию восстановления.

Восстановление проводят путем взаимодействия соединения (16) с восстанавливающим агентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого "восстанавливающего агента" включают гидриды металлов (например, диизобутилалюминий гидрид), металлогидридные комплексные соединения (например, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, литийалюминийгидрид, натрийалюминийгидрид, натрий бис-(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид) и т.п. Количество применяемого в реакции "восстанавливающего агента", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (16).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, этанол, метанол и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C , предпочтительно от -20 до 100°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (18) можно получить, например, вводя соединения (17) в реакцию сульфонилирования.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (17) с сульфонилирующим агентом в присутствии основания в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "сульфонилирующего агента" включают метансульфонилхлорид, толуолсульфонилхлорид и т.п. Количество применяемого в реакции "сульфонилирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 1,5 экв. по отношению к количеству соединения (17).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п. Количество используемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (17).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C , предпочтительно от -20 до 100°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 48 ч.

Соединение (19) можно получить, например, вводя соединения (18) в реакцию азидирования.

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (18) с азидирующим агентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "азидирующего агента" включают азид натрия, азид лития, триметилсилилазид и т.п. Количество используемого в реакции "азидирующего агента", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (18).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "эфирные растворители", "амидные растворители", "сульфоксидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 48 ч.

Соединение (10) можно получить, например, вводя соединение (19) в реакцию восстановления.

Восстановление можно осуществлять путем взаимодействия соединения (19) с источником водорода в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают восстановленное железо, палладий-на-угле, палладиевую чернь, хлорид палладия, оксид платины, платиновую чернь, никель Ренея, кобальт Ренея и т.п. Количество "металлического катализатора", используемого в реакции, составляет, как правило, от 0,001 до 100 экв., предпочтительно от 0,01 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (19).

Примеры упомянутого выше "источника водорода" включают газообразный водород, муравьиную кислоту, соли аминов и муравьиной кислоты, фосфинаты, гидразин и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "сложноэфирные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "растворители, являющиеся органическими кислотами" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 48 ч.

Указанную реакцию можно также проводить взаимодействием соединения (19) с трифенилфосфином и водой в инертном растворителе.

Количество упомянутого выше "трифенилфосфина", используемого в реакции, как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (19).

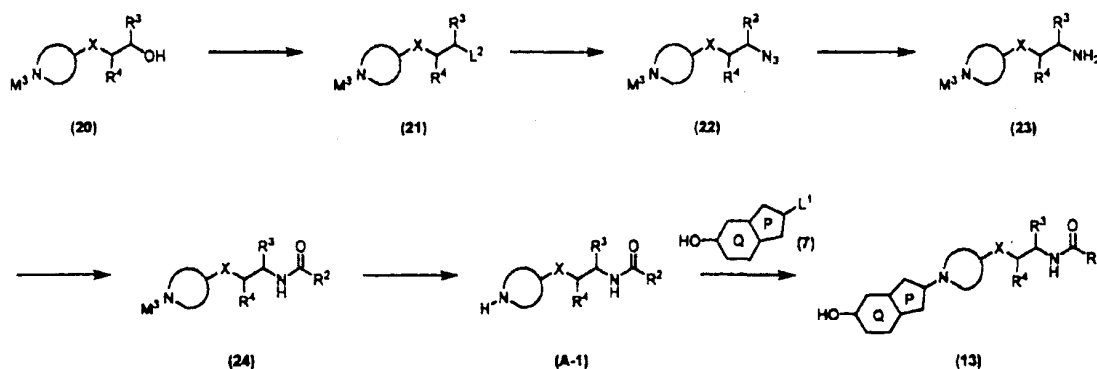
Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "сульфоксидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "эфирные растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (16) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 5



где M³ является фрагментом, защищающим аминогруппу;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (21) можно получать, например, вводя соединение (20) в реакцию сульфонилирования.

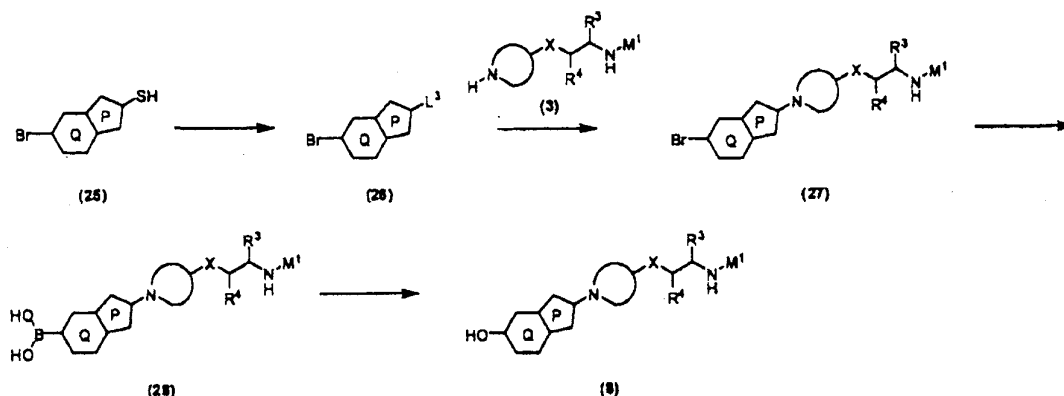
Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (18) на схеме реакции 4.

Соединение (22) можно получить, например, вводя соединение (21) в реакцию азидирования.

Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (19) на схеме реакции 4.

Соединение (23) можно получать, например, вводя соединение (22) в реакцию восстановления. Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (10) на схеме реакции 4. Соединение (24) можно получать, например, вводя соединение (23) в реакцию ацилирования. Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (I-1) на схеме реакции 2. Соединение (A-1) можно получать, например, вводя соединение (24) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить способом, известным по существу, например способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или подобным способом. Соединение (13) можно получить, например, взаимодействием соединения (A-1) с соединением (7). Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (I-A) на схеме реакции 1. Соединение (20) можно получить способом, известным по существу.

Схема реакции 6



где L^3 означает атом галогена или C_{1-6} алкилсульфанильную группу; другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (26) можно получить, например, вводя соединение (25) в реакцию галогенирования или алкилирования.

Упомянутую выше "реакцию галогенирования" проводят путем взаимодействия соединения (25) с галогенирующим агентом в инертном растворителе или без растворителя.

Примеры упомянутого выше "галогенирующего агента" включают тионилхлорид и т.п. Количество применяемого в реакции "галогенирующего агента", как правило, составляет от 1 экв. до избыточного количества, по отношению к количеству соединения (25).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C , предпочтительно от -20 до 150°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 100 ч, предпочтительно от 5 мин до 72 ч.

Упомянутую выше "реакцию алкилирования" осуществляют взаимодействием соединения (25) с соответствующим алкилирующим агентом в инертном растворителе. При необходимости может применяться основание.

Примеры упомянутого выше "алкилирующего агента" включают метилиодид, диметилсерную кислоту, диазометан, триметилсилилдиазометан, этилиодид и т.п. Количество применяемого в реакции "алкилирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. относительно количества соединения (25).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкильные производные металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (25).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "амидные растворители", "нитрильные растворители", "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "спиртовые растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C , предпочтительно от -20 до 100°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до

24 ч.

Соединение (27) можно получить, например, осуществляя взаимодействие соединения (26) с соединением (3).

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (I-A) на схеме реакции 1.

Соединение (28) можно получать, например, вводя соединение (27) в реакцию борирования.

Упомянутую выше "реакцию борирования" проводят путем замены атома брома соединения (27) на атом металла, используя алкильное производное металла в инертном растворителе и затем вводя полученное соединение во взаимодействие с органическим соединением бора.

Примеры упомянутых выше "алкильных производных металла" включают алкиллитий, алкилмагнигалогениды и т.п. Количество применяемого в реакции "алкильного производного металла", как правило, составляет от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (27).

Примеры упомянутого выше "органического соединения бора" включают триалкилбораны, триалкоксибораны и т.п. Количество применяемого в реакции "органического соединения бора", как правило, составляет от 2 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (27).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от -100 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до 24 ч.

Соединение (8) можно получить, например, вводя соединение (28) в реакцию окисления.

Упомянутую выше "реакцию окисления" проводят путем взаимодействия соединения (28) с окислителем в инертном растворителе. При необходимости можно применять основание.

Примеры упомянутого выше "окислителя" включают кислород, пероксид водорода, органические пероксиды (например, м-хлорпербензойную кислоту), неорганические пероксиды (например, перборат натрия) и т.п. Количество применяемого в реакции окислителя, как правило, составляет от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (28).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 100 экв., предпочтительно от 1 до 50 экв. по отношению к количеству соединения (28).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают воду, "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от -100 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до 24 ч.

Соединение (25) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 7



где R^{1a} представляет собой необязательно замещенную 5- или 6-членную ароматическую гетероциклическую группу или необязательно замещенную фенильную группу, и прочие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (29) является тем же соединением, что и соединение (16).

Соединение (I-2) можно получать, например, вводя соединение (29) в реакцию восстановительного аминирования.

Реакцию восстановительного аминирования можно проводить согласно методикам, известным по существу, например по методике, описанной в Tetrahedron Letters, p. 8345-8349, 2001, или по аналогичной методике.

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (29) с соединением $R^{1a}NH_2$ в присутствии восстанавливающего агента в инертном растворителе. При необходимости взаимодействие можно проводить в присутствии 1 экв.-избытка органической кислоты.

Количество упомянутого выше соединения "соединения $R^{1a}NH_2$ ", используемого в реакции, как правило, составляет от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 4 экв. по отношению к количеству соединения (29).

Примеры упомянутого выше "восстанавливающего агента" включают гидриды металлов (например, диизобутилалюминий гидрид), комплексные металлогидридные соединения (например, натрий бис-(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, триацетоксиборгидрид натрия, литийалюминийгидрид, натрийалюминийгидрид), декаборан и т.п. Количество используемого в реакции "восстанавливающего агента", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (29).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "сложноэфирные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, дихлорэтан, дихлорметан и т.п.

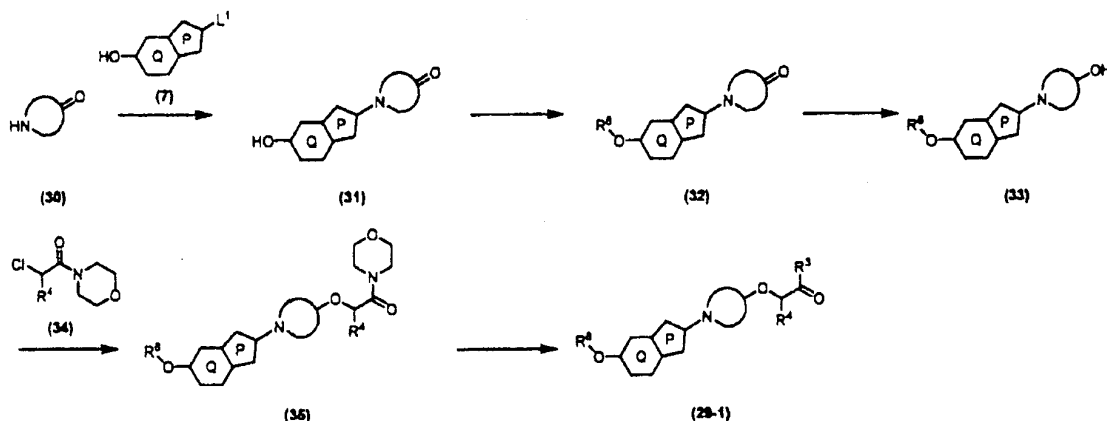
Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 100°C , предпочтительно от -20 до 50°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (29) можно получить способом, известным по существу.

Схема реакции 8



где каждый из символов соответствует данным выше определениям.

Соединение (31) можно получить, например, реакцией соединения (7) с соединением (30).

Эту реакцию проводят по той же методике, по которой получают соединение (I-A) на схеме реакции 1.

Соединение (32) можно получать, например, вводя соединение (31) в реакцию алкилирования.

Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (9) реакцией алкилирования соединения (8), как показано на схеме реакции 2.

Соединение (33) можно получить, например, вводя соединение (32) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (32) с восстанавливающим агентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "восстанавливающего агента" включают гидриды металлов (например, диизобутилалюминийгидрид), металлогидридные комплексные соединения (например, боргидрид натрия, цианоборгидрид натрия, литийалюминийгидрид, натрийалюминийгидрид, натрий бис-(2-метоксиэтокси)алюминий гидрид) и т.п. Количество применяемого в реакции "восстанавливающего агента", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (32).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, этанол, метанол и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C , предпочтительно от -20 до 100°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (35) можно получать, например, взаимодействием соединения (33) с соединением (34) в присутствии основания в инертном растворителе. При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии катализатора межфазного переноса.

Количество применяемого в реакции соединения (34), как правило, составляет от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. по отношению к количеству соединения (33).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (33).

Примеры упомянутого выше "катализатора межфазного переноса" включают четвертичные аммониевые соли (например, тетрабутиламмоний бромид, бензилтриоктиламмоний хлорид, тетрабутиламмоний гидросульфат) и т.п. Количество применяемого в реакции "катализатора межфазного переноса", как правило, составляет от 0,001 до 10 экв., предпочтительно от 0,01 до 1 экв. по отношению к соединению (33).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "спиртовые растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в виде смеси с водой или смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (29-1) можно получить, например, взаимодействием соединения (35) с соответствующим металлоорганическим реагентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "металлоорганического реагента" включают реактивы Гриньяра (например, метилмагнийбромид, метилмагнийхлорид), литийорганические реагенты (например, метиллитий) и т.п. Количество применяемого в реакции "металлоорганического реагента", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (35).

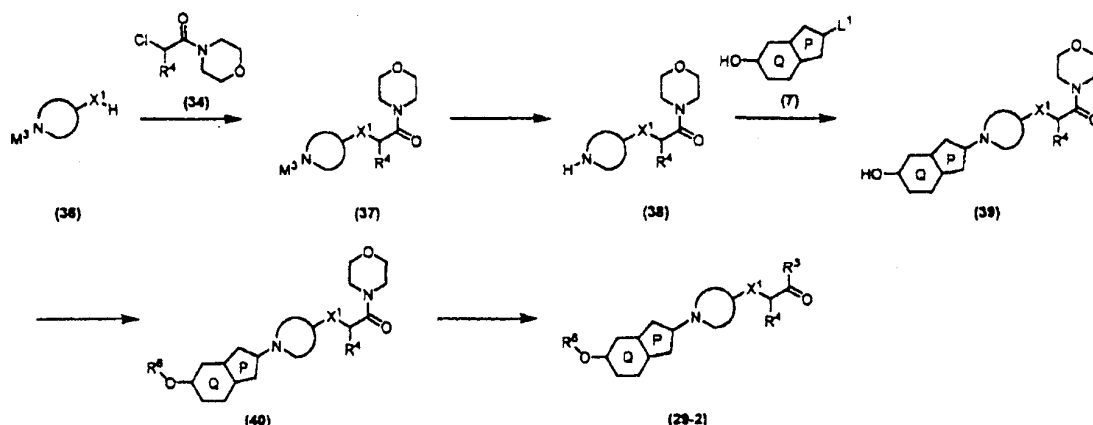
Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительным является ТГФ.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (30) и соединение (34) можно получать способами, известными по существу.

Схема реакции 9



где X¹ представляет собой атом кислорода, необязательно окисленный атом серы или необязательно замещенный атом азота;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (37) можно получать, например, взаимодействием соединения (34) с соединением (36) в присутствии основания в инертном растворителе.

Эту реакции проводят таким же способом, как и получение соединения (35) на схеме реакции 8.

Соединение (38) можно получить, например, вводя соединение (37) в реакцию снятия защиты. Ре-

акцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) или подобной методике.

Соединение (39) можно получить, например, взаимодействием соединения (38) с соединением (7).

Эту реакцию проводят таким же способом, как и получение соединения (I-A) на схеме реакции 1.

Соединение (40) можно получить, например, вводя соединение (39) в реакцию алкилирования.

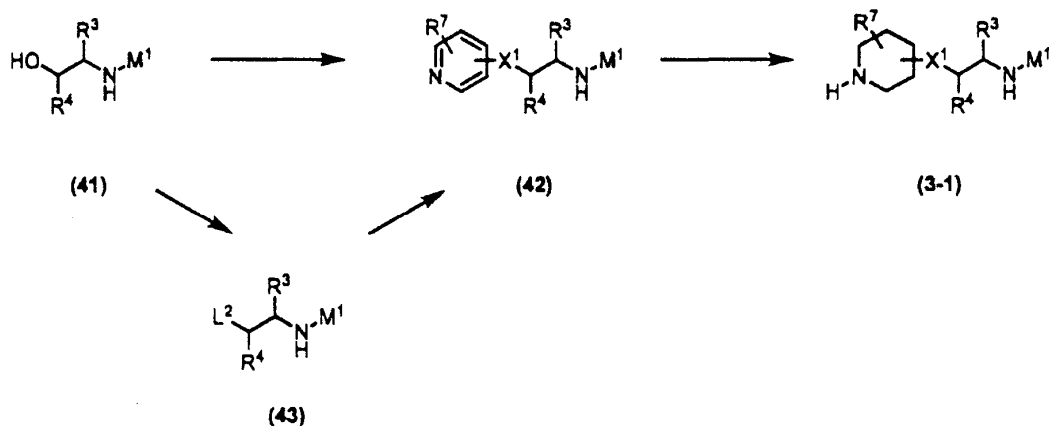
Эту реакцию проводят по такой же методике, как и получение соединения (9) путем алкилирования соединения (8), как показано на схеме реакции 2.

Соединение (29-2) можно получать, например, взаимодействием соединения (40) с соответствующими металлоорганическими реагентами в инертном растворителе.

Реакцию проводят способом, аналогичным способу получения соединения (29-1) на схеме реакции 8.

Соединение (36) можно получать по методике, известной по существу.

Схема реакции 10



где 0-4 фрагмента R⁷ являются одинаковыми или различными, причем каждый из них представляет собой заместитель;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (42) можно получить, например, вводя соединение (41) в реакцию Мицунобу.

Упомянутую выше "реакцию Мицунобу" можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Tetrahedron Letters*, p. 769-770, 1980, или по аналогичной методике.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (41) с аминопиридином, меркаптопиридином или гидроксипиридином, каждый из которых необязательно является замещенным, в присутствии активатора в инертном растворителе.

Количество упомянутого "аминопиридина, меркаптопиридина или гидроксипиридина, каждый из которых необязательно является замещенным", применяемого в реакции, как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (41).

Примеры упомянутого выше "активатора" включают цианометилентри-н-бутилфосфоран, комбинацию диизопропил азодикарбоксилата и трифенилфосфина и т.п. Количество используемого в реакции "активатора", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (41).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (43) можно получать, например, вводя соединение (41) в реакцию сульфонилирования.

Эту реакцию проводят по такой же методике, как и получение соединения (18) на схеме реакции 4.

Соединение (42) можно также получать, например, взаимодействием соединения (43) с аминопиридином, меркаптопиридином или гидроксипиридином, каждый из которых является необязательно замещенным.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (43) с аминопиридином, меркаптопиридином или гидроксипиридином, каждый из которых является необязательно замещенным, в присутствии основания в инертном растворителе.

Количество упомянутого "аминопиридина, меркаптопиридина или гидроксипиридина, каждый из которых необязательно является замещенным", применяемого в реакции, как правило, составляет от 1 до

10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (43).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (43).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "спиртовые растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой или смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 150°C, предпочтительно от 0 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (3-1) можно получать, например, вводя соединение (42) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят, вводя во взаимодействие соединение (42) с источником водорода в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе. Эту реакцию при необходимости можно проводить в присутствии каталитического или избыточного количества органической кислоты или от 1 до 50 экв. хлористого водорода.

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают палладий-на-угле, палладиевую чернь, хлорид палладия, родий-на-угле, оксид платины, платиновую чернь, платину-палладий, никель Ренея, кобальт Ренея и т.п. Количество применяемого в реакции "металлического катализатора", как правило, составляет от 0,001 до 1000 экв., предпочтительно от 0,01 до 100 экв. по отношению к количеству соединения (42).

Примеры упомянутого выше "источника водорода" включают газообразный водород и т.п.

Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "растворители из числа органических кислот" т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

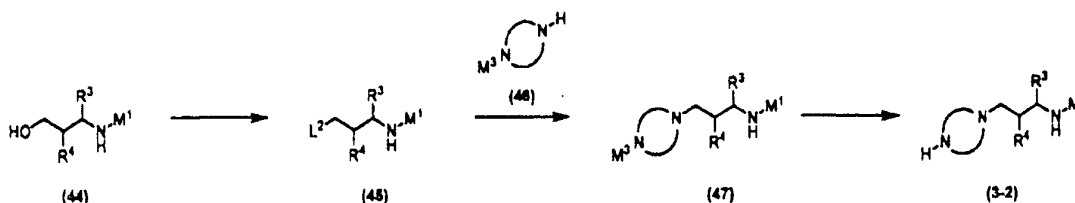
Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Сульфоновые производные или сульфоксидные производные, которые представляют собой соединение (42) или соединение (3-1), где X^1 является окисленным атомом серы, можно получать, вводя соединение (42) или соединение (3-1), где X^1 является атомом серы, в реакцию окисления.

Эту реакцию проводят по методике, описанной в 4th Edition Jikken Kagaku Kouza 20 (The Chemical Society of Japan ed.), p. 276-278, 503 или по аналогичной методике.

Соединение (41) можно получать по методике, известной по существу.

Схема реакции 11



где каждый символ соответствует данному выше определению.

Соединение (45) можно получать, например, вводя соединение (44) в реакцию сульфонилирования.

Эту реакцию осуществляют таким же способом, как и получение соединения (18) на схеме реакции 4.

Соединение (47) можно получить, например, взаимодействием соединения (45) с соединением (46).

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (45) с соединением (46) в присутствии основания в инертном растворителе. При необходимости эту реакцию можно проводить при действии микроволнового излучения.

Количество применяемого в реакции соединения (46), как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (45).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных ме-

таллов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (45).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

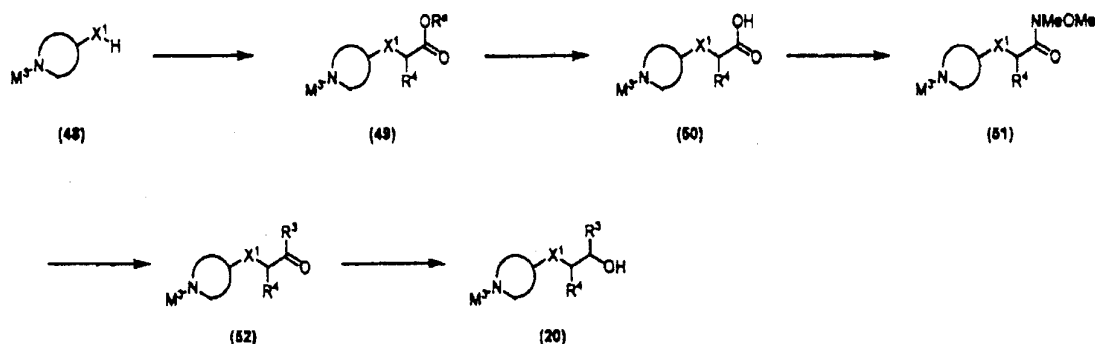
Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (3-2) можно получить, например, введением соединения (47) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или подобной методике.

Соединение (44) и соединение (46) можно получать по методике, известной по существу.

Схема реакции 12



где R^a является необязательно замещенной C_{1-6} алкильной группой; другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (49) можно получить, например, взаимодействием соединения (48) с необязательно замещенным алкилгалогенацетатом или необязательно замещенным алкил диазоацетатом.

Упомянутую выше "реакцию с необязательно замещенным алкилгалогенацетатом" проводят, вводя во взаимодействие соединения (48) и необязательно замещенный алкил галогенацетат в присутствии основания в инертном растворителе. Эту реакцию при необходимости можно проводить в присутствии катализатора межфазного переноса.

Примеры упомянутого выше "необязательно замещенного алкилгалогенацетата" включают этилбромацетат, трет-бутил бромацетат и т.п. Количество применяемого в реакции "необязательно замещенного алкил галогенацетата", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (48).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (48).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой или в виде смеси двух или нескольких растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

Примеры упомянутого выше "катализатора межфазного переноса" включают четвертичные аммониевые соли (например, бромид тетрабутиламмония, хлорид бензилтриоктиламмония, гидросульфат тетрабутиламмония) и т.п. Количество применяемого в реакции "катализатора межфазного переноса", как правило, составляет от 0,001 до 10 экв., предпочтительно от 0,01 до 1 экв. по отношению к количеству соединения (48).

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 150°C, предпочтительно от 0 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 100 ч, предпочтительно от 30 мин до 48 ч.

Упомянутую выше "реакцию с необязательно замещенным алкил диазоацетатом" проводят, осуществляя взаимодействие соединения (48) с необязательно замещенным алкил диазоацетатом в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "необязательно замещенного алкил диазоацетата" включают диазоэтилацетат и т.п. Количество применяемого в реакции "необязательно замещенного алкил диазоацетата",

как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (48).

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают димер ацетата родия и т.п. Количество применяемого в реакции "металлического катализатора", как правило, составляет от 0,001 до 10 экв., предпочтительно от 0,01 до 1 экв. по отношению к количеству соединения (48).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются толуол, дихлорметан и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 150°C, предпочтительно от 0 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (50) можно получать, например, подвергая соединение (49) гидролизу.

Эту реакцию проводят, воздействуя на соединение (49) основанием в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 1,5 экв. по отношению к количеству соединения (49).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители", содержащие воду.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 100 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Способ получения соединения (50) удалением группы, защищающей карбоксильную группу, из соединения (49), можно также осуществлять по методике, известной по существу, например, по способу, описанному в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980), или подобному способу.

Соединение (51) можно получать, например, вводя соединение (50) в реакцию амидирования с N,O-диметилгидроксиламином.

Упомянутую выше "реакцию амидирования" проводят по такой же методике, как и получение "амидного производного", которое описано в качестве одного из способов получения соединения (1-1) на схеме реакции 2.

Соединение (52) можно получать, например, взаимодействием соединения (51) с соответствующим металлоорганическим реагентом в инертном растворителе.

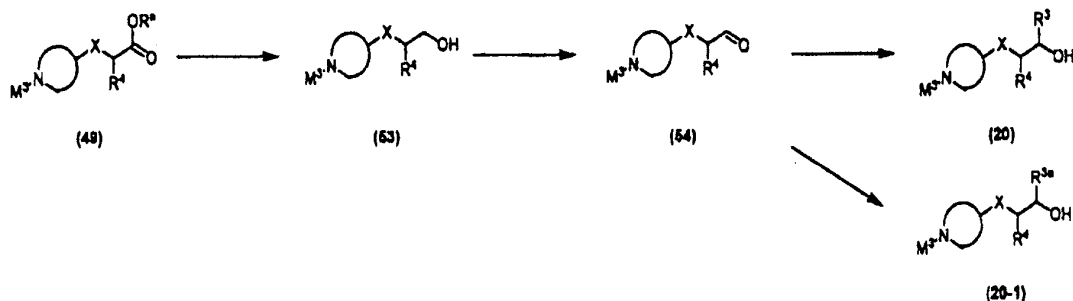
Эту реакцию проводят способом, аналогичным способу получения соединения (29-1) на схеме реакции 8.

Соединение (20) можно получать, например, вводя соединение (52) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят по такой же методике, как и получение соединения (33) на схеме реакции 8.

Соединение (48) можно получать по методике, известной по существу.

Схема реакции 13



где R^{3a} представляет собой перфтор C₁₋₆алкильную группу;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (52) можно получать, например, вводя соединение (49) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (49) с восстанавливающим агентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "восстанавливающего агента" включают гидриды металлов (например, диизобутилалюминийгидрид), металлогидридные комплексы (например, боргидрид натрия, литийало-

минийгидрид, натрийалюминийгидрид, боргидрид кальция, бис-(2-метоксиэтокси)алюминийгидрид натрия) и т.п. Количество, используемого в реакции "восстанавливающего агента", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (49).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 48 ч. Соединение (54) можно получить, например, вводя соединение (53) в реакцию окисления.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (53) с окислителем в инертном растворителе. При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии от 1 до 10 экв. основания.

Примеры упомянутого выше "окислителя" включают перрутенат тетрапропиламмония, триоксид хрома, реагент Десса-Мартина, комплекс пиридина с триоксидом серы и т.п. Количество применяемого в реакции "окислителя", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (53).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители", "сульфоксидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 50°C, предпочтительно от -78 до 0°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (20) можно получать, например, взаимодействием соединения (54) с соответствующим металлоорганическим реагентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "металлоорганического реагента" включают реактивы Гриньяра (например, метилмагнийбромид, метилмагнийхлорид), литийорганические реагенты (например, метиллитий) и т.п. Количество используемого в реакции "металлоорганического реагента", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (54).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (20-1) можно получить, например, вводя соединение (54) в реакцию перфторалкилирования.

Реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (54) с соответствующим перфторалкилирующим агентом в присутствии фторида в инертном растворителе. После завершения упомянутой реакции при необходимости можно провести реакцию десилилирования.

Примеры упомянутого выше "перфторалкилирующего агента" включают триметилсилил(перфторалкил)силаны (например, триметил(трифторметил)силан) и т.п. Количество применяемого в реакции "перфторалкилирующего агента", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (54).

Примеры упомянутых выше "фторидов" включают фториды тетраалкиламмония (например, фторид тетрабутиламмония), фториды металлов (например, фторид калия) и т.п. Количество применяемого в реакции "фторида", как правило, составляет от каталитического количества до 20 экв., предпочтительно от 0,1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (54).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ и т.п.

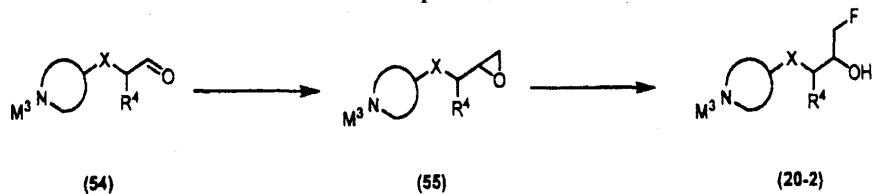
Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Упомянутую выше "реакцию десилилирования" можно выполнять по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) или подобной методике.

Соединение (49) можно получить по методике, известной по существу.

Схема реакции 14



где каждый из символов соответствует данному выше определению.

Соединение (55) можно получить, например, вводя соединение (54) в реакцию эпексидирования.

Реакцию эпексидирования можно проводить способом, известным по существу, например способом, описанным в *Journal of American Chemical Society*, p. 867-868, 1962, или аналогичным способом.

Эту реакцию осуществляют, вводя соединение (54) во взаимодействие с илидом серы в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "илида серы" включают диметилсульфоний метилид, диметилорсо-сульфоний метилид и т.п. Количество применяемого в реакции "илида серы", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (54).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "сульфоксидные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 150°C, предпочтительно от -78 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (20-2) можно получать, например, вводя соединение (55) в реакцию фторирования.

Упомянутую выше "реакцию фторирования" проводят путем взаимодействия соединения (55) с фторирующим агентом в инертном растворителе или без растворителя.

Примеры упомянутого выше "фторирующего агента" включают дигидротрифторид тетрабутиламмония, фторид калия, фторид тетрабутиламмония и т.п. Количество применяемого в реакции "фторирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. по отношению к количеству соединения (55).

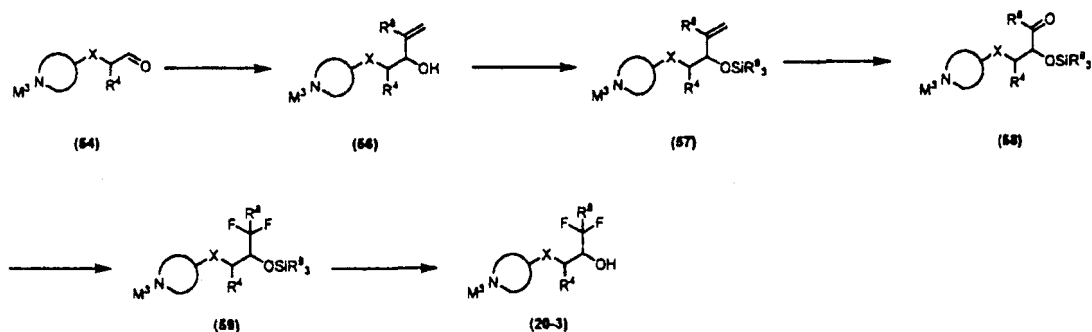
Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители", "сульфоксидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются хлорбензол, ДМФА и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (54) можно получить по методике, известной по существу.

Схема реакции 15



где R⁸ является атомом водорода или C₁₋₅алкильной группой, необязательно замещенной атомом (атомами) галогена;

R⁹ представляет собой заместитель;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (56) можно получить, например, взаимодействием соединения (54) с соответствующим металлоорганическим реагентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "металлоорганического реагента" включают реактивы Гриньяра (например, винилмагнийбромид), литийорганические реагенты (например, виниллитий) и т.п. Количество используемого "металлоорганического реагента", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв., относительно количества соединения (54).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (57) можно получать, например, вводя соединение (56) в реакцию силилирования.

Реакцию силилирования можно осуществлять по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980) или подобной.

Соединение (58) можно получать, например, подвергая соединение (57) окислительному расщеплению или окислению озоном.

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (57) с окислителем в инертном растворителе. При необходимости может быть повторно использован реоксидант.

Примеры упомянутого выше "окислителя" включают тетраоксид осмия, перманганат калия, озон и т.п. Количество используемого в реакции "окислителя", как правило, составляет от 0,001 до 10 экв., предпочтительно от 0,01 до 3 экв. по отношению к количеству соединения (57).

Примеры упомянутого выше "реоксиданта" включают перйодат натрия и т.п. Количество применяемого в реакции "реоксиданта", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв. по отношению к количеству "окислителя".

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "кетонные растворители", "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в смеси с водой или в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (59) можно получить, например, вводя соединение (58) в реакцию фторирования.

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (58) с фторирующим агентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "фторирующего агента" включают (диэтиламино)трифторид серы и т.п. Количество используемого "фторирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 3 экв., относительно количества соединения (58).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются толуол, дихлорметан и т.п.

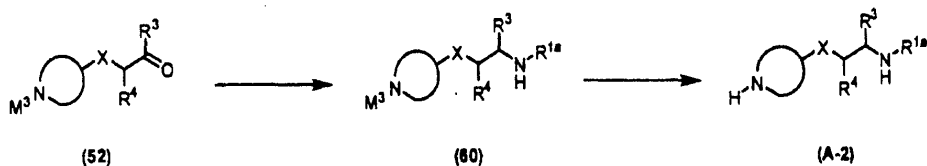
Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (20-3) можно получить, например, вводя соединение (59) в реакцию десилилирования.

Реакцию десилилирования можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Схема реакции 16



где каждый из символов соответствует данным выше определениям.

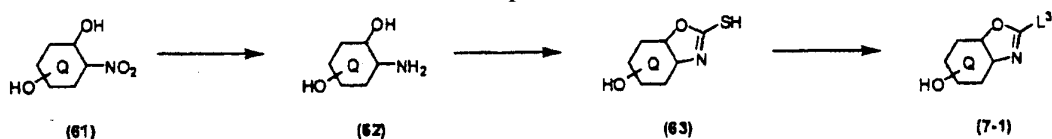
Соединение (60) можно получить, например, вводя соединение (52) в реакцию восстановительного аминирования.

Эту реакцию проводят по той же методике, что и получение соединения (I-2) на схеме реакции 7.

Соединение (A-2) можно получить, например, вводя соединение (60) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (52) можно получить согласно методике, известной по существу.

Схема реакции 17



где каждый символ соответствует данному выше определению.

Соединение (62) можно получить, например, введением соединения (61) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (61) с источником водорода в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают палладий-на-угле, палладиевую чернь, хлорид палладия, оксид платины, платиновую чернь, никель Ренея, кобальт Ренея и т.п. Количество применяемого в реакции "металлического катализатора", как правило, составляет от 0,001 до 100 экв., предпочтительно от 0,01 до 10 экв., относительно количества соединения (61).

Примеры упомянутого выше "источника водорода" включают газообразный водород, муравьиную кислоту, соли муравьиной кислоты и аминов, фосфинаты, гидразин и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Эту реакцию можно также проводить путем взаимодействия соединения (61) с восстановленным железом и хлоридом в инертном растворителе, смешанном с водой в подходящем соотношении.

Количество упомянутого выше "восстановленного железа", применяемого в реакции, как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 2 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (61).

Примеры упомянутого выше "хлорида" включают хлорид кальция, хлорид аммония и т.п. Количество применяемого "хлорида", как правило, составляет от 0,1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (61).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C, предпочтительно от 0 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (63) можно получать, например, вводя соединение (62) в реакцию циклизации.

Упомянутую выше "реакцию циклизации" проводят путем взаимодействия соединения (62) с тиокарбонилирующим агентом в инертном растворителе. При необходимости эту реакцию можно проводить, используя от 1 до 10 экв. основания.

Примеры упомянутого выше "тиокарбонилирующего агента" включают этилксантат калия, 1,1'-тиокарбонилимидазол и т.п. Количество используемого в реакции "тиокарбонилирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв. относительно количества соединения (62).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли",

"ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

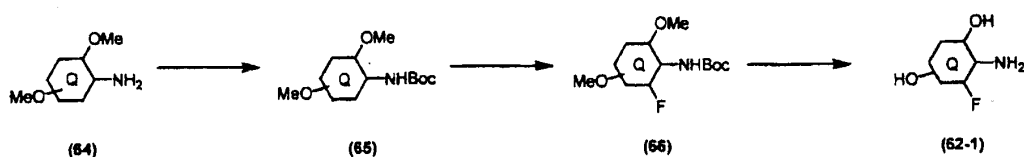
Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до 24 ч.

Соединение (7-1) можно получать, например, вводя соединение (63) в реакцию галогенирования или алкилирования.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной способу получения соединения (26) на схеме реакции 6.

Соединение (61) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 18



где каждый из символов соответствует данному выше определению.

Соединение (65) можно получать, например, вводя соединение (64) в реакцию трет-бутоксикарбонилирования.

Эту реакцию можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Synthesis, p. 2784-2788, 2006, или аналогичной.

Кроме того, эту реакцию можно проводить по методике, известной по существу, например, описанной в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (66) можно получать, например, вводя соединение (65) в реакцию фторирования.

Упомянутую выше "реакцию фторирования" проводят, замещая атом водорода в соединении (65) атомом металла, взаимодействием с металлоорганическим реагентом в инертном растворителе, с последующим взаимодействием полученного соединения с фторирующим агентом.

Примеры упомянутого выше "металлоорганического реагента" включают "алкильные производные металлов", "амиды металлов" и т.п. Количество используемого в реакции "металлоорганического реагента", как правило, составляет от 2 до 10 экв. по отношению к соединению (65).

Примеры упомянутого выше "фторирующего агента" включают N-фторбензолсульфонимид и т.п. Количество используемого "фторирующего агента", как правило, составляет от 2 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (65).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

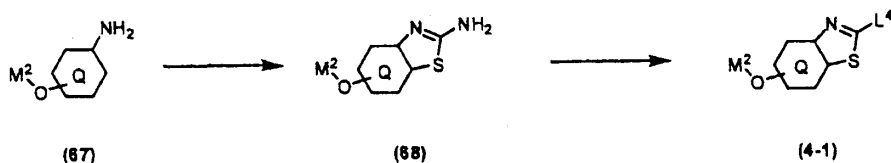
Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от -100 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до 24 ч.

Соединение (62-1) можно получить, например, вводя соединение (66) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (64) можно получать по методике, известной по существу.

Схема реакции 19



где L^4 является атомом галогена;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (68) можно получать, например, вводя соединение (67) в реакцию циклизации.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (67) с тиоцианатом и галогенирующим

агентом в инертном растворителе или без растворителя. При необходимости может использоваться органическая кислота в количестве от 1 экв. до избыточного количества по отношению к количеству тиоцианата.

Примеры упомянутого выше "тиоцианата" включают тиоцианат натрия, тиоцианат калия, тиоцианат аммония и т.п. Количество используемого в реакции "тиоцианата", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (67).

Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

Примеры упомянутого выше "галогенирующего агента" включают бром, N-бромсукцинимид, сульфурилдихлорид и т.п. Количество используемого в реакции "галогенирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (67).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", смесь двух или нескольких видов растворителей и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 100°C , предпочтительно от -20 до 50°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 100 ч, предпочтительно от 30 мин до 10 ч.

Соединение (4-1) можно получить, например, вводя соединение (68) в реакцию Зандмейера.

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (68) и галогенида меди в присутствии нитрита в инертном растворителе. Эту реакцию при необходимости можно проводить в присутствии от 1 до 10 экв. хлористого водорода или органической кислоты, в количестве от 1 экв. до избытка.

Примеры упомянутого выше "нитрита" включают нитрит натрия, нитрит калия, трет-бутил-нитрит, изоамилнитрит и т.п. Количество используемого в реакции "нитрита", как правило, составляет от 1 до 3 экв., предпочтительно от 1 до 2 экв., относительно количества соединения (68).

Примеры упомянутого выше "галогенида меди" включают бромид меди (I), бромид меди (II), хлорид меди (I), хлорид меди (II) и т.п. Количество используемого в реакции "галогенида меди", как правило, составляет от 0,5 до 3 экв., предпочтительно от 0,5 до 1,5 экв. по отношению к количеству соединения (68).

Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

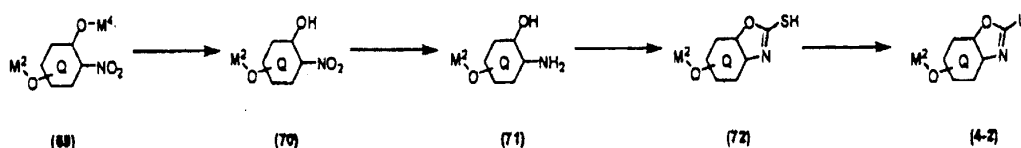
Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", воду, смесь двух или нескольких растворителей и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 50°C , предпочтительно от -20 до 10°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 100 ч, предпочтительно от 30 мин до 10 ч.

Соединение (67) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 20



где M^4 представляет собой фрагмент, защищающий гидроксил;

другие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (70) можно получать, например, вводя соединение (69) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (71) можно получать, например, вводя соединение (70) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят по той же методике, что и получение соединения (62) на схеме реакции 17.

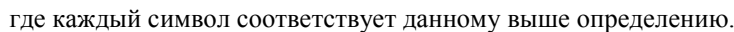
Соединение (72) можно получить, например, вводя соединение (71) в реакцию циклизации.

Эту реакцию проводят по той же методике, что и получение соединения (63) на схеме реакции 17.

Соединение (4-2) можно получать, например, вводя соединение (72) в реакцию галогенирования или алкилирования.

Эту реакцию проводят по той же методике, что и получение соединения (26) на схеме реакции 6.

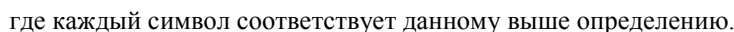
Соединение (69) можно получать способом, известным по существу.



Эту реакцию проводят по методике, аналогичной способу получения соединения (26) на схеме реакции 6.

Соединение (73) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 22



Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (74) с соединением формулы R^6ON в присутствии основания в инертном растворителе. При необходимости реакцию можно осуществлять при действии микроволнового излучения. Кроме того, при необходимости вместо инертного растворителя в реакции можно использовать в качестве растворителя "соединение R^6ON ".

Количество упомянутого выше "соединения R⁶ОН", которое следует использовать в реакции, как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (74).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкильные производные металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения R^6OH .

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются ТГФ, ДМФА и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (76) можно получать, например, вводя соединение (75) в реакцию борирования.

Реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (28) на схеме реакции 6.

Соединение (77) можно получать, например, вводя соединение (76) в реакцию окисления.

Эту реакцию проводят по той же методике, что получение соединения (8) на схеме реакции 6.

Соединение (78) можно получить, например, вводя соединение (77) в реакцию введения защитного фрагмента для гидроксильной группы. Реакцию введения защиты для гидроксильной группы можно

проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (79) можно получать, например, вводя соединение (78) в реакцию карбоксилирования.

Упомянутую выше "реакцию карбоксилирования" проводят, например, заменяя атом водорода соединения (78) атомом металла действием алкильного производного металла в инертном растворителе, с последующим взаимодействием полученного соединения с диоксидом углерода.

Примеры упомянутого выше "алкильного производного металла" включают алкиллитий, алкилмагниевые галогениды и т.п. Количество используемого в реакции "алкильного производного металла", как правило, составляет от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (78).

Количество используемого в реакции диоксида углерода, как правило, составляет от 10 до 100 экв. по отношению к количеству соединения (78).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 200°C, предпочтительно от -100 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до 24 ч.

Соединение (80) можно получать, например, осуществляя перегруппировку соединения (79).

Соединение (80) можно получать, например, подвергая перегруппировку соединение (79) непосредственно или после превращения в его реакционноспособное производное (например, хлорангидрид кислоты, амид кислоты, ангидрид кислоты, сложный эфир и т.д.) и т.п.

Примеры упомянутых выше "перегруппировок" включают перегруппировку Курциуса, перегруппировку Гофмана, перегруппировку Шмидта и т.п.

Далее в качестве примера описана реакция перегруппировки, в которой используется дифенилфосфориазид.

Количество используемого дифенилфосфориазида, как правило, составляет от 1 до 3 экв., предпочтительно от 1 до 1,5 экв. по отношению к количеству соединения (79).

При необходимости реакцию проводят в присутствии основания.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п.

Реакцию преимущественно проводят в инертном растворителе. Примеры такого растворителя включают "эфирные растворители", трет-бутанол, "ароматические растворители" и т.п. Если применяются растворители, отличные от трет-бутанола, соответствующее трет-бутоксикарбонильное соединение можно получить добавлением трет-бутанола после осуществления перегруппировки.

Время завершения реакции, как правило, составляет от примерно 10 мин до 48 ч, предпочтительно от примерно 15 мин до 24 ч.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -20 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

В качестве других условий проведения реакции используется методика, описанная в "Jikken Kagaku Kouza (The Chemical Society of Japan ed.)" 4th Edition, vol. 20, p. 304 and 477-479, методика, аналогичная указанной и т.п.

Соединение (81) можно получать, например, вводя соединение (80) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (82) можно получать, например, вводя соединение (81) в реакцию циклизации.

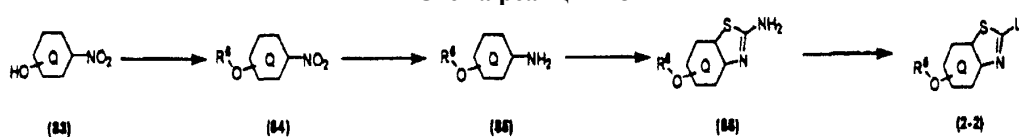
Реакцию проводят способом, аналогичным способу получения соединения (63) на схеме реакции 17.

Соединение (2-1) можно получать, например, вводя соединение (82) в реакцию галогенирования или алкилирования.

Реакцию проводят по методике, аналогичной способу получения соединения (26) на схеме реакции 6.

Соединение (74) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 23



где каждый символ соответствует данным выше определениям.

Соединение (84) можно получать, например, вводя соединение (83) в реакцию алкилирования.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (9) путем алкилирования соединения (8), как показано на схеме реакции 2.

Соединение (85) можно получать, например, вводя соединение (84) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (62) на схеме реакции 17.

Соединение (86) можно получать, например, вводя соединение (85) в реакцию циклизации.

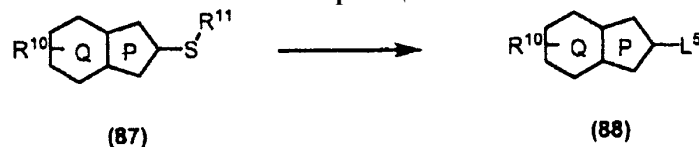
Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (68) на схеме реакции 19.

Соединение (2-2) можно получать, например, вводя соединение (86) в реакцию Зандмейера.

Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (4-1) на схеме реакции 19.

Соединение (83) можно получать способом, известным по существу.

Схема реакции 24



где R^{10} означает заместитель;

R^{11} означает C_{1-6} алкильную группу;

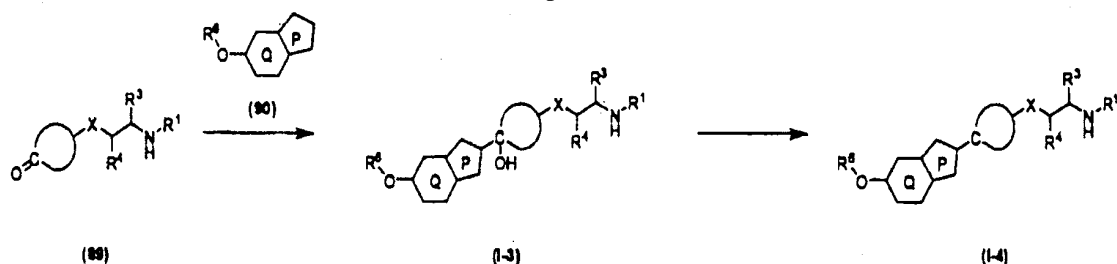
L^5 представляет собой C_{1-6} алкилсульфонильную группу или C_{1-6} алкилсульфинильную группу;

прочие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (88) можно получать, например, вводя соединение (87) в реакцию окисления. Эту реакцию проводят по методике, описанной в 4-ом издании (4th Edition) Jikken Kagaku Kouza 20 (The Chemical Society of Japan ed.), p. 276-278, 503, или по аналогичной методике.

Соединение (87) можно получать по методике, известной по существу.

Схема реакции 25



где каждый символ соответствует данным выше определениям.

Соединение (I-3) можно получить, например, взаимодействием соединения (90) с соединением (89).

Эту реакцию осуществляют, замещая атом водорода соединения (90) атомом металла с помощью металлоорганического реагента в инертном растворителе, с последующим взаимодействием полученного соединения с соединением (89).

Примеры упомянутого выше "металлоорганического реагента" включают "алкильные производные металлов", "арильные производные металлов", "амиды металлов" и т.п. Количество используемого "металлоорганического реагента", как правило, составляет от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (90).

Количество вводимого в реакцию соединения (90), как правило, составляет от 2 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (89).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "алифатические углеводородные растворители", "ароматические растворители", "эфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 100°C, предпочтительно от -78 до 50°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 1 мин до 48 ч, предпочтительно от 5 мин до 24 ч.

Соединение (I-4) можно получить, например, вводя соединение (I-3) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят взаимодействием соединения (I-3) с восстановителем в инертном растворителе. При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии 1 экв.-избытка органической кислоты.

Примеры упомянутого выше "восстановителя" включают триалкилсилан (например, триэтилсилан) и т.п. Количество используемого в реакции "восстановителя", как правило, составляет от 1 до 20 экв. по отношению к количеству соединения (I-3).

Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители",

"алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители предпочтительно используются в смеси с водой в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -50 до 200°C, предпочтительно от -20 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Эту реакцию можно также проводить, например, осуществляя взаимодействие соединения (I-3) с источником водорода в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе. При необходимости реакцию можно проводить в присутствии 1 экв.-избытка неорганической или органической кислоты.

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают палладий-на-угле, палладиевую чернь, хлорид палладия, оксид платины, платиновую чернь, никель Ренея, кобальт Ренея и т.п. Количество используемого в реакции "металлического катализатора", как правило, составляет от 0,001 до 100 экв., предпочтительно от 0,01 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (I-3).

Примеры упомянутого выше "источника водорода" включают газообразный водород, муравьиную кислоту, соли муравьиной кислоты и аминов, фосфинаты, гидразин и т.п.

Примеры упомянутой выше "неорганической кислоты" включают хлористый водород, серную кислоту и т.п.

Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

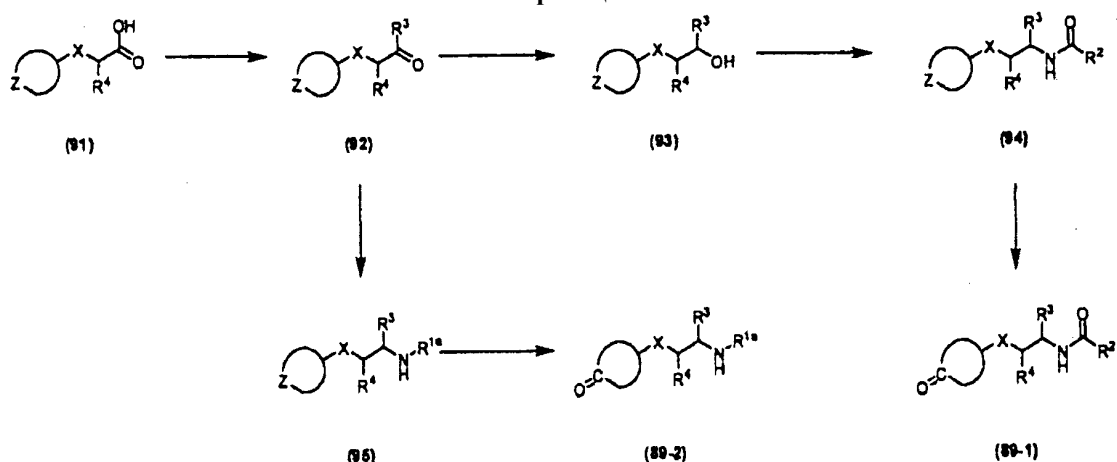
Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "растворители, являющиеся органическими кислотами" и т.п. Эти растворители предпочтительно используются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединения (89) и (90) можно получить способами, известными по существу.

Схема реакции 26



где Z означает фрагмент, защищающий карбонильную группу;

другие символы соответствуют ранее данным определениям.

Примеры фрагментов, образованных защищенной карбонильной группой, включают циклические ацетали (например, 1,3-диоксан, 1,3-диоксолан), нециклические ацетали (например, ди-С₆-алкилацеталь) и т.п.

Соединение (92) можно получать, например, способом, аналогичным способу получения соединения (52) из соединения (50) на схеме реакции 12, с применением соединения (91).

Соединение (93) можно получать, например, вводя соединение (92) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят способом, аналогичным способу получения соединения (20) на схеме реакции 12.

Соединение (94) можно получать, например, способом, аналогичным способу получения соединения (24) из соединения (20) на схеме реакции 5, с использованием соединения (93).

Соединение (89-1) можно получать, например, вводя соединение (94) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить способом, известным по существу, например способом, описанным в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичным.

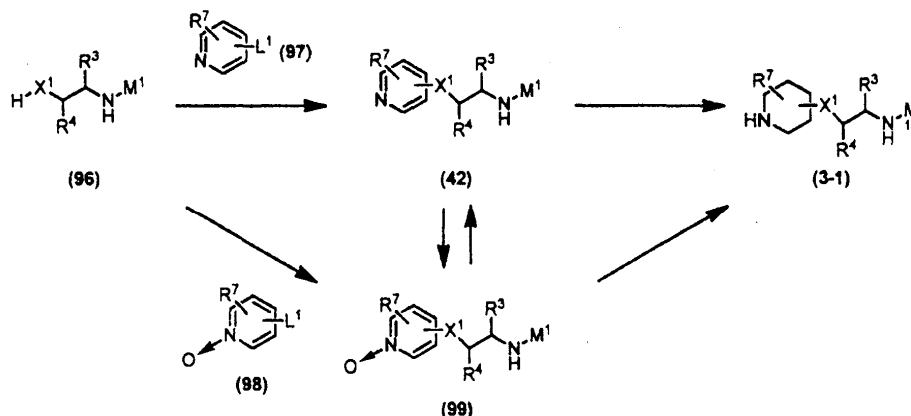
Соединение (95) можно получать, например, тем же способом, что и соединение (I-2) из соединения

(29) на схеме реакции 7, используя соединение (92).

Соединение (89-2) можно получать, например, вводя соединение (95) в реакцию снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (91) можно получить по методике, известной по существу.

Схема реакции 27



где каждый из символов соответствует данным выше определениям.

Соединение (42) можно получать, например, вводя соединение (96) в реакцию замещения.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (96) с пиридином (97), замещенным уходящей группой, который, кроме того, необязательно является замещенным, в присутствии основания в инертном растворителе.

Используемое количество упомянутого "пиридина, замещенного уходящей группой, который, кроме того, необязательно является замещенным", как правило, составляет от 0,1 до 10 экв., предпочтительно от 0,3 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (96).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (96).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C, предпочтительно от -20 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (42) можно также получить, например, вводя соединение (99) в реакцию восстановления.

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (99) с источником водорода в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе. При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии каталитического количества - избытка органической кислоты или 1-50 экв. хлористого водорода.

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают палладий-на-угле, палладиевую чернь, хлорид палладия, родий-на-угле, оксид палладия, оксид платины, платиновую чернь, платину-палладий, никель Ренея, кобальт Ренея и т.п. Количество применяемого в реакции "металлического катализатора", как правило, составляет от 0,001 до 1000 экв., предпочтительно от 0,01 до 100 экв. относительно количества соединения (99).

Примеры упомянутого выше "источника водорода" включают газообразный водород и т.п. Давление газообразного водорода, используемого в качестве "источника водорода", как правило, составляет от 1 до 100 атм, предпочтительно от 1 до 10 атм.

Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "растворители, являющиеся органическими кислотами" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20

до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч. Соединение (99) можно получить, например, вводя соединение (96) в реакцию замещения.

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (96) с пиридин-N-оксидом (98), замещенным уходящей группой, который, кроме того, необязательно является замещенным, в присутствии основания в инертном растворителе.

Количество упомянутого выше "пиридин-N-оксида, замещенного уходящей группой, который, кроме того, необязательно является замещенным", применяемого в реакции, как правило, составляет от 0,1 до 10 экв., предпочтительно от 0,3 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (96).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (96).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C, предпочтительно от -20 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (99) можно также получать, например, вводя соединение (42) в реакцию окисления.

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (42) с окислителем в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "окислителя" включают пероксиды, например пероксид водорода, надсерную кислоту и т.п.; органические пероксиды, например м-хлорпербензойную кислоту и т.п.; персульфаты, например OXONE® и т.п., и подобные окислители. Количество используемого в реакции "окислителя", как правило, составляет от 1 до 100 экв., предпочтительно от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (42).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", уксусную кислоту и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "галогензамещенные углеводородные растворители" и "ароматические растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (3-1) можно получать, например, вводя соединение (99) или соединение (42) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят путем взаимодействия соединения (99) или соединения (42) с источником водорода в присутствии металлического катализатора в инертном растворителе. При необходимости, эту реакцию можно проводить в присутствии органической кислоты, в количестве от каталитического до избыточного, или от 1 до 50 экв. хлористого водорода.

Примеры упомянутого выше "металлического катализатора" включают палладий-на-угле, палладиевую чернь, хлорид палладия, родий-на-угле, оксид платины, платиновую чернь, платину-палладий, никель Ренея, кобальт Ренея и т.п. Количество используемого "металлического катализатора", как правило, составляет от 0,01 до 1000 экв., предпочтительно от 0,1 до 100 экв. по отношению к количеству соединения (42) или соединения (99).

Примеры упомянутого выше "источника водорода" включают газообразный водород и т.п.

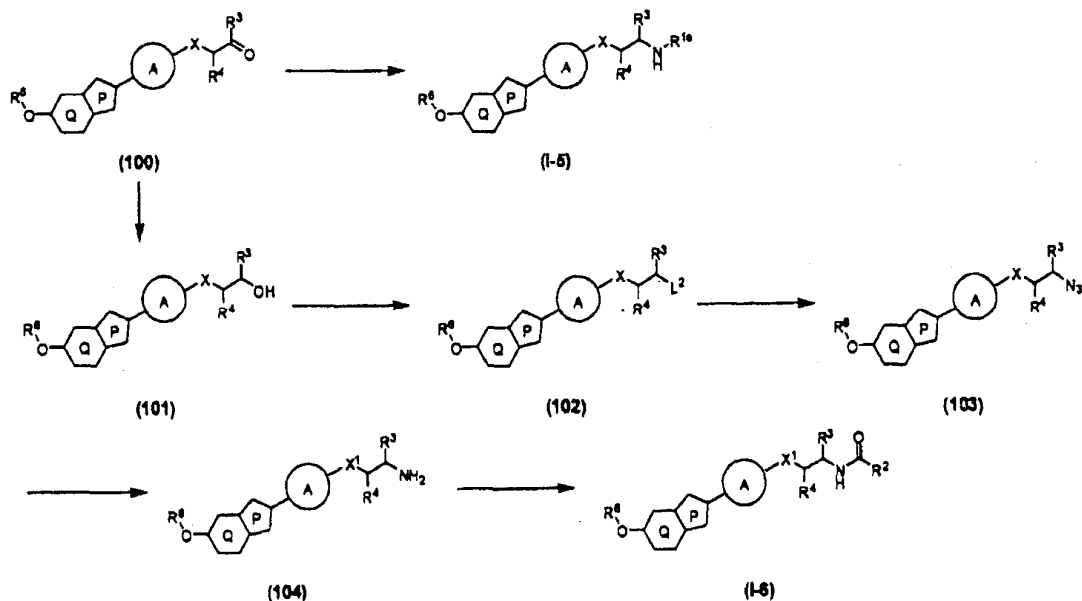
Примеры упомянутой выше "органической кислоты" включают уксусную кислоту и т.п.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители", "растворители, являющиеся органическими кислотами" и т.п. Эти растворители предпочтительно применяются в виде смеси с водой в подходящем соотношении. Из перечисленных растворителей предпочтительными являются "спиртовые растворители".

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Схема реакции 28



где каждый символ соответствует данным ранее определениям.

Соединение (100) можно получать, например, согласно способу получения соединения (100-1), соединения (100-2) или соединения (100-3) на схеме реакции 29, схеме реакции 30 или схеме реакции 32, или способу, аналогичному указанному. Соединение (100-1), соединение (100-2) и соединение (100-3) входят в число соединений формулы (100).

Соединение (I-5) можно получать, например, вводя соединение (100) в реакцию восстановительного аминирования.

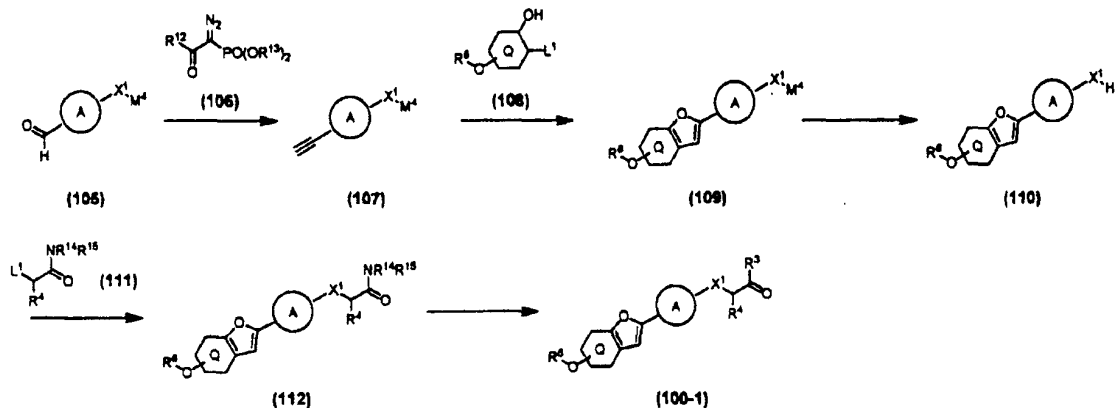
Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (I-2) на схеме реакции 7.

Соединение (104) можно получать, например, тем же способом, которым получают соединение (10) из соединения (16) на схеме реакции 4, применяя соединение (100) в качестве исходного вещества.

Соединение (I-6) можно получать, например, вводя соединение (104) в реакцию ацилирования.

Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (I-1) на схеме реакции 2.

Схема реакции 29



где каждый из фрагментов R^{12} и R^{13} является заместителем; каждый из фрагментов R^{14} и R^{15} является заместителем или R^{14} и R^{15} совместно образуют цикл; прочие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (107) можно получить, например, взаимодействием соединения (105) с α -диазафосфонатом (106).

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (105) с α -диазафосфонатом (106) в присутствии основания в инертном растворителе.

Количество используемого в реакции α -диазафосфоната (106), как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (105).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (105).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 150°C, предпочтительно от -78 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 48 ч.

Соединение (109) можно получить, например, вводя соединение (107) в реакцию образования бензофуранового цикла с соединением (108).

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (107) с соединением (108) в присутствии катализатора на основе переходного металла и основания в инертном растворителе в атмосфере инертного газа. При необходимости можно добавить лиганд.

Количество используемого в реакции соединения (107), как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (108).

Примеры упомянутого выше "катализатора на основе переходного металла" включают палладиевые катализаторы, никелевые катализаторы, железные катализаторы, кобальтовые катализаторы и т.п. Примеры палладиевых катализаторов включают дихлорид бис-(трифенилфосфин)палладия(II) и т.п. Количество применяемого "катализатора на основе переходного металла", как правило, составляет от 0,001 до 1 экв., предпочтительно от 0,01 до 0,1 экв. по отношению к количеству соединения (108). Кроме того, в качестве сокатализатора могут добавляться медные катализаторы и т.п. Примеры медных катализаторов включают йодид меди(I) и т.п. Количество используемого в реакции "сокатализатора", как правило, составляет от 0,001 до 1 экв., предпочтительно от 0,01 до 0,5 экв. по отношению к количеству соединения (108).

Примеры упомянутого выше "лиганда" включают фосфиновые лиганды. Примеры фосфиновых лигандов включают трифенилфосфин и т.п. Количество используемого "лиганда", как правило, составляет от 0,001 до 20 экв., предпочтительно от 0,01 до 1 экв. по отношению к количеству соединения (108).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (108). Основание может использоваться в качестве растворителя.

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "амидные растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Примеры упомянутого выше "инертного газа" включают азот, аргон и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Эту реакцию можно также проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Synthesis, p. 749-751, 1986, или аналогичной методике.

Соединение (110) можно получить, например, вводя соединение (109) в реакцию снятия защиты.

Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

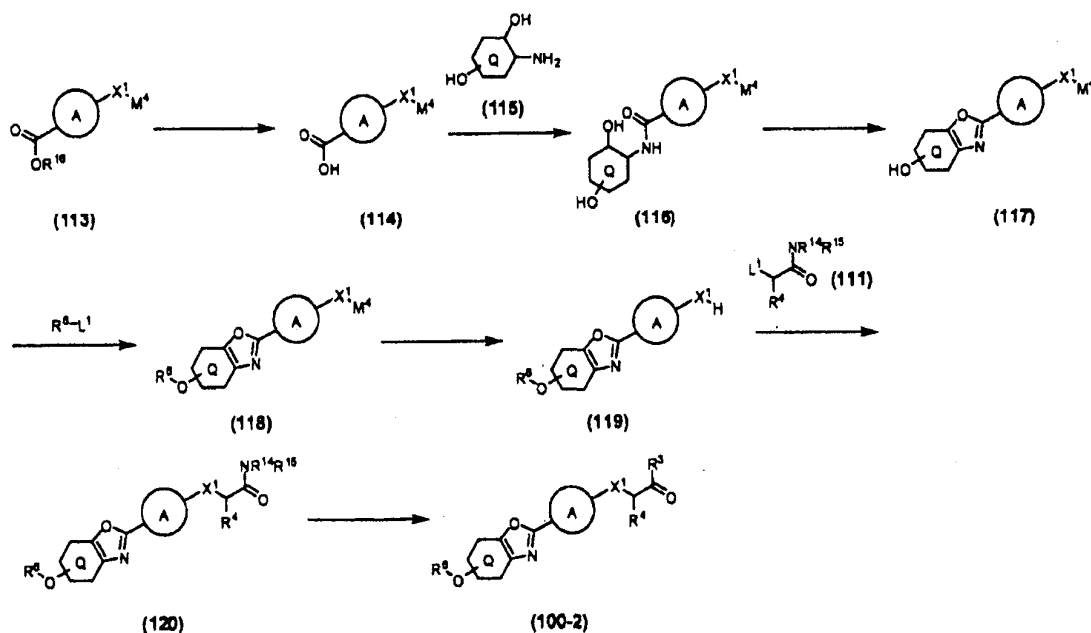
Соединение (112) можно получить, например, осуществляя взаимодействие соединения (110) с соединением (111).

Эту реакцию проводят тем же способом, что и получение соединения (35) на схеме реакции 8.

Соединение (100-1) можно получать, например, вводя соединение (112) в реакцию замещения с соответствующим металлоорганическим реагентом.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (29-1) на схеме реакции 8.

Схема реакции 30



где R¹⁶ означает фрагмент, защищающий карбоксильную группу;
прочие символы соответствуют данным выше определениям.

Соединение (114) можно получить, например, вводя соединение (113) в реакцию снятия защиты.

Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (116) можно получить, например, вводя соединение (114) в реакцию амидирования с соединением (115).

Упомянутую выше "реакцию амидирования" проводят по методике, аналогичной методике получения "амидного производного", описанной в качестве одного из способов получения соединения (I-1) на схеме реакции 2.

Соединение (117) можно получать, например, вводя соединение (116) в реакцию циклизации.

Упомянутую выше "реакцию циклизации" соединения (116) проводят в присутствии активатора в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "активатора" включают п-толуолсульфовую кислоту, комбинацию диэтилазodicарбоксилата и трифенилфосфина, комбинацию диизопропилазodicарбоксилата и трифенилфосфина, комбинацию гексахлорэтана, трифенилфосфина и основания, и т.п. Количество применяемого "активатора", как правило, составляет от 0,001 до 10 экв., предпочтительно от 0,01 до 8 экв. по отношению к количеству соединения (116).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C, предпочтительно от -20 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (118) можно получить, например, вводя соединение (117) в реакцию алкилирования.

Эту реакцию проводят способом, аналогичным способу получения соединения (8) из соединения (9) на схеме реакции 2.

Соединение (119) можно получить, например, вводя соединение (118) в реакцию снятия защиты.

Реакцию снятия защиты можно осуществить по методике, известной по существу, например методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

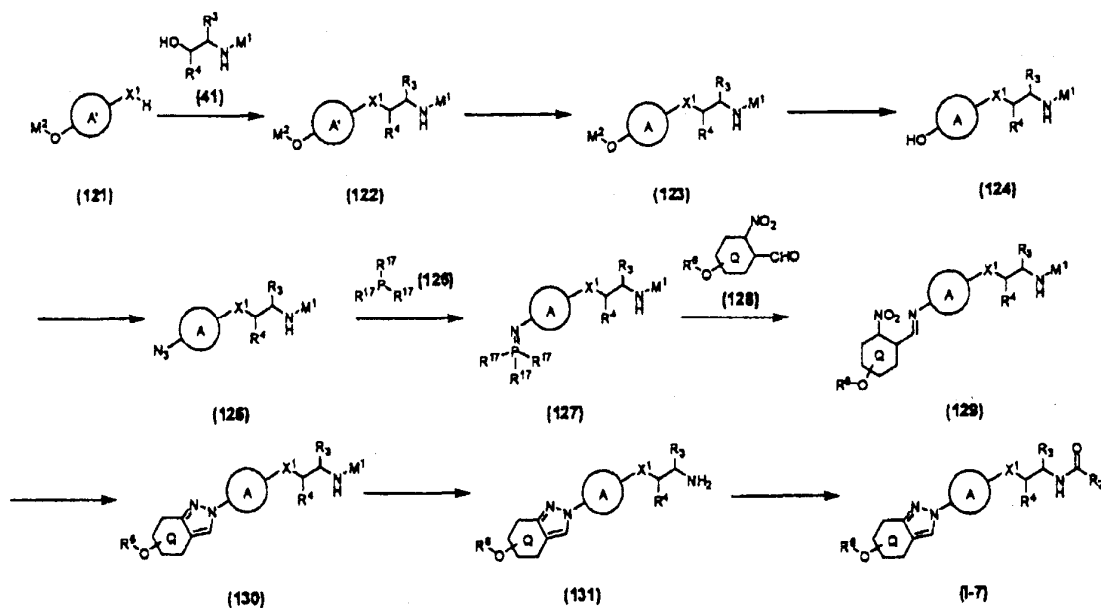
Соединение (120) можно получить, например, взаимодействием соединения (119) с соединением (111).

Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (35) на схеме реакции 8.

Соединение (100-2) можно получить, например, вводя соединение (120) в реакцию замещения с соответствующим металлоорганическим реагентом.

Эту реакцию проводят таким же образом, как и получение соединения (29-1) на схеме реакции 8.

Схема реакции 31



где цикл A' является ароматическим циклом;

R^{17} означает заместитель;

другие символы соответствуют данным ранее определениям.

Соединение (122) можно получать, например, вводя соединение (121) в реакцию Мицунобу с соединением (41).

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (42) на схеме реакции 10.

Соединение (123) можно получать, например, вводя соединение (122) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (42) на схеме реакции 27.

Соединение (124) можно получить, например, вводя соединение (123) в реакцию снятия защиты.

Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например методике, описанной в *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (125) можно получить, например, вводя соединение (124) в реакцию азидирования.

Упомянутую "реакцию азидирования" осуществляют путем взаимодействия соединения (124) с азидирующим агентом в присутствии активатора в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "азидирующего агента" включают дифенилфосфиноазид (DPPA) и т.п. Количество используемого "азидирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (124).

Примеры упомянутого выше "активатора" включают комбинацию диэтилазодикарбоксилата и трифенилфосфина, комбинацию диизопропилазодикарбоксилата и трифенилфосфина, комбинацию гексахлорэтана, трифенилфосфина и основания, и т.п. Количество применяемого "активатора", как правило, составляет от 0,001 до 10 экв., предпочтительно от 0,01 до 8 экв. по отношению к количеству соединения (124).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C , предпочтительно от -20 до 150°C .

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Упомянутую выше "реакцию азидирования" можно также осуществлять путем взаимодействия соединения (124) с азидирующим агентом в присутствии основания в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "азидирующего агента" включают дифенилфосфиноазид (DPPA) и т.п. Количество используемого "азидирующего агента", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (124).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "ароматические амины", "третичные амины" и

т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (124).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 200°C, предпочтительно от -20 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 ч. до 40 ч.

Соединение (127) можно получать, например, взаимодействием соединения (125) с фосфорорганическим соединением (126).

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (125) с фосфорорганическим соединением (126) в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "фосфорорганического соединения" включают трифенилфосфин, трибутилфосфин и т.п. Количество используемого "фосфорорганического соединения", как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (125).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Кроме того, реакцию можно проводить без растворителя.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Эту реакцию можно также проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Tetrahedron, p. 437-472, 1981, или по аналогичной методике.

Соединение (129) можно получать, например, вводя соединение (127) в реакцию конденсации с соединением (128).

Эту реакцию осуществляют путем взаимодействия соединения (127) с соединением (128) в инертном растворителе. Количество используемого соединения (128), как правило, составляет от 1 до 10 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (127).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "спиртовые растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Кроме того, реакцию можно проводить без растворителя.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 200°C, предпочтительно от 0 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (130) можно получить, например, вводя соединение (129) в реакцию циклизации.

Упомянутую выше "реакцию циклизации" проводят путем взаимодействия соединения (129) с фосфорорганическим соединением в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "фосфорорганического соединения" включают триэтилфосфит, триметилфосфит и т.п. Количество используемого "фосфорорганического соединения", как правило, составляет от 1 до 100 экв., предпочтительно от 1 до 10 экв. по отношению к количеству соединения (129).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Кроме того, реакцию можно проводить без растворителя.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 50 до 200°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

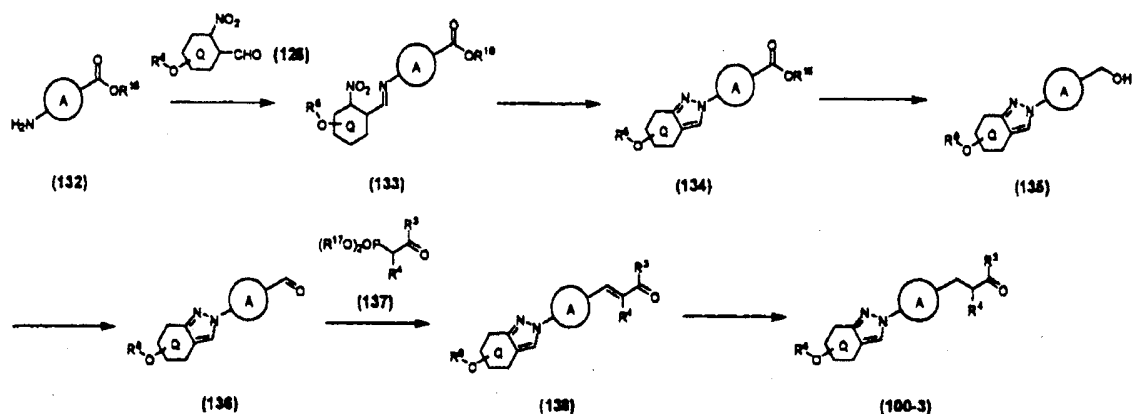
Соединение (131) можно получать, например, вводя соединение (130) в реакцию снятия защиты.

Реакцию снятия защиты можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1980), или аналогичной.

Соединение (I-7) можно получать, например, вводя соединение (131) в реакцию ацилирования.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (I-1) на схеме реакции 2.

Схема реакции 32



где каждый символ соответствует данным выше определениям.

Соединение (133) можно получать, например, вводя соединение (132) в реакцию конденсации с соединением (128).

Эту реакцию осуществляют при взаимодействии соединения (132) с соединением (128) в инертном растворителе. При необходимости можно использовать кислоту и т.п.

Количество используемого соединения (128), как правило, составляет от 1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (132).

Примеры упомянутой выше "кислоты" включают хлористо-водородную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту и т.п. Количество используемой "кислоты", как правило, составляет от 0,001 до 20 экв., предпочтительно от 0,01 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (132).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Кроме того, реакцию можно проводить без растворителя.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от 0 до 200°C, предпочтительно от 50 до 150°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (134) можно получить, например, вводя соединение (133) в реакцию циклизации.

Эту реакцию проводят по методике, аналогичной методике получения соединения (130) на схеме реакции 31.

Соединение (135) можно получать, например, вводя соединение (134) в реакцию восстановления.

Упомянутую выше "реакцию восстановления" проводят путем взаимодействия соединения (134) с восстанавливающим агентом в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "восстанавливающего агента" включают гидриды металлов (например, бис-(2-метоксиэтокси)алюминийгидрид натрия, диизобутилгидрид алюминия), металлгидридные комплексы соединения (например, боргидрид натрия, боргидрид лития, литийалюминийгидрид, натрийалюминийгидрид) и т.п. Количество используемого "восстанавливающего агента", как правило, составляет от 0,1 до 20 экв., предпочтительно от 1 до 5 экв. по отношению к количеству соединения (134).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "спиртовые растворители", "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "амидные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -70 до 150°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (136) можно получать, например, вводя соединение (135) в реакцию окисления.

Упомянутую выше "реакцию окисления" можно проводить по методике, известной по существу, например по методике, описанной в Journal of Medicinal Chemistry, p. 5282-5290, 2006, или по аналогичной методике.

Эту реакцию осуществляют, вводя соединение (135) во взаимодействие с окислителем в инертном растворителе.

Примеры упомянутого выше "окислителя" включают диоксид марганца, перрутат тетрапропиламмония, триоксид хрома, реагент Десса-Мартина и т.п. Количество используемого "окислителя", как правило, составляет от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 1,5 экв., относительно количества соединения (135).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "нитрильные растворители", "амидные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители", "эфирные растворители", "ароматические растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении. Из перечисленных предпочтительными являются "нитрильные растворители", "эфирные растворители", "галогензамещенные углеводородные растворители" и т.п.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -100 до 50°C, предпочтительно от -78 до 0°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 5 мин до 48 ч, предпочтительно от 30 мин до 24 ч.

Соединение (138) можно получить, например, взаимодействием соединения (136) с соединением (137).

Эту реакцию проводят, осуществляя взаимодействие соединения (136) с соединением (137) в присутствии основания в инертном растворителе.

Количество используемого соединения (137), как правило, составляет от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 2 экв. по отношению к количеству соединения (136).

Примеры упомянутого выше "основания" включают "неорганические основания", "основные соли", "ароматические амины", "третичные амины", "гидриды щелочных металлов или щелочно-земельных металлов", "алкоксиды металлов" и т.п. Количество применяемого в реакции "основания", как правило, составляет от 1 до 5 экв., предпочтительно от 1 до 2 экв. по отношению к количеству соединения (136).

Примеры упомянутого выше "инертного растворителя" включают "ароматические растворители", "алифатические углеводородные растворители", "эфирные растворители", "сложноэфирные растворители", "амидные растворители", "нитрильные растворители" и т.п. Эти растворители могут применяться в виде смеси двух или более растворителей в подходящем соотношении.

Температура проведения реакции, как правило, составляет от -78 до 200°C, предпочтительно от -20 до 100°C.

Время завершения реакции, как правило, составляет от 0,1 до 100 ч, предпочтительно от 0,1 до 40 ч.

Соединение (100-3) можно получить, например, вводя соединение (138) в реакцию восстановления.

Эту реакцию проводят способом, аналогичным способу получения соединения (42) из соединения (99) на схеме реакции 27. Реакции, применяемые для получения соединения формул (II) и (I'), проводят таким же образом, как и реакцию получения соединения (I-1) на схеме реакции 2.

В соединении (I), полученном описанными способами, функциональные группы в молекуле можно также превратить в желаемые функциональные группы с помощью целого ряда химических реакций, известных по существу. Примеры таких химических реакций включают реакции окисления, реакции восстановления, реакции алкилирования, реакции ацилирования, реакции введения фрагмента мочевины, реакции гидролиза, реакции аминирования, реакции этерификации, реакции сочетания арилов, реакции снятия защитных фрагментов и т.п.

Соединение (I), полученное с помощью описанных выше способов, можно выделить и очистить известными путями, например экстракцией растворителями, переводением в жидкую фазу, фазовым переносом, кристаллизацией, перекристаллизацией, хроматографией и т.п.

Если соединение (I) включает оптический изомер, стереоизомер, региоизомер или ротамер, все эти формы также входят в определение соединения (I) и их можно получить в виде индивидуального продукта с помощью способов синтеза и разделения, известных по существу. Например, если соединение (I) содержит оптический изомер, этот оптический изомер, выделенный из смеси с другими формами этого соединения, также входит в соединение формулы (I).

Оптические изомеры можно получать способами, известными по существу.

Соединение (I) может иметь кристаллическую форму.

Кристаллы соединения (I) (далее по тексту иногда сокращенно именуемые кристаллами по настоящему изобретению) можно получать при кристаллизации, выполняемой согласно методикам кристаллизации, которые известны по существу.

В настоящем описании температуры плавления относятся к данным, измеренным, например, с помощью устройств для измерения температуры плавления микрообразцов вещества (Yanako, MP-500D или Buchi, B-545), приборов DSC (дифференциальной сканирующей калориметрии) (SEIKO, EXSTAR6000) или подобных устройств.

Значения температур плавления, как правило, меняются в зависимости от измерительной аппаратуры, условий измерения и т.п. Кристаллы по настоящему изобретению могут демонстрировать температуры плавления, отличающиеся от значений, указанных в настоящем описании, если эти отклонения не выходят за пределы обычного диапазона ошибок.

Кристаллические формы по настоящему изобретению имеют превосходные физико-химические свойства (например, температуру плавления, растворимость, устойчивость) и биологические свойства (например, фармакокинетические параметры (абсорбцию, распределение, метаболизм, выведение), эффективность экспрессии) и, таким образом, могут исключительно успешно применяться в качестве лекарственных средств.

Примеры

Далее по тексту настоящее изобретение подробно объясняется с привлечением примеров, экспериментальных примеров и примеров составов, которые не следует считать ограничивающими, и в описанные способы можно вносить изменения, оставаясь в рамках настоящего изобретения.

В приведенных примерах "комнатная температура", как правило, означает температурный диапазон от примерно 10 до примерно 35°C. Соотношения, приведенные для смесей растворителей, являются объемными соотношениями, если не указано иное. % означает мас.%, если не указано иное.

При описании условий проведения колоночной хроматографии на силикагеле NH означает применение силикагеля со связанным аминопропилсиланом. При описании условий проведения ВЭЖХ (высокоэффективной жидкостной хроматографии) C18 означает применение силикагеля со связанным октадецилом. Соотношения растворителей в элюенте представляют собой объемные соотношения, если не указано иное.

В примерах используются следующие сокращения:

mp (т.пл.): температура плавления;

THF (ТГФ): тетрагидрофуран;

DMF (ДМФА): N,N-диметилформамид;

DMA: N,N-диметилацетамид;

DME: 1,2-диметоксиэтан;

WSC: гидрохлорид 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимида;

NOBt: моногидрат 1-гидроксibenзотриазола.

Спектры ¹H ЯМР (спектры протонного ядерного магнитного резонанса) регистрировали на ЯМР спектрометре с преобразованием Фурье. Для анализа использовали программу ACD/SpecManager (торговое наименование) и т.п. Пики, имеющие очень сглаженную форму, например пики протонов гидроксильных групп, аминогрупп и т.п., в данных спектроскопии не приводятся.

Другие сокращения, применяемые в данном описании, имеют следующие значения:

s (с): синглет;

d (д): дублет;

t (т): триплет;

q (кв): квартет;

m (м): мультиплет;

br (уш): уширенный;

J: константа спин-спиновой взаимодействия;

Hz (Гц): Герц;

CDCl₃: дейтерированный хлороформ;

DMSO-d₆: ДМСО-d₆;

¹H-ЯМР: протонный ядерный магнитный резонанс;

TFA (ТФУ): трифторуксусная кислота.

МС (масс-спектры) регистрировали на приборе ЖХ/МС (жидкостный хроматограф-масс-спектрометр). В качестве способа ионизации применяли способ ESI (ионизацию электрораспылением) или способ APCI (химическую ионизацию при атмосферном давлении). В тексте изобретения приведены обнаруженные при этом пики. Как правило, наблюдался пик молекулярного иона. В случае, если соединение включало трет-бутоксикарбонильную группу (-Ooc), мог наблюдаться пик фрагментарного иона, образовавшегося после отщепления трет-бутоксикарбонильной группы или трет-бутильной группы. Для соединения, включавшего гидроксильную группу (-OH), мог наблюдаться пик фрагментарного иона, образовавшегося после отщепления H₂O. В случае солей, как правило, наблюдался пик молекулярного иона или фрагментарного иона свободной формы.

Данные элементного анализа (Anal.) показывают вычисленные (Calcd) и найденные значения.

Справочный пример 1.

трет-Бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиперидин-4-илокси)этил]карбамат.

Смесь трет-бутил-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (30 г), 4-нитропиперидин-N-оксида (25,2 г), трифосфата калия (109,0 г) и пропионитрила (150 мл) перемешивали при 90-100°C в течение 6 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры, добавляли воду (100 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом (300 мл). Слой этилацетата концентрировали, получая трет-бутил {(1S)-1-метил-2-[(1-оксидопиперидин-4-ил)окси]этил}карбамат (50 г) в виде коричневого масла.

трет-Бутил-{(1S)-1-метил-2-[(1-оксидопиперидин-4-ил)окси]этил}карбамат (50 г), уксусную кислоту (500 мл) и 10% палладий-на-угле (12 г) помещали в реактор для работы под давлением и перемешивали смесь при 50°C в течение 6 ч под давлением водорода 0,5 МПа. Смеси давали остыть до комнатной температуры и понижали давление до нормального значения. Нерастворимые вещества отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли этилацетат (450 мл) и смесь экстрагировали 10% водным раствором лимонной кислоты (450 мл). Слой этилацетата вновь экстрагировали 10% водным раствором лимонной кислоты (225 мл). Водные слои объединяли, доводили значение pH до 12 8 М водным раствором гидроксида натрия и дважды экстрагировали толуолом (450 мл). Толуольные слои

объединяли и концентрировали, получая трет-бутил [(1S)-1-метил-2-(пиридин-4-илокси)этил]карбамат (30 г) в виде бледно-желтого масла.

трет-Бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиридин-4-илокси)этил]карбамат (30 г), уксусную кислоту (300 мл) и 10% палладий-на-угле (7,5 г) помещали в реактор для работы под давлением и смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч при давлении водорода 0,8 МПа. Смеси давали остыть до комнатной температуры и понижали давление до нормального значения. Нерастворимое вещество отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали. К остатку добавляли этилацетат (300 мл) и смесь экстрагировали 10% водным раствором лимонной кислоты (300 мл). Слой этилацетата вновь экстрагировали 10% водным раствором лимонной кислоты (150 мл). Водные слои объединяли, доводили значение pH до 12,8 М водным раствором гидроксида натрия и дважды экстрагировали толуолом (300 мл). Толуольные слои объединяли и концентрировали. К остатку добавляли метанол (30 мл), этилацетат (120 мл) и янтарную кислоту (12,1 г) и смесь перемешивали, получая кристаллы. После перемешивания в течение 1 ч добавляли диизопропиловый эфир (150 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч. Полученные кристаллы выделяли фильтрованием, промывали диизопропиловым эфиром (150 мл) и высушивали, получая указанное в заглавии соединение (32,9 г) в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (500 МГц, DMSO-d₆) δ 1,00 (3H, д), 1,37 (9H, с), 1,5-1,7 (2H, м), 1,8-2,0 (2H, м), 2,29 (4H, с), 2,6-3,0 (2H, м), 3,0-3,2 (2H, м), 3,2-3,4 (2H, м), 3,45-3,7 (2H, м), 6,6-6,7 (1H, м).

Пример 1.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил 4-метилбензолсульфонат.

Смесь трет-бутил-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (10,0 г), тозилхлорида (12,0 г) и пиридина (100 мл) перемешивали в течение 30 мин при охлаждении льдом и в течение 2 ч при комнатной температуре. Затем к реакционной смеси добавляли тозилхлорид (6,0 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли 0,5 М хлористо-водородную кислоту и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение в виде твердого вещества белого цвета (13,5 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,97 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,34 (9H, с), 2,42 (3H, с), 3,49-3,96 (3H, м), 6,86 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,48 (2H, д, J=8,1 Гц), 7,78 (2H, д, J=8,1 Гц).

В) трет-Бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиридин-4-илокси)этил]карбамат.

К суспензии гидроксида натрия (в масле, 60%, 1,61 г) в ДМФА (50 мл) при охлаждении льдом добавляли 4-гидроксипиридин (3,83 г). Реакционную смесь перемешивали в течение 30 мин при охлаждении льдом и маленькими порциями (13,3 г) при охлаждении льдом добавляли к ней (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил-4-метилбензолсульфонат. Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч при охлаждении льдом и в течение 3 ч при 60°C. К реакционной смеси добавляли воду и смесь экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,10 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,06-1,14 (3H, м), 1,38 (9H, с), 3,76-3,98 (3H, м), 6,76-7,07 (3H, м), 8,27-8,47 (2H, м).

С) трет-Бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиперидин-4-илокси)этил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиридин-4-илокси)этил]карбамата (1,03 г) в смеси уксусная кислота (10 мл)/этанол (10 мл) добавляли оксид платины (500 мг) и перемешивали реакционную смесь при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Катализатор отделяли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Полученный остаток растворяли в 0,5 М хлористо-водородной кислоте, раствор промывали этилацетатом, подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали, получая указанное в заглавии соединение (805 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,17 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,36-1,47 (11H, м), 1,86-1,91 (2H, м), 2,55-2,64 (2H, м), 3,03-3,10 (2H, м), 3,30-3,44 (3H, м), 3,78 (1H, м), 4,71 (1H, м).

Д) 2-Сульфанил-1,3-бензоксазол-6-ол.

Суспензию гидрохлорида 4-аминобензол-1,3-диола (25,6 г), этилксантата калия (76,1 г) и гидроксида калия (13,3 г) в этаноле (450 мл) перемешивали в течение 16 ч при нагревании до кипения с обратным холодильником. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении, добавляли к остатку воду (400 мл) и отделяли нерастворимое вещество фильтрованием через целит. К фильтрату добавляли 6 М хлористо-водородную кислоту (40 мл) и затем 1 М хлористо-водородную кислоту (300 мл). Осадок собирали и последовательно промывали водой, ацетонитрилом и диизопропиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение (16,8 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 6,72 (1H, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 6,89 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,04 (1H, д, J=8,3 Гц), 9,75 (1H, с), 13,62 (1H, уш.с).

Е) 2-Хлор-1,3-бензоксазол-6-ол.

К суспензии 2-сульфанил-1,3-бензоксазол-6-ола (1,00 г) в тионилхлориде (4,36 мл) добавляли ДМФА (0,278 мл) и перемешивали смесь при нагревании до 80°C в течение 5 мин. Смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси этилацетат/ТГФ (1:1), промывали этот раствор насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток растирали с ацетонитрилом. Полученный порошок промывали диизопропиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение (483 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 5,13 (1H, с), 6,85 (1H, дд, 8,7 Гц), 6,99 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,50 (1H, д, J=8,7 Гц).

Ф) трет-Бутил-[(1S)-2-([1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиперидин-4-илокси)этил]карбамата (308 мг) и N,N-диизопропилэтиламина (0,311 мл) в ДМФА (2 мл) добавляли 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-ол (202 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат, промывали смесь насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Экстракт разделяли хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат) и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (446 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,17 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,45 (9H, с), 1,65-1,71 (2H, м), 1,90-1,98 (2H, м), 3,43-3,54 (5H, м), 3,83 (3H, м), 4,66 (1H, уш.с), 6,64-6,67 (1H, м), 6,83 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,7 Гц).

Г) трет-Бутил-[(1S)-2-([1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-([1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]карбамата (445 мг) в ДМФА (3 мл) добавляли карбонат калия (471 мг) и (бромметил)циклопропан (0,331 мл), и смесь перемешивали при нагревании до 60°C в течение 7 ч в атмосфере азота. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Экстракт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат), концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток вновь очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (439 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,32-0,37 (2H, м), 0,61-0,67 (2H, м), 1,18 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,24-1,30 (1H, м), 1,45 (9H, с), 1,66-1,77 (2H, м), 1,90-1,96 (2H, м), 3,43-3,59 (5H, м), 3,78 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,83-3,91 (3H, м), 4,65 (1H, уш.), 6,75 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,1 Гц), 7,20 (1H, д, J=8,7 Гц).

Н) N-[(1S)-2-([1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-([1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]карбамату (438 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (2,5 мл) и уксусный ангидрид (0,186 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. После концентрирования остаток растворяли в этилацетате и последовательно промывали раствор 10% водным раствором карбоната калия и насыщенным раствором соли, после чего высушивали над безводным сульфатом натрия. Экстракт очищали хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат), концентрировали при пониженном давлении и промывали полученное твердое вещество диизопропиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение (295 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,32-0,37 (2H, м), 0,61-0,67 (2H, м), 1,20 (3H, д, J=6,9 Гц), 1,23-1,32 (1H, м), 1,68-1,76 (2H, м), 1,92-1,98 (5H, м), 3,41-3,60 (5H, м), 3,78 (2H, д, J=6,9 Гц), 3,86-3,94 (2H, м), 4,11-4,21 (1H, м), 5,64 (1H, д, J=7,8 Гц), 6,75 (1H, дд, J=2,7, 8,4 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,4 Гц).

Т.пл. 120°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₁H₂₉N₃O₄: С, 65,09; Н, 7,54; N, 10,84. Найдено: С, 65,02; Н, 7,53; N, 10,84.

И) N-[(1S)-2-([1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]ацетамид.

I-A) Моногидрохлорид (2S)-1-([1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)пропан-2-амина.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-([1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]карбамата (41,4 г) в этилацетате (200 мл) при комнатной температуре добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (200 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 4

ч и концентрировали. Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси гексан/этанол, получая указанное в заглавии соединение (17,5 г) в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,26-0,36 (2H, м), 0,56 (2H, дд, $J=7,9$, 1,9 Гц), 1,13-1,28 (4H, м), 1,57-1,74 (2H, м), 1,85-2,01 (2H, м), 3,28-3,40 (1H, м), 3,43-3,53 (3H, м), 3,53-3,70 (2H, м), 3,74-3,89 (4H, м), 6,79 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,11 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,18 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,99 (3H, уш.с).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,3.

I-B) N-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К раствору моногидрохлорида (2S)-1-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)пропан-2-амин (17,6 г) в пиридине (85 мл) при комнатной температуре добавляли уксусный ангидрид (12,6 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали водой, 1 М хлористо-водородной кислотой и насыщенным раствором соли, после чего высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. Полученный остаток перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат, получая указанное в заглавии соединение (12,0 г) в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,22-0,36 (2H, м), 0,45-0,63 (2H, м), 1,04 (3H, д, $J=6,8$ Гц), 1,13-1,28 (1H, м), 1,43-1,63 (2H, м), 1,79 (3H, с), 1,83-1,99 (2H, м), 3,21-3,30 (1H, м), 3,35-3,45 (3H, м), 3,48-3,63 (1H, м), 3,70-3,83 (4H, м), 3,83-3,96 (1H, м), 6,66-6,78 (1H, м), 7,01-7,10 (1H, м), 7,10-7,19 (1H, м), 7,62-7,74 (1H, м).

Т.пл. 122-123°C.

Данные анализа. Вычислено для $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{N}_3\text{O}_4$: С, 65,09; Н, 7,54; N, 10,84. Найдено: С, 65,19; Н, 7,56; N, 10,85.

Оптическая чистота 99,9% энантиомерный избыток (ee).

Пример 2.

N-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-метилэтил]ацетамид.

(А) Гидрохлорид 2-аминобензол-1,4-диола.

Суспензию 2-нитробензол-1,4-диола (1,00 г) и 10% палладия-на-угле (содержащего 50% воды, 1,00 г) в 1 М хлористо-водородной кислоте (13 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 5 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали этилацетатом, получая указанное в заглавии соединение (949 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 6,60 (1H, дд, $J=8,7$, 2,6 Гц), 6,73 (1H, д, $J=2,6$ Гц), 6,80 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 9,20 (1H, уш.с), 9,54 (2H, уш.с), 9,78 (1H, уш.с).

В) 2-Сульфанил-1,3-бензоксазол-5-ол.

К раствору гидрохлорида 2-аминобензол-1,4-диола (3,58 г) в пиридине (40 мл) добавляли этилксантат калия (3,91 г) и перемешивали смесь при нагревании до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционному раствору давали остыть до комнатной температуры, затем концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в воде и подкисляли раствор 1 М хлористо-водородной кислотой. Собирали выпавшее в осадок твердое вещество и промывали его водой, получая указанное в заглавии соединение (2,08 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 6,58 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 6,60-6,66 (1H, м), 7,29 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 9,68 (1H, с), 13,58 (уш.с).

С) трет-Бутил-[(1S)-2-([1-(5-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси)-1-метилэтил]карбамат.

К суспензии 2-сульфанил-1,3-бензоксазол-5-ола (190 мг) в тионилхлориде (0,830 мл) добавляли ДМФА (2 капли) и перемешивали смесь при нагревании до 60°C в течение 5 мин. Смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате, промывали раствор насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Раствор концентрировали и полученный остаток растворяли в ДМФА (5 мл). К полученному продукту добавляли трет-бутил [(1S)-1-метил-2-(пиперидин-4-илокси)этил]карбамат (590 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (0,209 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. К реакционной смеси добавляли этилацетат, смесь промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (345 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,18 (3H, д, $J=6,8$ Гц), 1,45 (9H, с), 1,66-1,77 (2H, м), 1,88-1,96 (2H, м), 3,44 (2H, д, $J=4,5$ Гц), 3,47-3,61 (3H, м), 3,63-3,91 (2H, м), 4,66 (1H, уш.с), 5,37 (1H, уш.с), 6,49 (1H, дд, $J=8,5$, 2,5 Гц), 6,83 (1H, д, $J=2,7$ Гц), 7,06 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

Д) трет-Бутил-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-

метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-{{1-[5-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}-1-метилэтил]карбамата (345 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (366 мг) и (бромметил)циклопропан (0,171 мл) и смесь перемешивали при нагревании до 60°C в течение 1,5 ч в атмосфере азота. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (375 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,32-0,37 (2H, м), 0,60-0,66 (2H, м), 1,18 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,27-1,31 (1H, м), 1,45 (9H, с), 1,70-1,77 (2H, м), 1,89-1,98 (2H, м), 3,44 (2H, д, J=4,5 Гц), 3,47-3,61 (3H, м), 3,79 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,85-3,93 (3H, м), 4,86 (1H, уш.с), 6,58 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,7 Гц).

Е) N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамату (375 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (5 мл) и уксусный ангидрид (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат) и полученное твердое вещество промывали смесью диэтиловый эфир-гексан, получая указанное в заглавии соединение (183 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,32-0,37 (2H, м), 0,60-0,66 (2H, м), 1,20 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,22-1,34 (1H, м), 1,64-1,77 (2H, м), 1,90-1,98 (5H, м), 3,42-3,61 (5H, м), 3,79 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,88-3,96 (2H, м), 4,11-4,23 (1H, м), 5,63 (1H, д, J=7,9 Гц), 6,59 (1H, дд, J=8,7, 2,6 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,7 Гц).

Т.пл. 104-106°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₁H₂₉N₃O₄: C, 65,09; H, 7,54; N, 10,84. Найдено: C, 65,06; H, 7,49; N, 10,94.

Ф) N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамату (30,1 г) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (200 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. После перемешивания смесь концентрировали. К остатку добавляли пиридин (100 мл) и уксусный ангидрид (100 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат) и полученные кристаллы перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат, получая указанное в заглавии соединение (17,4 г) в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,26-0,40 (2H, м), 0,55-0,73 (2H, м), 1,20 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,22-1,35 (1H, м), 1,60-1,77 (2H, м), 1,77-1,95 (2H, м), 1,95-2,00 (3H, м), 3,34-3,65 (5H, м), 3,79 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,84-3,99 (2H, м), 4,08-4,27 (1H, м), 5,70 (1H, уш.с), 6,59 (1H, дд, J=8,5, 2,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,7 Гц).

Т.пл. 99-100°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₁H₂₉N₃O₄: C, 65,09; H, 7,54; N, 10,84. Найдено: C, 64,98; H, 7,84; N, 10,74.

Оптическая чистота энантиомерный избыток >99,9%.

Пример 3.

N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) 2-Хлор-5-метокси-1,3-бензотиазол.

Смесь 5-метокси-1,3-бензотиазол-2-тиола (500 мг), тионилхлорида (2 мл) и ДМФА (1 капля) перемешивали при 50°C в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (211 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,84 (3H, с), 7,15 (1H, дд, J=9,0, 2,5 Гц), 7,53 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,97 (1H, д, J=9,0 Гц).

В) трет-Бутил-[(1S)-2-{{1-[5-метокси-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси}-1-метилэтил]карбамат.

Смесь 2-хлор-5-метокси-1,3-бензотиазола (143 мг), трет-бутил [(1S)-1-метил-2-(пиперидин-4-илокси)этил]карбамата (186 мг), N,N-диизопропилэтиламина (93 мг) и ДМФА (3 мл) перемешивали при 150°C в течение 1,5 ч при действии микроволнового излучения. К реакционной смеси добавляли воду и

полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (194 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,02 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,37 (9H, с), 1,44-1,70 (2H, м), 1,81-1,97 (2H, м), 3,18-3,30 (1H, м), 3,33-3,84 (10H, м), 6,67 (2H, дд, J=8,7, 2,5 Гц), 7,03 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,59 (1H, д, J=8,7 Гц).

С) N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Смесь трет-бутил-[(1S)-2-{{1-[5-(метокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамата (194 мг) и бромистого водорода (25% раствор в уксусной кислоте, 5 мл) перемешивали при 120°C в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли уксусный ангидрид (3 мл) и пиридин (3 мл), и образовавшуюся смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, к полученному остатку добавляли ТГФ (5 мл), метанол (5 мл) и 1 М гидроксид натрия (5 мл) и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 М хлористо-водородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли (бромметил)циклопропан (93 мг), карбонат калия (95 мг) и ДМФА (2 мл) и перемешивали эту смесь при 60°C в течение 3 дней. К реакционной смеси добавляли воду и образовавшуюся смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан/метанол) и перекристаллизовывали из смеси ТГФ/этилацетат/гексан, получая указанное в заглавии соединение (82 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,22-0,41 (2H, м), 0,47-0,64 (2H, м), 1,04 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,10-1,31 (1H, м), 1,43-1,66 (2H, м), 1,79 (3H, с), 1,83-2,03 (2H, м), 3,16-4,04 (10H, м), 6,67 (1H, дд, J=8,7, 2,5 Гц), 6,99 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,57 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=7,9 Гц).

Т.пл. 115-116°C.

Пример 4.

N-[2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]изоксазол-3-амин.

А) трет-Бутил-4-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]пиперидин-1-карбоксилат.

К суспензии трет-бутил-4-гидрокси-пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г) и трет-бутоксид калия (5,57 г) в ТГФ (124 мл) добавляли 4-(хлорацетил)морфолин (4,84 мл) и перемешивали образовавшуюся смесь при комнатной температуре в течение ночи. К реакционной смеси добавляли дистиллированную воду, экстрагировали смесь этилацетатом, промывали экстракт насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель концентрировали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали смесью гексан-этилацетат, получая указанное в заглавии соединение (4,74 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 329,2.

В) 2-{4-[2-(Морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]пиперидин-1-ил}-1,3-бензоксазол-6-ол.

К трет-бутил-4-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]пиперидин-1-карбоксилату (4,30 г) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (20 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. Остаток растворяли в ДМФА (30 мл), добавляли к нему 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-ол (1,48 г) и N,N-диизопропилэтиламин (4,00 мл), после чего смесь перемешивали при 80°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Разбавленный раствор промывали насыщенным водным раствором карбоната калия и насыщенным раствором соли, после чего высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат/метанол), получая указанное в заглавии соединение (2,81 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 362,3.

С) 6-(Циклопропилметокси)-2-{4-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]пиперидин-1-ил}-1,3-бензоксазол.

К раствору 2-{4-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]пиперидин-1-ил}-1,3-бензоксазол-6-ола (2,81 г) в ДМФА (26 мл) добавляли карбонат калия (3,22 г) и (бромметил)циклопропан (1,51 мл), после чего смесь перемешивали в течение ночи при 80°C. Образовавшейся смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Разбавленный раствор промывали дистиллированной водой и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,10 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 416,5.

D) 1-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)пропан-2-он.

К раствору 6-(циклопропилметокси)-2-{4-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]пиперидин-1-ил}-1,3-бензоксазола (2,10 г) в ТГФ (17 мл) добавляли метилмагнийхлорид (3,0 М раствор в ТГФ, 5,06 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (1,31 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,1.

E) N-[2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]изоксазол-3-амин.

К раствору 1-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)пропан-2-она (400 мг) и изоксазол-3-амина (0,129 мл) в метаноле (6 мл) и уксусной кислоте (0,300 мл) добавляли декаборан (213 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. К реакционной смеси добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту, смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). Полученный остаток подвергали препаративной ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: вода/ацетонитрил (с содержанием 0,1% TFA)). К полученной фракции добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом, после чего высушивали экстракт над безводным сульфатом натрия. Остаток концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (126 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,31-0,40 (2H, м), 0,60-0,69 (2H, м), 1,21-1,35 (4H, м), 1,50-1,82 (2H, м), 1,88-2,01 (2H, м), 3,41-3,68 (5H, м), 3,72-3,95 (5H, м), 4,09-4,18 (1H, м), 5,84 (1H, д, J=1,9 Гц), 6,76 (1H, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 6,88 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,04 (1H, д, J=1,5 Гц).

Пример 5.

N-(3-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпропил)ацетамид.

A) (2E)-N-метокси-N-метил-3-(пиридин-4-ил)проп-2-енамид.

Оксалилхлорид (8,5 мл) по каплям добавляли к суспензии (2E)-3-(пиридин-4-ил)проп-2-еновой кислоты (10 г) и ДМФА (2 капли) в ТГФ (150 мл) при комнатной температуре и перемешивали полученную смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток разбавляли ТГФ (50 мл). Образовавшийся раствор при охлаждении льдом добавляли к раствору гидрохлорида N,O-диметилгидроксиламина (6,54 г) и триэтиламина (18,7 мл) в ДМФА (150 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и выпаривали растворитель при пониженном давлении. К остатку добавляли этилацетат и насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия, после чего отделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и пропускали через слой силикагеля (NH). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (9,1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 3,23 (3H, с), 3,76 (3H, с), 7,33 (1H, д, J=15,9 Гц), 7,54 (1H, д, J=15,9 Гц), 7,64-7,74 (2H, м), 8,55-8,70 (2H, м).

B) трет-Бутил-4-{3-[метокси(метил)амино]-3-оксопропил}пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор (2E)-N-метокси-N-метил-3-(пиридин-4-ил)проп-2-енамида (2,00 г), 5% родия-на-угле (содержащего 50% воды, 0,4 г) и уксусной кислоты (1,25 г) в метаноле (40 мл) перемешивали в течение 4 ч при охлаждении льдом в атмосфере водорода (5 атм). Температуру реакционной смеси доводили до комнатной, фильтровали и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Остаток растворяли в смеси ТГФ (25 мл) и воды (10 мл), добавляли ди-трет-бутил дикарбонат (4,36 г) и 2 М водный раствор гидроксида натрия (25 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом и водой и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,59 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,82-1,05 (2H, м), 1,31-1,49 (12H, м), 1,55-1,73 (2H, м), 2,38 (2H, т, J=7,5 Гц), 2,55-2,76 (2H, м), 3,07 (3H, с), 3,65 (3H, с), 3,84-3,97 (2H, м).

C) трет-Бутил-4-(3-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

Метилмагнийбромид (1 М раствор в ТГФ, 30 мл) при охлаждении льдом по каплям добавляли к раствору трет-бутил 4-{3-[метокси(метил)амино]-3-оксопропил}пиперидин-1-карбоксилата (4,5 г) в ТГФ (50 мл) и затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Реакционную смесь выливали в насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали водой и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфа-

том натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (3,70 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,80-1,03 (2Н, м), 1,24-1,47 (12Н, м), 1,59 (2Н, д, J=12,9 Гц), 2,07 (3Н, с), 2,44 (2Н, т, J=7,4 Гц), 2,53-2,76 (2Н, м), 3,90 (2Н, д, J=12,5 Гц).

D) трет-Бутил-4-(3-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-4-(3-оксобутил)пиперидин-1-карбоксилата (3,7 г) в этаноле (40 мл) при комнатной температуре добавляли боргидрид натрия (550 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в этилацетате и воде. Органический слой отделяли, промывали водой и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (3,71 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,74-0,98 (2Н, м), 1,02 (3Н, д, J=6,0 Гц), 1,07-1,35 (5Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,61 (2Н, д, J=11,3 Гц), 2,54-2,76 (2Н, м), 3,45-3,60 (1Н, м), 3,90 (2Н, д, J=12,8 Гц), 4,32 (1Н, д, J=4,5 Гц).

E) трет-Бутил-4-(3-азидобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

Метансульфонилхлорид (3,21 г) при охлаждении льдом добавляли к раствору трет-бутил-4-(3-гидроксибутил)пиперидин-1-карбоксилата (3,6 г) и триэтиламина (2,83 г) в этилацетате (50 мл), и затем перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Образовавшийся осадок отделяли фильтрованием. Фильтрат промывали водой и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА (50 мл), добавляли к раствору азид натрия (1,82 г) и перемешивали смесь при нагревании до 80°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли диэтиловым эфиром и водой и отделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (3,81 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,82-1,05 (2Н, м), 1,19 (3Н, д, J=6,4 Гц), 1,21-1,36 (3Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,40-1,51 (2Н, м), 1,61 (2Н, д, J=13,6 Гц), 2,55-2,74 (2Н, м), 3,45-3,60 (1Н, м), 3,91 (2Н, д, J=12,8 Гц).

F) трет-Бутил-4-(3-аминобутил)пиперидин-1-карбоксилат.

Суспензию трет-бутил-4-(3-азидобутил)пиперидин-1-карбоксилата (3,81 г) и 5% палладия-на-угле (с содержанием воды 50%, 800 мг) в метаноле (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (3,59 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,81-1,01 (5Н, м), 1,11-1,36 (7Н, м), 1,38 (9Н, с), 1,61 (2Н, д, J=11,7 Гц), 2,55-2,77 (2Н, м), 3,21-3,44 (1Н, м), 3,90 (2Н, д, J=12,8 Гц).

G) трет-Бутил-4-[3-(ацетиламино)бутил]пиперидин-1-карбоксилат.

Раствор трет-бутил-4-(3-аминобутил)пиперидин-1-карбоксилата (3,58 г) и уксусного ангидрида (4,13 г) в этилацетате (100 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали водным раствором лимонной кислоты и насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,65 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,78-1,04 (5Н, м), 1,07-1,22 (2Н, м), 1,25-1,46 (12Н, м), 1,60 (2Н, д, J=12,1 Гц), 1,76 (3Н, с), 2,55-2,79 (2Н, м), 3,54-3,78 (1Н, м), 3,90 (2Н, д, J=12,4 Гц), 7,61 (1Н, д, J=7,9 Гц).

H) Гидрохлорид N-[1-метил-3-(пиперидин-4-ил)пропил]ацетамида.

К раствору трет-бутил-4-[3-(ацетиламино)бутил]пиперидин-1-карбоксилата (2,65 г) в этилацетате (30 мл) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 3 ч. Выделившийся осадок отделяли фильтрованием, получая указанное в заглавии соединение (2,06 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,00 (3Н, д, J=6,4 Гц), 1,09-1,59 (7Н, м), 1,63-1,85 (5Н, м), 2,77 (2Н, кв, J=11,5 Гц), 3,09-3,31 (2Н, м), 3,55-3,81 (1Н, м), 7,81 (1Н, д, J=7,9 Гц), 8,97 (1Н, уш.с), 9,15 (1Н, уш.с).

I) N-{3-[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-1-метилпропил}ацетамид.

Раствор гидрохлорида N-[1-метил-3-(пиперидин-4-ил)пропил]ацетамида (500 мг), 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-ола (361 мг) и N, N-диизопропилэтиламина (826 мг) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 100°C в течение 10 ч. Реакционной смеси давали остыть и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли смесью этилацетат/ТГФ (10/1), промывали полученный раствор насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (543 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,00 (3Н, д, J=6,8 Гц), 1,07-1,27 (4Н, м), 1,32-1,48 (3Н, м), 1,62-1,82 (5Н, м), 2,92-3,05 (2Н, м), 3,57-3,81 (1Н, м), 3,94-4,13 (2Н, м), 6,57 (1Н, дд, J=8,4, 2,0 Гц), 6,79 (1Н, д, J=2,0 Гц), 7,04 (1Н, д, J=8,4 Гц), 7,63 (1Н, д, J=8,3 Гц), 9,19 (1Н, с).

Л) N-(3-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпропил)ацетамид.

К раствору N-{3-[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]-1-метилпропил}ацетамида (0,49 г) в ДМФА (15 мл) добавляли карбонат калия (0,41 г) и (бромметил)циклопропан (0,41 г) и перемешивали смесь при 100°C в течение 6 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и перекристаллизовывали из смеси этилацетат/метанол, получая указанное в заглавии соединение (313 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,25-0,36 (2H, м), 0,49-0,61 (2H, м), 1,00 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,04-1,29 (5H, м), 1,29-1,52 (3H, м), 1,64-1,82 (5H, м), 2,93-3,10 (2H, м), 3,61-3,75 (1H, м), 3,78 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,06 (2H, д, J=12,9 Гц), 6,72 (1H, дд, J=8,6, 2,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,62 (1H, д, J=8,3 Гц).

Т.пл. 131-132°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₂H₃₁N₃O₃: C, 68,54; H, 8,11; N, 10,90. Найдено: C, 68,50; H, 8,19; N, 10,74.

Пример 5а.

N-[(1S)-3-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпропил]ацетамид.

Рацемат (1,20 г) N-(3-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпропил)ацетамида разделяли с помощью ВЭЖХ (колонка: CHIRALPAK AD (торговое наименование), 50 мм ID×500 mm L, Daicel Chemical Industries Ltd., подвижная фаза гексан/2-пропанол=500/500), получая указанное в заглавии соединение (532 мг) с более продолжительным временем удерживания. Продукт перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат, получая указанное в заглавии соединение (496 мг) в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,22-0,36 (2H, м), 0,47-0,63 (2H, м), 1,00 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,05-1,30 (5H, м), 1,30-1,53 (3H, м), 1,62-1,79 (5H, м), 2,93-3,15 (2H, м), 3,59-3,76 (1H, м), 3,78 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,06 (2H, д, J=12,8 Гц), 6,72 (1H, дд, J=8,4, 2,3 Гц), 7,05 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,13 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,62 (1H, д, J=7,9 Гц).

Данные анализа. Вычислено для C₂₂H₃₁N₃O₃: C, 68,54; H, 8,11; N, 10,90. Найдено: C, 68,45; H, 8,41; N, 10,83.

Т.пл. 138,2-138,4°C.

время удерживания 11,7 мин;

оптическая чистота энантиомерный избыток 99,8%.

Пример 6.

N-[(1S)-2-({1-[5-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-2-({1-[5-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-({1-[5-(гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамата (389 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (413 мг) и (бромметил)циклобутан (297 мг), и смесь перемешивали при нагревании до 60°C в течение 6 ч в атмосфере азота. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (380 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,18 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,45 (9H, с), 1,66-1,77 (2H, м), 1,83-2,00 (6H, м), 2,09-2,17 (2H, м), 2,71-2,81 (1H, м), 3,44-3,61 (5H, м), 3,76-3,93 (5H, м), 4,65 (1H, уш.с), 6,57 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,09 (1H, д, J=8,7 Гц).

В) N-[(1S)-2-({1-[5-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-({1-[5-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамату (380 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (5 мл) и уксусный ангидрид (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь концентрировали, остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH₂, гексан/этилацетат), и полученное твердое вещество промывали диэтиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение (158 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,65-1,77 (2H, м), 1,84-1,98 (9H, м), 2,06-2,18 (2H, м), 2,72-2,85 (1H, м), 3,43-3,62 (5H, м), 3,88-3,96 (4H, м), 4,11-4,24 (1H, м), 5,62 (1H, д, J=9,8 Гц), 6,58 (1H, дд, J=8,7, 2,6 Гц), 6,91 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,10 (1H, д, J=8,7 Гц).

Т.пл. 109-110°C.

Данные анализа. Вычислено для $C_{22}H_{31}N_3O_4$: С, 65,81; Н, 7,78; N, 10,47. Найдено: С, 65,68; Н, 7,83; N, 10,41.

Пример 7.

N-[2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]-4-метилизоксазол-3-амин.

К раствору 1-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)пропан-2-она (50 мг) и 4-метилизоксазол-3-амин (21,4 мг) в метаноле (1 мл) и уксусной кислоте (50 мкл) добавляли декаборан (26,6 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали дистиллированной водой и насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат). К полученному продукту добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту и экстрагировали смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (42,1 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 0,31-0,38 (2Н, м), 0,60-0,69 (2Н, м), 1,23-1,34 (4Н, м), 1,77-2,01 (7Н, м), 3,46-3,67 (5Н, м), 3,71-3,96 (6Н, м), 6,77 (1Н, дд, $J=8,7$, 2,3 Гц), 6,88 (1Н, д, $J=2,3$ Гц), 7,21-7,25 (1Н, м), 7,81 (1Н, с).

Пример 8.

N-[2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) Этил-{[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси}ацетат.

К суспензии 1-(дифенилметил)азетидин-3-ола (12 г) и димера ацетата родия (II) (1,1 г) в толуоле (150 мл) по каплям при 80°C добавляли этилдиазоацетат (6,28 г). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч. По каплям при 80°C добавляли дополнительную порцию этилдиазоацетата (6,28 г) и перемешивали смесь при 80°C в течение 3 ч. Смеси давали остыть и фильтровали через короткую колонку с силикагелем. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (9,0 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 1,16 (3Н, т, $J=7,2$ Гц), 2,75-2,92 (2Н, м), 3,27-3,45 (2Н, м), 3,98-4,22 (5Н, м), 4,41 (1Н, с), 7,12-7,21 (2Н, м), 7,22-7,31 (4Н, м), 7,41 (4Н, д, $J=7,2$ Гц).

В) 2-{[1-(Дифенилметил)азетидин-3-ил]окси}-N-метокси-N-метилацетамид.

2 М водный раствор гидроксида натрия (25 мл) добавляли к раствору этил {[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси}ацетата (8,0 г) в этаноле (100 мл) и перемешивали смесь при 50°C в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и выпаривали растворитель при пониженном давлении. рН остатка доводили до 3 добавлением 1 М хлористо-водородной кислоты и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (4/1). Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении. 1,4 г полученного остатка (6,5 г) растворяли в ДМФА (50 мл), добавляли к раствору WSC (0,91 г), НОВт (0,72 г), гидрохлорид N,O-диметилгидроксиамина (0,46 г) и триэтиламин (1,31 мл), и смесь перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Смеси давали остыть и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и смесь промывали водой, насыщенным водным раствором карбоната натрия и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (0,79 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 2,79-2,89 (2Н, м), 3,04 (3Н, с), 3,33-3,39 (2Н, м), 3,62 (3Н, с), 4,11-4,21 (3Н, м), 4,40 (1Н, с), 7,11-7,22 (2Н, м), 7,23-7,31 (2Н, м), 7,31-7,45 (6Н, м).

С) 3-(2-Азидопропокси)-1-(дифенилметил)азетидин.

Указанное в заглавии соединение (350 мг) получали по методике, аналогичной методике стадий С-Е примера 5, используя 2-{[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси}-N-метокси-N-метилацетамид (0,7 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMCO-d_6) δ 1,08 (3Н, д, $J=6,8$ Гц), 2,70-2,84 (2Н, м), 3,21-3,31 (1Н, м), 3,35-3,46 (3Н, м), 3,61-3,79 (1Н, м), 4,08-4,20 (1Н, м), 4,41 (1Н, с), 7,11-7,22 (2Н, м), 7,22-7,31 (4Н, м), 7,37-7,47 (4Н, м).

Д) N-(2-{[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси}-1-метилэтил)ацетамид.

Раствор 3-(2-азидопропокси)-1-(дифенилметил)азетидина (350 мг) и трифенилфосфина (340 мг) в смеси ТГФ/вода (15 мл/5 мл) нагревали до кипения с обратным холодильником в течение 2 ч. Смеси давали остыть, добавляли к ней 1 М хлористо-водородную кислоту и промывали смесь диэтиловым эфиром. Полученный водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в этилацетате (15 мл), добавляли к раствору уксусный ангидрид (1 мл) и перемешивали смесь при 60°C в течение 5 ч. Смеси давали остыть, промывали водой и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным

сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (0,31 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 339,1.

Е) N-(2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]окси}-1-метилэтил)ацетамид.

Суспензию N-(2-{[1-(дифенилметил)азетидин-3-ил]окси}-1-метилэтил)ацетамида (300 мг) и 5% гидроксида палладия (60 мг) в метаноле (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 6 ч в атмосфере водорода (1 атм). Смесь охлаждали и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в ДМФА (10 мл) и добавляли к раствору 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-ол (151 мг) и N,N-диизопропилэтиламин (233 мг). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 ч и давали остыть. Добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту и промывали смесь диэтиловым эфиром. Полученный водный раствор нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (5/1). Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (270 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 306,1.

Ф) N-[2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]азетидин-3-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение (60 мг) получали по методике, аналогичной методике стадии G примера 1 с использованием N-(2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)азетидин-3-ил]окси}-1-метилэтил)ацетамида (250 мг).

Пример 9.

N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методикам стадий G и H примера 1, используя в качестве исходных соединений трет-бутил-[(1S)-2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамат и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат.

Пример 10.

N-[(1S)-2-({1-[6-(этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил)ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамат.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии B примера 3, используя 2-хлор-1,3-бензотиазол-6-ол.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,01 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,37 (9H, с), 1,45-1,64 (2H, м), 1,79-1,96 (2H, м), 3,16-3,41 (4H, м), 3,47-3,80 (4H, м), 6,57-6,82 (2H, м), 7,11 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,25 (1H, д, J=8,7 Гц), 9,21 (1H, с).

В) N-[(1S)-2-({1-[6-(этокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил)ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методикам стадий G и H примера 1, используя в качестве исходных соединений трет-бутил-[(1S)-2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамат и йодэтан.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,04 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,32 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,46-1,67 (2H, м), 1,78 (3H, с), 1,82-2,01 (2H, м), 3,16-3,46 (4H, м), 3,48-3,63 (1H, м), 3,65-3,81 (2H, м), 3,82-3,94 (1H, м), 4,00 (2H, кв, J = 7,1 Гц), 6,85 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,37 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,0 Гц).

Т.пл. 129-131°C.

Пример 11.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G и H примера 1, используя трет-бутил [(1S)-2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамат.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,25-0,36 (2H, м), 0,47-0,62 (2H, м), 1,04 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,11-1,31 (1H, м), 1,46-1,66 (2H, м), 1,78 (3H, с), 1,83-2,00 (2H, м), 3,20-3,43 (4H, м), 3,49-3,63 (1H, м), 3,64-3,98 (5H, м), 6,86 (1H, дд, J=8,7, 2,7 Гц), 7,33 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,36 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,0 Гц).

Т.пл. 121-122°C.

Пример 12.

N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G и H примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-{[1-(6-гидрокси-1,3-бензотиазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамат и 2,2,2-трифторэтил трифторметансульфонат.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,04 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,46-1,65 (2H, м), 1,78 (3H, с), 1,82-2,00 (2H, м), 3,04-3,44 (4H, м), 3,50-3,96 (4H, м), 4,73 (2H, кв, J=9,1 Гц), 6,99 (1H, дд, J=8,9, 2,7 Гц), 7,38 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,54 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,71 (1H, д, J=8,0 Гц).

Т.пл. 129-131°C.

Пример 13.

N-[(1S)-2-({1-[6-(2,2-дифторэтокс)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G и H примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(2,2-дифторэтокс)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат и 2,2-дифторэтил трифторметансульфонат.

Пример 14.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-7-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) 2-Фтор-3-метокси-6-нитрофенол.

К раствору 2-фтор-1,3-диметокси-4-нитробензола (1,5 г) в толуоле (100 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор трибромборана в гексане (16 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 ч. При 0°C к реакционной смеси добавляли воду и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Реакционный раствор экстрагировали этилацетатом, промывали полученный органический слой насыщенным раствором соли затем высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (860 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 4,01 (3H, с), 6,63 (1H, дд, J=9,8, 7,2 Гц), 7,95 (1H, дд, J=9,7, 2,1 Гц), 10,61 (1H, с).

В) 6-Амино-2-фтор-3-метоксифенол.

Суспензию 2-фтор-3-метокси-6-нитрофенола (300 мг) и 5% гидроксида палладия (40 мг) в этаноле (10 мл) и ТГФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере водорода (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (220 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 3,67 (3H, с), 6,12-6,42 (2H, м).

С) 7-Фтор-6-метокси-1,3-бензоксазол-2-тиол.

К раствору 6-амино-2-фтор-3-метоксифенола (220 мг) в этаноле (10 мл) добавляли этилксантат калия (450 мг) и перемешивали смесь при 80°C в течение 64 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали ее при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде и подкисляли раствор 1 М хлористо-водородной кислотой. Затем перемешивали 10 мин и экстрагировали смесь этилацетатом, после чего полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (147 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 199,97.

Д) трет-Бутил-[(1S)-2-({1-[7-фтор-6-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий E и F примера 1, используя 7-фтор-6-метокси-1,3-бензоксазол-2-тиол.

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 424,45.

Е) N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-7-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии C примера 3, используя в качестве исходного соединения трет-бутил [(1S)-2-({1-[7-фтор-6-метокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

Пример 15.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-4-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) трет-Бутил-(2,4-диметоксифенил)карбамат.

К раствору трибромида индия (120 мг) и ди-трет-бутилдикарбоната (7,1 г) в ТГФ (50 мл) добавляли 2,4-диметоксианилин (5,0 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (8,0 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,51 (9H, с), 3,78 (3H, с), 3,83 (3H, с), 6,40-6,51 (2H, м), 6,82 (1H, уш.с), 7,90 (1H, уш.с).

В) трет-Бутил-(2-фтор-4,6-диметоксифенил)карбамат.

К раствору трет-бутил-(2,4-диметоксифенил)карбамата (1,0 г) и тетраметиленамина (1,4 мл) в

ТГФ (10 мл) при -78°C добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (7,5 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 20 мин и затем при 0°C в течение 1 ч. К реакционной смеси при -78°C добавляли раствор N-фтор-N-(фенилсульфонил)бензолсульфонамида (1,8 г) в ТГФ (10 мл), давали смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 15 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (530 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 1,45 (9H, c), 3,80 (3H, c), 3,81 (3H, д, $J=1,51$ Гц), 6,82 (1H, м), 7,25 (1H, м), 8,31 (1H, c).

С) 4-Фтор-2-сульфанил-1,3-бензоксазол-6-ол.

К раствору трет-бутил-(2-фтор-4,6-диметоксифенил)карбамата (530 мг) в толуоле (20 мл) при 0°C добавляли 1 М раствор трибромборана в гексане (6,1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 ч. К смеси добавляли воду при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. Смесь промывали этилацетатом, водный слой концентрировали при пониженном давлении, получая твердое вещество. Полученное твердое вещество промывали этанолом и высушивали при пониженном давлении. К раствору полученного твердого вещества в этаноле (10 мл) добавляли этилксантат калия (610 мг) и перемешивали смесь при 90°C в течение 15 ч. Смеси давали остыть до комнатной температуры и затем концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в воде и подкисляли раствор 1 М хлористо-водородной кислотой. Смесь перемешивали в течение 10 мин, затем экстрагировали этилацетатом и полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (190 мг).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 186,07.

D) N-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-4-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методикам стадий E-H примера 1, используя 4-фтор-2-сульфанил-1,3-бензоксазол-6-ол.

Пример 16.

N-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)-6-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-метилэтил]ацетамид.

A) 6-Фтор-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин.

Суспензию 4-фтор-3-метоксианилина (1,00 г) и тиоцианата калия (2,07 г) в уксусной кислоте (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин и в течение 5 мин добавляли к ней раствор брома (0,380 мл) в уксусной кислоте (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин, нейтрализовывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (670 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, CDCl_3) δ 3,91 (3H, c), 5,19 (2H, уш.с), 7,16 (1H, д, $J=7,6$ Гц), 7,29 (1H, д, $J=10,2$ Гц).

B) 2-Хлор-6-фтор-5-метокси-1,3-бензотиазол.

Суспензию хлорида меди(II) (546 мг) и трет-бутил нитрила (0,600 мл) в ацетонитриле (10 мл) перемешивали при 50°C в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли раствор 6-фтор-5-метокси-1,3-бензотиазол-2-амин (670 мг) в ацетонитриле (10 мл) и смесь перемешивали в течение еще 30 мин при 50°C . К реакционной смеси добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту и насыщенный раствор соли и отделяли нерастворимое вещество фильтрованием. Фильтрат экстрагировали этилацетатом, отфильтрованное нерастворимое вещество растворяли в ТГФ и объединяли полученный раствор с органическим слоем. Полученную смесь разделяли колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат). Раствор упаривали при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали смесью этилацетат/гексан, получая указанное в заглавии соединение (350 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 3,93 (3H, c), 7,76 (1H, д, $J=7,9$ Гц), 8,03 (1H, д, $J=10,9$ Гц).

C) N-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)-6-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий B и C примера 3, используя 2-хлор-6-фтор-5-метокси-1,3-бензотиазол.

Пример 17.

1-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-метилэтил]-3-метилмочевина.

К трет-бутил-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси)-1-

метилэтил]карбамату (300 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (4 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 20 мин и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (3,4 мл), добавляли к раствору метилизоцианат (59,6 мкл) и триэтиламин (470 мкл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH₂, гексан/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали гексаном и этилацетатом, получая указанное в заглавии соединение (149 мг).

Пример 18.

1-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]-3-этилмочевина.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике примера 17, используя трет-бутил-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]карбамат и этилизоцианат.

Пример 19.

Метил-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]карбамат.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике примера 17, используя трет-бутил-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]карбамат и метилхлоркарбонат.

Пример 20.

N-[(1S)-1-метил-2-{1-[5-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]этил]ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-1-метил-2-{1-[5-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]этил]карбамат.

Указанное в заглавии соединение (367 мг) получали по методике, аналогичной методике стадии А примера 6, используя трет-бутил-[(1S)-2-{1-[5-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]-1-метилэтил]карбамат (412 мг) и 1-бромпропан (0,282 мл).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 434,5.

В) N-[(1S)-1-метил-2-{1-[5-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]этил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение (215 мг) получали по методике, аналогичной методике стадии В примера 6, используя трет-бутил-[(1S)-1-метил-2-{1-[5-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]этил]карбамат (367 мг).

Пример 21.

N-[(1S)-2-{1-[6-этокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G-H примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-{1-[6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]-1-метилэтил]карбамат и йодэтан.

Пример 22.

N-[(1S)-1-метил-2-{1-[6-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]этил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G-H примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-{1-[6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]-1-метилэтил]карбамат и 1-йодпропан.

Пример 23.

N-[(1S)-1-метил-2-(1-[6-(1-метилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]этил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G-H примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-{1-[6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси]-1-метилэтил]карбамат и 2-йодпропан.

Пример 24.

N-{1-[(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]метил}-2,2,2-трифторэтил]ацетамид.

А) Бензил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь боргидрида натрия (10,1 г), хлорида кальция (13,3 г), этанола (100 мл) и ТГФ (50 мл) перемешивали при 0°C в течение 30 мин. После перемешивания по каплям при 0°C добавляли смесь бензил-4-(2-этокси-2-оксоэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (9,68 г) и ТГФ (50 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 дней. К полученной смеси добавляли насыщенный водный раствор хлорида аммония и отделяли фильтрованием нерастворимое вещество. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток экстрагировали этилацетатом, экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (6,33 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 1,25-1,49 (2H, м), 1,70-1,89 (2H, м), 2,98-3,26 (2H, м), 3,38-3,55 (5H,

м), 3,58-3,80 (2Н, м), 4,47-4,62 (1Н, м), 5,06 (2Н, с), 7,16-7,46 (5Н, м).

В) Бензил 4-(2-оксоэтокси)пиперидин-1-карбоксилат.

К смеси бензил-4-(2-гидроксиэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (6,33 г), триэтиламина (15,9 мл) и диметилсульфоксида (30 мл) по каплям при комнатной температуре добавляли смесь комплекса триоксида серы с пиридином (10,8 г) и диметилсульфоксида (30 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Добавляли воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Экстракт промывали 1 М хлористо-водородной кислотой и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (4,28 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,27-1,55 (2Н, м), 1,70-1,95 (2Н, м), 3,12 (2Н, уш.с), 3,44-3,88 (3Н, м), 4,22 (2Н, с), 5,07 (2Н, с), 7,12-7,51 (5Н, м), 9,58 (1Н, с).

С) Бензил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-4-(2-оксоэтокси)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г), триметил(трифторметил)силана (1,23 г), тетрабутиламмоний фторида (1 М раствор в ТГФ, 1 капля) и ТГФ (20 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем в течение 3 дней при комнатной температуре. К полученной смеси добавляли воду и экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток растворяли в ТГФ (20 мл). При 0°C добавляли тетрабутиламмоний фторид (1 М раствор в ТГФ, 8,65 мл) и перемешивали полученную смесь при 0°C в течение 2 ч. Добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту и полученную смесь экстрагировали этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (1,60 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,26-1,53 (2Н, м), 1,66-1,89 (2Н, м), 3,01-3,27 (2Н, м), 3,41-3,76 (5Н, м), 4,04-4,23 (1Н, м), 5,06 (2Н, с), 6,34 (1Н, д, J=5,7 Гц), 7,19-7,51 (5Н, м).

Д) Бензил-4-{3,3,3-трифтор-2-[(метилсульфонил)окси]пропокси}пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-4-(3,3,3-трифтор-2-гидроксипропокси)пиперидин-1-карбоксилата (983 мг), мезилхлорида (0,483 мл), триэтиламина (0,789 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при 0°C в течение 1 ч и затем при комнатной температуре в течение ночи. Добавляли воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (1,12 г).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,24-1,53 (2Н, м), 1,68-1,91 (2Н, м), 2,97-3,25 (2Н, м), 3,35 (3Н, с), 3,55-3,93 (5Н, м), 5,06 (2Н, с), 5,29-5,54 (1Н, м), 7,14-7,44 (5Н, м).

Е) Бензил-4-(2-азидо-3,3,3-трифторпропокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-4-{3,3,3-трифтор-2-[(метилсульфонил)окси]пропокси}пиперидин-1-карбоксилата (1,31 г), азиды натрия (1,00 г), 15-краун-5-эфира (3,39 г) и диметилсульфоксида (5 мл) перемешивали при 100°C в течение 3 дней. Добавляли воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (294 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,29-1,55 (2Н, м), 1,71-1,90 (2Н, м), 3,03-3,27 (2Н, м), 3,49-3,96 (5Н, м), 4,63-4,91 (1Н, м), 5,07 (2Н, с), 7,13-7,51 (5Н, м).

Ф) N-{1-[(1-{6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперидин-4-ил)окси]метил}-2,2,2-трифторэтил}ацетамид.

Указанное в заглавии соединение (120 мг) получали по методике, аналогичной методике стадий Д и Е примера 8 (за исключением того, что вместо гидроксида палладия применяли палладий-на-угле) и стадии G примера 1, используя бензил-4-(2-азидо-3,3,3-трифторпропокси)пиперидин-1-карбоксилат (451 мг).

¹Н ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,23-0,39 (2Н, м), 0,48-0,63 (2Н, м), 1,06-1,29 (1Н, м), 1,42-1,65 (2Н, м), 1,92 (5Н, с), 3,26-3,49 (2Н, м), 3,54-3,88 (7Н, м), 4,48-4,94 (1Н, м), 6,73 (1Н, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 7,06 (1Н, д, J=2,3 Гц), 7,14 (1Н, д, J=8,7 Гц), 8,46 (1Н, д, J=9,4 Гц).

Т.пл. 126-127°C.

Пример 25.

N-[2-(1-{6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил}пиперидин-4-ил)окси)-1-(фторметил)этил]ацетамид.

А) Бензил-4-(оксиран-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилат.

Смесь триметилсульфоксоний йодида (2,17 г), гидрида натрия (в масле, 60%, 395 мг) и диметилсульфоксида (20 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и добавляли к ней бензил 4-(2-оксоэтокси)пиперидин-1-карбоксилат (2,28 г). Полученную смесь перемешивали при комнатной

температуре в течение 3 дней. Добавляли воду и экстрагировали полученную смесь этилацетатом. Экстракт промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом натрия. Растворитель упаривали при пониженном давлении и очищали остаток колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (208 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,26-1,50 (2H, м), 1,65-1,92 (2H, м), 2,54 (1H, дд, $J=5,3$, 2,6 Гц), 2,67-2,76 (1H, м), 2,99-3,22 (3H, м), 3,23-3,32 (1H, м), 3,45-3,60 (1H, м), 3,62-3,84 (3H, м), 5,06 (2H, с), 7,14-7,50 (5H, м).

В) Бензил-4-(3-фтор-2-гидроксипропоксипиперидин-1-карбоксилат.

Смесь бензил-4-(оксиран-2-илметокси)пиперидин-1-карбоксилата (1,81 г) и тетрабутиламмонийдигидротрифторида (3,74 г) перемешивали в течение ночи при 120°C. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/гексан), получая указанное в заглавии соединение (960 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,26-1,49 (2H, м), 1,68-1,89 (2H, м), 2,97-3,26 (2H, м), 3,35-3,89 (6H, м), 4,18-4,58 (2H, м), 5,06 (2H, с), 5,12 (1H, д, $J=5,3$ Гц), 7,10-7,50 (5H, м).

С) Бензил-4-(2-азидо-3-фторпропоксипиперидин-1-карбоксилат.

Указанное в заглавии соединение (557 мг) получали по методике, аналогичной методике стадии Е примера 5 (кроме того, что в качестве растворителя использовали диметилсульфоксид, а не ДМФА), используя в качестве исходного вещества бензил-4-(3-фтор-2-гидроксипропоксипиперидин-1-карбоксилат (960 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 1,31-1,54 (2H, м), 1,63-1,89 (2H, м), 2,98-3,29 (2H, м), 3,46-3,78 (5H, м), 3,81-4,11 (1H, м), 4,27-4,75 (2H, м), 5,06 (2H, с), 7,13-7,49 (5H, м).

Д) N-[2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-(форметил)этил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение (127 мг) получали по методике, аналогичной методике стадии F примера 24, используя бензил-4-(2-азидо-3-фторпропоксипиперидин-1-карбоксилат (250 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,22-0,36 (2H, м), 0,48-0,64 (2H, м), 1,10-1,31 (1H, м), 1,40-1,71 (2H, м), 1,79-1,98 (5H, м), 3,27-3,65 (5H, м), 3,69-3,86 (4H, м), 3,93-4,23 (1H, м), 4,26-4,59 (2H, м), 6,73 (1H, дд, $J=8,4$, 2,3 Гц), 7,06 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,14 (1H, д, $J=8,4$ Гц), 7,99 (1H, д, $J=8,3$ Гц).

Т.пл. 120-121°C.

Пример 26.

N-[2-(8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)окси)-1-метилэтил]изоксазол-3-амин.

А) 8-(6-Гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии F примера 1, используя 8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он и 2-хлор-1,3-бензоксазол-6-ол.

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 259,1.

В) 8-[6-(Циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии С примера 4, используя в качестве исходного соединения 8-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он.

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 313,1.

С) 8-[6-(Циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол.

Указанное в заглавии соединение получали в виде двух отдельных изомеров по методике, аналогичной методике стадии D примера 5, используя 8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-он.

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,1 (меньшее время удерживания при колоночной хроматографии на NH силикагеле).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 315,2 (большее время удерживания при колоночной хроматографии на NH силикагеле).

Д) 6-(Циклопропилметокси)-2-{3-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]-1,3-бензоксазол.

Указанное в заглавии соединение (короткое время удерживания) получали по методике, аналогичной методике стадии А примера 4, используя 8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол.

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 442,3.

Е) 1-(8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил)окси)пропан-2-он.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии D примера 4, используя 6-(циклопропилметокси)-2-{3-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил]-1,3-бензоксазол.

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,0.

F) N-[2-({8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} окси)-1-метилэтил]изоксазол-3-амин.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии E примера 4, используя 1-({8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} окси)пропан-2-он.

Пример 27.

N-[2-({8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} окси)-1-метилэтил]изоксазол-3-амин.

A) 6-(Циклопропилметокси)-2-{3-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1,3-бензоксазол.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии A примера 4, используя 8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]октан-3-ол (с более продолжительным временем удерживания).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 442,1.

B) 1-({8-[6-(Циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} окси)пропан-2-он.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии D примера 4, используя 6-(циклопропилметокси)-2-{3-[2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси]-8-азабицикло[3.2.1]окт-8-ил}-1,3-бензоксазол.

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 371,2.

C) N-[2-({8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} окси)-1-метилэтил]изоксазол-3-амин.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии E примера 4, используя 1-({8-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]-8-азабицикло[3.2.1]окт-3-ил} окси)пропан-2-он.

Пример 28.

N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} окси)-1-метилэтил]ацетамид.

A) трет-Бутил-[(1S)-2-{1-[5-бром[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} окси]-1-метилэтил]карбамат.

Указанное в заглавии соединение (382 мг) получали по методике, аналогичной методике стадии C примера 2, используя 5-бром[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-тиол (241 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 457,2.

B) трет-Бутил-[(1S)-2-{1-[5-(5-гидрокси[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-{1-[5-бром[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} окси]-1-метилэтил]карбамата (484 мг) в ТГФ (3 мл) при -78°C добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (1,70 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 20 мин. К реакционной смеси добавляли триметилборат (0,355 мл), давали смеси нагреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. К полученной смеси добавляли 30% раствор пероксида водорода в воде (3 мл) и 8 М водный раствор гидроксида натрия (1 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь нейтрализовывали 1 М хлористо-водородной кислотой, экстрагировали этилацетатом и высушивали экстракт над сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (68,1 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 393,4.

C) N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадий G и H примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-{1-[5-(5-гидрокси[1,3]оксазоло[5,4-b]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил} окси)-1-метилэтил]карбамат.

Пример 29.

N-[(1S)-3-{4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперазин-1-ил}-1-метилпропил]ацетамид.

A) Бензил-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил}пиперазин-1-карбоксилат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-3-гидрокси-1-метилпропил]карбамата (1,00 г) и триэтиламина (1,47 мл) в ТГФ (15 мл) добавляли метансульфонилхлорид (0,614 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Раствор полученного остатка, бензил 1-пиперазинкарбоксилата (1,75 г) и триэтиламина (1,48 мл) в ДМФА (15 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным рас-

твором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (1,10 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 392,4.

В) N-[(1S)-3-{4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперазин-1-ил}-1-метилпропил]ацетамид.

К раствору бензил-4-{(3S)-3-[(трет-бутоксикарбонил)амино]бутил} пиперазин-1-карбоксилата (1,10 г) в этаноле (10 мл) добавляли 10% палладий-на-угле (1,50 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат упаривали при пониженном давлении, получая трет-бутил-[(1S)-1-метил-3-(пиперазин-1-ил)пропил]карбамат. По методике стадий F-H примера 1 и используя полученное соединение, осуществляли синтез указанного в заглавии соединения.

Пример 30.

N-[2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пирролидин-3-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методикам стадии А примера 4 и затем стадий C-J примера 5, используя трет-бутил-3-гидроксипирролидин-1-карбоксилат.

Пример 31.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-3-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методикам стадий В, С, F, G и Н примера 1, используя 3-гидроксипиридин.

Пример 32.

N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) 5-Бром-2-(циклопропилметокси)пиридин.

К раствору циклопропилметанола (0,89 мл) в ДМФА (30 мл) добавляли гидрид натрия (в масле, 60%, 440 мг) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 10 мин. К этой смеси добавляли 2,5-дибромпиридин (2,00 г) и перемешивали смесь при 70°C в течение 1 ч. Добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой дважды промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (1,88 г).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,31-0,36 (2H, м), 0,58-0,64 (2H, м), 1,20-1,33 (1H, м), 4,09 (2H, д, J=7,2 Гц), 6,68 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,63 (1H, дд, J=8,9, 2,5 Гц), 8,16 (1H, д, J=2,3 Гц).

В) 6-(Циклопропилметокси)пиридин-3-ол.

К раствору 5-бром-2-(циклопропилметокси)пиридина (1,88 г) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (7,25 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 20 мин. К раствору добавляли триметилборан (1,29 мл) и перемешивали смесь при -78°C в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси повышали до 0°C, добавляли к ней водный раствор пероксида водорода (30%, 5 мл) и 8 М водный раствор гидроксида натрия (1,55 мл) и перемешивали смесь в течение 15 мин. К реакционной смеси добавляли воду, дважды экстрагировали смесь этилацетатом и объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и очищали полученный остаток колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (855 мг).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,30-0,35 (2H, м), 0,57-0,63 (2H, м), 1,19-1,32 (1H, м), 4,04 (2H, д, J=6,8 Гц), 5,59 (1H, уш.с), 6,69 (1H, д, J=9,5 Гц), 7,19 (1H, дд, J=8,9, 3,2 Гц), 7,74 (1H, д, J=2,7 Гц).

С) 2-(Циклопропилметокси)-5-(метоксиметокси)пиридин.

К суспензии 6-(циклопропилметокси)пиридин-3-ола (855 мг) и карбоната калия (1,44 мг) в ДМФА (15 мл) добавляли хлорметилметилловый эфир (0,635 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 1 ч. К реакционной смеси добавляли воду и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой дважды промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (789 мг) в виде масла.

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,31-0,36 (2H, м), 0,57-0,63 (2H, м), 1,22-1,32 (1H, м), 3,49 (3H, с), 4,07 (2H, д, J=7,2 Гц), 5,09 (2H, с), 6,71 (1H, д, J=9,1 Гц), 7,33 (1H, дд, J=9,1, 3,0 Гц), 7,92 (1H, д, J=3,0 Гц).

Д) 2-(Циклопропилметокси)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-карбоновая кислота.

К раствору 2-(циклопропилметокси)-5-(метоксиметокси)пиридина (1,41 г) в ТГФ (15 мл) при -78°C добавляли 1,6 М раствор н-бутиллития в гексане (6,3 мл) и перемешивали смесь при той же температуре в течение 30 мин. Температуру реакционной смеси повышали до комнатной, пропуская через нее газооб-

разный диоксид углерода. Добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту (10 мл) и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Выпаривали растворитель при пониженном давлении и полученное твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром и гексаном, получая указанное в заглавии соединение (810 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 254,3.

Е) трет-Бутил-[2-(циклопропилметокси)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил]карбамат.

К раствору 2-(циклопропилметокси)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-карбоновой кислоты (810 мг) в трет-бутиловом спирте (16 мл) добавляли дифенилфосфорилазид (0,831 мл) и N,N-диизопропилэтиламин (0,669 мл) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 11 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, к остатку добавляли насыщенный раствор соли и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (737 мг).

¹H ЯМР (CDCl₃) δ 0,26-0,41 (2H, м), 0,49-0,65 (2H, м), 1,13-1,36 (1H, м), 1,53 (9H, с), 3,51 (3H, с), 4,03 (2H, д, J=7,2 Гц), 5,13 (2H, с), 7,20 (1H, с), 7,52 (1H, с), 7,85 (1H, с).

Ф) 5-(Циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-2-тиол.

Смесь трет-бутил-[2-(циклопропилметокси)-5-(метоксиметокси)пиридин-4-ил]карбамата (737 мг), 6 М хлористо-водородной кислоты (0,75 мл) и ТГФ (4 мл) перемешивали при 45°C в течение 1 ч. Реакционную смесь подщелачивали водным раствором гидрокарбоната натрия и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

К остатку, полученному описанным выше способом, добавляли этилацетат (2 мл), метанол (8 мл) и 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение ночи и при 40°C в течение 1 ч. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток использовали в следующей стадии реакции без дополнительной очистки.

К остатку, полученному описанным выше способом, добавляли этанол (7 мл) и этилксантат калия (1,45 г) и кипятили смесь с обратным холодильником в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли 1 М хлористо-водородную кислоту (9 мл) и выделившееся твердое вещество собирали фильтрованием, получая указанное в заглавии соединение (238 мг).

¹H ЯМР (DMCO-d₆) δ 0,09-0,41 (2H, м), 0,41-0,64 (2H, м), 1,10-1,36 (1H, м), 4,08 (2H, д, J=6,8 Гц), 6,59 (1H, с), 8,22 (1H, с), 14,07 (1H, уш.с).

Г) трет-Бутил-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтилкарбамат.

Смесь 5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-2-тиола (238 мг), метилйодида (0,101 мл), карбоната калия (442 мг) и ДМФА (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток использовали в следующей стадии без дополнительной очистки.

К остатку, полученному описанным выше способом, добавляли трет-бутил-[(1S)-1-метил-2-(пиперидин-4-илокси)этил]карбамат (303 мг) и ДМФА (3 мл) и перемешивали смесь при 90°C в течение 2 ч. К реакционной смеси добавляли насыщенный раствор соли и смесь дважды экстрагировали этилацетатом. Полученные органические слои объединяли, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (328 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 447,4.

Н) N-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)[1,3]оксазоло[5,4-с]пиридин-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтилкарбамату (328 мг) добавляли 2 М хлористый водород/метанол (4 мл), полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (4 мл) и уксусный ангидрид (0,5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 мин. Реакционную смесь концентрировали, к остатку добавляли насыщенный раствор соли и экстрагировали смесь этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол/этилацетат). Полученное твердое вещество промывали диизопропиловым эфиром, получая указанное в заглавии соединение (197 мг).

Пример 33.

N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамата (150 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (210 мг) и 1-йод-2-метилпропан (190 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (97 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,02 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,18 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,45 (9H, с), 1,65-1,81 (2H, м), 1,84-2,01 (2H, м), 2,01-2,17 (1H, м), 3,34-3,62 (5H, м), 3,71 (2H, д, J=6,8 Гц), 3,75-3,96 (3H, м), 4,57-4,77 (1H, м), 6,75 (1H, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,3 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 448,5.

В) N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2-метилпропокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]карбамату (97 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (5 мл) и уксусный ангидрид (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционный раствор концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан, получая указанное в заглавии соединение (52 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,02 (6H, д, J=6,8 Гц), 1,20 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,61-1,80 (2H, м), 1,98 (3H, с), 1,89-1,97 (2H, м), 2,02-2,13 (1H, м), 3,39-3,53 (4H, м), 3,53-3,63 (1H, м), 3,71 (2H, д, J=6,4 Гц), 3,83-3,99 (2H, м), 4,11-4,24 (1H, м), 5,55-5,69 (1H, м), 6,75 (1H, дд, J=8,5, 2,5 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,3 Гц).

Т.пл. 103-105°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₁H₃₁N₃O₄: С, 64,76; Н, 8,02; N, 10,79. Найдено: С, 64,70; Н, 8,12; N, 10,62.

Пример 34.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил]карбамата (200 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат калия (210 мг) и (йодметил)циклобутан (150 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Добавляли к реакционной смеси карбонат калия (210 мг) и (йодметил)циклобутан (150 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (130 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,18 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,45 (9H, с), 1,61-1,80 (2H, м), 1,80-2,03 (6H, м), 2,08-2,27 (2H, м), 2,59-2,91 (1H, м), 3,31-3,69 (5H, м), 3,76-3,92 (3H, м), 3,92 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,52-4,76 (1H, м), 6,75 (1H, дд, J=8,7, 2,3 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,3 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 460,5.

В) N-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамату (130 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (5 мл) и уксусный ангидрид (5 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан, получая указанное в заглавии соединение (73 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 1,20 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,63-1,79 (2H, м), 1,81-1,97 (6H, м), 1,98 (3H, с), 2,07-2,22 (2H, м), 2,66-2,87 (1H, м), 3,35-3,64 (5H, м), 3,76-3,97 (2H, м), 3,92 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,07-4,28 (1H, м), 5,53-5,72 (1H, м), 6,76 (1H, дд, J=8,7, 2,2 Гц), 6,87 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,21 (1H, д, J=8,7 Гц).

Данные анализа. Вычислено для C₂₂H₃₁N₃O₄: С, 65,81; Н, 7,78; N, 10,47. Найдено: С, 65,69; Н, 7,71; N, 10,47.

Пример 35.

N-[(1S)-2-({1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-2-({1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору 2-циклопропилэтанола (550 мг) в ТГФ (10 мл) добавляли триэтиламин (0,80 мл) и метансульфонилхлорид (0,50 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь добавляли к суспензии трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамата (250 мг) и карбоната калия (1,8 г) в ДМФА (10 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (190 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,05-0,15 (2H, м), 0,44-0,56 (2H, м), 0,70-0,93 (1H, м), 1,18 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,45 (9H, с), 1,58-1,82 (4H, м), 1,84-2,02 (2H, м), 3,32-3,52 (4H, м), 3,52-3,66 (1H, м), 3,74-3,95 (3H, м), 3,96-4,08 (2H, м), 4,66 (1H, уш.с), 6,76 (1H, д, J=8,5, 2,5 Гц), 6,88 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,7 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 460,5.

В) N-[(1S)-2-({1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамату (190 мг) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (5 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (10 мл) и уксусный ангидрид (5 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол) и перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан, получая указанное в заглавии соединение (43 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,04-0,17 (2H, м), 0,37-0,54 (2H, м), 0,71-0,95 (1H, м), 1,20 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,62-1,81 (4H, м), 1,83-1,96 (2H, м), 1,98 (3H, с), 3,40-3,52 (4H, м), 3,52-3,62 (1H, м), 3,84-3,97 (2H, м), 4,02 (2H, т, J=6,8 Гц), 4,08-4,25 (1H, м), 5,52-5,70 (1H, м), 6,77 (1H, д, J=8,7, 2,3 Гц), 6,89 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,22 (1H, д, J=8,3 Гц).

Данные анализа. Вычислено для C₂₂H₃₁N₃O₄: C, 65,81; H, 7,78; N, 10,47. Найдено: C, 65,71; H, 7,91; N, 10,49.

Пример 35а.

N-[(1S)-2-({1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(2-циклопропилэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамату (5,84 г) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (50 мл), перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали. К остатку добавляли пиридин (50 мл) и уксусный ангидрид (50 мл) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 20 мин. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, очищали остаток хроматографией на силикагеле (NH, этилацетат/гексан) и перекристаллизовывали из смеси этилацетат/гексан, получая указанное в заглавии соединение (3,83 г) в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,08-0,16 (2H, м), 0,40-0,56 (2H, м), 0,77-0,95 (1H, м), 1,20 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,60-1,78 (4H, м), 1,86-2,03 (5H, м), 3,32-3,66 (5H, м), 3,82-3,97 (2H, м), 4,02 (2H, т, J=6,6 Гц), 4,10-4,26 (1H, м), 5,67 (1H, уш.с), 6,77 (1H, д, J=8,5, 2,4 Гц), 6,89 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,22 (1H, д).

Данные анализа. Вычислено для C₂₂H₃₁N₃O₄: C, 65,81; H, 7,78; N, 10,47. Найдено: C, 65,79; H, 7,81; N, 10,47.

Т.пл. 99,3-99,6°C.

Пример 36.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) трет-Бутил-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(6-гидрокси-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамата (500 мг) в ДМФА (5 мл) добавляли карбонат цезия (1,7 г) и бромциклобутан (265 мг) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и при 60°C в течение 3 ч. Реакционную смесь разбавляли этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (378 мг).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 446,6.

В) N-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии Н примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

Пример 37.

N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) 1-(Циклопропилметокси)-2-фтор-4-нитробензол.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной стадии G примера 1, используя 2-фтор-4-нитрофенол.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,36-0,47 (2H, м), 0,66-0,76 (2H, м), 1,29-1,39 (1H, м), 3,99 (2H, д, J=7,2 Гц), 7,00 (1H, т, J=8,4 Гц), 7,98-8,06 (2H, м).

В) 4-(Циклопропилметокси)-3-фторанилин.

Суспензию 1-(циклопропилметокси)-2-фтор-4-нитробензола (18,3 г) и 5% палладия-на-угле (содержащего 50% воды, 1,84 г) в метаноле (289 мл) перемешивали в течение 3 ч в атмосфере водорода. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (15,2 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,26-0,36 (2H, м), 0,54-0,66 (2H, м), 1,20-1,30 (1H, м), 3,50 (2H, уш.с), 3,78 (2H, д, J=7,2 Гц), 6,34-6,37 (1H, м), 6,46 (1H, дд, J=12,4, 2,4 Гц), 6,80 (1H, т, J=8,8 Гц).

С) 2-Хлор-6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методикам стадий А и В примера 16, используя 4-(циклопропилметокси)-3-фторанилин.

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,33-0,45 (2H, м), 0,63-0,75 (2H, м), 1,29-1,43 (1H, м), 3,92 (2H, д, J=6,8 Гц), 7,27 (1H, д, J=7,2 Гц), 7,65 (1H, д, J=10,8 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 258,1.

Д) трет-Бутил-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии F примера 1, используя 2-хлор-6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол.

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 480,4.

Е) N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Указанное в заглавии соединение получали по методике, аналогичной методике стадии Н примера 1, используя трет-бутил-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

Пример 38.

N-[2-({транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) Этил-4-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}циклогексанкарбоксилат.

Раствор этил-4-гидроксидиклогексанкарбоксилата (5 г), трет-бутил(хлор)дифенилсилана (8,30 мл) и имидазола (2,17 г) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (12,2 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,98-1,06 (9H, м), 1,17-1,23 (5H, м), 1,23-1,63 (4H, м), 1,68-1,94 (2H, м), 2,15-2,38 (1H, м), 3,51-3,95 (1H, м), 4,03-4,09 (2H, м), 7,37-7,46 (6H, м), 7,55-7,65 (4H, м).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 411,1.

В) 4-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}циклогексилметанол.

К суспензии литийалюминийгидрида (1,13 г) в ТГФ (100 мл) при охлаждении льдом медленно добавляли раствор этил 4-{[трет-бутил(дифенил)силил]окси}циклогексанкарбоксилата (12,2 г) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и последовательно добавляли к ней воду (1,2 мл) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (1,2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин и затем добавляли к ней воду (3,6 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и отделяли нерастворимое вещество фильтрованием через целит при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (9,38 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,60-0,83 (1H, м), 0,92-1,09 (9H, м), 1,23-1,84 (8H, м), 3,05-3,29 (2H, м), 3,44-4,00 (1H, м), 4,26-4,41 (1H, м), 7,32-7,48 (6H, м), 7,54-7,67 (4H, м).

С) 4-{[трет-Бутил(дифенил)силил]окси}циклогексанкарбальдегид.

К раствору 4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклогексил}метанола (7,38 г) и триэтиламина (8,37 мл) в ДМСО (50 мл) добавляли комплекс триоксида серы с пиридином (9,56 г). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и экстрагировали диэтиловым эфиром и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (5,83 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,01 (9H, с), 1,21-1,64 (5H, м), 1,65-1,91 (3H, м), 2,14-2,38 (1H, м), 3,47-3,97 (1H, м), 7,33-7,53 (6H, м), 7,53-7,67 (4H, м), 9,40-9,66 (1H, м).

Д) трет-Бутил-[(4-этинилциклогексил)окси]дифенилсилан.

Суспензию 4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклогексанкарбальдегида (4,74 г), диметил (1-диазо-2-оксипропил)фосфоната (2,98 г) и карбоната калия (3,57 г) в метаноле (40 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (4,15 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,94-1,07 (9H, м), 1,26-1,92 (8H, м), 2,21-2,46 (1H, м), 2,72-2,94 (1H, м), 3,58-3,85 (1H, м), 7,36-7,53 (6H, м), 7,53-7,66 (4H, м).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 363,2.

Е) трет-Бутил-({4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)дифенилсилан.

Раствор трет-бутил [(4-этинилциклогексил)окси]дифенилсилана (3,52 г), 5-(циклопропилметокси)-2-йодфенола (2,82 г), дихлорида бис-(трифенилфосфин)палладия(II) (0,34 г), йодида меди (0,09 г) и 1,1,3,3-тетраметилгуанидина (3,65 мл) в ДМФА (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи в атмосфере аргона. Реакционную смесь экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (3,36 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,24-0,38 (2H, м), 0,49-0,61 (2H, м), 0,96-1,08 (9H, м), 1,19-1,58 (5H, м), 1,60-1,97 (4H, м), 2,59-2,85 (1H, м), 3,60-3,73 (1H, м), 3,74-3,88 (2H, м), 6,28-6,55 (1H, м), 6,72-6,86 (1H, м), 6,98-7,13 (1H, м), 7,27-7,37 (1H, м), 7,37-7,52 (6H, м), 7,53-7,69 (4H, м).

Ф) Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексанол.

Раствор трет-бутил ({4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)дифенилсилана (3,36 г) и тетрабутиламмоний фторида в ТГФ (1,0 М, 12,8 мл) в ТГФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (0,66 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,23-0,38 (2H, м), 0,47-0,64 (2H, м), 1,08-1,56 (5H, м), 1,85-1,97 (2H, м), 1,97-2,09 (2H, м), 2,57-2,73 (1H, м), 3,36-3,54 (1H, м), 3,81 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,60 (1H, д, J=4,5 Гц), 6,41 (1H, с), 6,80 (1H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,06 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,3 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 287,2.

Г) 4-[({Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)ацетил]морфолин.

Суспензию транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексанола (611 мг), 4-(хлорацетил)морфолина (1,05 г) и трет-бutoксида калия (718 мг) в ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (882 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,27-0,36 (2H, м), 0,51-0,61 (2H, м), 1,21-1,28 (1H, м), 1,27-1,54 (4H, м), 2,03-2,15 (4H, м), 2,63-2,78 (1H, м), 3,33-3,39 (1H, м), 3,32-3,49 (4H, м), 3,56 (4H, уш.с), 3,82 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,17 (2H, с), 6,43 (1H, с), 6,75-6,88 (1H, м), 7,07 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,3 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 414,0.

Н) 1-({Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)пропан-2-он.

К раствору 4-[({транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)ацетил]-морфолин (881 мг) в ТГФ (10 мл) при охлаждении льдом добавляли раствор (1,5 М, 2,84 мл) метилмагнийбромид в смеси толуол/ТГФ. Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом и 1 М хлористо-водородной кислотой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (556 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,23-0,37 (2H, м), 0,48-0,62 (2H, м), 1,21-1,53 (5H, м), 2,01-2,16 (7H, м), 2,62-2,79 (1H, м), 3,26-3,31 (1H, м), 3,82 (2H, д, J=7,2 Гц), 4,14 (2H, с), 6,43 (1H, с), 6,80 (1H, дд, J=8,5,

2,1 Гц), 7,06 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,3 Гц).

I) 1-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)пропан-2-ол.

К раствору 1-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)пропан-2-она (556 мг) в этаноле (10 мл) при охлаждении льдом добавляли боргидрид натрия (123 мг). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом и 1 М хлористо-водородной кислотой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (555 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,22-0,38 (2H, м), 0,50-0,64 (2H, м), 1,03 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,19-1,58 (5H, м), 2,01-2,13 (4H, м), 2,60-2,77 (1H, м), 3,15-3,31 (3H, м), 3,57-3,75 (1H, м), 3,82 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,42-4,57 (1H, м), 6,43 (1H, с), 6,75-6,87 (1H, м), 7,02-7,10 (1H, м), 7,36 (1H, д, J=8,3 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 345,1.

J) 2-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)-1-метилэтил метансульфонат.

Суспензию 1-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)пропан-2-ола (555 мг), триэтиламина (0,34 мл) и метансульфонилхлорида (0,19 мл) в ТГФ (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (624 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,26-0,37 (2H, м), 0,50-0,64 (2H, м), 1,22-1,57 (8H, м), 2,01-2,13 (4H, м), 2,63-2,81 (1H, м), 3,16 (3H, с), 3,35-3,42 (1H, м), 3,47-3,65 (2H, м), 3,82 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,69-4,83 (1H, м), 6,44 (1H, с), 6,76-6,86 (1H, м), 7,07 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,37 (1H, д, J=8,7 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 423,0.

K) 2-[Транс-4-(2-азидопропокси)циклогексил]-6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран.

Суспензию 2-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)-1-метилэтил метансульфоната (624 мг) и азид натрия (480 мг) в ДМФА (5 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (397 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,25-0,36 (2H, м), 0,50-0,62 (2H, м), 1,10 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,21-1,57 (5H, м), 2,02-2,14 (4H, м), 2,64-2,79 (1H, м), 3,33-3,38 (1H, м), 3,38-3,47 (1H, м), 3,54-3,63 (1H, м), 3,65-3,78 (1H, м), 3,82 (2H, д, J=6,8 Гц), 6,44 (1H, с), 6,74-6,84 (1H, м), 7,05-7,09 (1H, м), 7,37 (1H, д, J=8,7 Гц).

L) 1-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)пропан-2-амин.

Раствор 2-[Транс-4-(2-азидопропокси)циклогексил]-6-(циклопропилметокси)-1-бензофурана (397 мг) и трифенилфосфина (564 мг) в смеси ТГФ (4 мл)/вода (2 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол), получая указанное в заглавии соединение (373 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,26-0,36 (2H, м), 0,51-0,61 (2H, м), 0,93 (3H, д, J=6,4 Гц), 1,21-1,37 (3H, м), 1,37-1,55 (2H, м), 1,55-1,79 (2H, м), 2,05 (4H, уш.с), 2,63-2,77 (1H, м), 2,82-2,95 (1H, м), 3,11-3,19 (1H, м), 3,19-3,24 (1H, м), 3,82 (2H, д, J=7,2 Гц), 6,43 (1H, с), 6,82 (2H, дд, J=8,3, 2,3 Гц), 7,06 (1H, д, J=1,9 Гц), 7,36 (1H, д, J=8,7 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 344,2.

M) N-[2-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Раствор 1-(Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил)окси)пропан-2-амина (373 мг) и уксусного ангидрида (0,51 мл) в пиридине (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат). Полученный остаток перекристаллизовывали из этилацетата и гексана, получая указанное в заглавии соединение (265 мг) в виде белых кристаллов.

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,24-0,36 (2H, м), 0,47-0,61 (2H, м), 0,98-1,08 (3H, м), 1,12-1,56 (5H, м), 1,78 (3H, с), 1,93-2,13 (4H, м), 2,68-2,77 (1H, м), 3,16-3,29 (2H, м), 3,34-3,39 (1H, м), 3,75-3,90 (3H, м), 6,38-6,47 (1H, м), 6,73-6,87 (1H, м), 7,02-7,09 (1H, м), 7,32-7,41 (1H, м), 7,60-7,73 (1H, м).

МС (ESI⁺): [M+Na]⁺ 407,9.

Т.пл. 104-105°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₃H₃₁NO₄: С, 71,66; Н, 8,11; N, 3,63. Найдено: С, 71,67; Н, 8,23; N,

3,64.

Пример 39.

N-[2-({транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) Этил-транс-4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклогексанкарбоксилат.

Раствор этил-транс-4-гидроксициклогексанкарбоксилата (5 г), трет-бутил(хлор)дифенилсилана (7,93 мл) и имидазола (2,17 г) в ДМФА (50 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (10,1 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,00 (9H, с), 1,13-1,27 (5H, м), 1,28-1,48 (2H, м), 1,66-1,88 (4H, м), 2,16-2,31 (1H, м), 3,51-3,68 (1H, м), 3,93-4,03 (2H, м), 7,39-7,50 (6H, м), 7,54-7,66 (4H, м).

В) Транс-4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}-N-(2,4-дигидроксифенил)циклогексанкарбоксамида.

Раствор этил транс-4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклогексанкарбоксилата (2 г) и 1 М водный раствор гидроксида натрия (9,74 мл) в ТГФ (10 мл)/метаноле (10 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, подкисляли 1 М хлористоводородной кислотой и экстрагировали этилацетатом. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли гидрохлорид 4-аминобензол-1,3-диола (0,79 г), НАТУ (2,22 г), N,N-диизопропилэтиламин (1,02 мл) и ДМФА (10 мл) и перемешивали смесь в течение ночи при 60°C. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (0,88 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,01 (9H, с), 1,21-1,48 (4H, м), 1,64-1,92 (4H, м), 2,20-2,39 (1H, м), 3,51-3,71 (1H, м), 6,06-6,20 (1H, м), 6,26 (1H, с), 7,14-7,27 (1H, м), 7,36-7,53 (6H, м), 7,56-7,69 (4H, м), 9,03 (1H, с), 9,06-9,13 (1H, м), 9,41-9,60 (1H, м).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 490,2.

С) 2-(Транс-4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклогексил)-6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол.

Раствор транс-4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}-N-(2,4-дигидроксифенил)циклогексанкарбоксамида (0,88 г), раствор (1,9 М, 1,31 мл) диизопропил азодикарбоксилата в толуоле и раствор трифенилфосфина в ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат). К полученному остатку добавляли (бромметил)циклопропан (0,35 мл), карбонат калия (498 мг) и ДМФА (5 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (714 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,24-0,37 (2H, м), 0,47-0,63 (2H, м), 1,02 (9H, с), 1,21-1,24 (1H, м), 1,37-1,61 (4H, м), 1,77-1,96 (2H, м), 2,03-2,12 (2H, м), 2,82-3,00 (1H, м), 3,65-3,78 (1H, м), 3,82 (2H, д, J=6,8 Гц), 6,90 (1H, д, J=8,7, 2,3 Гц), 7,21 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,37-7,53 (7H, м), 7,57-7,72 (4H, м).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 526,1.

Д) Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексанол.

Раствор тетрабутиламмоний фторида в ТГФ (1,0 М, 2,72 мл) и раствор 2-(транс-4-{{трет-бутил(дифенил)силил}окси}циклогексил)-6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазола (714 мг) в ТГФ (5 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (311 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,27-0,37 (2H, м), 0,52-0,62 (2H, м), 1,19-1,40 (3H, м), 1,49-1,68 (2H, м), 1,85-1,97 (2H, м), 2,04-2,16 (2H, м), 2,79-2,93 (1H, м), 3,39-3,51 (1H, м), 3,84 (2H, д, J=6,8 Гц), 4,63 (1H, д, J=4,1 Гц), 6,91 (1H, д, J=8,7, 2,3 Гц), 7,23-7,27 (1H, м, J=2,3 Гц), 7,51 (1H, д, J=8,7 Гц).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 288,1.

Е) 6-(Циклопропилметокси)-2-[транс-4-(2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси)циклогексил]-1,3-бензоксазол.

Суспензию транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексанола (311 мг), 4-(хлорацетил)морфолина (532 мг) и трет-бутоксид калия (365 мг) в ТГФ (5 мл) перемешивали при ком-

натной температуре в течение ночи и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (427 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,25-0,38 (2H, м), 0,51-0,62 (2H, м), 1,21-1,28 (1H, м), 1,28-1,50 (2H, м), 1,50-1,69 (2H, м), 2,03-2,22 (4H, м), 2,85-3,02 (1H, м), 3,34-3,40 (1H, м), 3,39-3,49 (4H, м), 3,56 (4H, уш.с), 3,85 (2H, д, $J=6,8$ Гц), 4,17 (2H, с), 6,91 (1H, дд, $J=8,7, 2,3$ Гц), 7,26 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,51 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 415,0.

F) 1-($\{ \text{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)пропан-2-он.

К раствору 6-(циклопропилметокси)-2-[транс-4-(2-(морфолин-4-ил)-2-оксоэтокси)циклогексил]-1,3-бензоксазола (427 мг) в ТГФ (5 мл) при охлаждении льдом добавляли раствор (1,5 М, 1,37 мл) метилмагнийбромид в толуоле/ТГФ. Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом и 1 М хлористо-водородной кислотой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (260 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,23-0,40 (2H, м), 0,49-0,66 (2H, м), 1,09-1,44 (4H, м), 1,50-1,69 (2H, м), 2,06 (3H, с), 2,07-2,20 (3H, м), 2,84-3,01 (1H, м), 3,33-3,40 (1H, м), 3,85 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 4,14 (2H, с), 6,91 (1H, дд, $J=8,9, 2,4$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 344,1.

G) 1-($\{ \text{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)пропан-2-ол.

К раствору 1-($\{ \text{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)пропан-2-она (259 мг) в этаноле (5 мл) при охлаждении льдом добавляли боргидрид натрия (57 мг). Реакционную смесь перемешивали при 0°C в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом и 1 М хлористо-водородной кислотой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (271 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,27-0,37 (2H, м), 0,53-0,62 (2H, м), 1,04 (3H, д, $J=6,4$ Гц), 1,20-1,41 (3H, м), 1,52-1,69 (2H, м), 2,01-2,20 (4H, м), 2,85-2,98 (1H, м), 3,16-3,29 (2H, м), 3,32-3,37 (1H, м), 3,63-3,76 (1H, м), 3,85 (2H, д, $J=6,8$ Гц), 4,49 (1H, д, $J=4,5$ Гц), 6,91 (1H, дд, $J=8,7, 2,6$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 346,1.

H) 2-($\{ \text{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)-1-метилэтил метансульфонат.

К раствору 1-($\{ \text{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)пропан-2-ола (271 мг) и триэтиламина (0,22 мл) в ТГФ (5 мл) при охлаждении льдом добавляли метансульфонилхлорид (0,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (283 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,25-0,39 (2H, м), 0,49-0,64 (2H, м), 1,21-1,46 (6H, м), 1,52-1,72 (2H, м), 2,01-2,20 (4H, м), 2,83-3,04 (1H, м), 3,16 (3H, с), 3,34-3,46 (1H, м), 3,46-3,66 (2H, м), 3,85 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 4,67-4,87 (1H, м), 6,85-6,96 (1H, м), 7,20-7,29 (1H, м), 7,46-7,58 (1H, м).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 424,0.

I) 2-[Транс-4-(2-азидопропокси)циклогексил]-6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол.

Суспензию 2-($\{ \text{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)-1-метилэтил метансульфоната (283 мг) и азид натрия (271 мг) в ДМФА (3 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (249 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,27-0,36 (2H, м), 0,50-0,63 (2H, м), 1,10 (3H, д, $J=6,4$ Гц), 1,21-1,31 (1H, м), 1,29-1,45 (2H, м), 1,51-1,73 (2H, м), 2,01-2,21 (4H, м), 2,86-3,03 (1H, м), 3,33-3,48 (2H, м), 3,55-3,64 (1H, м), 3,65-3,78 (1H, м), 3,85 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 6,91 (1H, дд, $J=8,7, 2,6$ Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 371,0.

J) 1-($\{ \text{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил} \}$ окси)пропан-2-амин.

Раствор 2-[транс-4-(2-азидопропокси)циклогексил]-6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазола (249 мг) и трифенилфосфина (353 мг) в смеси ТГФ (4 мл)/вода (2 мл) перемешивали при 60°C в течение ночи. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, экстрагировали этилацетатом и водой. Полученный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (этилацетат/метанол), получая указанное в заглавии соединение (172 мг).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,25-0,37 (2H, м), 0,51-0,63 (2H, м), 0,93 (3H, д, $J=6,4$ Гц), 1,18-1,44 (3H, м), 1,51-1,71 (3H, м), 2,01-2,23 (4H, м), 2,80-2,98 (2H, м), 3,05-3,26 (4H, м), 3,85 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 6,91 (1H, дд, $J=8,7$, 2,6 Гц), 7,25 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,52 (1H, д, $J=8,7$ Гц).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 345,0.

К) N-[2-($\{$ транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

Раствор 1-($\{$ транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил}окси)пропан-2-амина (172 мг) и уксусного ангидрида (0,24 мл) в пиридине (4 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении и полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат). Полученный остаток перекристаллизовывали из этилацетата и гексана, получая указанное в заглавии соединение (95 мг) в виде белых кристаллов.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,26-0,37 (2H, м), 0,50-0,62 (2H, м), 1,03 (3H, д, $J=6,8$ Гц), 1,15-1,42 (3H, м), 1,50-1,70 (2H, м), 1,79 (3H, с), 1,95-2,19 (4H, м), 2,84-2,99 (1H, м), 3,21-3,29 (2H, м), 3,36-3,41 (1H, м), 3,79-3,93 (3H, м), 6,91 (1H, дд, $J=8,7$, 2,6 Гц), 7,24 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=8,7$ Гц), 7,68 (1H, д, $J=7,5$ Гц).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 387,0.

Т.пл. 131-132°C.

Данные анализа. Вычислено для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_4$: С, 68,37; Н, 7,82; N, 7,25. Найдено: С, 68,10; Н, 7,92; N, 7,18.

Пример 40.

N-[(1S)-2-($\{$ транс-4-[6-(2-циклопропилэтокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

А) 4-(2-Циклопропилэтокси)-1-метил-2-нитробензол.

Суспензию 4-метил-3-нитрофенола (3 г), 2-циклопропилэтил метансульфоната (3,22 г) и карбоната калия (2,71 г) в ДМФА (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 6 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Полученный остаток экстрагировали этилацетатом и водой, и органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH, гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (3,65 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,04-0,24 (2H, м), 0,38-0,56 (2H, м), 0,73-0,92 (1H, м), 1,50-1,72 (2H, м), 2,42 (3H, с), 4,09 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 7,20-7,27 (1H, м), 7,40 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 7,50 (1H, д, $J=2,6$ Гц).

В) 4-(2-Циклопропилэтокси)-2-нитробензальдегид.

Раствор 2,2'-азо-бис-(изобутиронитрила) (0,122 г), N-бромсукцинимид (3,19 г) и 4-(2-циклопропилэтокси)-1-метил-2-нитробензола (3,30 г) в этилацетате (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 8 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры, промывали насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, и высушивали над безводным сульфатом магния. Полученный раствор фильтровали через тонкий слой силикагеля и концентрировали фильтрат при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в ацетонитриле (150 мл) и при 0°C добавляли к раствору молекулярные сита 4А (10 г) и N-оксид 4-метилморфолина (2,02 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (1,90 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,07-0,24 (2H, м), 0,31-0,57 (2H, м), 0,72-0,97 (1H, м), 1,53-1,74 (2H, м), 4,24 (2H, т, $J=6,6$ Гц), 7,44 (1H, дд, $J=8,7$, 2,3 Гц), 7,62 (1H, д, $J=2,3$ Гц), 7,95 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 10,04 (1H, с).

С) 4-($\{$ (2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}окси)фенилацетат.

К раствору 4-гидроксифенилацетата (60,8 г), трет-бутил-[(1S)-2-гидрокси-1-метилэтил]карбамата (70 г) и трифенилфосфина (105 г) в ТГФ (300 мл) по каплям при 0°C добавляли раствор (1,9 М, 210 мл) диизопропил азодикарбоксилата в толуоле, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и удаляли осадок фильтрованием. Фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), и повторная хроматография на силикагеле (NH, гексан/этилацетат) позволяла получить указанное в заглавии соединение (70,9 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,11 (3H, д, J=6,0 Гц), 1,38 (9H, с), 2,23 (3H, с), 3,54-3,96 (3H, м), 6,87 (1H, д), 6,90-6,96 (2H, м), 6,98-7,09 (2H, м).

D) трет-Бутил-[(1S)-2-(4-гидроксифеноксид)-1-метилэтил]карбамат.

Смесь 4-({(2S)-2-[(трет-бутоксикарбонил)амино]пропил}окси)фенилацетата (70 г), карбоната калия (156 г) и метанола (800 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 дней. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток нейтрализовывали водным раствором лимонной кислоты и разбавляли этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли и высушивали над безводным сульфатом магния. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (40,5 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 168,1.

E) трет-Бутил-{(1S)-2-[(цис-4-гидроксициклогексил)окси]-1-метилэтил}карбамат.

Суспензию трет-бутил-[(1S)-2-(4-гидроксифеноксид)-1-метилэтил]карбамата (40 г) и 5% родия-на угле (содержащего 50% воды, 8,0 г) в метаноле (600 мл) перемешивали при 60°C в течение 3 ч в атмосфере водорода (5 атм). Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (8,3 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 1,01 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,35-1,40 (10H, м), 1,40-1,54 (5H, м), 1,55-1,75 (2H, м), 2,94-3,23 (1H, м), 3,20-3,30 (2H, м), 3,39-3,71 (2H, м), 4,37 (1H, д, J=3,8 Гц), 6,59 (1H, д, J=7,6 Гц).

F) трет-Бутил-{(1S)-2-[(транс-4-азидоциклогексил)окси]-1-метилэтил}карбамат.

К раствору трет-бутил-{(1S)-2-[(цис-4-гидроксициклогексил)окси]-1-метилэтил}карбамата (5,00 г), трифенилфосфина (7,20 г) и дифенилфосфорилида (5,03 г) в толуоле (200 мл) по каплям добавляли раствор (1,9 М, 14,4 мл) диизопропил азодикарбоксилата в толуоле и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 16 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, остаток суспендировали в диэтиловом эфире и удаляли осадок фильтрованием. Фильтрат концентрировали и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (1,05 г).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,99 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,19-1,35 (4H, м), 1,37 (9H, с), 1,88 (4H, д, J=9,1 Гц), 3,15 (1H, д, J=9,4, 6,8 Гц), 3,22-3,39 (2H, м), 3,43-3,67 (2H, м), 6,61 (1H, д, J=7,6 Гц).

G) трет-Бутил-[(1S)-2-({транс-4-[6-(2-циклопропилэтокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]карбамат.

Раствор 4-(2-циклопропилэтокси)-2-нитробензальдегида (0,79 г), трет-бутил-{(1S)-2-[(транс-4-азидоциклогексил)окси]-1-метилэтил}карбамата (1,0 г), трифенилфосфина (3,08 г) и триэтилфосфата (3,08 г) в толуоле (10 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционной смеси давали остыть и концентрировали при пониженном давлении. К полученному остатку добавляли триэтилфосфат (4,0 г) и смесь перемешивали при 160°C в течение 4 ч. Реакционной смеси давали остыть и очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (1,2 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 458,2.

H) N-[(1S)-2-({транс-4-[6-(2-циклопропилэтокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид.

К раствору трет-бутил-[(1S)-2-({транс-4-[6-(2-циклопропилэтокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]карбамата (1,2 г) в этилацетате (30 мл) добавляли 4 М хлористый водород/этилацетат (10 мл) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, полученный остаток растворяли в пиридине (10 мл) и при комнатной температуре добавляли к раствору уксусный ангидрид (1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток растворяли в этилацетате и воде и экстрагировали раствор этилацетатом. Органический слой последовательно промывали водой, насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток разделяли при помощи ВЭЖХ (C18, подвижная фаза: водный раствор гидрокарбоната аммония/ацетонитрил) и к полученной фракции добавляли воду. Смесь экстрагировали этилацетатом, высушивали над безводным сульфатом натрия и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (153 мг).

¹H ЯМР (300 МГц, ДМСО-d₆) δ 0,05-0,22 (2H, м), 0,36-0,52 (2H, м), 0,73-0,96 (1H, м), 1,04 (3H, д, J=6,8 Гц), 1,19-1,48 (2H, м), 1,56-1,73 (2H, м), 1,79 (3H, с), 1,84-2,02 (2H, м), 2,10 (4H, д, J=10,5 Гц), 3,16-3,29 (1H, м), 3,33-3,46 (2H, м), 3,86 (1H, д, J=13,4, 6,5 Гц), 4,03 (2H, т, J=6,4 Гц), 4,26-4,51 (1H, м), 6,67 (1H, д, J=8,9, 2,1 Гц), 6,90 (1H, д, J=1,5 Гц), 7,53 (1H, д, J=9,0 Гц), 7,69 (1H, д, J=7,9 Гц), 8,23 (1H, с).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 400,3.

Т.пл. 98-99°C.

Данные анализа. Вычислено для C₂₃H₃₃N₃O₃: С, 69,14; Н, 8,33; N, 10,52. Найдено: С, 69,00; Н, 8,35; N, 10,43.

Пример 41.

N-(3-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексил}-1-метилпропил)ацетамид.

А) 4-(Циклопропилметокси)-1-метил-2-нитробензол.

Карбонат калия (48,7 г) и (бромметил)циклопропан (34,2 мл) при комнатной температуре добавляли к раствору 4-метил-3-нитрофенола (49,1 г) в ДМФА (320 мл) и перемешивали реакционную смесь при 60°C в течение ночи. Растворитель выпаривали при пониженном давлении, остаток растворяли в диэтиловом эфире и раствор 3 раза промывали водой. Водный слой вновь экстрагировали диэтиловым эфиром и объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (66,4 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,31-0,42 (2Н, м), 0,62-0,72 (2Н, м), 1,16-1,36 (1Н, м), 2,52 (3Н, с), 3,83 (2Н, д, J=7,2 Гц), 7,07 (1Н, дд, J=8,7, 2,6 Гц), 7,21 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,49 (1Н, д, J=2,6 Гц).

В) 1-(Бромметил)-4-(циклопропилметокси)-2-нитробензол.

К смеси 4-(циклопропилметокси)-1-метил-2-нитробензола (66,4 г) и раствора N-бромсукцинимид (68,4 г) в этилацетате (1,0 л) 5-ю порциями при 90°C добавляли 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрил) (2,63 г). Реакционную смесь перемешивали при 90°C в течение ночи. К полученной смеси при 90°C добавляли N-бромсукцинимид (34,2 г) и 2,2'-азо-бис-(2-метилпропионитрил) (1,32 г). Смеси давали остыть при комнатной температуре, концентрировали при пониженном давлении и оставляли остаток стоять в течение ночи. Образовавшиеся кристаллы собирали фильтрованием, промывали метанолом и высушивали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (49,9 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,33-0,42 (2Н, м), 0,64-0,73 (2Н, м), 1,20-1,38 (1Н, м), 3,87 (2Н, д, J=7,2 Гц), 4,79 (2Н, с), 7,12 (1Н, дд, J=8,7, 2,6 Гц), 7,44 (1Н, д, J=8,7 Гц), 7,54 (1Н, д, J=2,6 Гц).

С) 4-(Циклопропилметокси)-2-нитробензальдегид.

К раствору 1-(бромметил)-4-(циклопропилметокси)-2-нитробензола (11,4 г) в ацетонитриле (200 мл) при комнатной температуре добавляли молекулярные сита 4Å (55 г) и N-метилморфолин (9,37 г). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере аргона при комнатной температуре в течение 1 ч и фильтровали через целит. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, остаток растворяли в диэтиловом эфире и раствор дважды промывали бн хлористо-водородной кислотой и один раз водой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (6,39 г).

¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃) δ 0,36-0,45 (2Н, м), 0,66-0,78 (2Н, м), 1,23-1,40 (1Н, м), 3,96 (2Н, д, J=6,8 Гц), 7,22 (1Н, дд, J=8,7, 2,6 Гц), 7,50 (1Н, д, J=2,6 Гц), 7,97 (1Н, д, J=8,7 Гц), 10,29 (1Н, с).

Д) Метил-транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексанкарбоксилат.

Моногидрохлорид метил транс-4-аминоциклогексанкарбоксилата (10,0 г) растворяли в этилацетате (50 мл), ТГФ (10 мл) и насыщенном водном растворе карбоната калия (20 мл) при охлаждении льдом, и полученную смесь экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (5/1). Объединенный органический слой высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая бесцветный порошок (5,98 г). Смесь полученного порошка (5,98 г), 4-(циклопропилметокси)-2-нитробензальдегида (8,41 г) и толуола (200 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 15 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток растворяли в триэтилфосфате (25,3 г) и перемешивали смесь при 190°C в течение 5 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (6,98 г).

МС (ESI⁺): [M+H]⁺ 329,2.

Е) {Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексил}метанол.

К суспензии литийалюминийгидрида (0,462 г) в ТГФ (100 мл) при охлаждении льдом по каплям добавляли раствор метил транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексанкарбоксилата (4,00 г) в ТГФ (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при охлаждении льдом в течение 2 ч и осторожно последовательно добавляли к ней воду (0,462 мл), 5н. водный раствор гидроксида натрия (0,462 мл) и воду (0,462 мл). Полученную смесь перемешивали, охлаждая льдом, в течение 30 мин и отделяли фильтрованием образовавшийся осадок. Полученный фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (3,51 г).

¹H ЯМР (300 МГц, DMSO-d₆) δ 0,25-0,40 (2Н, м), 0,49-0,66 (2Н, м), 0,97-1,34 (3Н, м), 1,45 (1Н, дд, J=8,7, 6,0, 3,0 Гц), 1,80-1,96 (4Н, м), 2,05-2,20 (2Н, м), 3,23-3,34 (2Н, м), 3,82 (2Н, д, J=7,2 Гц), 4,22-4,40 (1Н, м), 4,46 (1Н, т, J=5,3 Гц), 6,68 (1Н, дд, J=8,9, 2,1 Гц), 6,86 (1Н, д, J=2,3 Гц), 7,52 (1Н, д, J=8,7 Гц), 8,23 (1Н, с).

Ф) Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексанкарбальдегид.

К раствору {транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексил}метанола (3,50 г) в ацетонитриле (100 мл) добавляли реагент Десса-Мартин (5,93 г) и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 5 ч. Реакционную смесь выливали в ледяную воду и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом

магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (3,30 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,24-0,42 (2H, м), 0,49-0,69 (2H, м), 1,20-1,32 (1H, м), 1,33-1,54 (2H, м), 1,79-2,04 (2H, м), 2,04-2,27 (4H, м), 2,30-2,47 (1H, м), 3,82 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 4,22-4,50 (1H, м), 6,69 (1H, дд, $J=8,9, 2,1$ Гц), 6,86 (1H, д, $J=1,9$ Гц), 7,53 (1H, д, $J=9,0$ Гц), 8,23 (1H, с), 9,63 (1H, с).

G) (3E)-4-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}бут-3-ен-2-он.

Гидрид натрия (0,292 г) маленькими порциями при охлаждении льдом добавляли к раствору диметил 2-оксипропилфосфоната (2,021 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч при охлаждении льдом и, продолжая охлаждение льдом, добавляли раствор транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексанкарбальдегида (3,30 г) в 1,2-диметоксиэтаноле (50 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, при охлаждении льдом выливали в 1н. хлористо-водородную кислоту и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,85 г).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 339,2.

H) 4-{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}бутан-2-он.

Смесь (3E)-4-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}бут-3-ен-2-она (2,85 г), комплекса этилендиамина и палладия на активированном угле (0,538 г) и этилацетата (100 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч в атмосфере водорода. Катализатор удаляли фильтрованием и фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (2,75 г).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 341,3.

I) 4-{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}бутан-2-ол.

Боргидрид натрия (0,306 г) маленькими порциями при охлаждении льдом добавляли к раствору 4-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}бутан-2-она (2,75 г) в этаноле (100 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли водой и смесь экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,46 г).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 343,3.

J) 3-{Транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}-1-метилпропил метансульфонат.

К раствору 4-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}бутан-2-ола (2,45 г) и триэтиламина (1,50 мл) в ТГФ (50 мл) при охлаждении льдом по каплям добавляли раствор сульфонила хлорида (0,83 мл) в ТГФ (50 мл) и перемешивали смесь в течение 1 ч при охлаждении льдом. Продолжая охлаждение льдом, реакционную смесь выливали в 1н. хлористо-водородную кислоту и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали водой, водным раствором гидрокарбоната натрия и насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении, получая указанное в заглавии соединение (2,98 г).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 421,3.

K) 2-[Транс-4-(3-азидобутил)циклогексил]-6-(циклопропилметокси)-2H-индазол.

Смесь 3-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}-1-метилпропил метансульфоната (2,95 г), азиды натрия (1,37 г) и ДМФА (100 мл) перемешивали при 80°C в течение 2 ч. Реакционной смеси давали остыть до комнатной температуры и концентрировали при пониженном давлении. Остаток разбавляли этилацетатом и водой и отделяли органический слой. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат), получая указанное в заглавии соединение (2,50 г).

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,25-0,41 (2H, м), 0,48-0,63 (2H, м), 1,00-1,39 (9H, м), 1,43-1,60 (2H, м), 1,73-1,96 (4H, м), 2,10 (2H, д, $J=9,1$ Гц), 3,48-3,64 (1H, м), 3,82 (2H, д, $J=6,8$ Гц), 4,19-4,48 (1H, м), 6,68 (1H, дд, $J=8,9, 2,1$ Гц), 6,86 (1H, с), 7,52 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 8,22 (1H, с).

L) N-(3-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2H-индазол-2-ил]циклогексил}-1-метилпропил)ацетамид.

Смесь 2-[транс-4-(3-азидобутил)циклогексил]-6-(циклопропилметокси)-2H-индазола (2,45 г), трифенилфосфина (1,75 г), воды (30 мл) и ТГФ (30 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Органический растворитель выпаривали при пониженном давлении, полученный водный раствор подкисляли 6н. хлористо-водородной кислотой (pH 1) и дважды промывали диэтиловым эфиром. Водный раствор подщелачивали карбонатом калия и экстрагировали смесью этилацетат/ТГФ (10/1). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным суль-

фатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в пиридине (30 мл) и при комнатной температуре добавляли уксусный ангидрид (3,15 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и выпаривали растворитель при пониженном давлении. Остаток разбавляли 1н. хлористо-водородной кислотой и экстрагировали смесь этилацетатом. Органический слой промывали насыщенным раствором соли, высушивали над безводным сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат, этилацетат/метанол) и полученное твердое вещество перекристаллизовывали из смеси гексан/этилацетат, получая указанное в заглавии соединение (1,29 г) в виде бесцветных кристаллов.

^1H ЯМР (300 МГц, DMSO-d_6) δ 0,17-0,41 (2H, м), 0,49-0,69 (2H, м), 1,02 (3H, д, $J=6,4$ Гц), 1,06-1,31 (6H, м), 1,32-1,47 (2H, м), 1,67-1,93 (7H, м), 2,09 (2H, д, $J=9,5$ Гц), 3,52-3,76 (1H, м), 3,82 (2H, д, $J=7,2$ Гц), 4,19-4,48 (1H, м), 6,68 (1H, дд, $J=9,1, 1,9$ Гц), 6,85 (1H, с), 7,52 (1H, д, $J=9,1$ Гц), 7,61 (1H, д, $J=8,3$ Гц), 8,21 (1H, с).

МС (ESI⁺): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 384,2.

Т.пл. 139-140°C.

Данные анализа. Вычислено для $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_2$: С, 72,03; Н, 8,67; N, 10,96. Найдено: С, 71,90; Н, 8,75; N, 10,91.

Примеры соединений, полученных описанными выше или аналогичными способами, показаны в приведенных ниже табл. 1-5. Приведенные в таблицах значения МС являются экспериментально установленными.

Таблица 1

Пример	Наименование по номенклатуре IUPAC	Структура	МС
1	N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил] пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил] ацетамид		388, 2
2	N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил] пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил] ацетамид		388, 1
3	N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил] пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил] ацетамид		404, 4

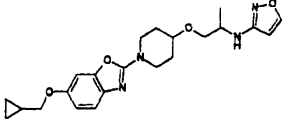
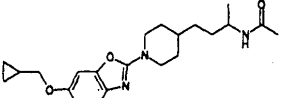
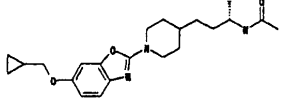
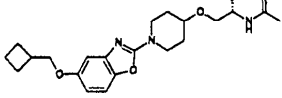
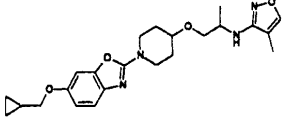
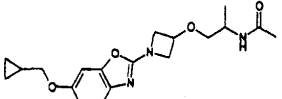
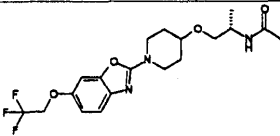
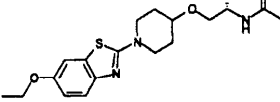
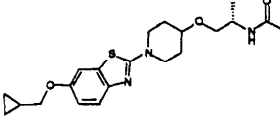
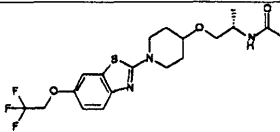
4	N- [2- ({1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] пиперидин-4- ил} окси) -1- метилэтил] изоксазол-3- амин		413,2
5	N- (3- {1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] пиперидин-4-ил} -1- метилпропил) ацетамид		386,5
5a	N- [(1S) -3- {1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] пиперидин-4-ил} -1- метилпропил)] ацетамид		386,5
6	N- [(1S) -2- ({1- [5- (циклобутилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] пиперидин-4- ил} окси) -1- метилэтил] ацетамид		402,3
7	N- [2- ({1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] пиперидин-4- ил} окси) -1-метилэтил] - 4-метилизоксазол-3- амин		427,4
8	N- [2- ({1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] азетидин-3- ил} окси) -1- метилэтил] ацетамид		360,1

Таблица 2

Пример	Наименование по номенклатуре IUPAC	Структура	МС
9	N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]ацетамид		416,4
10	N-[(1S)-2-{[1-(6-(этокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		378,1
11	N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		404,2
12	N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(2,2,2-трифторэтокси)-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил]ацетамид		432,2

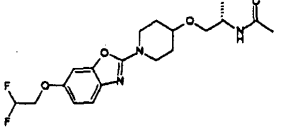
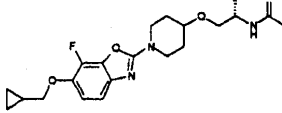
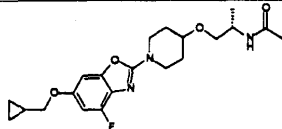
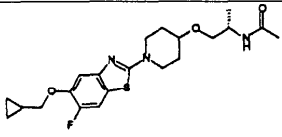
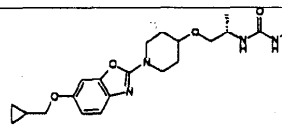
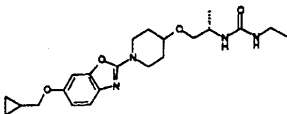
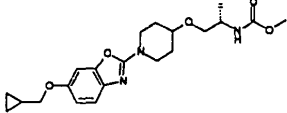
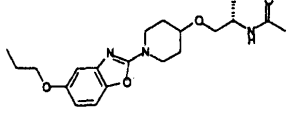
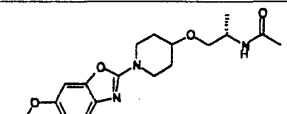
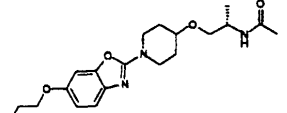
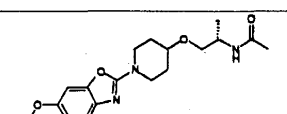
13	N-[(1S)-2-({1-[6-(2,2-дифторэтокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		398,3
14	N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-7-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		406
15	N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-4-фтор-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		406
16	N-[(1S)-2-({1-[5-(циклопропилметокси)-6-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		422,2
17	1-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]-3-метилмочевина		403,4

Таблица 3

Пример	Наименование по номенклатуре IUPAC	Структура	МС
18	1-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]-3-этилмочевина		417,4
19	Метил [(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил] карбамат		404
20	N-[(1S)-1-метил-2-{[1-(5-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}этил] ацетамид		376,1
21	N-[(1S)-2-{[1-(6-этокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}-1-метилэтил] ацетамид		362,3
22	N-[(1S)-1-метил-2-{[1-(6-пропокси-1,3-бензоксазол-2-ил)пиперидин-4-ил]окси}этил] ацетамид		376,4
23	N-[(1S)-1-метил-2-({1-[6-(1-метилэтоксид)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)этил] ацетамид		376,4

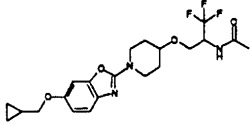
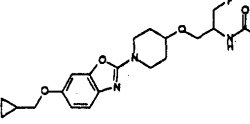
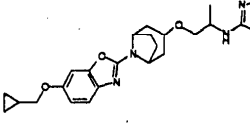
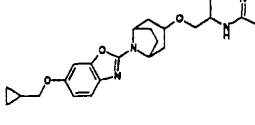
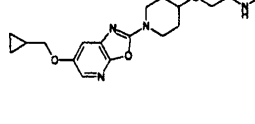
24	N- {1- [({1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2- ил] пиперидин-4- ил}окси) метил] -2,2,2- трифторэтил} ацетамид		442,4
25	N- [2- ({1- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2-ил] пиперидин-4-ил}окси) -1- (фторметил) этил] ацетамид		406,4
26	N- [2- ({8- [6- (циклопропилметокси) - 1,3-бензоксазол-2-ил] -8- азабицикло [3.2.1] окт-3- ил}окси) -1- метилэтил] изоксазол-3- амин		439,4

Таблица 4

Пример	Наименование по номенклатуре IUPAC	Структура	МС
27	N- [2- ({8- [6- (циклопропилметокси) -1,3- бензоксазол-2-ил] -8- азабицикло [3.2.1] окт-3- ил}окси) -1- метилэтил] изоксазол-3- амин		439,4
28	N- [(1S) -2- ({1- [5- (циклопропилметокси) [1,3] оксазоло [5,4-b] пиридин-2- ил] пиперидин-4-ил}окси) - 1-метилэтил] ацетамид		389,5

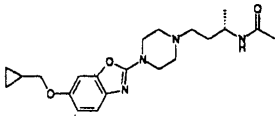
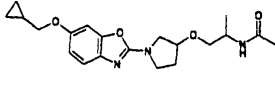
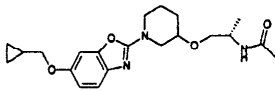
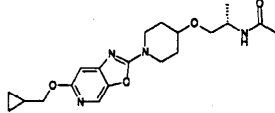
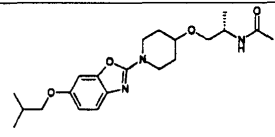
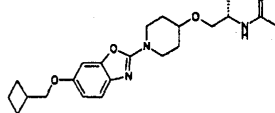
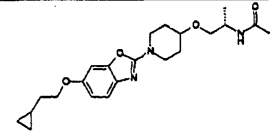
29	N- [(1S) -3- {4- [6- (циклопропилметокси) -1,3- бензоксазол-2- ил] пиперазин-1-ил} -1- метилпропил] ацетамид		387,4
30	N- [2- ({1- [6- (циклопропилметокси) -1,3- бензоксазол-2- ил] пирролидин-3-ил} окси) - 1-метилэтил] ацетамид		374
31	N- [2- ({1- [6- (циклопропилметокси) -1,3- бензоксазол-2- ил] пиперидин-3-ил} окси) - 1-метилэтил] ацетамид		388,2
32	N- [(1S) -2- ({1- [5- (циклопропилметокси) [1,3] оксазоло [5,4-с] пиридин-2- ил] пиперидин-4-ил} окси) - 1-метилэтил] ацетамид		389,5
33	N- [(1S) -1-метил-2- ({1- [6- (2-метилпропокси) -1,3- бензоксазол-2- ил] пиперидин-4- ил} окси) этил] ацетамид		390,4
34	N- [(1S) -2- ({1- [6- (циклобутилметокси) -1,3- бензоксазол-2- ил] пиперидин-4-ил} окси) - 1-метилэтил] ацетамид		402,4
35	N- [(1S) -2- ({1- [6- (2- циклопропилэтокси) -1,3- бензоксазол-2- ил] пиперидин-4-ил} окси) - 1-метилэтил] ацетамид		402,3

Таблица 5

Пример	Наименование по номенклатуре IUPAC	Структура	МС
36	N-[(1S)-2-({1-[6-(циклобутилокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		388, 2
37	N-[(1S)-2-({1-[6-(циклопропилметокси)-5-фтор-1,3-бензотиазол-2-ил]пиперидин-4-ил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		422, 3
38	N-[2-({транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1-бензофуран-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		407, 9 ([M+Na] ⁺)
39	N-[2-({транс-4-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		387
40	N-[(1S)-2-({транс-4-[6-(2-циклопропилэтоксид)-2Н-индазол-2-ил]циклогексил}окси)-1-метилэтил]ацетамид		400, 3
41	N-(3-{транс-4-[6-(циклопропилметокси)-2Н-индазол-2-ил]циклогексил}-1-метилпропил)ацетамид		384, 2

Экспериментальный пример 1.

Ингибирующее действие соединений по настоящему изобретению на ACC2 определяли по следующей методике.

(1) Клонирование гена человеческой ACC2 и получение рекомбинантного бакуловируса.

Ген ACC2 человека клонировали с помощью PCR (ПЦР), используя в качестве матрицы библиотеку кДНК скелетных мышц человека (Clontech), а также показанные ниже праймер 1 и праймер 2. Праймер 1 и праймер 2 получали добавлением последовательностей, распознающих рестрикционные ферменты SalI, XbaI, основываясь на информации о нуклеотидной последовательности гена ACC2 человека (Genbank Accession U89344).

Праймер 1: 5'-AAAAGTCGACCCACCATGGTCTTGCTTCTTTGTCTATCTTG-3' (SEQ ID NO:1).

Праймер 2: 5'-TTTTTCTAGATCAGGTAGAGGCCGGGCTGTCCATG-3' (SEQ ID NO:2).

ПЦР проводили с применением ДНК-полимеразы Pyrobest (TAKARA BIO INC.). Полученный продукт PCR клонировали в векторе pT7 Blue (Novagen) и после подтверждения последовательности нуклеотидов, расщепляли рестрикционными ферментами SalI и XbaI. Полученный фрагмент ДНК встраивали в вектор pFAST-BacHTa (Invitrogen), расщепленный рестрикционными ферментами SalI и XbaI, получая экспрессионную плазмиду ACC2/pFAST-BacHTa.

Плазмиду для экспрессии ACC2 без митохондриальной нацеливающей последовательности получали с помощью PCR, используя в качестве матрицы экспрессионную плазмиду, а также праймер 3 (добавляли последовательность, распознающую рестрикционный фермент SalI) и праймер 4, полученный с учетом информации о последовательности гена человеческой ACC2 (Genbank Accession U89344).

Праймер 3: 5'-CCAGGTCGACCCGCCAACGGGACTGGGACACAAGG-3' (SEQ ID NO:3).

Праймер 4: 5'-CGCACTCTCAGTTTCCCGGATTCCC-3' (SEQ ID NO:4).

ПЦР проводили с применением ДНК-полимеразы Pyrobest (TAKARA BIO INC.). Полученный продукт PCR клонировали в векторе pT7 Blue (Novagen) и после подтверждения последовательности нуклеотидов, расщепляли рестрикционными ферментами SalI и AflII. Полученный фрагмент ДНК встраивали в вектор ACC2/pFAST-BacHTa, расщепленный рестрикционными ферментами SalI и AflII, получая экспрессионную плазмиду ACC2mito7/pFAST-BacHTa.

Используя экспрессионную плазмиду ACC2mito7/pFAST-BacHTa и бакуловирусную систему экспрессии BAC-TO-BAC (Invitrogen), готовили вирусный материал BAC-ACC2 рекомбинантного бакуловируса (с удаленным N концом (далее по тексту сокращенно именуемым Nd)).

(2) Получение белка ACC2 (Nd).

Клетки SF-9 (Invitrogen) высевали в среду (2 л) для культивирования клеток насекомых (среду Sf-900ISFM (Invitrogen)), содержащую 10% сыворотку телят (Trace), 50 мг/л гентамицина (Invitrogen), 0,1% Pluronic F-68 (Invitrogen), в количестве $0,5 \times 10^6$ клеток/мл, и культивировали при встряхивании в биореакторе Wave Bioreactor (Wave) при 27°C, 20 об/мин, угле качания 6°, концентрации кислорода 30%.

На 4-й день культивирования добавляли 3 л среды для клеток насекомых, устанавливали угол качания 8° и продолжали культивирование клеток. На 5-й день культивирования добавляли 100 мл рекомбинантного бакуловируса BAC-ACC2 (Nd), дополнительно добавляли 5 л среды для клеток насекомых, устанавливали угол качания 11° и культивировали клетки в течение 3 дней. Культуральную среду центрифугировали при 1000×g в течение 10 мин, получая клетки, инфицированные вирусом. Промывали клетки фосфатным буферным солевым раствором (Invitrogen) и центрифугировали в тех же условиях. Полученные клетки замораживали при -80°C.

Замороженные клетки оттаивали во льду и суспендировали в 900 мл 25 мМ буфера HEPES (pH 7,5), содержащем 10% глицерина, 0,13 М NaCl, 1 мМ EDTA, 25 мМ β-глицерофосфат натрия и 1 мМ ортованадат натрия с добавкой полного ингибитора протеазы (Complete Protease Inhibitor) (Nippon Boehringer Ingelheim Co., Ltd.). Полученную суспензию три раза гомогенизировали с помощью гомогенизатора Polytron (Kinematica) при 20000 об/мин в течение 30 с. Полученный раствор, содержащий разрушенные клетки, подвергали центрифугированию при 31000×g в течение 60 мин и фильтровали через 0,45-мкм фильтр. Фильтрат пропускали через колонку, заполненную 60 мл Ni-NTA Super Flow Gel (QUIAGEN) при скорости потока примерно 5 мл/мин. Колонку промывали буфером А (50 мМ HEPES (pH 7,5), содержащий 0,3 М NaCl), затем промывали буфером А, содержащим 20 мМ имидазол, и элюировали буфером А, содержащим 100 мМ имидазол. Элюат концентрировали с Vivaspın 20 (Vivascience) с пороговой молекулярной массой 30 кД. Полученный концентрат подвергали диализу с 50 мМ HEPES (pH 7,5), содержащим 10 мМ MgCl₂, 2 мМ дитиотреитол, 10 мМ трикалийцитрат и 0,3 М NaCl. Внутренний диализат фильтровали через 0,22 мкм фильтр, получая ACC2 (Nd). Полученный ACC2 (Nd) замораживали при -80°C.

(3) Измерение ингибирующего действия на ACC2.

ACC2 (Nd) (1,1 мг/мл), полученный согласно (2), разбавляли буфером для проведения ферментных реакций (50 мМ HEPES (pH 7,5), 10 мМ MgCl₂, 10 мМ трикалийцитрат, 2 мМ дитиотреитол, 0,75 мг/мл BSA, не содержащий жирных кислот) до концентрации 6,4 мкг/мл и полученную смесь добавляли в каждую из лунок 384-луночного аналитического планшета (Nunc 265196) в объеме 10 мкл. Тестируемые соединения, растворенные в диметилсульфоксиде (ДМСО), разбавляли буфером для проведения ферментных реакций и полученный раствор добавляли в каждую лунку (5 мкл). Смесь инкубировали при 30°C в течение 20 мин. Затем в каждую лунку добавляли раствор субстрата (50 мМ KHCO₃, 200 мкМ АТФ, 200 мкМ ацетил-СоА, 5 мкл) и проводили реакцию при 30°C в течение 20 мин (группа с добавлением тестируемого соединения).

Кроме того, реакцию проводили по методике, аналогичной описанной выше, но без добавления тестируемых соединений (группа без добавления тестируемого соединения).

Помимо этого, реакцию проводили по методике, аналогичной описанной выше, но без добавления тестируемых соединений и ацетил-СоА (контрольная группа).

Реакцию прерывали добавлением 5 мкл раствора малахитового зеленого в каждую реакционную смесь с перемешиванием смесей. Полученные реакционные смеси оставляли стоять при комнатной температуре в течение 20 мин и измеряли поглощение (620 нм), используя прибор wallac 1420 (Perkin Elmer).

Japan Co., Ltd.). Упомянутый раствор малахитового зеленого получали смешиванием раствора А (0,12% раствор малахитового зеленого с 5н. H₂SO₄, хранили при 4°C в темном месте), раствора В (7,5% водный раствор молибдата аммония, полученный перед применением, и раствора С (11% водный раствор Tween 20 хранили при комнатной температуре) в соотношении раствор А:раствор В:раствор С=100:25:2 (объемное соотношение).

Степень ингибирования ACC2 (%) определяли по следующей расчетной формуле:

$$(1 - (\text{поглощение в образце с добавлением тестируемого соединения} - \text{поглощение в контрольном образце}) / (\text{поглощение в образце без добавления тестируемого соединения} - \text{поглощение в контрольном образце})) \times 100.$$

Степени ингибирования ACC при 10 мкМ показаны в табл. 6.

Таблица 6

Тестируемое соединение (№ примера)	Степень ингибирования ACC2 (%)
1	97
2	100
3	104
4	100
5	104
5a	106
6	98
7	100
33	99
34	102
35	102

Как видно из табл. 6, протестированные соединения продемонстрировали прекрасное ингибирующее действие на ACC2.

Экспериментальный пример 2.

Самцам крыс F344/Jcl в возрасте 5 недель (CLEA Japan, Inc., Tokyo) давали акклиматизироваться в окружающей обстановке в течение 1 недели после приобретения и меняли рацион питания на "западную диету" (исследовательская диета D12079B). Животных использовали в эксперименте по измерению дыхательного коэффициента (RQ) в возрасте 8 недель. Для эксперимента по измерению RQ определяли массу тела животных после полудня (15:30-16:30) в день, предшествующий эксперименту, и утром (8:00-9:00), исключали крыс с высоким или низким приростом массы тела. Животным принудительно вводили 15 мл/кг жидкого питания (F2LCW, Oriental Yeast Co., Ltd), которое имело концентрацию 4,95 г/15 мл (1,436 ккал/мл), помещали в камеру непрямой калориметрии (Oxymax) производства Columbus Instruments и регистрировали RQ каждые 10 мин. Значения RQ подтверждали примерно через 1 ч после начала измерений и группировали животных (5 на группу) таким образом, чтобы различия между группами были минимальными. Животным в режиме принудительного кормления вводили растворитель (0,5% метилцеллюлозу, Wako Pure Chemical Industries, Ltd.) или тестируемое соединение (в 0,5% суспензии метилцеллюлозы) в количестве 5 мл/кг. RQ измеряли с 10-минутными интервалами в период 0-3 ч после введения и вычисляли среднее значение. Все значения приведены в виде среднее значение ± стандартное отклонение и для статистического анализа применяли критерий Даннета.

Таблица 7

Соединение	Доза	Среднее значение RQ от 0 до 3 часов после введения
Контрольная группа	0	0,834±0,031
Пример 1	20 мг/кг	0,795±0,013 *
Пример 2	20 мг/кг	0,787±0,019 **

Среднее ± S.D., N=5, * P≤0,05, ** P≤0,01 (критерий Даннета).

Как видно из табл. 7, тестируемые соединения способствовали значительному понижению дыхательного коэффициента (RQ).

Экспериментальный пример 3.

Самцов крыс F344/Jcl в возрасте 6 недель (CLEA Japan, Inc., Tokyo) поселяли индивидуально сразу же после покупки и давали Западную диету (D12079B, исследовательская диета). Со следующего дня с

целью адаптации начинали введение носителя (0,5% метилцеллюлоза, 5 мл/кг, пероральное введение, один раз в день между 8:00 AM и 11:00 AM) и по соответствующим методикам определяли массу тела и количество потребляемой пищи. За время адаптации из эксперимента исключали животных, у которых масса тела и потребление пищи в наибольшей степени отклонялись от средних значений. В возрасте 7 недель определяли массу тела, количество потребляемой пищи и содержание жира в организме по данным эхо-MPT и на основании данных этих измерений объединяли крыс в группы (по 6 особей в группе). В течение 4 недель периода тестирования измеряли массу тела в период 8:00 AM-11:00 AM и вслед за этим с помощью принудительного кормления вводили носитель (0,5% метилцеллюлозу) или тестируемое соединение (суспензию в 0,5% метилцеллюлозе) в количестве 5 мл/кг.

Через 4 недели с утра измеряли массу тела. Все значения представлены в виде среднее значение \pm стандартное отклонение, и для статистического анализа использовали критерий Вильямса и t-критерий.

Таблица 8

Соединение	Доза (мг/кг/день)	Масса тела после введения в течение 4 недель	Сравнение с контрольной группой
контрольная группа	0	282,3 \pm 13,0	-
пример 1	20	265,1 \pm 7,2 *	- 6,1%
пример 2	10	267,2 \pm 4,1 #	- 5,4%
пример 2	20	265,4 \pm 10,8 #	- 6,0%

Среднее значение \pm S.D., N=6, *P \leq 0,05 (t-критерий), #P \leq 0,025 (критерий Вильямса).

Как видно из табл. 8, тестируемые соединения продемонстрировали превосходное действие против ожирения.

Пример состава 1 (получение капсул).

1) соединение примера 1	30 мг
2) тонкоизмельченная порошкообразная целлюлоза	10 мг
3) лактоза	19 мг
4) стеарат магния	1 мг
Всего	60 мг

Компоненты 1), 2), 3) и 4) смешивали и помещали в желатиновую капсулу.

Пример состава 2 (получение таблеток).

1) соединение примера 1	30 г
2) лактоза	50 г
3) кукурузный крахмал	15 г
4) кальций карбоксиметилцеллюлоза	44 г
5) стеарат магния	1 г
1000 таблеток	Всего 140 г

Все количество компонентов 1), 2) и 3) и 30 г компонента 4) замешивают с водой, высушивают в вакууме и просеивают. Просеянный порошок смешивают с 4) (14 г) и 5) (1 г) и прессуют смесь на устройстве для таблетирования, получая 1000 таблеток, содержащих 30 мг соединения примера 1 на таблетку.

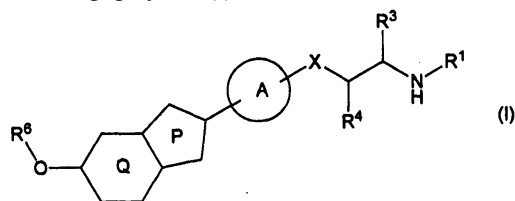
Промышленная применимость

Соединение по настоящему изобретению оказывает ингибирующее действие на АСС (ацетил-СоА карбоксилазу) и применимо для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении, рака и т.п.

Настоящее изобретение основано на заявке на патент № 102718/2010, поданной в Японии, содержание которой включено в настоящее изобретение с помощью ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, представленное формулой (I)



где R^1 представляет собой:

1) группу формулы $-COR^2$, где R^2 означает:

(a) C_{1-6} алкильную группу;

(b) C_{1-6} алкоксигруппу;

(c) аминогруппу, необязательно моно- или дизамещенную C_{1-6} алкильной группой(ами); или

(2) изоксазол, необязательно замещенный 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C_{1-6} алкильной группы;

R^3 означает C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 атомами галогена, или C_{3-6} циклоалкильную группу, необязательно замещенную 1-5 атомами галогена или 1-5 C_{1-3} алкильными группами;

R^4 означает атом водорода;

X означает O или CH_2 ;

цикл A представляет собой азетидин, пирролидин, пиперидин, пиперазин, 8-азабицикло[3.2.1]октан или циклогексан;

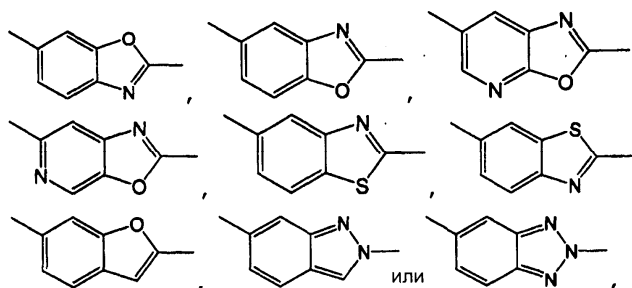
цикл P представляет собой оксазол, тиазол, фуран, пиразол или 1,2,3-триазол;

цикл Q представляет собой бензол, пиридин или циклогекса-1,3-диен, каждый из которых необязательно замещен 1-3 атомами галогена;

циклы P и Q конденсированы с образованием бициклической ароматической гетероциклической системы, необязательно замещенной 1-3 атомами галогена на цикле Q;

R^6 представляет собой C_{1-6} алкильную группу, необязательно замещенную 1-3 заместителями, выбранными из атома галогена и C_{3-6} циклоалкильной группы; или его соль.

2. Соединение или соль по п.1, где циклы P и Q конденсированы с образованием конденсированной циклической системы, представленной формулами



причем в каждой из этих систем цикл Q необязательно дополнительно несет от 1 до 3 атомов галогена.

3. N-[(1S)-2-(1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамид или его соль.

4. N-[(1S)-2-(1-[5-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамид или его соль.

5. N-[(1S)-3-{1-[6-(циклопропилметокси)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил}-1-метилпропил]ацетамид или его соль.

6. N-[(1S)-2-(1-[6-(2-циклопропилэтоксид)-1,3-бензоксазол-2-ил]пиперидин-4-ил)окси]-1-метилэтил]ацетамид или его соль.

7. Лекарственное средство, включающее соединение или соль по п.1, которое является средством для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака.

8. Способ профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака у млекопитающих, который включает введение млекопитающему эффективного количества соединения или соли по

п.1.

9. Применение соединения или соли по п.1 для получения лекарственного средства для профилактики или лечения ожирения, диабета, гипертензии, гиперлипидемии, сердечной недостаточности, осложнений диабета, метаболического синдрома, саркопении или рака.

Перечень последовательностей

<110>	Takeda Pharmaceutical Company Limited	
<120>	BICYCLIC COMPOUND	
<130>	091684	
<150>	JP2010-102718	
<151>	2010-4-27	
<160>	4	
<170>	PatentIn version 3.4	
<210>	1	
<211>	41	
<212>	DNA	
<213>	Artificial	
<220>		
<223>	PCR primer for hACC2 gene cloning	
<400>	1	
	aaaagtcgac ccaccatggt cttgcttctt tgtctatctt g	41
<210>	2	
<211>	35	
<212>	DNA	
<213>	Artificial	
<220>		
<223>	PCR primer for hACC2 gene cloning	
<400>	2	
	tttttctaga tcaggtagag gccgggctgt ccatg	35

<210> 3
<211> 35
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer for constuction of ACC2-expressing plasmid

<400> 3
ccaggtcgac ccgccaacgg gactgggaca caagg 35

<210> 4
<211> 25
<212> DNA
<213> Artificial

<220>
<223> PCR primer for constuction of ACC2-expressing plasmid

<400> 4
cgcactctca gtttcccgga ttccc 25

