



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(51) МПК

C07D 239/70 (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 403/14* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009103899/04, 05.07.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
05.07.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.07.2006 US 60/818,762

(43) Дата публикации заявки: 20.08.2010 Бюл. № 23

(45) Опубликовано: 10.05.2013 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 2005/051304 A1, 21.11.2003. RU
2002124611 A, 10.07.2004. RU 2003134646 A,
20.04.2005.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: 06.02.2009(86) Заявка РСТ:
US 2007/072876 (05.07.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/006032 (10.01.2008)Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

МИТЧЕЛ Ян С. (US),
БЛЭЙК Джеймс Ф. (US),
КСУ Руи (US),
КАЛЛИАН Николас К. (US),
КСИАО Денгминг (US),
СПЕНСЕР Кит Ли (US),
БЕНКСИК Йозеф Р. (US),
ЛИАНГ Дзун (US),
САФИНА Брайан (US),
ЛИ Цзун (US),
ЧАБОТ Кристин (US),
УОЛЛЕС Илай М. (US),
БАНКА Анна Л. (US),
ШЛЕХТЕР Стивен Т. (US)

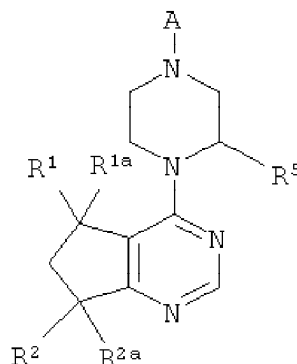
(73) Патентообладатель(и):

ЭРРЭЙ БИОФАРМА ИНК. (US),
ДЖЕНЕНТЕК, ИНК. (US)

(54) ЦИКЛОПЕНТА(Д)ПИРИМИДИНЫ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ПРОТЕИНКИНАЗ АКТ

(57) Реферат:

Изобретение относится к соединениям
формулы I



а также к его энантиомерам и солям, где R¹
и R^{1a} выбирают, независимо, из H, Me, Et, CH=

RU 2 4 8 1 3 3 6 C 2

2481336

RU 2 4 8 1 3 3 6 C 2

RU 2481336 C2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

C07D 239/70 (2006.01)*A61P 35/00* (2006.01)*C07D 401/12* (2006.01)*C07D 401/14* (2006.01)*C07D 403/12* (2006.01)*C07D 403/14* (2006.01)*C07D 405/12* (2006.01)*C07D 405/14* (2006.01)*C07D 409/12* (2006.01)*C07D 409/14* (2006.01)*A61K 31/517* (2006.01)(12) **ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009103899/04, 05.07.2007**(24) Effective date for property rights:
05.07.2007

Priority:

(30) Convention priority:
06.07.2006 US 60/818,762(43) Application published: **20.08.2010 Bull. 23**(45) Date of publication: **10.05.2013 Bull. 13**(85) Commencement of national phase: **06.02.2009**(86) PCT application:
US 2007/072876 (05.07.2007)(87) PCT publication:
WO 2008/006032 (10.01.2008)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

**MITChEL Jan S. (US),
BLEhJK Dzhejms F. (US),
KSU Rui (US),
KALLAN Nikolas K. (US),
KSIAO Dengming (US),
SPENSER Kit Li (US),
BENKSIK Jozef R. (US),
LIANG Dzun (US),
SAFINA Brajan (US),
LI Tszun (US),
ChABOT Kristin (US),
UOLLES Ilaj M. (US),
BANKA Anna L. (US),
ShLEKhTER Stiven T. (US)**

(73) Proprietor(s):

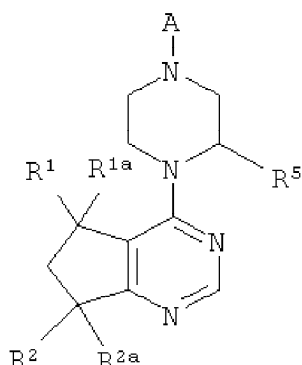
**EhRREhJ BIOFARMA INK. (US),
DZhENENTEK, INK. (US)**

(54) **CYCLOPENTA(D)PYRIMIDINES AS PROTEIN KINASE AKT INHIBITORS**

(57) Abstract:

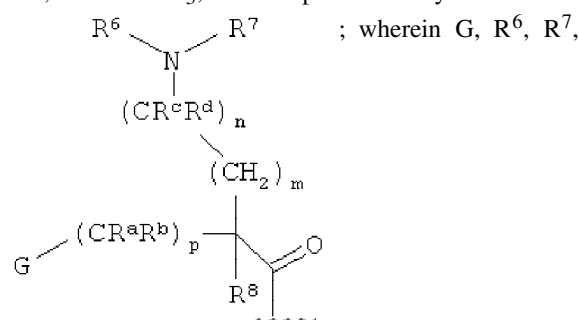
FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to compounds of formula I, as well as to



enantiomers and salts thereof, wherein R^1 and R^{1a} are independently specified in H, Me, Et, $CH=CH_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 or CH_2F ; R^2 and R^{2a} are

independently specified in H or F; R^5 represents H, Me, Et or CF_3 ; A is presented by formula:



R^a , R^b , R^c , R^d , R^8 , m, n and p are presented in cl. 1 of the patent claim.

EFFECT: compounds according to the invention may be used as the protein kinase Akt inhibitors and for treating hyperproliferative diseases, such as cancer.

15 cl, 1 tbl, 43 ex

Текст описания приведен в факсимильном виде.

Область техники, к которой относится изобретение

Данное изобретение относится к новым ингибиторам серин/треонинкиназ (например, АКТ и родственных киназ), фармацевтическим композициям, содержащим ингибиторы, и способам получения указанных ингибиторов. Ингибиторы применимы, например, для лечения гиперпролиферативных заболеваний, таких как рак, и воспалительных заболеваний у млекопитающих.

Уровень техники

Протеинкиназы (РК) представляют собой ферменты, которые катализируют фосфорилирование гидроксигрупп тирозиновых, сериновых и треониновых остатков белков путем переноса концевой (гамма) фосфатной группы из АТФ. Через каскады сигнальной трансдукции такие ферменты модулируют рост, дифференцировку и пролиферацию клеток, т.е., фактически все аспекты жизни клеток, тем или иным путем, в зависимости от активности РК (Hardie G. and Hanks S. (1995), The Protein Kinase Facts Book, I and II, Academic Press, San Diego, CA). Кроме того, абнормальная активность РК связана с обладателем расстройств в интервале от относительно безопасных для жизни заболеваний, таких как псориаз, до исключительно опасных заболеваний, таких как глиобластома (рак головного мозга). Протеинкиназы являются важным классом мишеней для лечебной модуляции (Cohen P. (2002), Nature Rev. Drug Discovery, 1: 309).

По существу, часто сообщается, что атипичные фосфорилирование и/или экспрессия белков являются одними из причинных действий абнормальной клеточной пролиферации, метастаза и выживания клеток при раке. Абнормальная регуляция и/или экспрессия различных киназ, в том числе, среди прочих других Akt, VEGF, ILK, ROCK, p70S6K, Bcl, PKA, PKC, Raf, Src, PDK1, ErbB2, MEK, IKK, Cdk, EGFR, BAD, CHK1, CHK2 и GSK3, специфически органически связаны с онкозаболеванием.

Протеинкиназы включают два класса – тирозинкиназы (РТК) и серинтреонинкиназы (СТК). Ферменты протеинкиназы В/Akt представляют собой группу серин/треонинкиназ, которые сверхэкспрессируются во многих опухолях человека. Одной из наилучшим образом охарактеризованных мишеней липидных продуктов PI3K является серонин/треонинпротеинкиназа в 57 кД Akt ниже PI3K в каскаде сигнальной трансдукции (Hemmings B.A. (1997), Science, 275: 628; Hay N. (2005), Cancer Cell, 8: 179-183). Akt

представляет собой человеческий гомолог протоонкогена v-акт резко трансформирующего ретровируса АКТ8. Из-за высокой гомологии ее последовательности с протеинкиназами А и С Akt также называют протеинкиназой В (PKB) и родственной А и С (RAC). Известно, что существуют три изоформы Akt, а именно, Akt1, Akt2 и Akt3, которые показывают общую 80% гомологию (Staal S.P. (1987), *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 84: 5034; Nakatani K. (1999), *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 257: 906; Li et al. (2002), *Current Topics in Med. Chem.*, 2: 939-971; WO 2005/113762). Изоформы Akt разделяют общую структуру доменов, которая состоит из домена гомологии pleckstrin в N-конце, каталитического домена киназы и короткого регуляторного участка в С-конце. Кроме того, как Akt2 так и Akt3 показывают варианты сплайсинга. После рекруитмента клеточной мембраны PtdIns(3,4,5)P₃ Akt фосфорилируется (активируется) PDK1 в T308, T309 и T305 в случае изоформ Akt1 (PKB α), Akt2 (PKB β) и Akt3 (PKB γ), соответственно, и в S473, S474 и S472 в случае изоформ Akt1, Akt2 и Akt3, соответственно. Такое фосфорилирование происходит пока неизвестной киназой (предположительно, называемой PDK2), хотя в такой процесс вовлечены PDK1 (Balendran A. (1999), *Curr. Biol.*, 9: 393), аутофосфорилирование (Toker A. (2000), *J. Biol. Chem.*, 275: 8271) и интегрин-связанная киназа (ILK) (Delcommenne M. (1998), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95: 11211). Активация Akt требует ее фосфорилирования по остатку Ser 473 в С-концевом гидрофобном мотиве (Brodbeck et al. (1999), *J. Biol. Chem.*, 274: 9133-9136; Coffey et al. (1991), *Eur. J. Biochem.*, 201: 475-481; Alessi et al. (1997), *Curr. Biol.*, 7: 261-269). Хотя монофосфорилирование Akt активирует киназу, для максимальной киназной активности требуется бисфосфорилирование.

Полагают, что Akt проявляет свое действие при раке, подавляя апоптоз и усиливая как ангиогенез, так и пролиферацию (Toker et al. (2006), *Cancer Res.*, 66(8): 3963-3966). Akt сверхэкспрессируется при многих формах рака человека, включая, но не ограничиваясь перечисленным, рак толстой кишки (Zinda et al. (2001), *Clin. Cancer Res.*, 7: 2475), яичников (Cheng et al. (1992), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89: 9267), головного мозга (Haas Kogan et al. (1998), *Curr. Biol.*, 8: 1195), легких (Brognard et al. (2001), *Cancer Res.*, 61: 3986), поджелудочной железы (Bellacosa et al. (1995), *Int. J. Cancer*, 64: 280-285; Cheng et al. (1996), *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93: 3636-3641), предстательной железы (Graff et al. (2001), *J. Biol. Chem.*, 275: 24500) и карциному желудка (Staal et al (1987), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 84: 5034-5037).

Мишень PI3K/Akt/млекопитающее каскада рапамицина (mTOR) используют для таргет-терапии с низкомолекулярным ингибитором (Georgakis G. and Younes A. (2006), *Expert Rev. Anticancer Ther.*, 6(1): 131-140; Granville et al. (2006), *Clin. Cancer Res.*, 12(3):

679-689). Ингибирование передачи сигнала PI3K/Akt вызывает апоптоз и ингибирует рост
 опухолевых клеток, которые имеют повышенные уровни Akt (Kim et al. (2005), Current
 Opinion in Investig. Drugs, 6(12): 1250-1258; Luo et al. (2005), Molecular Cancer Ther., 4(6):
 977-986).

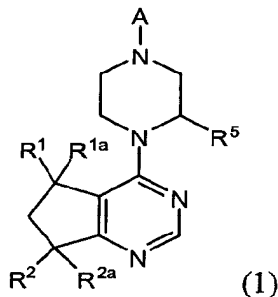
Разработка ингибиторов киназ, нацеленных на абnormally регулируемые каскады
 и, в конечном счете, на заболевание, представляет огромный этический и коммерческий
 интерес для медиков и фармацевтов. Соединение, которое ингибирует (1) рекруитмент
 Akt клеточной мембраны, (2) активацию PDK1 или PDK2, (3) субстрат фосфорилирования
 или (4) одну из нижних мишеней Akt, может являться ценным противораковым средством
 или при автономном лечении или в сочетании с другими принятыми процедурами.

В публикации заявки на патент Соединенных Штатов Америки 2005/0130954
 раскрывается, среди прочего, ряд соединений, которые действуют как ингибиторы АКТ.
 О соединениях говорится, что они применимы при лечении гиперпролиферативных
 заболеваний, таких как рак.

Раскрытие изобретения

Данное изобретение относится к новым соединениям, которые ингибируют
 протеинкиназы АКТ. Соединения по настоящему изобретению полезны в качестве
 лекарственных средств в случае заболеваний и состояний, которые можно лечить путем
 ингибирования протеинкиназ АКТ.

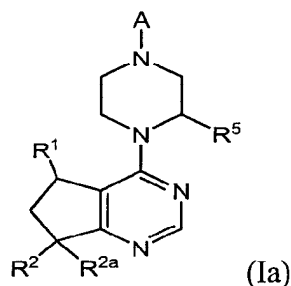
Настоящее изобретение относится к соединениям общей формулы I



и их энантиомерам и солям, где в указанной формуле A, R¹, R^{1a}, R², R^{2a} и R⁵ имеют
 значения, указанные ниже.

Другой аспект настоящего изобретения относится к соединениям общей формулы

Ia



и их таутомерам, отдельным энантиомерам, отдельным диастереомерам, сольватам, метаболитам, солям и фармацевтически приемлемым пролекарствам, где в указанной формуле A, R¹, R², R^{2a} и R⁵ имеют значения, указанные ниже.

Изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы I или Ia или его энантиомер, сольват, метаболит или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения заболеваний или клинических состояний у млекопитающего, опосредуемых протеинкиназами АКТ, включающему введение указанному млекопитающему одного или нескольких соединений формулы I или Ia или их энантиомеров, сольватов, метаболитов или фармацевтически приемлемых солей или пролекарств в количестве, эффективном для лечения или предупреждения указанного расстройства. Опосредуемые протеинкиназами АКТ состояния, которые можно лечить согласно способам по данному изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленным, воспалительные, гиперпролиферативные, сердечнососудистые, нейродегенеративные, гинекологические и дерматологические заболевания и расстройства.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу ингибирования продуцирования протеинкиназ АКТ у млекопитающего, который включает введение указанному млекопитающему соединения формулы I или Ia или его энантиомера, сольвата, метаболита или фармацевтически приемлемой соли или пролекарства в количестве, эффективном для ингибирования продуцирования протеинкиназы АКТ.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способам ингибирования активности протеинкиназ АКТ, включающему контактирование указанной киназы с соединением формулы I или Ia.

Соединения по изобретению можно выгодно использовать в сочетании с другими известными лекарственными средствами. Соответственно, данное изобретение также относится к фармацевтическим композициям, включающим соединение формулы I или Ia или его энантиомер, сольват, метаболит или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство в сочетании со вторым лекарственным средством.

Данное изобретение также относится к соединениям формулы I или Ia и их энантиомерам, сольватам, метаболитам и фармацевтически приемлемым солям и пролекарствам для применения в качестве лекарственных средств при лечении состояний, опосредуемых протеинкиназами АКТ.

Другим аспектом изобретения является применение соединения формулы I или Ia или его энантиомера, сольвата, метаболита или фармацевтически приемлемой соли или пролекарства для лечения. В одном воплощении терапия включает лечение состояния, опосредуемого протеинкиназами АКТ.

Данное изобретение также относится к наборам для лечения опосредуемого протеинкиназами АКТ заболевания или расстройства, причем указанный набор включает соединение формулы I или Ia или его энантиомер, сольват, метаболит или фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, упаковку и, необязательно, вкладыш в упаковку или этикетку с указаниями по лечению. Наборы также могут включать второе соединение или препарат, включающий второе фармацевтическое средство, применимое для лечения указанного заболевания или расстройства.

Данное изобретение также относится к способам получения, способам выделения и способам очистки соединений по данному изобретению.

Другие преимущества и новые особенности данного изобретения частично будут установлены в последующем описании и частично станут очевидными для специалистов в данной области техники после изучения последующего описания, или могут быть выяснены при практическом применении изобретения. Преимущества изобретения можно реализовать и использовать с помощью средств, комбинаций, композиций и способов, конкретно указанных в прилагаемой формуле изобретения.

Наилучший способ осуществления изобретения

Теперь будет приведен подробный ссылочный материал о некоторых воплощениях изобретения, примеры которых иллюстрируются прилагаемыми структурами и формулами. Хотя изобретение будет описываться в связи с приведенными воплощениями, следует иметь в виду, что указанные воплощения не предназначены для ограничения изобретения. Напротив, предполагается, что изобретение перекрывает все альтернативы, модификации и эквиваленты, которые могут входить в объем настоящего изобретения по определению в формуле изобретения. Специалистам в данной области техники будут известны многие способы и материалы, схожие с или эквивалентные описанным в данном описании, которые можно использовать при практическом применении настоящего изобретения. Настоящее изобретение никоим образом не ограничивается описанными

способами и материалами. В случае, когда один или несколько включенных литературных материалов отличаются от или входят в противоречие с данной заявкой, в том числе, определяемые термины, используемое время, описанные методы или подобное, это регулирует данная заявка.

Определения

Термин «алкил», используемый в данном описании, относится к насыщенному линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с числом атомов углерода от одного до двенадцати, где алкильный радикал может быть, необязательно, замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными ниже. Примеры алкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, метил (Me, $-\text{CH}_3$), этил (Et, $-\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-пропил (н-Pr, н-пропил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пропил (изо-Pr, изопропил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 1-бутил (н-Bu, н-бутил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-1-пропил (изо-Bu, изобутил, $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-бутил (втор-Bu, втор-бутил, $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-метил-2-пропил (трет-Bu, трет-бутил, $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 2,2-диметилпропил ($\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-пентил (н-пентил, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2$), 2-метил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2-метил-1-бутил ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 1-гексил ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 2-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-гексил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$), 2-метил-2-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$), 3-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$), 4-метил-2-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3-метил-3-пентил ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$), 2-метил-3-пентил ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 2,3-диметил-2-бутил ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$), 3,3-диметил-2-бутил ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1-гептил, 1-октил и т.п..

Термин «алкилен», используемый в данном описании, относится к линейному или разветвленному насыщенному двухвалентному углеводородному радикалу с числом атомов углерода от одного до двенадцати, где алкиленовый радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном описании. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленным, метилен, этилен, пропилен, 2-метилпропилен, пентилен и т.п..

Термин «алкенил», используемый в данном описании, относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с числом атомов углерода от двух до двенадцати с, по меньшей мере, одной ненасыщенностью, т.е., углерод-углеродной двойной связью sp^2 , где алкенильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном описании, и включает радикалы, имеющие ориентацию «цис» и «транс», или, с другой стороны, ориентацию «E» и «Z». Примеры включают, но не ограничиваются

перечисленным, этиленил или винил ($-\text{CH}=\text{CH}_2$), аллил ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$), 1-пропенил, 1-бутен-1-ил, 1-бутен-2-ил и т.п..

Термин «алкинил», используемый в данном описании, относится к линейному или разветвленному одновалентному углеводородному радикалу с числом атомов углерода от двух до двенадцати с, по меньшей мере, одной ненасыщенностью, т.е., углерод-углеродной тройной связью sp , где алкинильный радикал может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном описании. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленным, этинил ($-\text{CH}\equiv\text{CH}$) и пропинил (пропаргил, $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$).

Термины «циклоалкил», «карбоцикл», «карбоциклил» и «карбоциклическое кольцо» используются в данном описании как взаимозаменяемые и относятся к насыщенному или частично ненасыщенному циклическому углеводородному радикалу с числом атомов углерода от трех до двенадцати. Термин «циклоалкил» включает моноциклические и полициклические (например, бициклические или трициклические) циклоалкильные структуры, где полициклические структуры необязательно включают насыщенный или частично ненасыщенный циклоалкил, конденсированный с насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим циклоалкилом или гетероциклическим циклом. Примеры циклоалкильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклогептил и т.п.. Бициклические карбоциклы включают системы с 7-12 циклическими атомами, расположенными, например, как система бицикло [4,5], [5,5], [5,6] или [6,6], или как мостиковые системы, такие как бицикло[2.2.1]гептан, бицикло[2.2.2]октан и бицикло[3.2.2]нонан. Циклоалкил может быть необязательно замещен независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном описании.

Термин «(C₃₋₆-циклоалкил)-(CH₂)» включает циклопропил-CH₂, цикlopентил-CH₂ и циклогексил-CH₂.

Термин «гидрокси(C₁₋₈-алкил)» включает алкильную группу с 1-8 атомами углерода, замещенную гидроксигруппой. Гидрокси может быть заместителем в любом месте алкильной группы. Примеры включают, но не ограничиваются перечисленным, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₃, CH₂CH₂CH₂OH и т.п..

Термин «арил», используемый в данном описании, обозначает одновалентный ароматический углеводородный радикал с 6-20 атомами углерода, образованный удалением одного атома водорода от одного атома углерода исходной ароматической циклической системы. Арил включает бициклические радикалы, включающие ароматическое кольцо, конденсированное с насыщенным, частично ненасыщенным или

ароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Примеры арильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, радикалы, образованные от бензола, нафталина, антрацента, бифенила, индена, индана, 1,2-дигидронафталина, 1,2,3,4-тетрагидронафталина и т.п. Арильные группы могут быть необязательно замещены независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном описании.

Термины «гетероцикл», «гетероциклил» и «гетероциклическое кольцо», используемые в данном описании, используются как взаимозаменяемые и относятся к насыщенному или частично ненасыщенному карбоциклическому радикалу с 3-8 циклическими атомами, в котором, по меньшей мере, один циклический атом представляет собой гетероатом, выбранный независимо из атомов азота, кислорода и серы, причем остальные циклические атомы являются атомами С, где один или несколько циклических атомов могут быть необязательно замещены независимо одним или несколькими заместителями, описанными ниже. Радикал может представлять собой радикал, образованный по атому углерода или по гетероатому. Термин «гетероцикл» включает гетероциклоалкоксы. «Гетероциклил» также включает радикалы, в которых гетероциклические радикалы конденсированы с насыщенным, частично ненасыщенным или ароматическим карбоциклическим или гетероциклическим кольцом. Примеры гетероциклических колец включают, но не ограничиваются перечисленным, пирролидинил, тетрагидрофуранил, дигидрофуранил, тетрагидротиенил, тетрагидропиранил, дигидропиранил, тетрагидротиопиранил, пиперидино, морфолино, тиоморфолино, тиоксанил, пиперазинил, гомопиперазинил, азетидинил, оксетанил, тиетанил, гомопиперидинил, оксепанил, тиепанил, оксазепинил, диазепинил, тиазепинил, 2-пирролинил, 3-пирролинил, индолинил, 2Н-пиранил, 4Н-пиранил, диоксанил, 1,3-диоксоланил, пиразолинил, дитианил, дитиоланил, дигидропиранил, дигидротиенил, пиразолидинилимидазолинил, имидазолидинил, 3-азабицикло[3.1.0]гексанил, 3-азабицикло[4.1.0]гептанил, азабицикло[2.2.2]гексанил, 3Н-индолил, хинолизинил и N-пиридилмочевину. Спирогруппы также входят в объем данного определения. Гетероцикл может быть присоединен по С или по N, где это возможно. Например, группа, образованная от пиррола, может представлять собой пиррол-1-ил (N-присоединение) или пиррол-3-ил (С-присоединение). Далее, группа, образованная от имидазола, может представлять собой имидазол-1-ил (N-присоединение) или имидазол-3-ил (С-присоединение). Примерами гетероциклических групп, в которых 2 циклических атома замещены группами оксо ($=O$), являются изоиндолин-1,3-дионил и 1,1-диоксотиоморфолинил. Гетероциклические группы в данном описании являются необязательно замещенными независимо одним или несколькими заместителями,

описанными в данном описании.

Термин «гетероарил», используемый в данном описании, относится к одновалентному ароматическому радикалу с 5-, 6- или 7-членным кольцом и включает конденсированные циклические системы (по меньшей мере, одно из колец которых является ароматическим) с 5-12 атомами, содержащему, по меньшей мере, один гетероатом, независимо выбранный из атомов азота, кислорода и серы. Примеры гетероарильных групп включают, но не ограничиваются перечисленным, пиридинил, имидазолил, имидазопиридинил, пиримидинил, пиразолил, триазолил, пиразинил, тетразолил, фурил, тиенил, изоксазолил, тиазолил, оксазолил, изотиазолил, пирролил, хинолинил, изохинолинил, индолил, бензимидазолил, бензофуранил, циннолинил, индазолил, индолизинил, фталазинил, пиридазинил, триазолил, изоиндолил, птеридинил, пуринил, оксадиазолил, тиадиазолил, фуразанил, бензофуразанил, бензотифенил, бензотиазолил, бензооксазолил, хиназолинил, хиноксалинил, нафтиридинил и фуропиридинил. Спирогруппы также входят в объем данного определения. Гетероарильные группы могут быть необязательно замещены независимо одним или несколькими заместителями, описанными в данном описании.

Как пример, а не ограничение, присоединяемые по атому углерода гетероциклы и гетероарилы присоединяются в положении 2, 3, 4, 5 или 6 пиридина, положении 3, 4, 5 или 6 пиридазина, положении 2, 4, 5 или 6 пиримидина, положении 2, 3, 5 или 6 пиразина, положении 2, 3, 4 или 5 фурана, тетрагидрофурана, тифурана, тифена, пиррола или тетрагидропиррола, положении 2, 4 или 5 оксазола, имидазоли или тиазола, положении 3, 4 или 5 изоксазола, пиразола или изотиазола, положении 2 или 3 азиридина, положении 2, 3 или 4 азетидина, положении 2, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 хинолина или положении 1, 3, 4, 5, 6, 7 или 8 изохинолина. Другие примеры гетероциклов, присоединяемых по атому углерода, включают 2-пиридил, 3-пиридил, 4-пиридил, 5-пиридил, 6-пиридил, 3-пиридазинил, 4-пиридазинил, 5-пиридазинил, 6-пиридазинил, 2-пиримидинил, 4-пиримидинил, 5-пиримидинил, 6-пиримидинил, 2-пиразинил, 3-пиразинил, 5-пиразинил, 6-пиразинил, 2-тиазолил, 4-тиазолил или 5-тиазолил.

Как пример, а не ограничение, присоединяемые по атому азота гетероциклы и гетероарилы присоединяются в положении 1 азиридина, азетидина, пиррола, пирролидина, 2-пирролина, 3-пирролина, имидазола, имидазолидина, 2-имидазолина, 3-имидазолина, пиразола, пиразолина, 2-пиразолина, 3-пиразолина, пиперидина, пиперазина, индола, индолина, 1Н-индазола, положении 2 изоиндола или изоиндолина, положении 4 морфолина и положении 9 карбазола или β -карболина. Еще типичнее, присоединяемые по атому азота гетероциклы включают 1-азиридил, 1-азетидил, 1-

пирролил, 1-имидазолил, 1-пиразолил и 1-пипридинил.

Термин «галоген», используемый в данном описании, обозначает фтор, хлор, бром или йод.

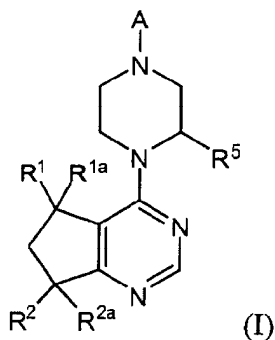
Используемые в данном описании термины «соединение по данному изобретению», «соединения по настоящему изобретению» и «соединения формулы I или Ia» включают соединения формулы I или Ia и их таутомеры, отдельные энантиомеры, отдельные диастереомеры, рацемические смеси, сольваты, метаболиты, соли (включая фармацевтически приемлемые соли) и фармацевтически приемлемые пролекарства.

Следует иметь в виду, что в случаях, когда два или несколько радикалов используются последовательно для определения заместителя, присоединенного к структуре, считается, что первый названный радикал является концевым, и считается, что последний названный радикал присоединяется к рассматриваемой структуре. Так, например, арилалкильный радикал присоединяется к рассматриваемой структуре алкильной группой.

Ингибиторы АКТ

Соединения по изобретению формулы I или Ia применимы для ингибирования протеинкиназ АКТ. Соединения по изобретению формулы I или Ia также можно применять в качестве ингибиторов тирозинкиназ, а также серин- и треонинкиназ, кроме АКТ. Такие соединения полезны в качестве лекарственных средств в случае заболеваний, которые можно лечить путем ингибирования каскада передачи сигналов протеинкиназ АКТ и путей метаболизма рецепторов серин/треонинкиназ.

Вообще, изобретение относится к соединениям формулы I

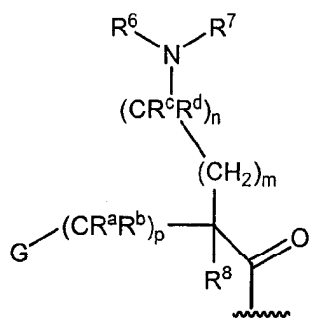


и их таутомерам, отдельным энантиомерам, отдельным диастереомерам, сольватам, метаболитам, солям и фармацевтически приемлемым пролекарствам, где в указанной формуле

R^1 и R^{1a} выбирают, независимо, из H, Me, Et, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 или CH_2F ;

R^2 и R^{2a} выбирают, независимо, из H или F;

R^5 представляет собой H, Me, Et или CF_3 ;



А представлен формулой:

где G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-четырьмя группами R^9 , или 5-6-членный моноциклический или 9-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном;

R^6 и R^7 представляют собой, независимо, H, $(C_{3-6}$ -циклоалкил)- (CH_2) , $(C_{3-6}$ -циклоалкил)- (CH_2CH_2) , V- $(CH_2)_{0-1}$, где V представляет собой 5-6-членный гетероарил, W- $(CH_2)_{1-2}$, где W представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 или Me, (C_3-C_6) -циклоалкил, гидроксид- $(C_{3-6}$ -циклоалкил), фтор- $(C_{3-6}$ -циклоалкил), $CH(CH_3)CH(OH)$ фенил, 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный F, OH, циклопропилметилом, (C_1-C_3) -алкилом или $C(=O)(C_{1-3}$ -алкилом), или (C_1-C_6) -алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, оксо, $O(C_{1-6}$ -алкила), CN, F, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ -алкила), $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, оксетанила, пиперидинила и пирролидинила,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, галогена, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$ и (C_1-C_3) -алкила;

R^a и R^b представляют собой H,

или R^a представляет собой H, и R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

R^c и R^d представляют собой H или Me, или

R^c и R^d вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

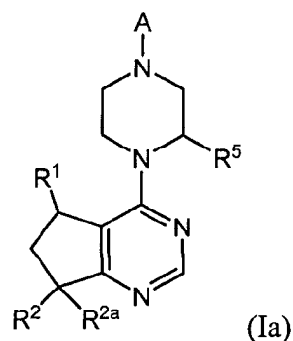
R^8 представляет собой H, Me или OH,

или R^8 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

каждый R^9 представляет собой, независимо, галоген, (C_1-C_6) -алкил, (C_3-C_6) -циклоалкил, $O-(C_1-6-алкил)$, CF_3 , OCF_3 , $S(C_1-6-алкил)$, CN , OCH_2 -фенил, CH_2O -фенил, NH_2 , NO_2 , $NH-(C_1-6-алкил)$, $N(C_1-6-алкил)_2$, пиперидин, пирролидин, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , $OCHF_2$, OH , $SO_2(C_1-6-алкил)$, $C(O)NH_2$, $C(O)NH(C_1-6-алкил)$ и $C(O)N(C_1-6-алкил)_2$; и

m , n и p равны, независимо, 0 или 1.

В другом воплощении изобретение относится к соединениям формулы Ia

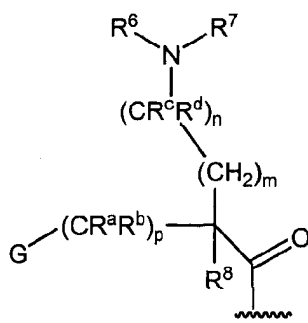


и их таутомерам, отдельным энантиомерам, отдельным диастереомерам, сольватам, метаболитам, солям и фармацевтически приемлемым пролекарствам, где в указанной формуле

R^1 представляет собой H, Me, Et, CF_3 , CHF_2 или CH_2F ;

R^2 и R^{2a} представляют собой H или F;

R^5 представляет собой H, Me, Et или CF_3 ;



А представлен формулой:

где G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-четырьмя группами R^9 ;

R^6 и R^7 представляют собой, независимо, H, $(C_3-6-циклоалкил)-(CH_2)$, $(C_3-6-циклоалкил)-(CH_2CH_2)$, $V-(CH_2)_{0-1}$, где V представляет собой 5-6-членный гетроарил, $W-(CH_2)_{1-2}$, где W представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl или Me, $(C_3-6-циклоалкил)$, гидроксид- $(C_3-6-циклоалкил)$, фтор- $(C_3-6-циклоалкил)$, $CH(CH_3)CH(OH)$ фенил или (C_1-C_6) -алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, $O(C_1-6-алкила)$, CN, F, NH_2 , $NH(C_1-6-алкила)$, $N(C_1-6-алкил)_2$, пиперидинила и пирролидинила,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-

членное гетероциклическое кольцо, необязательно замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, галогена, оксо, CF₃, CH₂CF₃ и (C₁-C₃)-алкила;

R^a и R^b представляют собой H,

или R^a представляет собой H, и R^b и R^c вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

R^c и R^d представляют собой H или Me;

R^e представляет собой H, Me или OH,

или R^e и R^f вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

каждый R^g представляет собой, независимо, галоген, (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, O-(C₁-6-алкил), CF₃, OCF₃, S(C₁-6-алкил), CN, CH₂O-фенил, NH₂, NH-(C₁-6-алкил), N-(C₁-6-алкил)₂, пиперидин, пирролидин, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁-6-алкил), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁-6-алкил) и C(O)N(C₁-6-алкил)₂; и

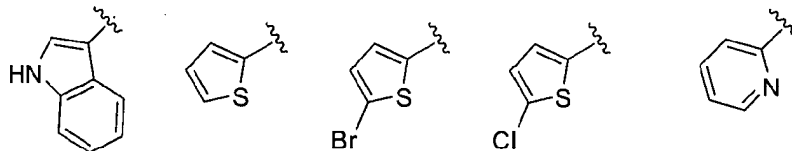
m, n и p равны, независимо, 0 или 1.

Что касается группы G в формуле I или Ia, то ее примеры включают фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами R^g, выбранными независимо из F, Cl, Br, CN, метила, этила, изопропила, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, OCF₃, SCH₃, OCH₂Ph и циклопропила. Примеры воплощений включают, но не ограничиваются перечисленным, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 2-фторфенил, 3-фторфенил, 4-фторфенил, 2-бромфенил, 3-бромфенил, 4-бромфенил, 2-метилфенил, 3-метилфенил, 4-метилфенил, 2-этилфенил, 3-этилфенил, 4-этилфенил, 2-изопропилфенил, 3-изопропилфенил, 4-изопропилфенил, 2-трифторметилфенил, 3-трифторметилфенил, 4-трифторметилфенил, 2-цианофенил, 3-цианофенил, 4-цианофенил, 2-метоксифенил, 3-метоксифенил, 4-метоксифенил, 2-этоксифенил, 3-этоксифенил, 4-этоксифенил, 2-тиометилфенил, 3-тиометилфенил, 4-тиометилфенил, 2-трифторметоксифенил, 3-трифторметоксифенил, 4-трифторметоксифенил, 2-циклопропилфенил, 3-циклопропилфенил, 4-циклопропилфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-бром-3-фторфенил, 3-фтор-4-метилфенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-циано-3-фторфенил, 3,4-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 3,5-дихлорфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 3-бром-4-фторфенил, 3,5-дифтор-4-хлорфенил, 2,3-дифтор-4-хлорфенил, 2,5-дифтор-4-хлорфенил, 3,5-дифтор-4-бромфенил, 2,3-дифтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил и 4-(OCH₂Ph)-фенил.

Другие примеры группы G в формуле I или Ia включают 4-иодфенил, 4-нитрофенил

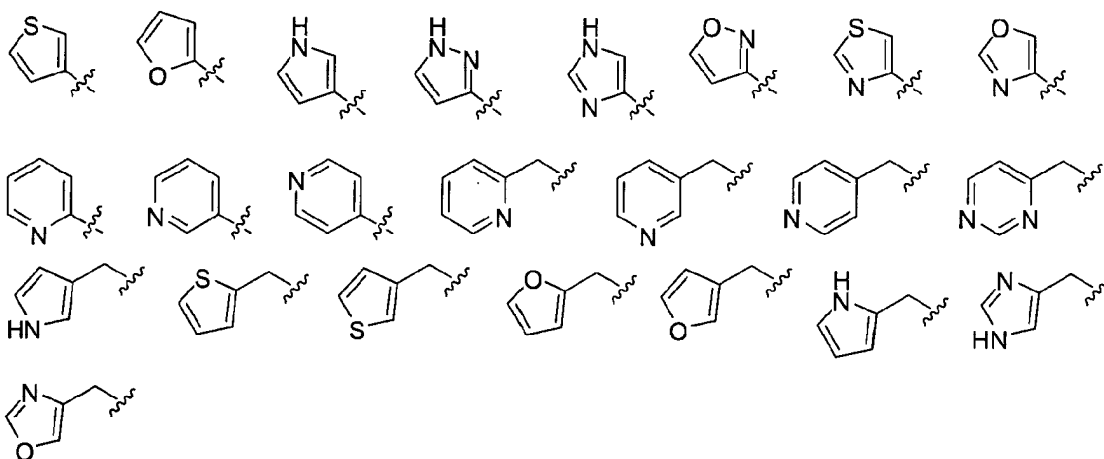
и 4-трет-бутилфенил.

Что касается группы G в формуле I, то выражение «5-6-членный моноциклический или 9-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном» охватывает тиофены, пиридины и индолы, необязательно замещенные галогеном. Конкретные примеры включают, но не ограничиваются перечисленным, структуры формулы:

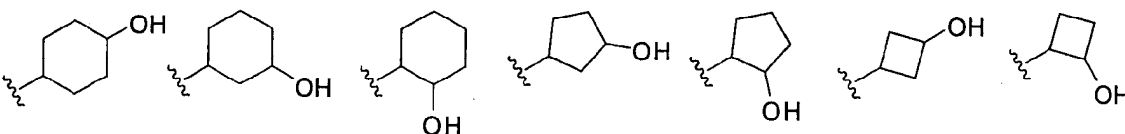


Что касается групп R⁶ и R⁷ в формуле I или Ia, то термин «(C₃₋₆-циклоалкил)-(CH₂)» включает циклопропил-CH₂, циклобутил-CH₂, цикlopентил-CH₂ и циклогексил-CH₂.

Что касается групп R⁶ и R⁷ в формуле I или Ia, то термин «V-(CH₂)₀₋₁» включает, но не ограничивается перечисленным, следующие структуры формулы:



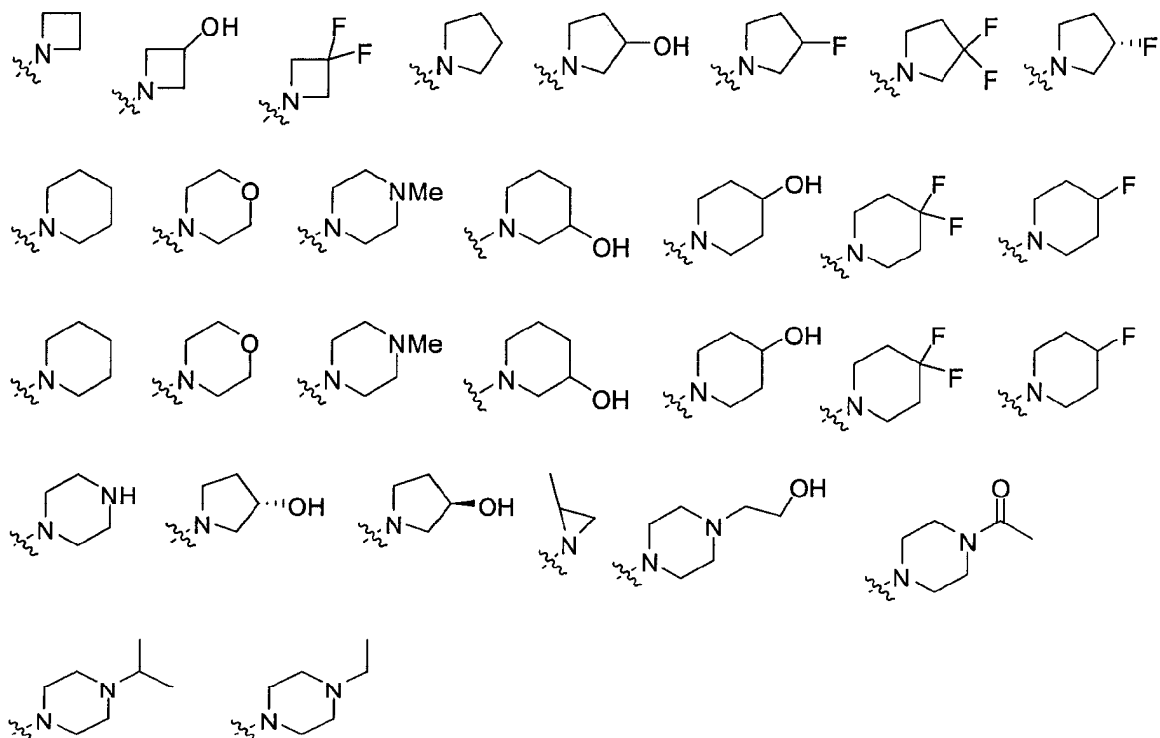
Что касается групп R⁶ и R⁷ в формуле I или Ia, то термин «гидрокси-(C₃₋₆-циклоалкил)» включает, но не ограничивается перечисленным, следующие структуры формулы:



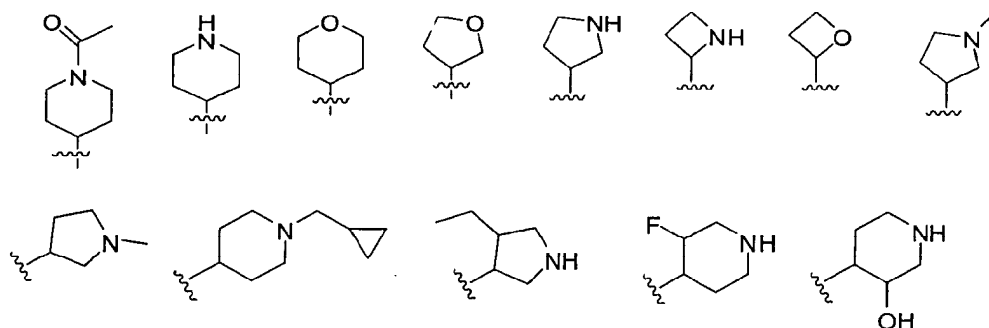
Что касается групп R⁶ и R⁷ в формуле I или Ia, то выражение «(C₁₋₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, OMe и CN» включает, но не ограничивается перечисленным, CH₂OH, CH₂CH₂OH, CH₂CH₂CH₂OH, CH₂CH(OH)CH₂, CH₂CH₂CH(OH)CH₃, CH₂C(OH)(CH₃)₂, CH₂OMe, CH₂CH₂OMe, CH₂CH₂CH₂OMe, CH₂CH(OMe)CH₂, CH₂CH₂CH(OMe)CH₃, CH₂C(OMe)(CH₃)₂, CH₂CN, CH₂CH₂CN, CH₂CH₂CH₂CN, CH₂CH(CN)CH₂, CH₂CH₂CH(CN)CH₃, CH₂C(CN)(CH₃)₂ и подобные группы.

Что касается групп R^6 и R^7 в формуле I или Ia, то в некоторых воплощениях термин «гетероарил» относится к 5-6-членному гетероарилу с одним-двумя гетероатомами в

Что касается групп R^6 и R^7 в формуле I или Ia, то выражение « R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, галогена, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 , CH_2CH_2OH , $C(=O)CH_3$ и (C_1-C_3) -алкила» включает, но не ограничивается перечисленным, следующие структуры формулы:



Что касается групп R^6 и R^7 в формуле I или Ia, то выражение «4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный F, OH, циклопропилметилом, (C_1-C_3) -алкилом или $C(=O)(C_{1-3}$ -алкилом)» включает, но не ограничивается перечисленным, следующие структуры формулы:



В одном воплощении формулы I или Ia R^2 и R^{2a} представляют собой H. В другом воплощении R^2 и R^{2a} представляют собой F.

В другом воплощении формулы I или Ia R^2 представляет собой H, и R^{2a} представляет собой F.

В одном воплощении формулы I или Ia R^5 представляет собой H. В другом воплощении R^5 представляет собой метил, где указанный метил необязательно находится в (S)-конфигурации.

В другом воплощении R^5 представляет собой этил.

В одном воплощении формулы I или Ia R^1 представляет собой метил, где указанный метил необязательно находится в (R)-конфигурации. В другом воплощении R^1 представляет собой H.

В одном воплощении формулы I или Ia R^{1a} представляет собой атом водорода.

В другом воплощении R^1 и R^{1a} выбирают независимо из водорода, метила, этила, $CH=CH_2$ (винила) и CH_2OH . В отдельных воплощениях R^1 представляет собой метил, и R^{1a} представляет собой водород, R^1 представляет собой этил, и R^{1a} представляет собой водород, R^1 представляет собой $CH=CH_2$, и R^{1a} представляет собой водород, R^1 представляет собой CH_2OH , и R^{1a} представляет собой водород, или R^1 и R^{1a} – оба – представляют собой метильные группы.

В одном воплощении формулы I или Ia R^1 представляет собой CH_2OH . В другом воплощении R^1 представляет собой CH_2OH в (R)-конфигурации. В другом воплощении R^1 представляет собой CH_2OH в (S)-конфигурации. В еще одном воплощении R^{1a} может представлять собой H.

В одном воплощении формулы I или Ia R^1 представляет собой $CH=CH_2$. В другом воплощении R^1 представляет собой $CH=CH_2$ в (R)-конфигурации. В другом воплощении R^1 представляет собой $CH=CH_2$ в (S)-конфигурации. В еще одном воплощении R^{1a} может представлять собой H.

В одном воплощении формулы I или Ia R^1 представляет собой этил. В другом воплощении R^1 представляет собой этил в (S)-конфигурации. В еще одном воплощении R^{1a} может представлять собой H.

В одном воплощении формулы I или Ia G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из F, Cl, Br, Me, этила, изопропила, CN, CF_3 , OCF_3 , SMe, OMe и CH_2OPh . Примеры воплощений G включают фенил, 2-хлорфенил, 3-хлорфенил, 4-хлорфенил, 4-фторфенил, 4-бромфенил, 4-метилфенил, 4-этилфенил, 4-изопропилфенил, 4-трифторметилфенил, 4-цианофенил, 4-метоксифенил, 4-этоксифенил, 4-тиометилфенил, 4-трифторметоксифенил, 4-циклопропилфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 4-бром-3-фторфенил, 3-фтор-4-метилфенил, 3-фтор-4-метоксифенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-циано-3-

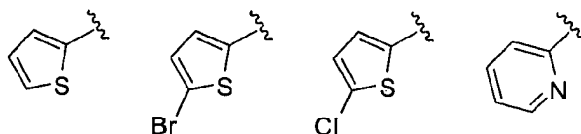
фторфенил, 3,4-дихлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 2,4-дифторфенил, 2-хлор-4-фторфенил, 2-фтор-4-хлорфенил, 3,5-дихлорфенил, 3,5-дифторфенил, 3-хлор-5-фторфенил, 3-бром-4-фторфенил, 3,5-дифтор-4-хлорфенил, 2,3-дифтор-4-хлорфенил, 2,5-дифтор-4-хлорфенил, 3,5-дифтор-4-бромфенил, 2,3-дифтор-4-бромфенил, 2,5-дифтор-4-бромфенил или 4-(CH₂OPh)-фенил.

В некоторых воплощениях G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или тремя группами, выбранными независимо из F, Cl, Br, OMe, CN и Me. В отдельных воплощениях G выбирают из 4-хлорфенила, 2,4-дихлорфенила, 3,4-дихлорфенила, 4-хлор-3-фторфенила, 3-хлор-4-фторфенила, 3-фтор-4-бромфенила, 4-фторфенила, 3,4-дифторфенила, 2,4-дифторфенила, 4-бромфенила, 4-хлор-2-фторфенила, 4-метоксифенила, 4-метилфенила, 4-цианофенила и 4-трифторметилфенила.

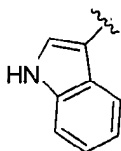
В некоторых воплощениях G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из I, NO₂, трет-бутила и OCH₂-фенила. В отдельных воплощениях G выбирают из 4-иодофенила, 4-нитрофенила, 4-трет-бутилфенила и 4-(OCH₂-фенил)фенила.

В другом воплощении G представляет собой 2-фторфенил, 3-трифторметилфенил, 2-фтор-4-трифторметилфенил, 3-фтор-4-трифторметоксифенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил или 4-трифторметоксифенил.

В одном воплощении G может представлять собой 5-6-членный моноциклический гетероарил, необязательно замещенный одним или несколькими атомами галогена. В некоторых воплощениях G может представлять собой тиофен или пиридин, необязательно замещенный атомами галогена. Отдельные воплощения включают структуры формулы:



В другом воплощении G может представлять собой 9-членный бициклический гетероарил, необязательно замещенный галогеном. Отдельные воплощения включают структуры формулы:



В одном воплощении R⁶ и R⁷ представляет собой, независимо, H, (C₃-6-циклоалкил)-(CH₂), (C₃-6-циклоалкил)-(CH₂CH₂)₂, V-(CH₂)₀₋₁, где V представляет собой 5-6-членный гетероарил, W-(CH₂)₁₋₂, где W представляет собой фенил, необязательно

замещенный F, Cl, Br, I, OMe, CF₃ или Me, (C₃-C₆)-циклоалкил, гидроксид-(C₃-6-циклоалкил), фтор-(C₃-6-циклоалкил), CH(CH₃)CH(OH)фенил, 4-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный F, OH, циклопропилметилом, (C₁-C₃)-алкилом или C(=)(C₁-3-алкилом), или (C₁-C₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из OH, оксо, O(C₁-6-алкила), CN, F, NH₂, NH(C₁-6-алкила), N(C₁-6-алкил)₂, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, оксетанила, пиперидинила и пирролидинила.

В отдельных воплощениях R⁶ или R⁷ может представлять собой H, (C₃-6-циклоалкил)-CH₂, гетероарил-(CH₂), (C₃-C₆)-циклоалкил, гидроксид-(C₃-6-циклоалкил), CH(CH₃)CH(OH)фенил, 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C(=O)CH₃, или C₁-6-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из OH, оксо, OMe, CN и F.

В отдельных воплощениях R⁶ или R⁷ может представлять собой H.

В другом воплощении R⁶ или R⁷ может представлять собой (C₁-C₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из OH, оксо, CN или F. В отдельных воплощениях R⁶ или R⁷ может представлять собой метил, этил, изопропил, -C(=O)H, CH₂CH₂OH, CH₂-трет-Бу (неопентил) или CH₂CF₃.

В другом воплощении R⁶ или R⁷ может представлять собой (C₁-C₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из O(C₁-6-алкила), OH, оксо, CN или F. В другом воплощении R⁶ или R⁷ может представлять собой пропил, изобутил, трет-бутил, 3-пентил, CH(изопропил)₂, CH₂CH₂CH₂OH, CH(CH₂CH₂OH)₂, CH₂CH₂OMe, CH(CH₂CH₂OMe)₂, CH₂CH₂CH₂OMe или CH₂CN.

В другом воплощении R⁶ или R⁷ может представлять собой (C₁-C₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, оксетанила, пиперидинила и пирролидинила. В отдельных воплощениях R⁶ или R⁷ может представлять собой CH₂-(тетрагидропиранил), CH₂-(тетрагидрофуранил), CH₂-(морфолинил), CH₂-(оксетанил), CH₂-(пиперидинил) или CH₂-(пирролидинил).

В другом воплощении R⁶ или R⁷ может представлять собой (C₁-C₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из NH₂, NH(C₁-6-алкила) или N(C₁-6-алкила)₂. В отдельных воплощениях R⁶ или R⁷ может представлять собой CH₂NH₂, CH₂CH₂NH₂, CH₂NH(CH₃), CH₂N(CH₃)₂ или CH₂N(CH₃)(CH₂CH₃).

В отдельных воплощениях R⁶ или R⁷ может представлять собой CH₂-циклопропил.

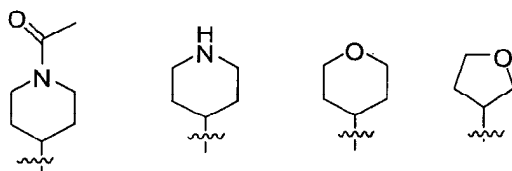
В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой CH_2 -циклобутил.

В отдельных воплощениях R^6 или R^7 может представлять собой CH_2 -(пирид-3-ил).

В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой CH_2 -(пирид-2-ил) или CH_2 -(пирид-4-ил).

В отдельных воплощениях R^6 или R^7 может представлять собой циклогексил. В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой цикlopентил.

В отдельных воплощениях R^6 или R^7 может представлять собой одну из структур формулы:

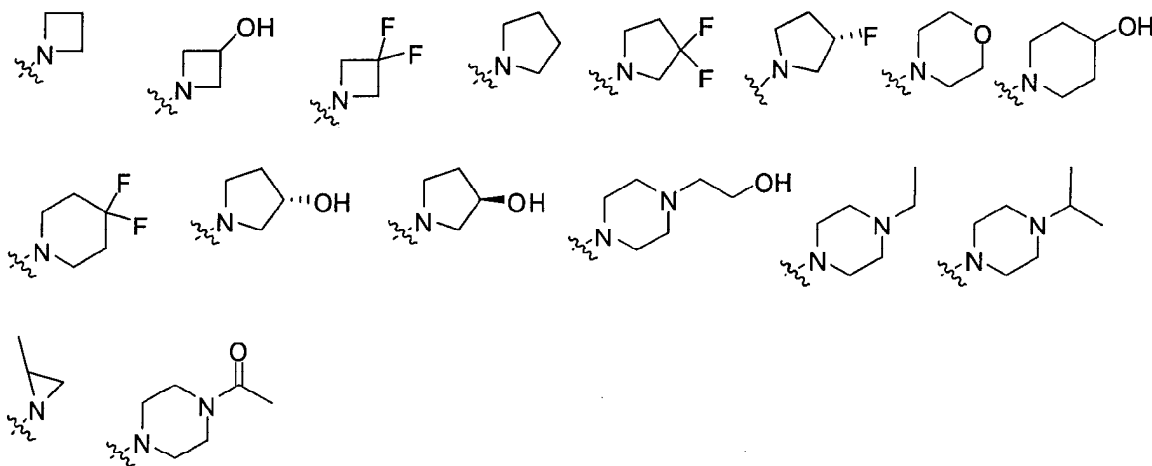


В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой CH_2 -фенил.

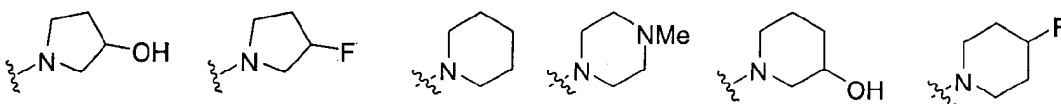
В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой 4-гидроксициклогекс-1-ил.

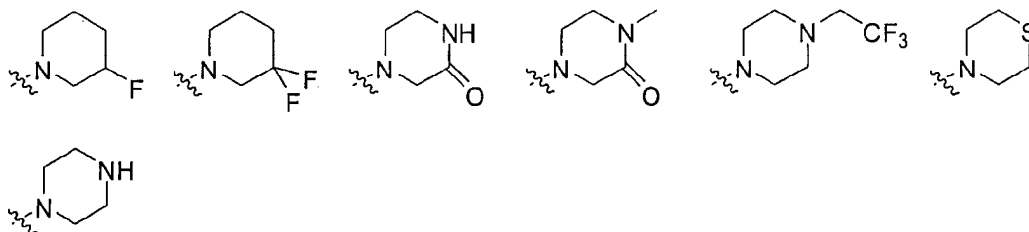
В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})$ фенил.

В других воплощениях R^6 или R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из OH , галогена, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкила. В отдельных воплощениях NR^6R^7 выбирают из структур формулы:



В другом воплощении NR^6R^7 включает структуры формулы:





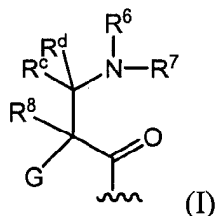
В некоторых воплощениях R^a представляет собой H, и R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членный гетероцикл с одним или двумя атомами азота в цикле. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой H. В отдельных воплощениях R^a представляет собой H, и R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним атомом азота в кольце.

В некоторых воплощениях R^8 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой H. В отдельных воплощениях R^8 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним атомом азота в кольце.

В некоторых воплощениях R^c и R^d представляют собой, независимо, H или метил.

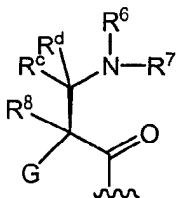
В некоторых воплощениях R^c и R^d вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В одном воплощении формулы I или Ia m равен 1, n равен 0, p равен 0, так что A представлен формулой 1



где G, R^6 , R^7 , R^8 , R^c и R^d имеют значения, указанные в данном описании. В некоторых воплощениях R^8 представляет собой H или OH.

В некоторых воплощениях A имеет конфигурацию формулы:



В некоторых воплощениях группы A формулы 1 R^c и R^d представляют собой H. В других воплощениях R^c и R^d вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют

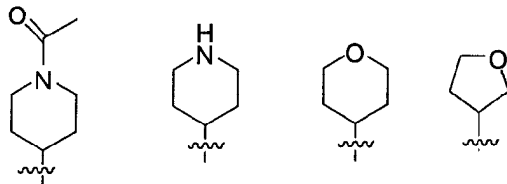
циклопропильное кольцо.

В некоторых воплощениях группы А формулы 1 R^8 представляет собой Н или ОН.

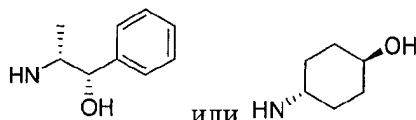
В некоторых воплощениях группы А формулы 1 R^6 и R^7 представляют собой независимо Н, (C₃-C₆)-циклоалкил, гетероарил-(CH₂), гидроксi-(C₃-C₆-циклоалкил), CH(CH₃)CH(OH)фенил или C₁-6-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, выбранными независимо из ОН, ОМе и CN. В отдельных воплощениях R^6 и R^7 представляют собой независимо Н, метил, этил, изопропил, изобутил, трет-бутил, 3-пентил, CH(изопропил)₂, CH₂CH₂ОН, CH₂CH₂CH₂ОН, CH(CH₂CH₂ОН)₂, CH₂CH₂ОМе, CH(CH₂CH₂ОМе)₂, CH₂CH₂CH₂ОМе, CH₂CN, CH₂-циклопропил, CH₂-циклобутил, CH₂-трет-Бу, циклопентил, циклогексил, CH₂-фенил, CH₂-(пирид-2-ил), CH₂-(пирид-3-ил), CH₂-(пирид-4-ил), 4-гидроксициклогекс-1-ил или CH(CH₃)CH(OH)фенил.

В некоторых воплощениях группы А формулы 1 R^6 или R^7 может представлять собой (C₁-C₆)-алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами F или оксогруппами. В отдельных воплощениях R^6 или R^7 может представлять собой CH₂CF₃. В другом воплощении R^6 или R^7 может представлять собой -C(=O)H.

В некоторых воплощениях группы А формулы 1 R^6 или R^7 может представлять собой 5-6-членный гетероцикл, необязательно замещенный C(=O)CH₃. В отдельных воплощениях R^6 или R^7 можно выбрать из структур формулы:

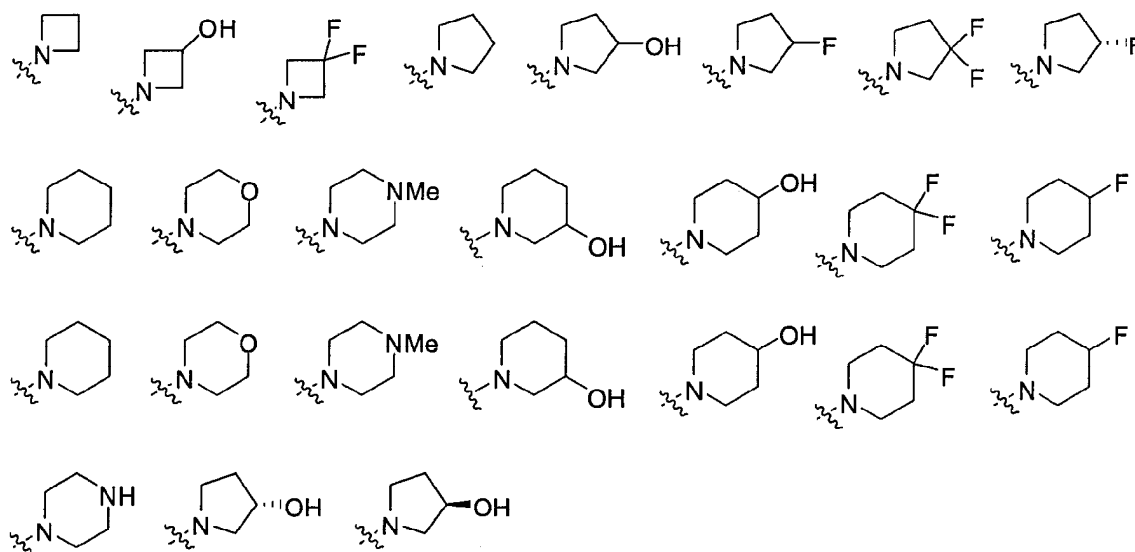


В отдельных воплощениях группы А формулы 1 NR^6R^7 представляет собой NH₂, NHMe, NHEt, NHPr, NH-изо-Pr, NH-трет-Бу, NH(CH₂-трет-Бу), NH(CH₂-циклопропил), NH(CH₂-циклобутил), NH(циклопентил), NH(CH₂-пиридил), NH(циклогексил), NH(3-пентил), NHCH(изопропил)₂, NH(CH₂CH₂ОН), NH(CH₂CH₂CH₂ОН), NH(CH₂CH₂ОМе), NH(CH₂CH₂CH₂ОМе), NH(CH₂CN), NMe₂, NMeEt, NMePr, NMe(изо-Pr), NMe(CH₂-циклопропил), NMe(CH₂-циклобутил), NMe(CH₂CH₂ОН), NMe(CH₂CH₂CH₂ОН), NMe(CH₂CH₂ОМе), NMe(CH₂CH₂CH₂ОМе), NEt₂, NEtPr, NEt(изо-Pr), NEt(CH₂-циклопропил), NEt(CH₂-циклобутил), NEt(CH₂CH₂ОН), NEt(CH₂CH₂CH₂ОН),

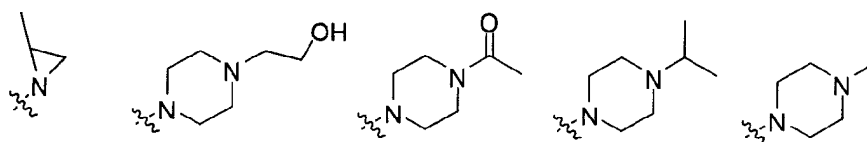


В других воплощениях группы А формулы 1 R^6 и R^7 вместе с атомом N, к которому

они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо с атомом азота в
 кольце и, необязательно, имеющее второй гетероатом в кольце, выбранный из N и O, где
 указанное гетероциклическое кольцо необязательно замещено одной или несколькими
 группами, выбранными независимо из OH, галогена, оксо, CH_2CF_3 и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкила.
 Например, в некоторых воплощениях R^6 и R^7 вместе с атомом N, к которому они
 присоединены, образуют пирролидинильный, пиперидинильный, азетидинильный,
 морфолинийный или пиперазинильный цикл, где указанные пирролидинильный,
 пиперидинильный, азетидинильный, морфолинийный или пиперазинильный циклы
 необязательно замещены одной или несколькими группами, выбранными независимо из
 OH, F, метила, CH_2CF_3 и оксо. В отдельных воплощениях группы A формулы 1 NR^6R^7
 выбирают из структур формулы:

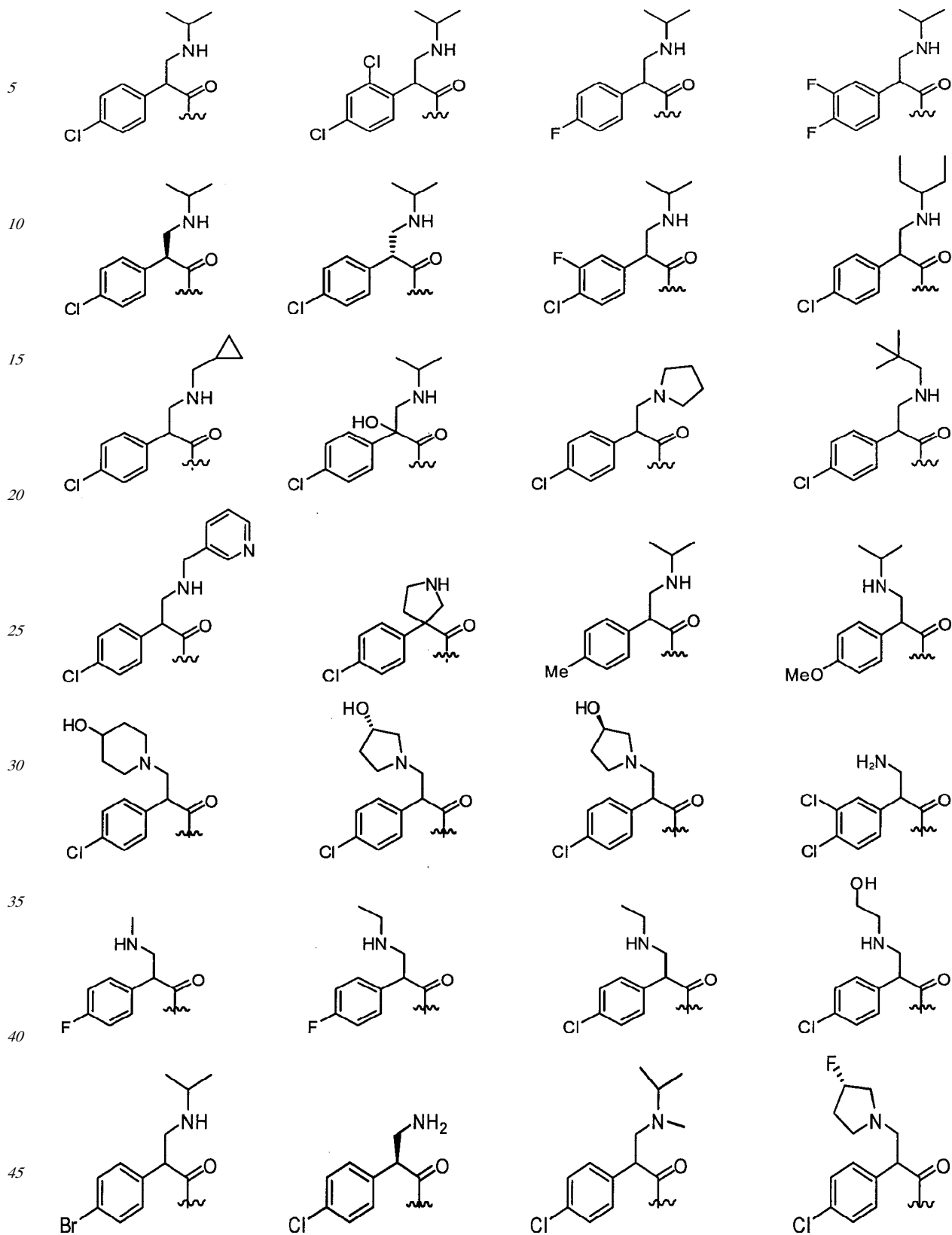


В других воплощениях группы A формулы 1 R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к
 которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо,
 необязательно замещенное одной или несколькими группами, выбранными независимо из
 OH, галогена, оксо, CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ и $(\text{C}_1\text{-C}_3)$ -алкила. В отдельных
 воплощениях группы A формулы 1 NR^6R^7 выбирают из структур формулы:

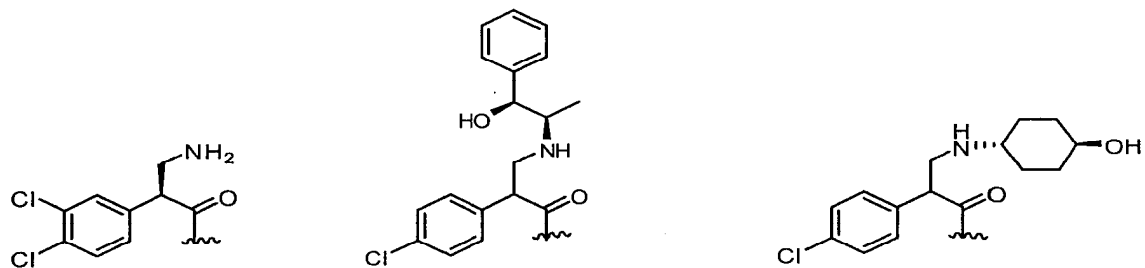


В некоторых воплощениях группы A формулы 1 R^6 и R^8 вместе с атомами, к
 которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним
 или двумя атомами азота в цикле. В других воплощениях R^6 и R^8 вместе с атомами, к
 которым они присоединены, образуют пирролидинильный или пиперидинильный цикл.

В отдельных воплощениях группу А выбирают из групп формулы:

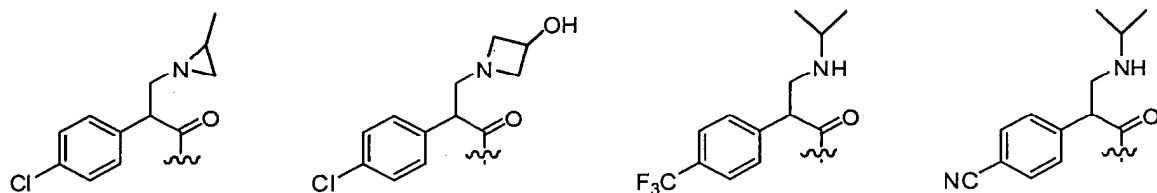


5

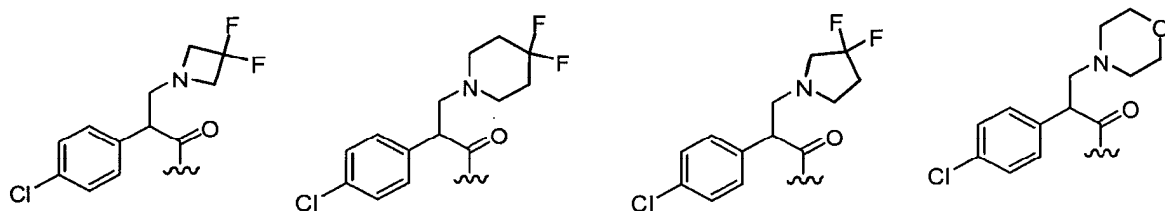


В других воплощениях группу А выбирают из структур формулы:

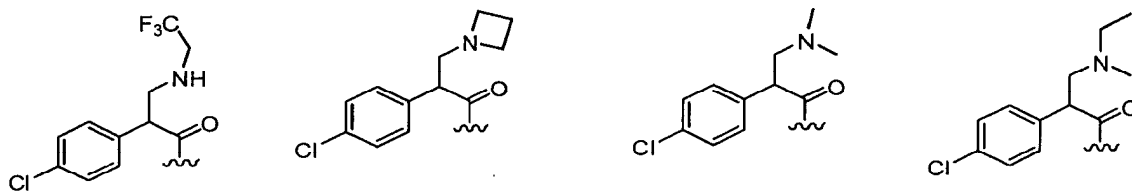
10



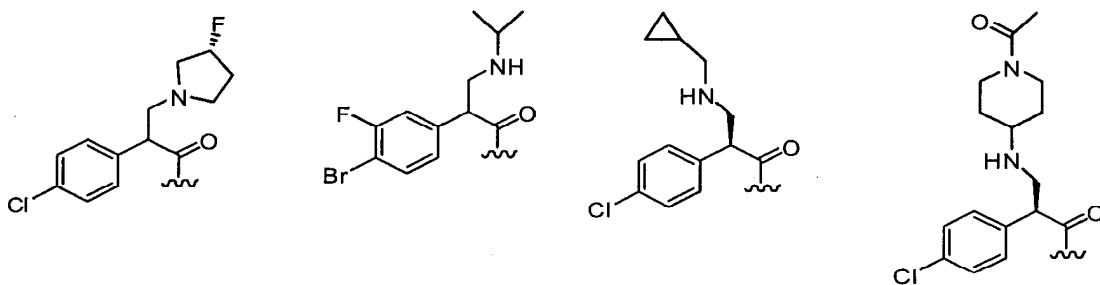
15



20

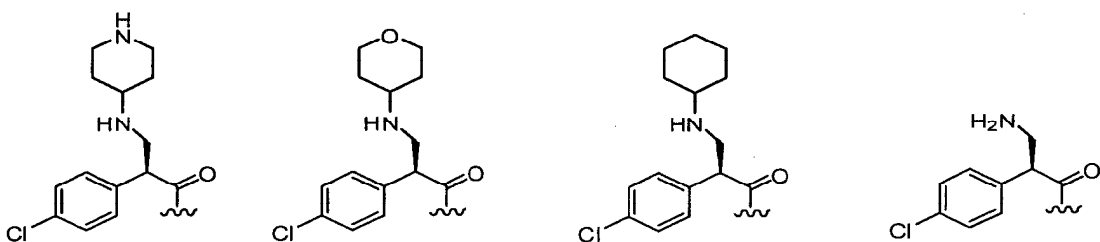


25



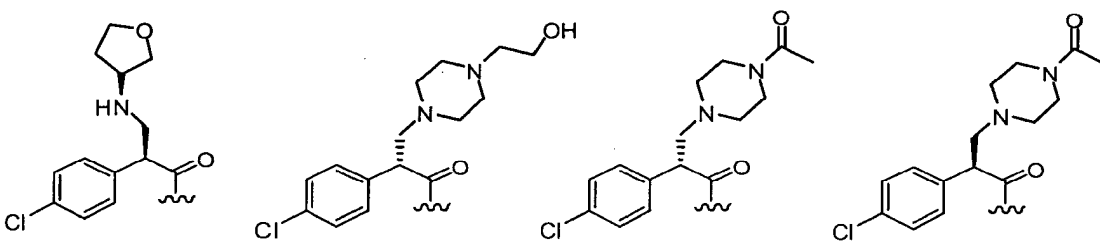
30

35

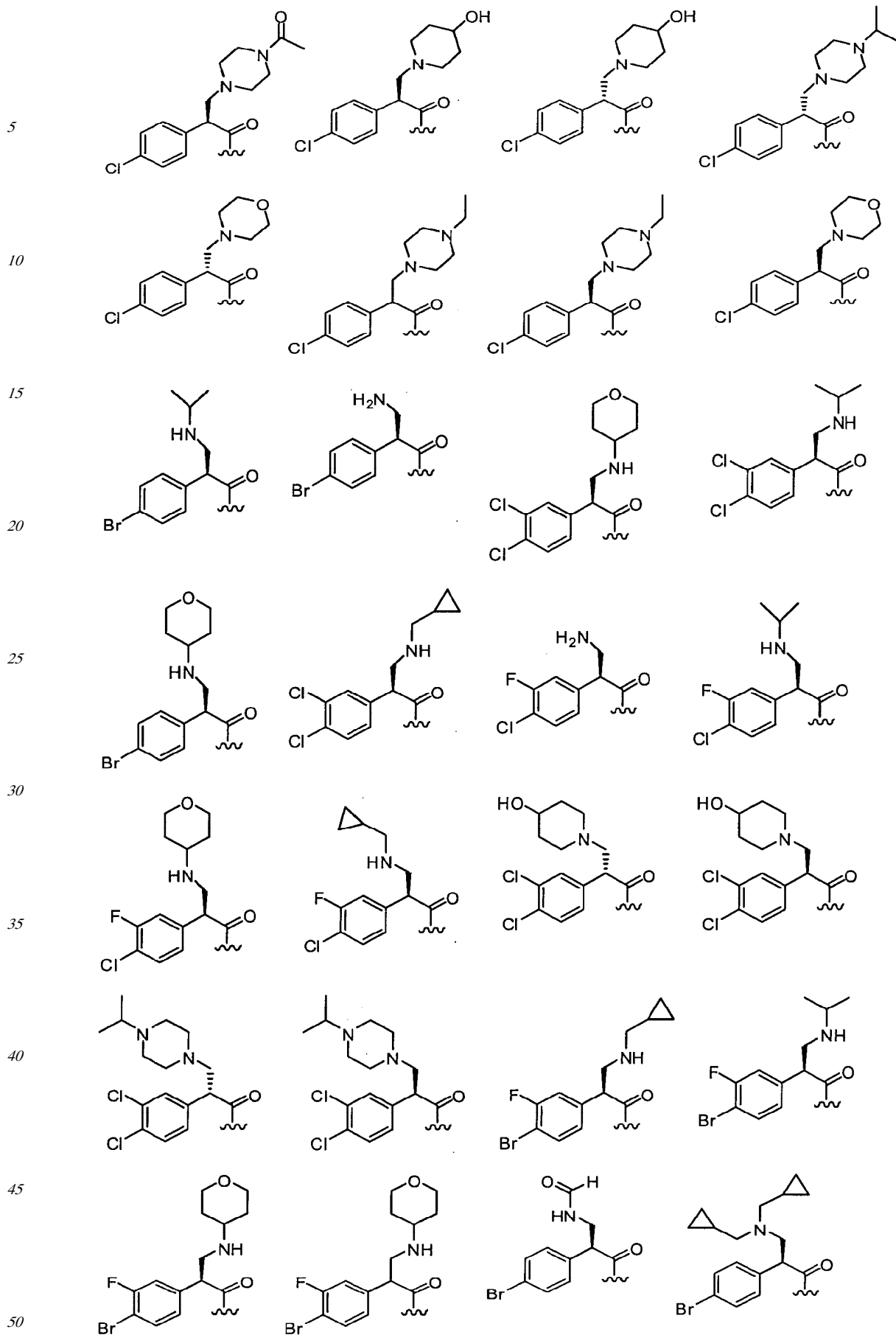


40

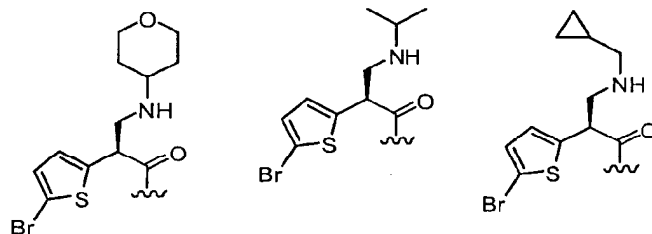
45



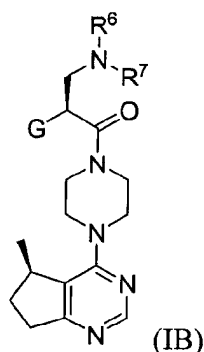
50



В других воплощениях группу А выбирают из структур формулы:

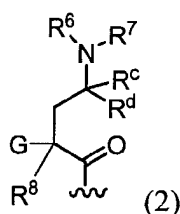


В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению представлены формулой 1B

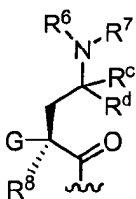


где G, R⁶ и R⁷ имеют значения, указанные в данном описании.

В другом воплощении соединений формулы I или Ia m равен 1, n равен 1, p равен 0, так что A представлен формулой 2



где G, R⁶, R⁷, R⁸, R^c и R^d имеют значения, указанные в данном описании. В некоторых воплощениях A имеет конфигурацию формулы:



В некоторых воплощениях группы A формулы 2 R⁸ представляет собой H или Me.

В некоторых воплощениях группы A формулы 2 R^c и R^d представляют собой метильные группы. В других воплощениях R^c и R^d представляют собой H.

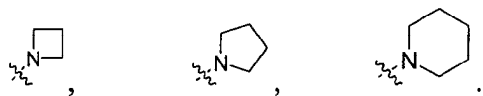
В некоторых воплощениях группы A формулы 2 R⁶ и R⁷ представляют собой независимо H, метил, этил, пропил, изопропил, циклопропилметил или циклобутилметил, или R⁶ и R⁷ вместе с N образуют пирролидинильное, пиперидинильное или азетидинильное кольцо,

или R⁶ и R⁸ вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют

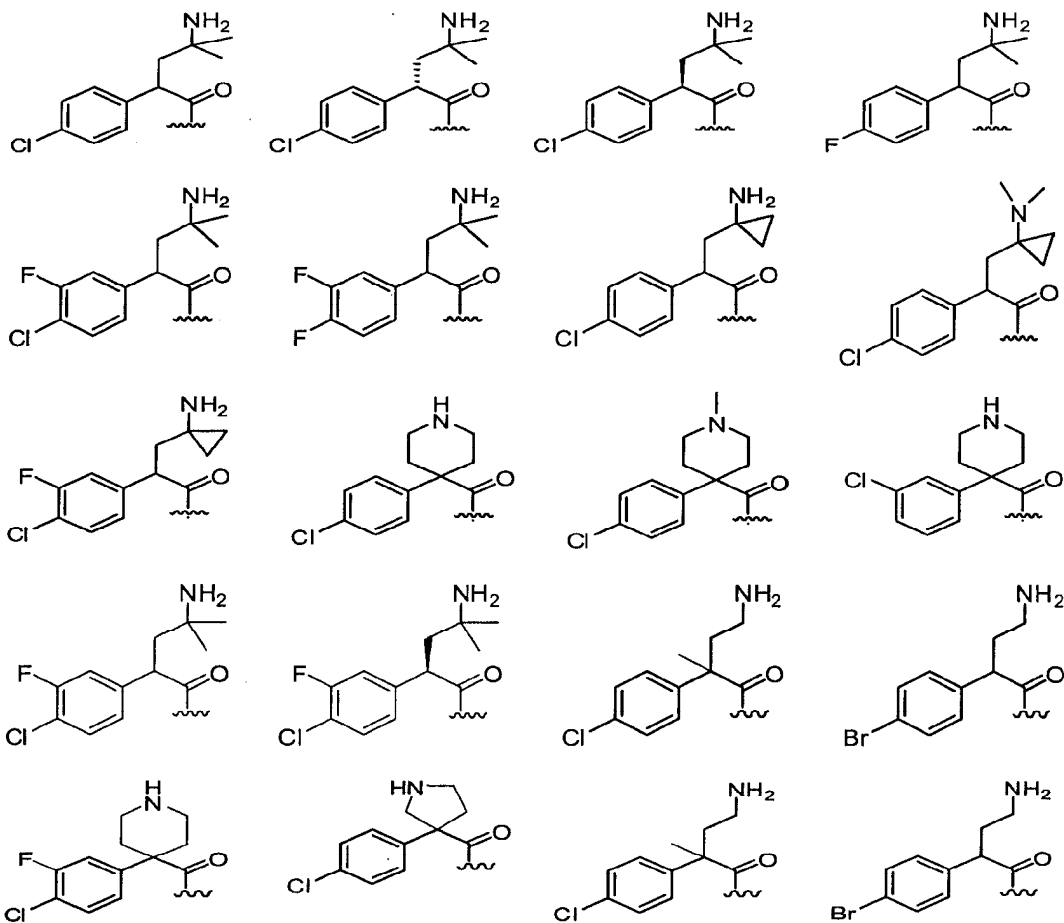
пиперидинильное или пирролидинильное кольцо.

В некоторых воплощениях группы А формулы 2 NR^6R^7 представляет собой NH_2 , $NHMe$, $NHEt$, $NHPr$, $NH(изо-Pr)$, $NH(циклопропилметил)$, $NH(циклобутилметил)$, NMe_2 , $NMeEt$, $NMePr$, $NMe(изо-Pr)$, NEt_2 , $NetPr$ или $NEt(изо-Pr)$.

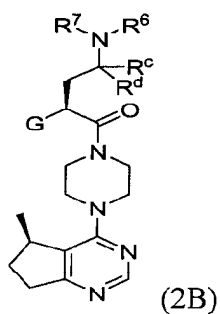
В других воплощениях NR^6R^7 выбирают из структур формулы:



В некоторых воплощениях группы А формулы 2 R^6 и R^7 представляют собой H. В отдельных воплощениях А выбирают из структур формулы:

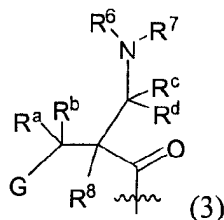


В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению представлены формулой 2B

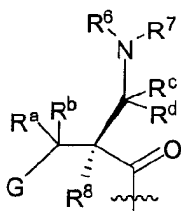


где G , R^c , R^d , R^6 и R^7 имеют значения, указанные в данном описании.

В другом воплощении соединений формулы I или Ia m равен 1, n равен 0, p равен 1, так что A представлен формулой 3



где G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c и R^d имеют значения, указанные в данном описании. В некоторых воплощениях A имеет конфигурацию формулы:



В некоторых воплощениях группы A формулы 3 R^8 представляет собой H.

В некоторых воплощениях группы A формулы 3 R^c и R^d представляют собой H. в других воплощениях R^c и R^d вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо.

В некоторых воплощениях группы A формулы 3 R^6 и R^7 представляют собой независимо H, метил, этил, пропил, изопропил, трет-бутил, CH_2 -циклопропил или CH_2 -циклобутил.

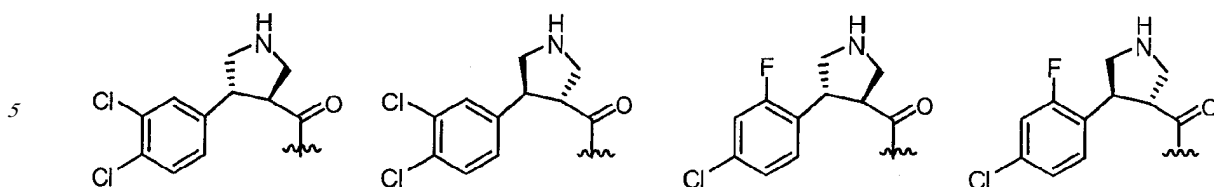
В некоторых воплощениях группы A формулы 3 NR^6R^7 представляет собой NH_2 , NHMe , NEt , NPr , NH(изо-Pr) , NH-трет-Bu , $\text{NH(CH}_2\text{-циклопропил)}$ или $\text{NH(CH}_2\text{-циклобутил)}$.

В некоторых воплощениях группы A формулы 3 R^6 и R^7 представляют собой H. В отдельных воплощениях A представлен формулой:

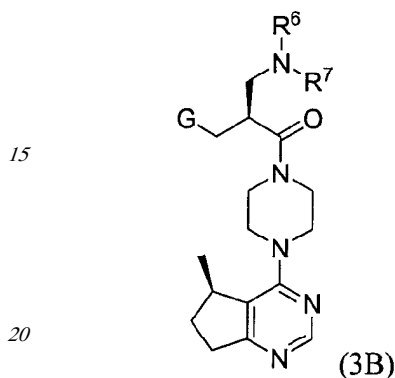


В других воплощениях группы A формулы 3 R^a и R^8 представляют собой H, и R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо, в котором один из атомов кольца представляет собой атом азота. В некоторых воплощениях R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют пирролидинильное кольцо. В некоторых воплощениях R^7 представляет собой H.

В отдельных воплощениях А выбирают из структур формулы:

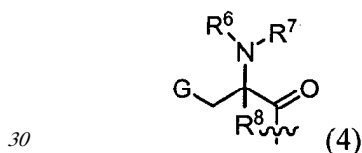


10 В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению представлены формулой 3В

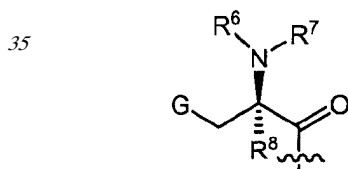


где G, R⁶ и R⁷ имеют значения, указанные в данном описании.

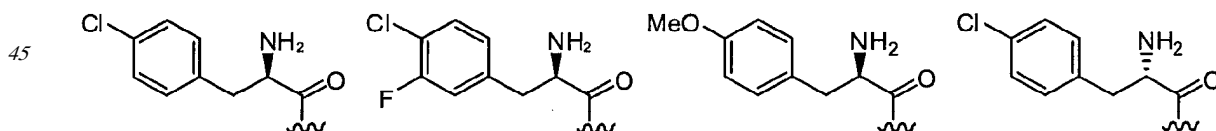
25 В некоторых воплощениях формулы I или Ia m равен 0, n равен 0, р равен 1, так что А представлен формулой 4



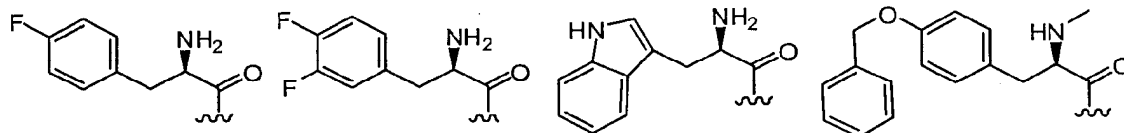
где G, R⁶, R⁷ и R⁸ имеют значения, указанные в данном описании. В некоторых воплощениях А имеет конфигурацию формулы:



40 В некоторых воплощениях группы А формулы 4 R⁸ представляет собой Н. В некоторых воплощениях R⁶ и R⁷ представляют собой независимо Н или Ме. В отдельных воплощениях А выбирают из структур формулы:

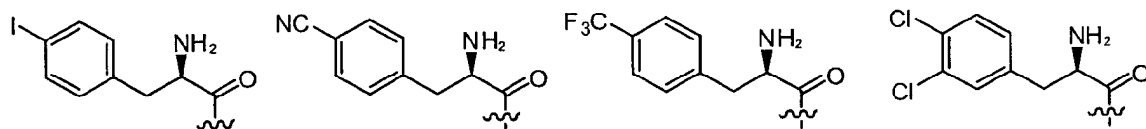


50

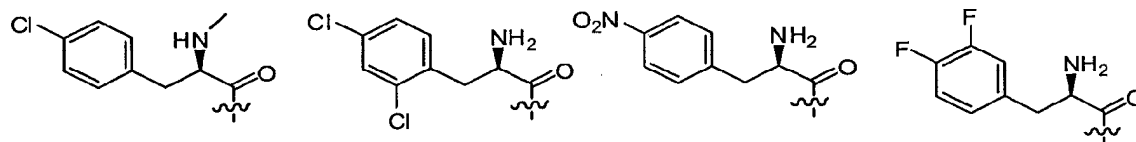


5

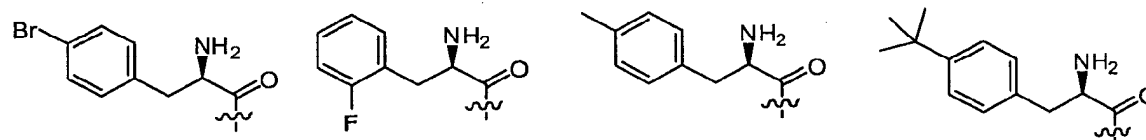
В других воплощениях А выбирают из структур формулы:



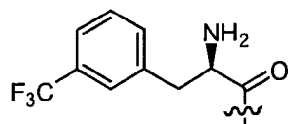
10



15

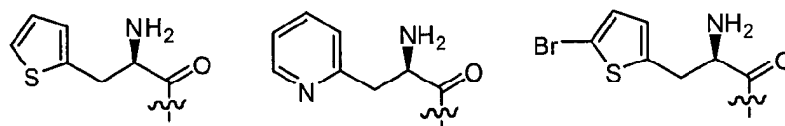


20



25

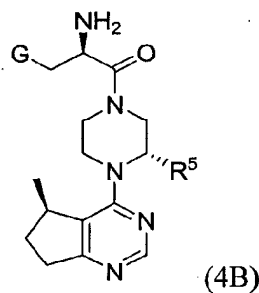
В других воплощениях А выбирают из структур формулы:



30

В некоторых воплощениях соединения по настоящему изобретению представлены формулой 4В

35



40

где G и R⁵ имеют значения, указанные в данном описании.

45

Соединения по данному изобретению могут обладать одним или несколькими асимметричными центрами, поэтому такие соединения можно получить в виде отдельных (R)- или (S)-стереоизомеров или в виде их смесей. Если не указано иное, предполагается, что описание или название определенного соединения в описании и формуле изобретения включает как отдельные энантиомеры и диастереомеры, так и их смеси – рацемические

50

или иные. Соответственно, данное изобретение также относится ко всем таким изомерам, в том числе, смесям диастереомеров, чистым диастереомерам и чистым энантиомерам соединений по данному изобретению. Термин «энантиомер» относится к двум
5 стереоизомерам соединения, которые являются несовместимыми зеркальными изображениями друг друга. Термин «диастереомер» относится к паре оптических изомеров, которые не являются зеркальными изображениями друг друга. Диастереомеры
10 имеют различные физические свойства, например, температуры плавления, температуры кипения, спектральные свойства, и реакционную способность.

Соединения по настоящему изобретению также могут существовать в различных таутомерных формах, и все такие формы включены в объем изобретения. Термин
15 «таутомер» или «таутомерная форма» относится к структурным изомерам различной энергии, которые могут взаимопревращаться за счет низкого энергетического барьера. Например, протонные таутомеры (также известные как прототропные таутомеры) путем
20 миграции протона вовлекаются во взаимопревращения, такие как кето-енольная и имино-енаминовая изомеризация. Валентные таутомеры вовлекаются во взаимопревращения путем перегруппировки некоторых связывающих электронов.

Когда в структурах, показанных в данном описании, стереохимия любого
25 определенного хирального атома не указана, тогда все стереоизомеры рассматриваются и включаются как соединения по изобретению. Когда стереохимия показана заштрихованным клином или штрихами, представляющими определенную
30 конфигурацию, тогда таким образом определяется такой стереоизомер.

Соединения формулы I и Ia включает сольваты, фармацевтически приемлемые
пролекарства и соли (в том числе, фармацевтически приемлемые соли) таких соединений.

Выражение «фармацевтически приемлемый» показывает, что вещество или
35 композиция совместимы химически и/или токсикологически с другими ингредиентами, входящими в препарат, и/или организмом млекопитающего, которое ими лечат.

Термин «сольват» относится к ассоциации или комплексу одной или нескольких
40 молекул растворителя и соединения по изобретению. Примеры растворителей, которые образуют сольваты, включают, но не ограничиваются перечисленным, воду, изопропанол, этанол, метанол, ДМСО, этилацетат, уксусную кислоту и этаноламин. Также можно
45 использовать термин «гидрат» в отношении комплекса, в котором молекулой растворителя является вода.

«Пролекарство» представляет собой соединение, которое может превратиться в
50 физиологических условиях или путем сольволиза в определенное соединение или соль такого соединения. Пролекарства включают соединения, в которых аминокислотный

остаток или полипептидная цепь из двух или нескольких аминокислотных остатков (например, двух, трех или четырех) ковалентно соединены посредством амидной или сложноэфирной связи со свободной амино-, гидроксид- или карбоксильной группой соединения по настоящему изобретению. Аминокислотные остатки включают, но не ограничиваются перечисленным, остатки до 20 встречающихся в природе аминокислот, обычно обозначаемых тремя буквенными символами, и также включают фосфосерин, фосфотреонин, фосфотирозин, 4-гидроксипролин, гидроксизин, демозин, изодемозин, гамма-карбоксиглутамат, гиппуровую кислоту, октагидроиндол-2-карбоновую кислоту, статин, 1,2,3,4-тетрагидроизохинолин-3-карбоновую кислоту, пеницилламин, орнитин, 3-метилгистидин, норвалин, бета-аланин, гамма-аминомасляную кислоту, циртуллин, гомоцистеин, гомосерин, метилаланин, пара-бензоилфенилаланин, фенилглицин, пропаргилглицин, саркозин, метионинсульфон и трет-бутилглицин.

Также охватываются другие типы пролекарств. Например, свободную карбоксильную группу соединения формулы I или Ia можно дериватизировать в виде амида или алкилэфира. Как другой пример, соединения по данному изобретению, содержащие свободные гидроксигруппы, можно дериватизировать в виде пролекарств конверсией гидроксигруппы в такую группу, как, но без ограничения, фосфатэфирная группа, гемисукцинатная, диметиламиноацетатная или фосфорилоксиметилкарбонильная группа, как отмечается в Advanced Drug Delivery Reviews, 1996, 19, 115. Включены пролекарства-карbamаты по гидроксид- и аминогруппам, также как и пролекарства-карбонаты, сульфонатные и сульфатные эфиры по гидроксигруппам. Также охватывается дериватизация по гидроксильным группам в виде простых (ацилокси)метил- и (ацилокси)этилэфиров, где ацильная группа может представлять собой алкилэфирную группу, необязательно замещенную группами, включая, но без ограничения, простую эфирную группу, функциональные амин и карбоксильную группы, или где ацильная группа представляет собой эфир аминокислоты, как описано выше. Пролкарства такого типа описаны в J. Med. Chem., 1996, 39, 10. Более конкретные примеры включают замещение атома водорода спиртовой группой, такой как (C₁-C₆)-алканойлоксиметил, 1-((C₁-C₆)-алканойлокси)этил, 1-метил-1-((C₁-C₆)-алканойлокси)этил, (C₁-C₆)-алкоксикарбонилксиметил, N-(C₁-C₆)-алкоксикарбониламинметил, сукциноил, (C₁-C₆)-алканойл, α-амино-(C₁-C₄)-алканойл, ариацил и α-аминоацил или α-аминоацил-α-аминоацил, где каждую α-аминоацильную группу выбирают независимо из остатков природных L-аминокислот, P(O)(OH)₂, -P(O)(O-(C₁-C₆)-алкил)₂ или гликозила (радикала, образующегося путем удаления гидроксильной группы гемиацетальной формы углевода).

Свободные амины соединений формулы I или Ia также можно дериватизировать в виде амидов, сульфонамидов или фосфоамидов. Все указанные группы могут включать группы из числа, но без ограничений, простой эфирной группы и функциональных амино и карбоксильной групп. Например, пролекарство можно получить замещением атома водорода в аминогруппе такой группой, как R-карбонил, RO-карбонил, NRR'-карбонил, где каждый из R и R' представляет собой, независимо, (C₁-C₁₀)-алкил, (C₃-C₇)-циклоалкил или бензил, или R-карбонил представляет собой природный α-аминоацил или (природный α-аминоацил)-(природный α-аминоацил), -C(OH)C(O)OY, где Y представляет собой H, (C₁-C₆)-алкил или бензил, -C(OY₀)Y₁, где Y₀ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, и Y₁ представляет собой (C₁-C₆)-алкил, карбокси-(C₁-C₆)-алкил, амино-(C₁-C₄)-алкил или моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)-алкиламиноалкил, или -C(Y₂)Y₃, где Y₂ представляет собой H или метил, и Y₃ представляет собой моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆)-алкиламино, морфолино, пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил.

Другие примеры пролекарственных производных см., например, в работах а) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard (Elsevier, 1985), и Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder et al. (Academic Press, 1985); б) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5 "Design and Application of Prodrugs", by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991); в) H. Bundgaard, "Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1-38 (1992); д) H. Bundgaard et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, 77: 285 (1988); и е) N. Kakeya et al., Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984), каждая из которых включена в данное описание в качестве ссылки.

С другой стороны, соединение по изобретению может обладать достаточно кислотной группой, достаточно основной группой или обеими функциональными группами и, соответственно, взаимодействовать с любым соединением из числа неорганических или органических оснований или кислот с образованием соли. Примеры солей включают соли, полученные взаимодействием соединений по настоящему изобретению с минеральной или органической кислотой или неорганическим основанием, причем такие соли включают, но не ограничиваются перечисленным, сульфаты, пиросульфаты, бисульфаты, сульфиты, бисульфиты, фосфаты, моногидрофосфаты, дигидрофосфаты, метафосфаты, пирофосфаты, хлориды, бромиды, иодиды, ацетаты, пропионаты, деканоаты, каприлаты, акрилаты, формиаты, изобутираты, капроаты, гептаноаты, пропионаты, оксалаты, малонаты, сукцинаты, субераты, себацаты, фумараты, малеаты, бутин-1,4-диоаты, гексин-1,6-диоаты, бензоаты, хлорбензоаты, метилбензоаты, динитробензоаты, гидроксibenзоаты, метоксibenзоаты, фталаты, сульфонаты, ксилолсульфонаты, фенилацетаты, фенилпропионаты, фенилбутираты, цитраты, лактаты,

γ-гидроксibuтираты, гликоляты, тартраты, метансульфонаты, пропансульфонаты, нафталин-1-сульфонаты, нафталин-2-сульфонаты и манделаты. Так как отдельное соединение по настоящему изобретению может содержать более одной кислотной или основной группы, соединения по настоящему изобретению могут включать моно-, ди- и трисоли одного соединения.

Если соединение по изобретению представляет собой основание, нужную соль можно получить любым подходящим способом, доступным в технике, например, обработкой свободного основания кислотным соединением, например, неорганической кислотой, такой как хлороводородная кислота, бромоводородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и т.п., или органической кислотой, такой как уксусная кислота, малеиновая кислота, янтарная кислота, миндальная кислота, фумаровая кислота, малоновая кислота, пировиноградная кислота, щавелевая кислота, гликолевая кислота, салициловая кислота, пираноподобная кислота, такая как глюкуроновая кислота или галактуриновая кислота, альфа-оксикислота, такая как лимонная кислота или винная кислота, аминокислота, такая как аспарагиновая кислота или глутаминовая кислота, ароматическая кислота, такая как бензойная кислота или коричная кислота, сульфоновая кислота, такая как п-толуолсульфоновая кислота или этансульфоновая кислота, или подобным соединением.

Если соединение по изобретению представляет собой кислоту, нужную соль можно получить любым подходящим способом, например, обработкой свободной кислоты неорганическим или органическим основанием. Примеры подходящих солей неорганических оснований включают соли, полученные со щелочными и щелочноземельными металлами, такими как литий, натрий, калий, барий и кальций. Примеры подходящих солей органических оснований включают, например, соли аммония, дибензиламмония, бензиламмония, 2-гидроксиэтиламмония, бис(2-гидроксиэтил)аммония, фенилэтилбензиламина, дибензилэтилендиамин и подобные соли. Другие соли, образованные по кислотным группам, могут включать, например, соли, полученные с прокаином, хинином и N-метилглюкозамином, плюс соли, полученные с аминокислотами основного характера, такими как глицин, орнитин, гистидин, фенилглицин, лизин и аргинин.

В некоторых воплощениях соль представляет собой «фармацевтически приемлемую» соль, которая, если не указано иное, включает соли, которые сохраняют биологическую эффективность соответствующих свободных кислоты или основания определенного соединения и не являются нежелательными с биологической или иной точки зрения.

Соединения формулы I или Ia также включают другие соли таких соединений, которые необязательно являются фармацевтически приемлемыми солями и которые можно применять в качестве промежуточных соединений для получения и/или очистки соединений формулы I или Ia и/или для разделения энантиомеров соединений формулы I или Ia.

Настоящее изобретение также включает соединения по настоящему изобретению, меченные изотопами, которые идентичны соединениям, указанным в данном описании, но фактически в них один или несколько атомов заменены на атом, имеющий атомную массу или массовое число, отличающиеся от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Рассматриваются все изотопы любого определенного атома или элемента в объеме соединений по изобретению и их применения. Примеры изотопов, которые могут быть включены в соединения по изобретению, включают изотопы водорода, углерода, азота, кислорода, фосфора, серы, фтора, хлора и йода, такие как ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , ^{33}P , ^{35}S , ^{18}F , ^{36}Cl , ^{123}I и ^{125}I . Некоторые меченные изотопами соединения по настоящему изобретению (например, соединения, меченные ^3H и ^{14}C), применимы в анализах распределения соединения и/или субстрата в ткани. Изотопы трития (т.е., ^3H) и углерода-14 (т.е., ^{14}C) применимы в силу легкости получения и обнаружения. Кроме того, замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий (т.е., ^2H), может дать некоторые терапевтические преимущества из-за большей метаболической устойчивости (т.е., повышенного периода полувыведения *in vivo* или уменьшенных требований по дозировке) и, следовательно, могут быть предпочтительными в некоторых случаях. Испускающие позитроны изотопы, такие как ^{15}O , ^{13}N , ^{11}C и ^{18}F , применимы в исследованиях методом позитронной эмиссионной томографии (PET) для изучения занятости рецепторов субстрата. Меченные изотопами соединения по настоящему изобретению можно, как правило, получить, следуя процедурам, аналогичным описанным в данном описании ниже на схемах и/или в примерах, путем замены реагентом, меченым изотопами, реагента, немеченого изотопами.

Метаболиты соединений формулы I или Ia

В объем данного изобретения также входят продукты метаболизма *in vivo* соединений формулы I или Ia, описанных в данном описании. «Метаболит» представляет собой фармакологически активный продукт, полученный при метаболизме в организме определенного соединения или его соли. Такие продукты могут быть результатом, например, окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, деамидирования, этерификации, деэтерификации, ферментативного расщепления и т.п. введенного соединения. Соответственно, изобретение включает метаболиты соединений формулы I

или Ia, в том числе, соединения, полученные способом, включающим приведение в контакт соединения по данному изобретению с организмом млекопитающего в течение времени, достаточного для получения продукта его метаболизма.

5 Метаболиты идентифицируют, например, получая меченое радиоизотопом (например, ^{14}C или ^3H) соединение по изобретению, вводя его парентерально в определенной дозе (например, более примерно 0,5 мг/кг) животному, такому как крыса, 10 мышь, морская свинка, обезьяна, или человеку, предоставляя достаточное для осуществления метаболизма время (типично примерно от 30 секунд до 30 часов) и выделяя продукты его конверсии из мочи, крови или других биологических образцов. Такие продукты легко извлекать, так как они меченые (другие извлекают с применением 15 антител, способных связывать эпитопы, выживающие в метаболите). Структуры метаболитов определяют обычным способом, например, анализом методом МС, ЖХ/МС или ЯМР. Как правило, анализ метаболитов осуществляют тем же способом, каким 20 исследуют метаболизм обычных лекарственных средств, хорошо известным специалистам в данной области техники. Метаболиты, до тех пор, пока они в других отношениях не обнаруживаются *in vivo*, применимы в диагностических анализах для установления 25 терапевтической дозы соединений по изобретению.

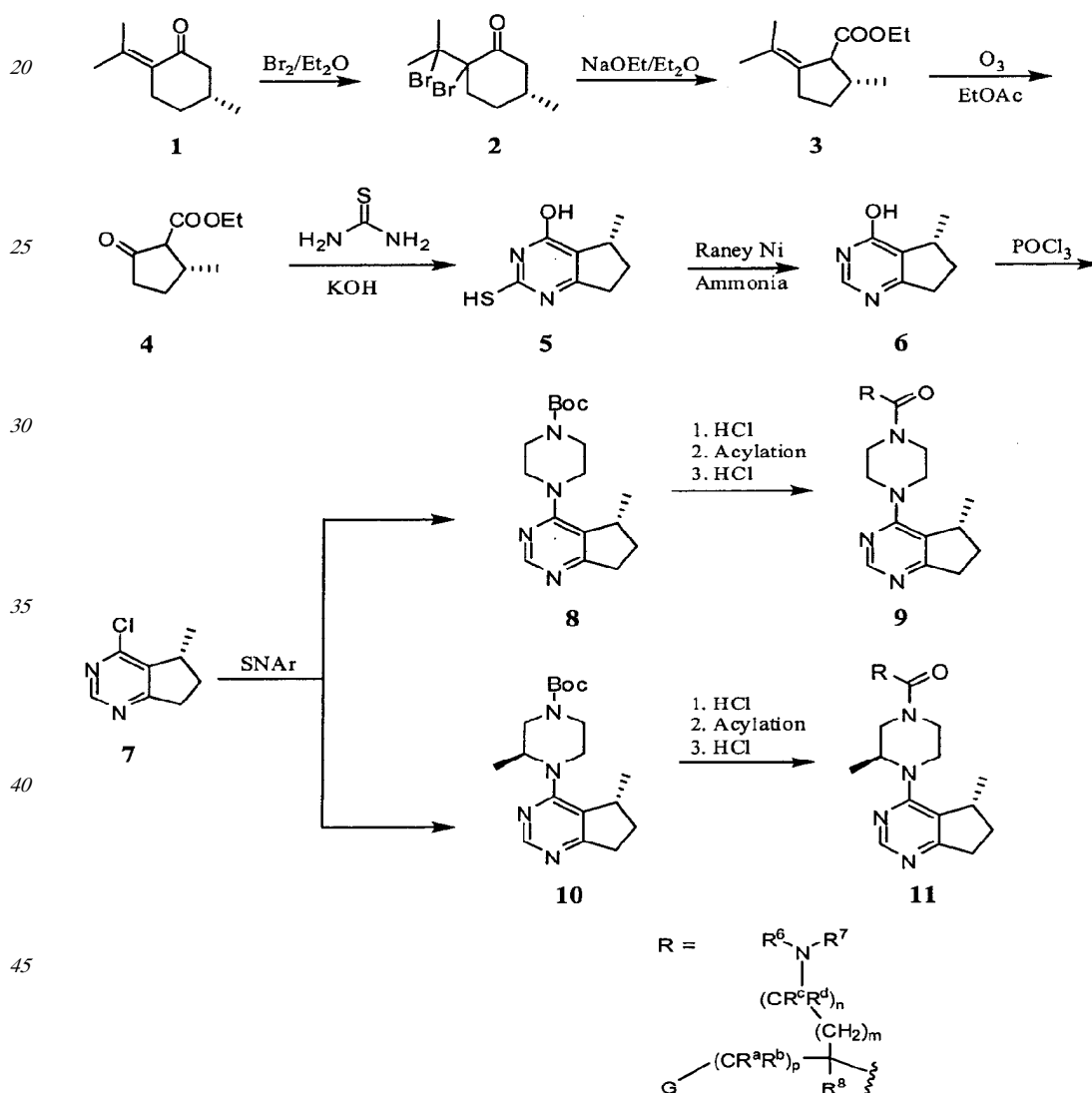
Синтез соединений формулы I или Ia

Соединения по данному изобретению можно синтезировать способами синтеза, 30 которые включают процессы, аналогичные процессам, хорошо известным в химии, в частности, в свете изложения в данном описании. Исходные вещества обычно доступны из коммерческих источников, таких как Aldrich Chemicals (Milwaukee, WI), или их легко получить с использованием способов, хорошо известных специалистам в данной области 35 техники (например, способами, в общих чертах описанных в Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-19, Wiley, N.Y. (1967-1999 ed.), или в Beilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin, включая 40 приложения).

Соединения формулы I или Ia можно получить отдельно или в виде библиотек соединений, включающих, по меньшей мере, 2, например, 5-1000 соединений, или 10-100 45 соединений. Библиотеки соединений формулы I или Ia можно получить с помощью комбинаторного подхода «разделение и смешивание» (“split and mix”) или множественным параллельным синтезом с использованием химии или в растворе или в твердой фазе, процедурами, хорошо известными специалистам в данной области техники. 50 Таким образом, согласно другому аспекту, изобретение относится к библиотеке соединений, включающей, по меньшей мере, 2 соединения формулы I или Ia или их соли.

В целях пояснения на схемах 1-5 и схемах А-К показаны общие способы получения соединений по настоящему изобретению, а также основных промежуточных соединений. Более подробное описание отдельных реакционных стадий см. ниже в разделе «Примеры». Специалистам в данной области техники будет понятно, что для синтеза отдельных соединений можно использовать другие способы синтеза. Хотя на схемах отображены и ниже обсуждаются конкретные исходные вещества и реагенты, их можно легко заменить на другие исходные вещества и реагенты для получения различных производных и/или условий взаимодействия. Кроме того, многие соединения, полученные способами, описанными ниже, также можно модифицировать в свете данного раскрытия с использованием традиционной химии, хорошо известной специалистам в данной области техники.

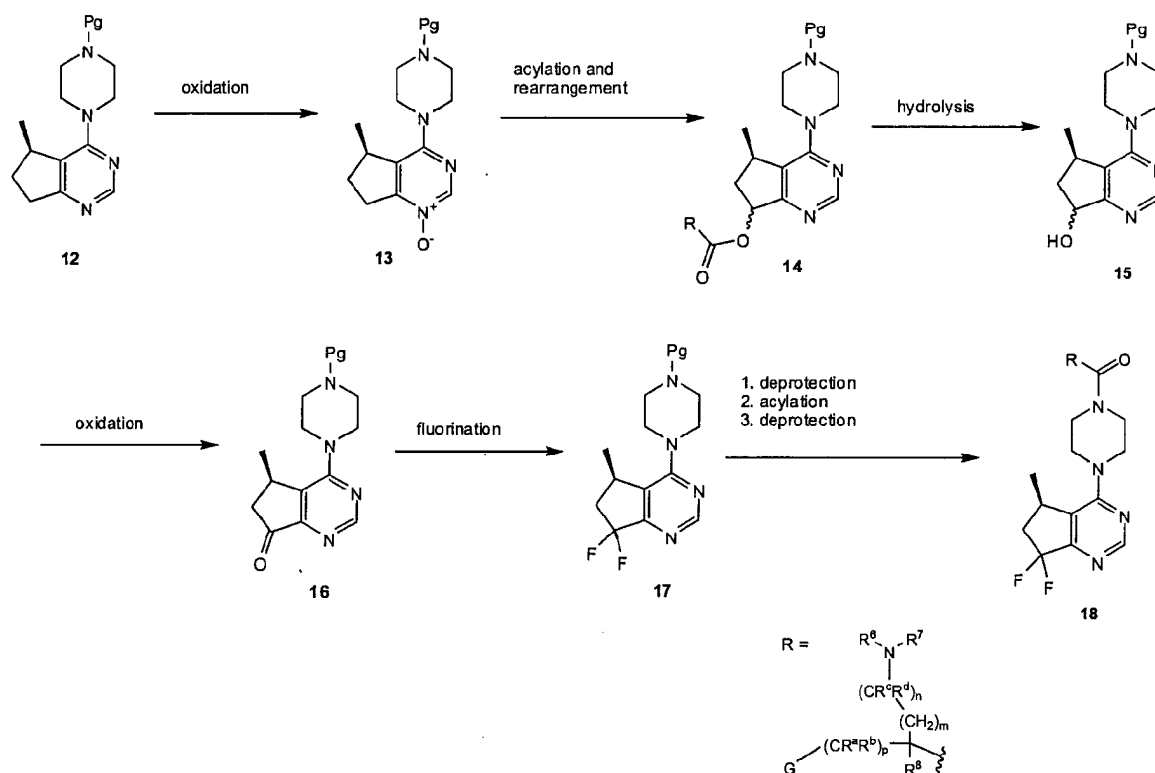
Схема 1



где: Reney Ni - Ni Ренея, Ammonia - аммиак, Acylation - Ацилирование

Схема 1 показывает способ получения соединений 9 и 11 формулы I или Ia, в которых R^1 и R^5 представляют собой метильные группы. Согласно схеме 1 промежуточное соединение 3 можно получить бромированием (+)-пулегона 1 с образованием дибромида 2 с последующей обработкой дибромида 2 основанием, таким как этюксид натрия. Озонолиз пулегената 3 дает кетозфир 4. Пиримидиновый цикл строят взаимодействием кетозфира 4 с тиомочевинной в присутствии основания, такого как KOH. Меркаптогруппу в положении 2 соединения 5 элиминируют восстановлением с катализатором, таким как Ni Ренея. Хлорирование гидроксипиримидина 6 дает 4-хлорпиримидин 7. S_NAg реакция хлорпиримидина 7 с пиперазином дает промежуточные соединения 8 и 10. После удаления защитных групп в промежуточных соединениях 8 и 10 проводят ацилирование пиперазиновых производных соответствующей аминокислотой с последующей второй стадией удаления защитных групп, что дает соединения 9 и 11, соответственно.

Схема 2

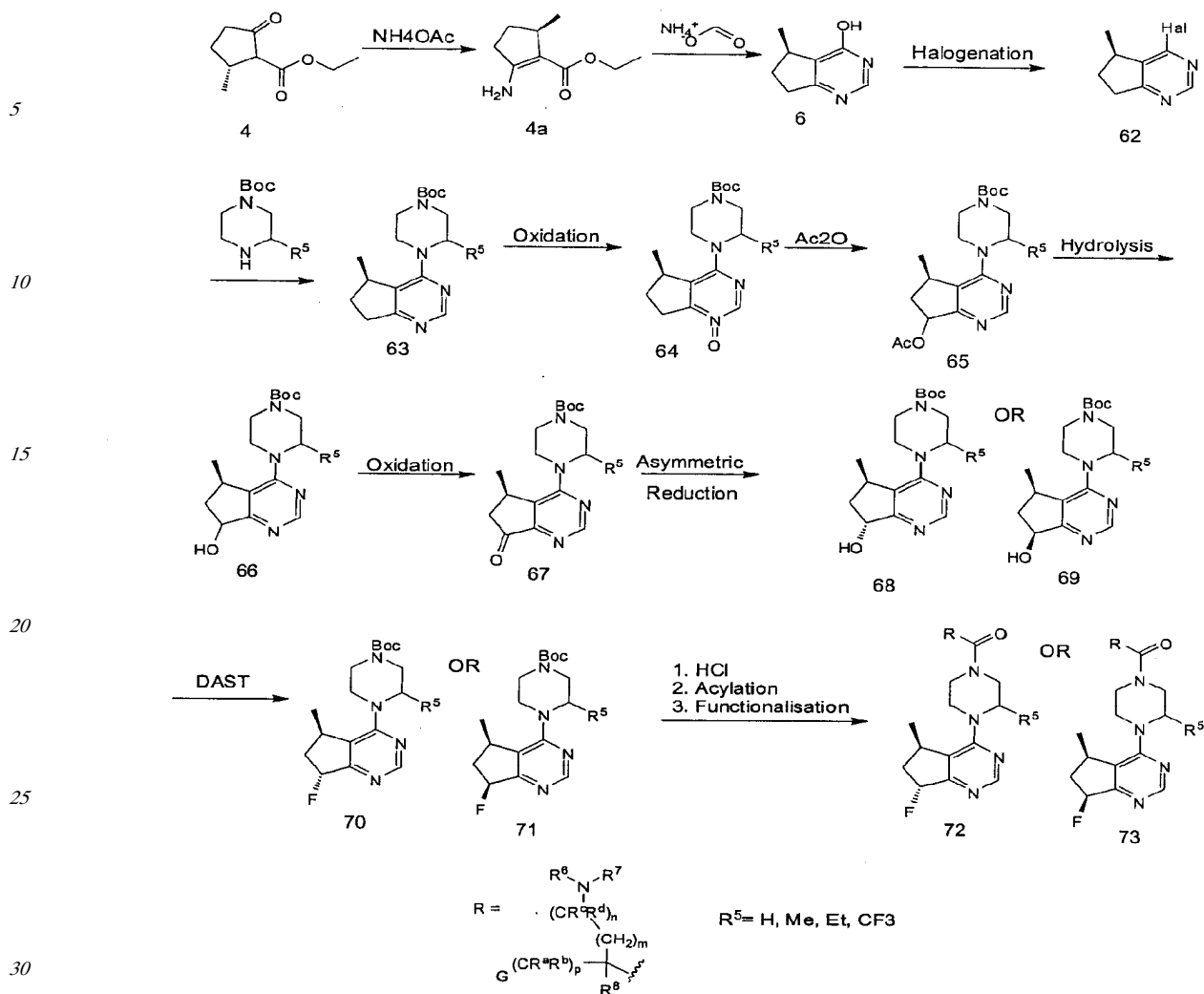


где: oxidation – окисление,
acylation and rearrangement – ацилирование и перегруппировка,
hydrolysis – гидролиз,
fluorination – фторирование,
deprotection - снятие защиты,
acylation - ацилирование.

Схема 2 иллюстрирует способ получения соединения 18 формулы I или Ia, в котором R^1 представляет собой метил, R^2 и R^{2a} представляют собой F, и R^5 представляет

с собой Н. Согласно схеме 2, окисление соединения 12 (получено согласно способу на
схеме 1), где Pg представляет собой подходящую группу, защищающую аминогруппу (о
5 подходящих группах, защищающих аминогруппу, см. Protective Groups in Organic
Synthesis, Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7), с использованием
соответствующего окислителя, такого как м-хлоропероксибензойная кислота, оксон и т.д.,
при подходящей температуре (например, от 0°C до комнатной температуры) в
10 соответствующем растворителе, таком как дихлорметан или хлороформ, дает N-оксид 13,
который затем можно ацилировать соответствующим ангидридом, таким как уксусный
ангидрид, и нагреть с образованием смеси эфиров 14. Гидролиз эфиров с использованием
15 водного раствора основания, такого как NaOH или LiOH, дает смесь вторичных спиртов
15, которые затем можно окислить в стандартных условиях (соответствующие примеры
окисления спиртов до кетонов см. в Larock's Comprehensive Organic Transformations) и
получить кетон 16. Обработка соединения 16 фторирующим реагентом, таким как DAST
20 или Deoxo-Fluor, в соответствующем растворителе, таком как дихлорметан или
хлороформ, дает гемм-дифторид 17. Удаление азотзащитной группы из соединения 17 в
соответствующих условиях (см. Protective Groups in Organic Synthesis, Greene and Wuts,
25 Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7) дает соответствующий не содержащий
защитной группы амин (не показан). Ацилирование не содержащего защитной группы
пиперазина с использованием стандартного реагента сочетания (см., например, Principles
of Peptide Synthesis, Miklos Bodanszky) в присутствии основания третичного амина, или в
30 его отсутствие, и в подходящем растворителе (например, ДМФА, дихлорметане,
хлороформе, ТГФ и т.д.) соответствующим образом защищенной аминокислотой с
последующим удалением защитной группы дает соединение 18.

Схема 3



где: Halogenation – галогенирование

Oxidation – Окисление

Hydrolysis – Гидролиз

Asymmetric reduction – Асимметричное восстановление

Acylation – Ацилирование,

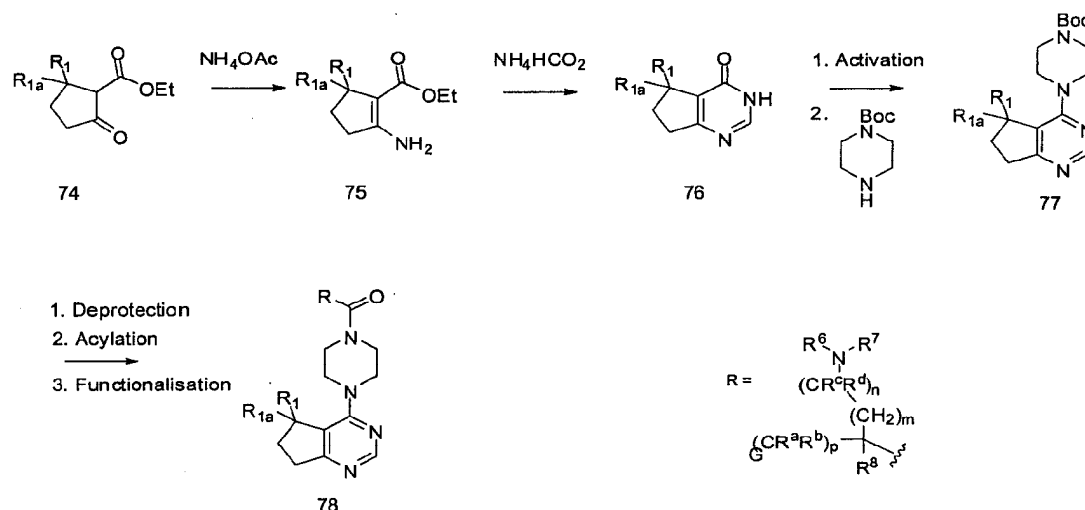
Functionalisation – Функционализация

OR – или

Схема 3 показывает способ получения соединений 70 и 71. Согласно схеме 3 аминирование соединения 4 с использованием синтона аммиака дает соединение 4a. Образование пиримидина с использованием, например, формиата аммония в присутствии формамида при 50°C – 250°C и/или при высоком давлении дает бициклическую структуру 6. Активация соединения 6 с использованием, например, POCl₃ или SOCl₂ дает активированный пиримидин 62. Замещение такой удаляемой группы с использованием подходящего содержащего защитную группу/замещенного пиперидина при 0°C – 150°C дает N-оксид 64. Обработка ацилирующим агентом (например, уксусным ангидридом) с

последующим нагреванием ($40^{\circ}\text{C} - 200^{\circ}\text{C}$) вызывает перегруппировку с образованием соединения 65. Гидролиз с использованием, например, LiOH или NaOH при $0^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$ дает спирт 66. Окисление с использованием, например, условий по Сверну, MnO_4 или комплекса пиридин- SO_3 при соответствующих температурах дает кетон 67. Асимметричное восстановление с использованием, например, хирального катализатора в присутствии водорода, катализатора CBS или восстановителя борогидрида в присутствии хирального лиганда дает в результате (R)- или (S)-стереоизомеры спирта 68 или 69. С другой стороны, можно использовать нехиральный восстановитель (например, H_2 , Pd/C), что приводит к метильной группе в цикlopentanовом звене, обеспечивающей поверхностную селективность и диастереоселективность. Если восстановление дает меньшую диастереоселективность, диастереомеры можно разделить, например, хроматографией, кристаллизацией или дериватизацией. Обработка соединения 68 или 69 фторирующим агентом (например, диэтиламиносератрифторид при $-20^{\circ}\text{C} - 100^{\circ}\text{C}$) дает фторированные инвертированные стереоизомеры 70 или 71, соответственно. Наконец, удаление защитной Вос-группы с использованием, например, кислоты при $0^{\circ}\text{C} - 50^{\circ}\text{C}$, ацилирование с использованием соответствующим образом функционализированной аминокислоты и окончательная функционализация амина такой аминокислоты (например, удаление любой защитной группы, алкилирование, восстановительное аминирование или ацилирование для введения новых заместителей) приводит к конечным соединениям 72 и 73.

Схема 4

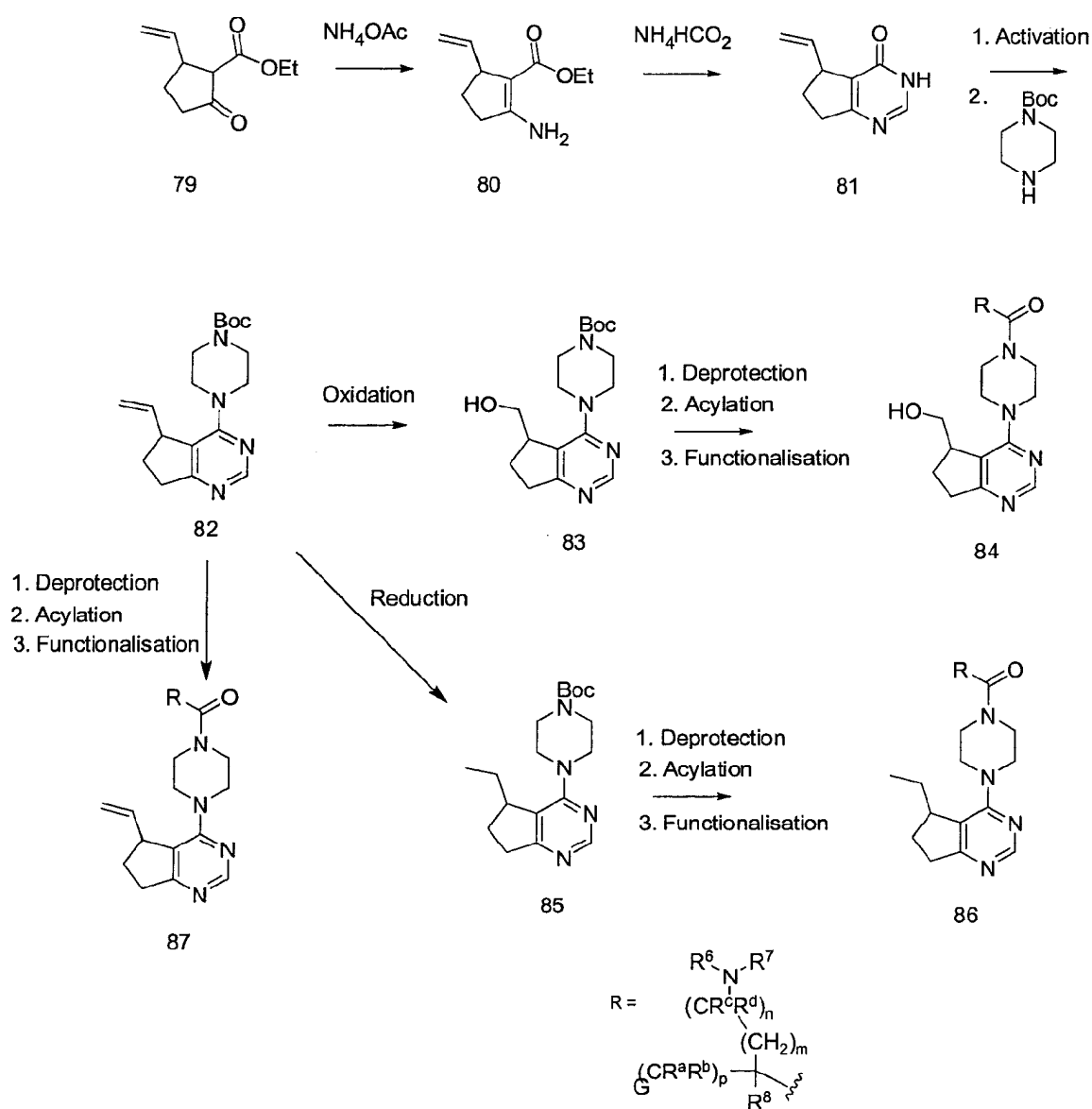


где: Activation – Активация; Deprotection – Снятие защиты
Acylation – Ацилирование; Functionalisation – Функционализация

Схема 4 показывает способ получения соединения 78. Согласно схеме 4 аминирование соединения 74 с использованием синтона аммиака дает соединение 75.

Образование пиримидина с использованием, например, формиата аммония в присутствии
 формамида при 50°C – 250°C и/или при высоком давлении дает бициклическую структуру
 76. Активация соединения 76 с использованием, например, POCl₃ или SOCl₂ дает
 активированный пиримидин, и замещение такой удаляемой группы с использованием
 подходящего содержащего защитную группу/замещенного пиперидина при 0°C – 150°C
 дает пиперидин 77. Удаление защитной Boc-группы с использованием, например, кислоты
 при 0°C – 50°C, ацилирование с использованием соответствующим образом
 функционализированной аминокислоты и окончательная функционализация амина такой
 аминокислоты (например, удаление любой защитной группы, алкилирование,
 восстановительное аминирование или ацилирование для введения новых заместителей)
 приводит к конечным соединениям 78. Затем такие аналоги можно подвергнуть методам
 разделения и получить отдельные энантимеры.

Схема 5

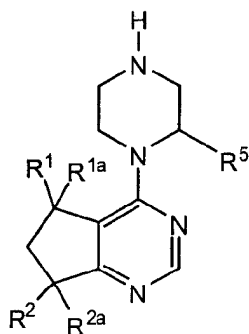


где: Activation - Активация
 oxidation – окисление
 reduction – восстановление
 deprotection - снятие защиты
 acylation - ацилирование
 Functionalisation - функционализация

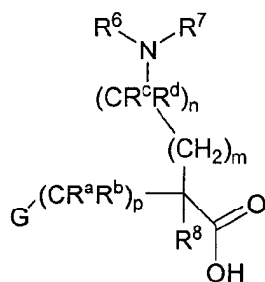
Схема 5 показывает способ получения соединений 84, 86 и 87 и включает последнюю стадию функционализации R^1 . Согласно схеме 5 аминирование соединения 79 с использованием синтона аммиака дает соединение 80. Образование пиримидина с использованием, например, формиата аммония в присутствии формамида при 50°C – 250°C и/или при высоком давлении дает бициклическую структуру 81. Активация соединения 81 с использованием, например, POCl_3 или SOCl_2 дает активированный пиримидин, и замещение такой удаляемой группы с использованием подходящего содержащего защитную группу/замещенного пиперидина при 0°C – 150°C дает пиперидин 82. Олефин можно оставить интактным или функционализировать олефин с использованием, например, озона при -100°C – -50°C с последующей обработкой восстановителем (например, NaBH_4), которая может дать гидроксиметилированное производное 83. С другой стороны, восстановление олефина с использованием, например, $\text{H}_2/\text{Pd/C}$ при 0°C – 50°C при 1 атм – 50 атм приводит к этилсодержащему производному 85. Последующее удаление защитной Вос-группы с использованием, например, кислоты при 0°C – 50°C , ацилирование с использованием соответствующим образом функционализированной аминокислоты и окончательная функционализация амина такой аминокислоты (например, удаление любой защитной группы, алкилирование, восстановительное аминирование или ацилирование для введения новых заместителей) приводит к конечным соединениям 84, 86 и 87. Затем такие аналоги можно подвергнуть методам разделения и получить отдельные энантиомеры.

Соответственно, другой аспект изобретения относится к способу получения соединений формулы I или Ia, включающему

взаимодействие соединения формулы



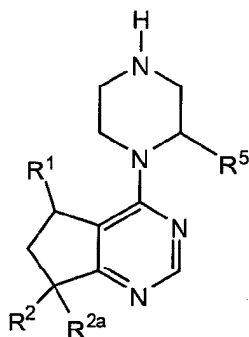
где R^1 , R^{1a} , R^2 , R^{2a} и R^5 имеют значения, указанные в данном описании, с аминокислотой формулы



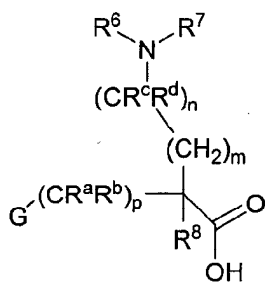
где G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n и p имеют значения, указанные в данном описании.

В другом аспекте изобретение относится к способу получения соединений формулы Ia, включающему

взаимодействие соединения формулы



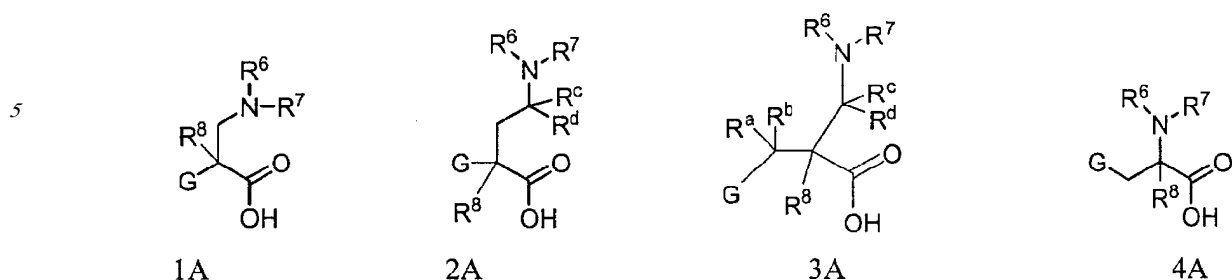
где R^1 , R^2 , R^{2a} и R^5 имеют значения, указанные в данном описании, с аминокислотой формулы



где G , R^6 , R^7 , R^8 , R^a , R^b , R^c , R^d , m , n и p имеют значения, указанные в данном описании.

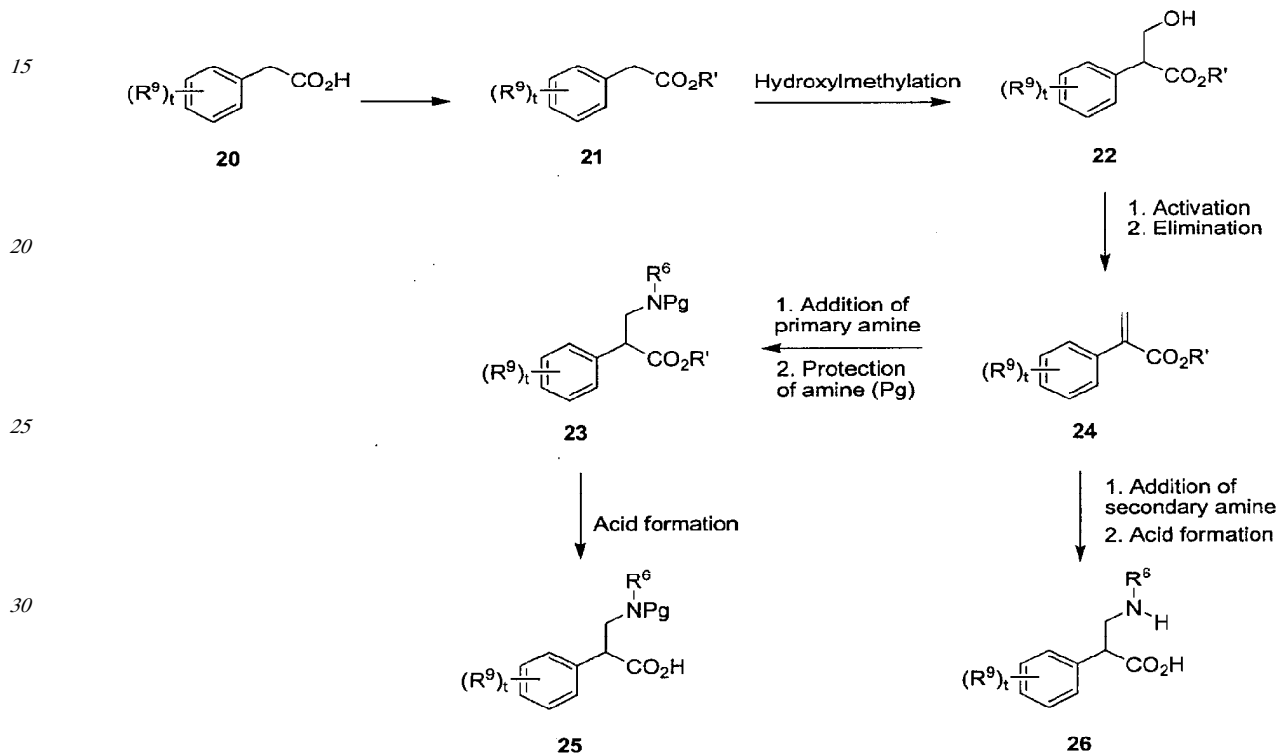
Аминокислоты, используемые в синтезе соединений формулы I или Ia, как показано на схемах 1-5 и в примерах, или являются коммерчески доступными, или их можно получить согласно способам, раскрытым в данном описании. Например, в некоторых воплощениях аминокислоты, используемые для получения соединений формулы I или Ia, включают β -фенилглициновые аминокислоты формулы 1A, γ -фенилглициновые аминокислоты формулы 2A, β -фенилаланиновые аминокислоты

формулы 3А и γ-фенилаланиновые аминокислоты формулы 4А.



Способы получения аминокислот формул 1А-4А показаны на схемах А-К.

Схема А



где: Hydroxymethylation – Гидроксиметилирование

Activation - Активация

Elimination - Элиминирование

Addition of primary amine - Присоединение первичного амина

Protection of amine (Pg) - Защита амина (Pg)

Acid formation – Образование кислоты

Addition of secondary amine - Присоединение вторичного амина

Acid formation - Образование кислоты

45

50

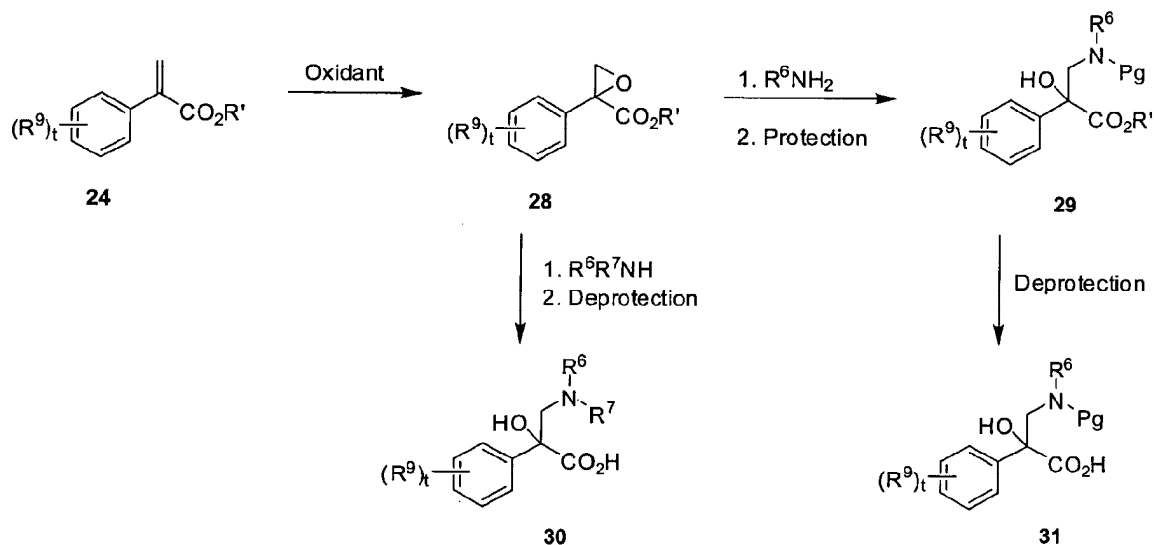
Схема А поясняет способ получения необязательно замещенных β-фенилглициновых аминокислот 25 и 26 формулы 1А, где R⁸ представляет собой H, и R⁶ и R⁹ имеют значения, указанные в данном описании, t равен 0-4, и R⁷ представляет собой H или аминокзащитную группу. Согласно схеме А кислоты 20 превращают в эфир 21, в котором R' представляет собой алкил, с использованием стандартных условий, таких как обработка соответствующим спиртом (например, MeOH) в присутствии каталитического

количества кислоты, такой как концентрированная H_2SO_4 , или агента сочетания, такого как DCC/DMAP; или, с другой стороны, обработкой соответствующим электрофильным соединением (например, MeI , EtBr , BnBr) в присутствии основания, такого как NEt_3 /DMAP, при соответствующей температуре (например, -20°C – 100°C). Соответствующий выбор эфира определяется условиями, требуемыми для преобразования кислоты в конце синтеза, причем многие соответствующие примеры и условия описаны в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5. Введение гидроксиметильной группы для получения соединения 22 можно осуществить обработкой соответствующим альдегидом (например, формальдегидом) в присутствии основания, такого как NaOEt , при соответствующей температуре (например, от -20°C до комнатной температуры). Активацию спиртовой группы соединения 22 с образованием удаляемой группы (например, мезилатной, тозилатной, галогенидной) можно осуществить путем обработки, например, метансульфонилхлоридом в присутствии избытка основания, такого как NEt_3 , DIPEA или DBU, при соответствующей температуре (например, от -20°C до комнатной температуры). Во многих случаях олефин 24 можно извлекать непосредственно при указанной процедуре, в других случаях для завершения элиминирования и получения соединения 24 может потребоваться нагревание (30°C – 100°C) или другое основание (например, DBU в случае галогенида). Активированный олефин 24 можно обработать нужным первичным амином (например, этиламином) в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при соответствующей температуре (например, от -20°C до температуры кипения) и получить промежуточный аминокэфир. В случае, когда соединение 24 имеет богатый электронами ароматический цикл, или бедный электронами/объемный первичный амин, может потребоваться нагревание (например, при 30 – 240°C в запаянной трубке) или проведение реакции при воздействии микроволнового излучения. Защиту аминокруппы (например, Вос-группой) можно осуществить с использованием Woc_2O в стандартных условиях и получить соединение 23, где Pg представляет собой защитную группу. Можно использовать другие защитные группы и множество соответствующих примеров приводится в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. Омыление эфира 23 с образованием содержащей защитную группу аминокислоты 25 можно осуществить с использованием условий, подходящих для эфира (например, с водным раствором LiOH в случае метиловых эфиров, гидрогенизации в случае бензиловых эфиров, кислоты в случае трет-бутиловых эфиров).

С другой стороны, активированный олефин 24 можно обработать вторичным амином (например, диэтиламином) в подходящем растворителе, таком как ТГФ, при

соответствующей температуре (например, от -20°C до температуры кипения) и получить промежуточный аминоксфир (не показан). В случае, когда соединение 24 имеет богатый электронами ароматический цикл, или бедный электронами/объемный вторичный амин, может потребоваться нагревание (например, при $30-240^{\circ}\text{C}$ в запаянной трубке) или проведение реакции при воздействии микроволнового излучения. Омыление эфира с образованием аминокислоты 26 можно осуществить с использованием условий, подходящих для эфира (например, водного раствора LiOH в случае метиловых эфиров, гидрогенизации в случае бензиловых эфиров, кислоты в случае трет-бутиловых эфиров).

Схема В

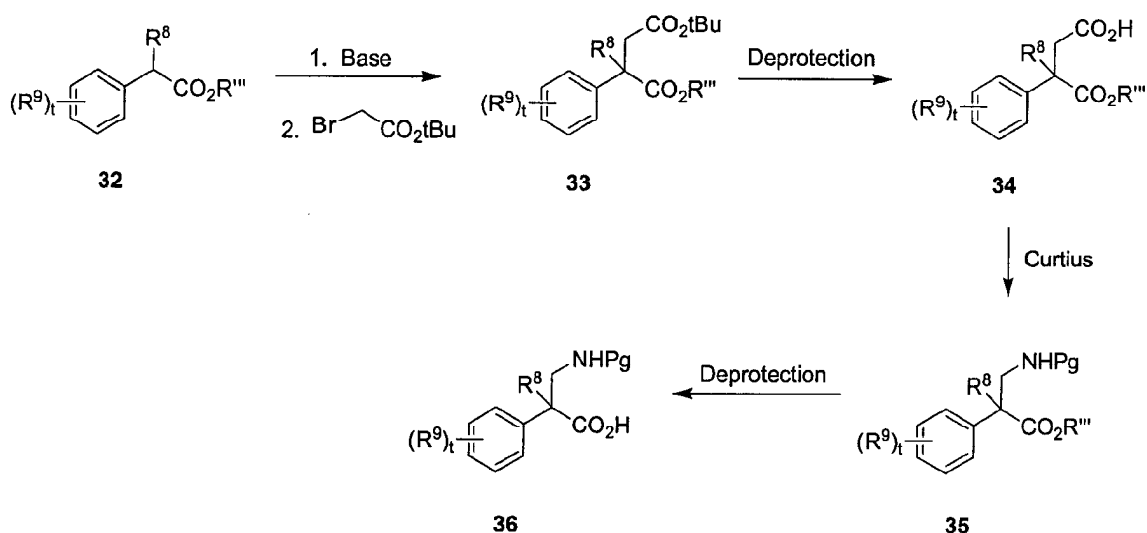


где: Oxidant – Окислитель
Deprotection – Снятие защиты
Protection – Защита

Схема В показывает способ получения необязательно замещенных β -фенилглициновых аминокислот 30 и 31 формулы 1А, где R^8 представляет собой OH , и R^6 и R^9 имеют значения, указанные в данном описании, t равен 0-4, и R^7 имеет значения, указанные в данном описании, или представляет собой аминокзащитную группу. Окисление ненасыщенного эфира 24 (полученного согласно схеме А), в котором t равен 0-4, и R' представляет собой алкил, с использованием стандартного окислителя, такого как m -хлоропероксибензойная кислота, при соответствующей температуре (от комнатной до температуры кипения) дает эпоксидное промежуточное соединение 28. Промежуточное соединение 28 можно обработать соответствующим амином, типично, при высокой температуре (например, $50-300^{\circ}\text{C}$) и высоком давлении (например, в запаянной трубке или в автоклаве) и получить аминокспирт 29 или 30. Если используют вторичный амин (такой как при получении соединения 30), тогда затем можно использовать удаление защитной

эфирной группы с использованием условий, описанных в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5 (например, LiOH в случае метиловых эфиров, гидрогенизации в случае бензиловых эфиров, и т.д.). Когда используют первичный амин (такой как при получении соединения 29), защита амина (например, Вос-группой с использованием Вос-ангидрида) с последующим удалением защитной эфирной группы (с использованием вышеуказанных условий) дают гидроксированную аминокислоту 31.

Схема С



где: Base - Основание

Deprotection - Снятие защиты

Curtius - Перегруппировка Курциуса

Схема С показывает способ получения необязательно замещенных β-фенилглициновых аминокислот 36 формулы 1А, где R⁸ представляет собой метил, R⁶ представляет собой Н, R⁷ представляет собой аминокзащитную группу, t равен 0-4, и R⁹ имеет значения, указанные в данном описании. Эфир 32, в котором R''' представляет собой алкил, можно обработать основанием (например, NaO-трет-Бу) при соответствующей температуре (например, от 0°C до температуры кипения) с образованием аниона, затем добавить электрофильное соединение (например, трет-бутил-2-бромацетат) при соответствующей температуре (например, от -78°C до комнатной температуры) и получить ряд гомологов эфира 33. Омыление трет-бутилового эфира соединения 33 с использованием соответствующей кислоты, такой как ТФУК или HCl, при соответствующей температуре (например, от 0°C до температуры кипения) дает соединение 34. Перегруппировка Курциуса соединения 34 с использованием, например, DPPA в присутствии умеренного основания, такого как NEt₃, при соответствующей температуре (например, от 0°C до температуры кипения) с последующей обработкой

реакционноспособного промежуточного соединения спиртом (например, трет-BuOH),
 необязательно, в присутствии кислоты Льюиса (например, SnCl_2) при более высокой
 температуре (например, 40-200°C) дает соединение 35, в котором Pg представляет собой
 5 аминокзащитную группу. Выбор спирта, используемого для получения соединения 35,
 определяет аминокзащитную группу (например, трет-BuOH дает Вос-амин). Удаление
 защитной эфирной группы соединения 35 с использованием стандартных условий
 10 (например, с LiOH , когда защитная группа представляет собой метиловый эфир,
 гидрирования в случае бензилового эфира, и т.д.) дает кислоту 36.

С другой стороны, R^8 на схеме С может представлять собой атом водорода.

Схема D

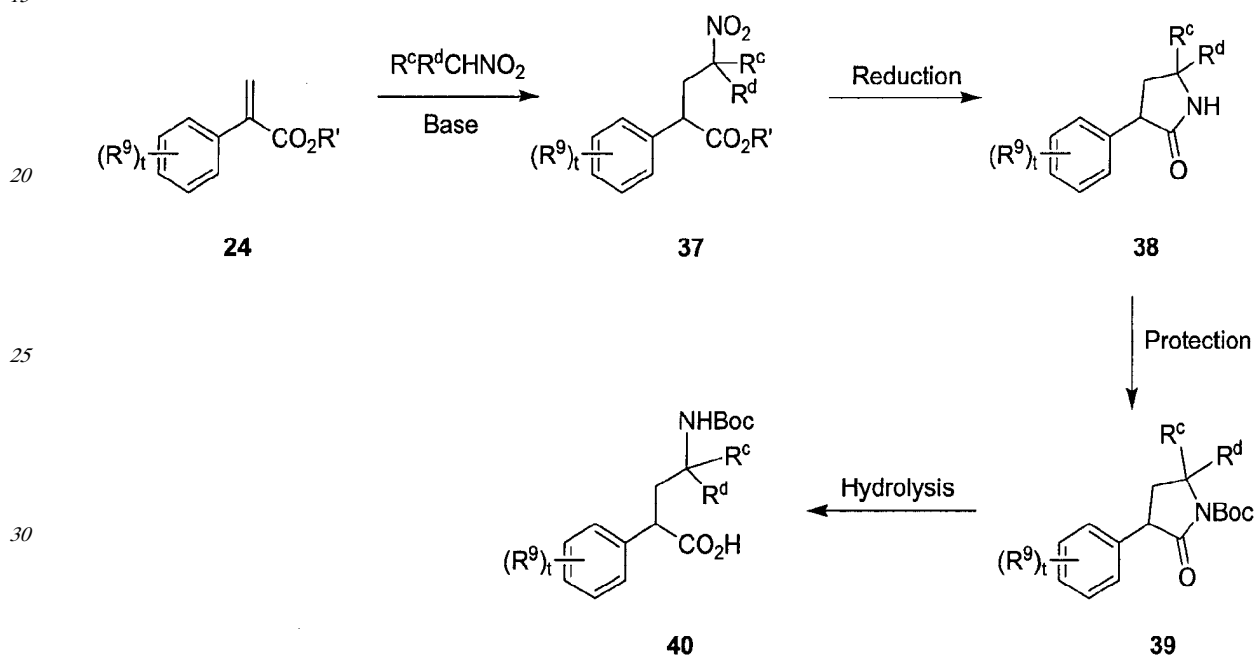
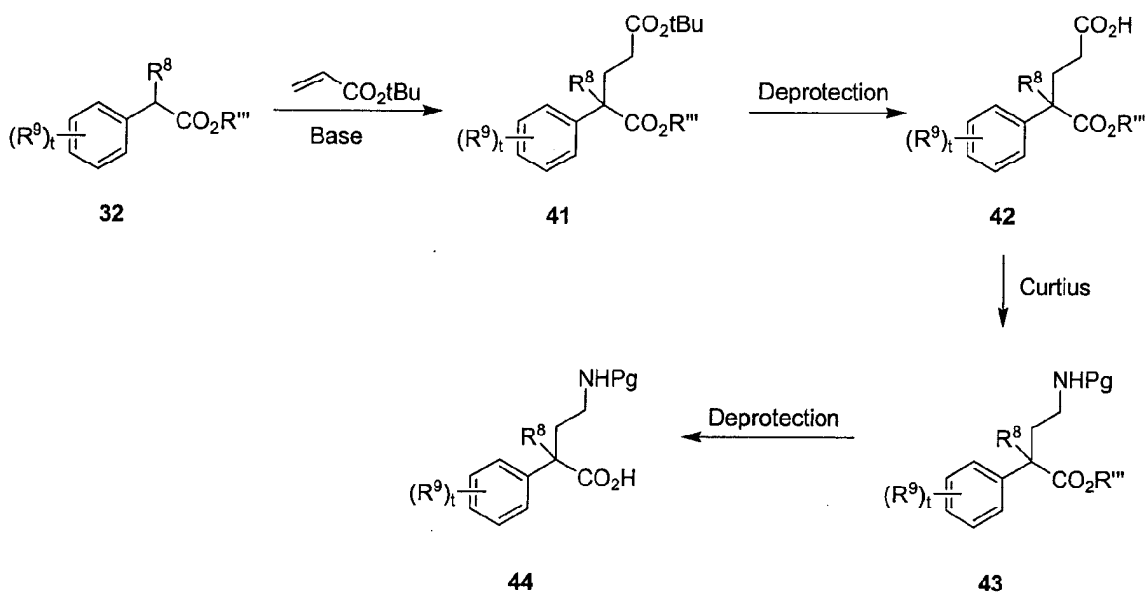


Схема D показывает способ получения необязательно замещенных γ -
 40 фенилглициновых аминокислот 40 формулы 2A, где R^c , R^d и R^9 имеют значения,
 указанные в данном описании, t равен 0-4, R^6 представляет собой H, и R^7 представляет
 собой аминокзащитную группу, такую как Вос. Исходный ненасыщенный эфир 24,
 45 полученный согласно схеме А, можно обработать замещенным производным нитрометана
 (например, нитроэтаном) в присутствии основания, такого как DBU, при
 соответствующей температуре (например, от 0°C до комнатной температуры) и получить
 ряд гомологов аддукта 37. Нитрогруппу соединения 37 можно восстановить с
 50 использованием стандартных условий (например, гидрогенизацией, Zn /кислотой и т.д.)
 при соответствующей температуре (например, от комнатной температуры до температуры

кипения), и полученное промежуточное соединение можно подвергнуть реакции циклизации и получить промежуточный лактам 38. Защиту амина, например, Вос- группой, для получения соединения 39 можно осуществить с использованием Вос₂O в стандартных условиях. Можно использовать другие защитные группы, и множество подходящих примеров приводится в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. Обработка соединения 39 водным основанием, таким как раствор LiOH или KOH, при соответствующей температуре (например, 0-100°C) приводит к раскрытию цикла лактама и дает соответствующим образом замещенную содержащую защитную группу аминокислоту 40.

Схема E



где: Base - Основание

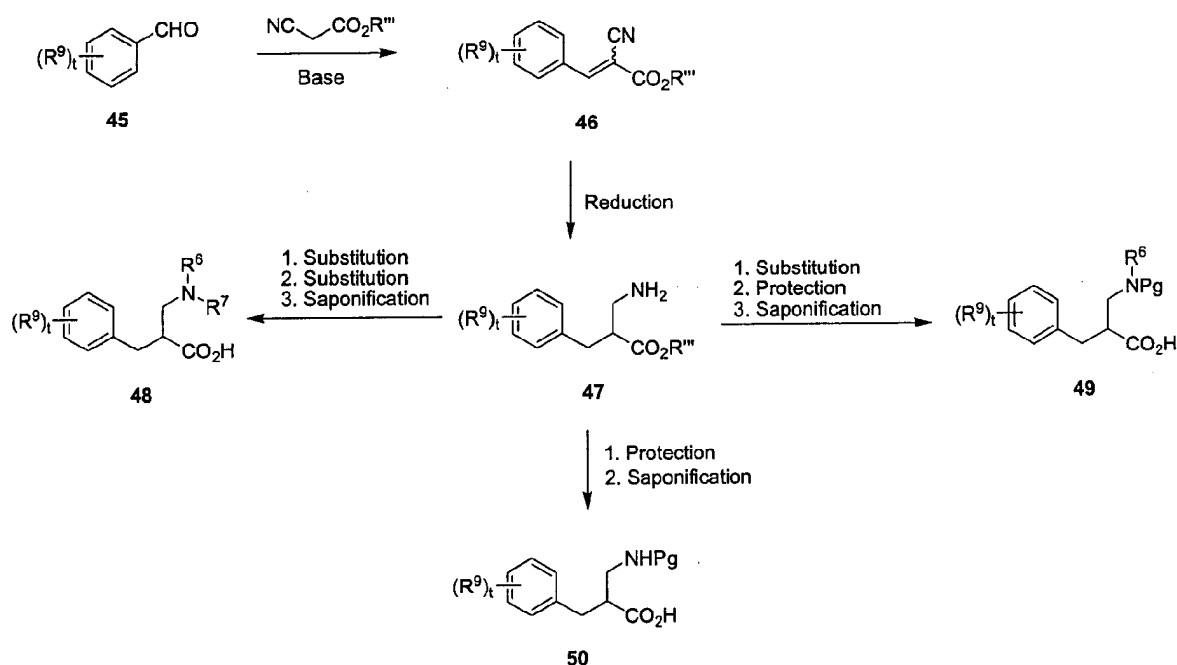
Deprotection - Снятие защиты

Схема E показывает способ получения необязательно замещенных γ -фенилглициновых аминокислот 44 формулы 2A, где R^8 представляет собой метил, R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой аминокзащитную группу, t равен 0-4, и R^9 имеет значения, указанные в данном описании. Эфир 32, в котором R''' представляет собой алкил, и t равен 0-4, можно обработать подходящим основанием, таким как KO-трет-Бу, при соответствующей температуре (например, от 0°C до температуры кипения) с образованием аниона, затем присоединить акрилатсодержащий элемент (например, трет-бутилакрилат) при температуре, колеблющейся от -78°C до комнатной температуры, и получить гомологинированный эфир 41. Омыление трет-бутилового эфира соединения 41 путем обработки подходящей кислотой, такой как TФУК или HCl, при соответствующей

температуре (например, от 0°C до температуры кипения) дает соединение 42. Перегруппировка Курциуса соединения 42 с использованием, например, DPPA в присутствии умеренного основания, такого как NEt₃, при соответствующей температуре (например, от 0°C до температуры кипения) с последующей обработкой реакционноспособного промежуточного соединения соответствующим спиртом (например, трет-BuOH), необязательно, в присутствии кислоты Льюиса (например, SnCl₂) при повышенных температурах (например, 40-200°C) дает соединение 43. Выбор спирта определяет аминокзащитную группу соединения 43 (например, трет-BuOH дает Вос-амин). Удаление защитной эфирной группы соединения 43 с использованием стандартных условий (например, с LiOH в случае метилового эфира, гидрирования в случае бензилового эфира, и т.д.) дает кислоту 44.

С другой стороны, R⁸ на схеме E может представлять собой атом водорода.

Схема F

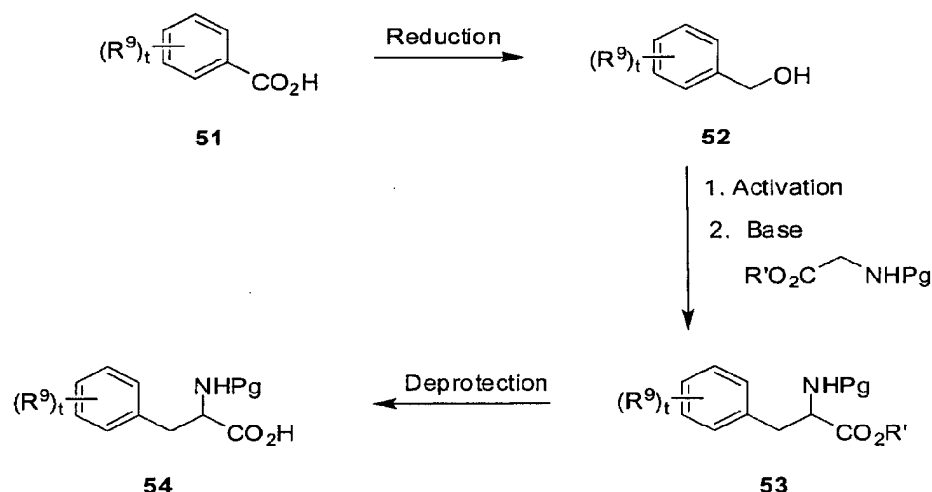


где: Substitution – Замещение
Saponification – Омыление
Protection – Защита

Схема F показывает способ получения необязательно замещенных β-фенилаланиновых аминокислот 48, 49 и 50 формулы 3А, где R⁶ представляет собой H, R⁷ представляет собой аминокзащитную группу, t равен 0-4, и R⁹ имеет значения, указанные в данном описании. Соответствующим образом замещенный альдегид 45 можно обработать цианоацетатом формулы CN-CH₂-CO₂R''', где R''' представляет собой алкил (например,

этил-2-цианоацетатом), в присутствии подходящего основания, такого как пиперидин, при соответствующей температуре (например, от комнатной температуры до температуры кипения), и получить ненасыщенный эфир 46. Восстановление олефина и нитрильных групп соединения 46 с образованием соединения 47 можно осуществить рядом способов. Например, олефин можно восстановить любым агентом, известным для осуществления 1,4-восстановления, таким как NaBH_4 . Нитрил можно восстановить с использованием таких агентов, как LiAlH_4 или NaBH_4 , в присутствии кислоты Льюиса, такой как $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, или ТФУК. Можно использовать ряд других восстановителей, таких как описанные в «Reductions in Organic Chemistry», Hudlicky, ACS monograph, 2nd edition, Chapter 18. Если желательно, первичный амин 47 можно моноалкилировать или диалкилировать на указанной стадии с использованием стандартных условий (например, восстановительным аминированием с использованием соответствующих альдегида, кислоты Льюиса и восстановителя) и получить промежуточные соединения (не показаны) на пути к соединениям 48 и 49. Для того, чтобы получить первичный и вторичный амины, можно осуществить введение защитных групп с использованием нескольких защитных групп (см., например, «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7), например, Вос-группы с использованием Вос-ангидрида при температуре от 0°C до комнатной температуры. Расщепление эфирной группы с образованием аминокислоты 48, 49 или 50 можно осуществить с использованием водных растворов оснований, таких как LiOH или KOH , или любых других реагентов, перечисленных в тексте вышеуказанной работы «Protective Groups» (например, осуществить гидрирование в случае бензилового эфира).

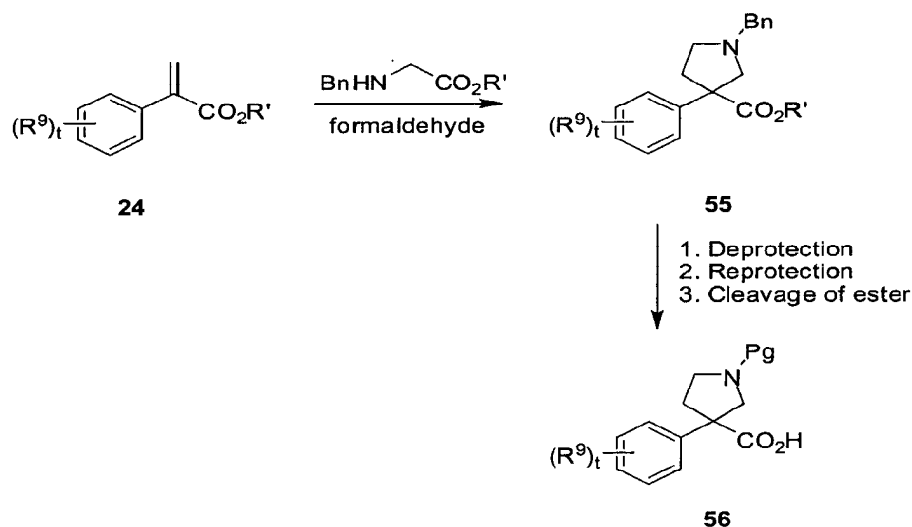
Схема G



где: Reduction – Восстановление
 Deprotection – Снятие защиты
 Activation – Активация
 Base – Основание

Схема G показывает способ получения необязательно замещенных α -фенилаланиновых аминокислот 54, где R^6 представляет собой H, R^7 представляет собой аминозащитную группу, t равен 0-4, и R^9 имеет значения, указанные в данном описании. Соответствующим образом замещенную кислоту 51 можно восстановить до бензилового спирта 52 с использованием, например, $LiAlH_4$, при температуре, колеблющейся от комнатной температуры до температуры кипения. Спиртовую группу соединения 52 можно активировать в виде удаляемой группы (например, галогенидной, мезилатной и т.д.) с использованием, например, PBr_3 , $MsCl/NEt_3$ и т.д.. Замещение удаляемой группы с использованием содержащего защитную группу производного глицина, такого как этил-2-(дифенилметиленамино)ацетат, в присутствии сильного основания, такого как LDA, $n-BuLi$, дает промежуточный аминоэфир 53, в котором R^1 представляет собой алкил, и Pg представляет собой защитную группу. Соответствующие защитные группы перечислены в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience. Аминозащитную группу на данной стадии можно заменить, например, введением Вос-группы. Последующее удаление защитной группы эфира 53 (например, с использованием 3 N HCl, LiOH, гидрирования в случае бензилового эфира, и т.д.) при соответствующей температуре (например, от 0°C до температуры кипения) дает нужную N-защищенную аминокислоту 54.

Схема Н

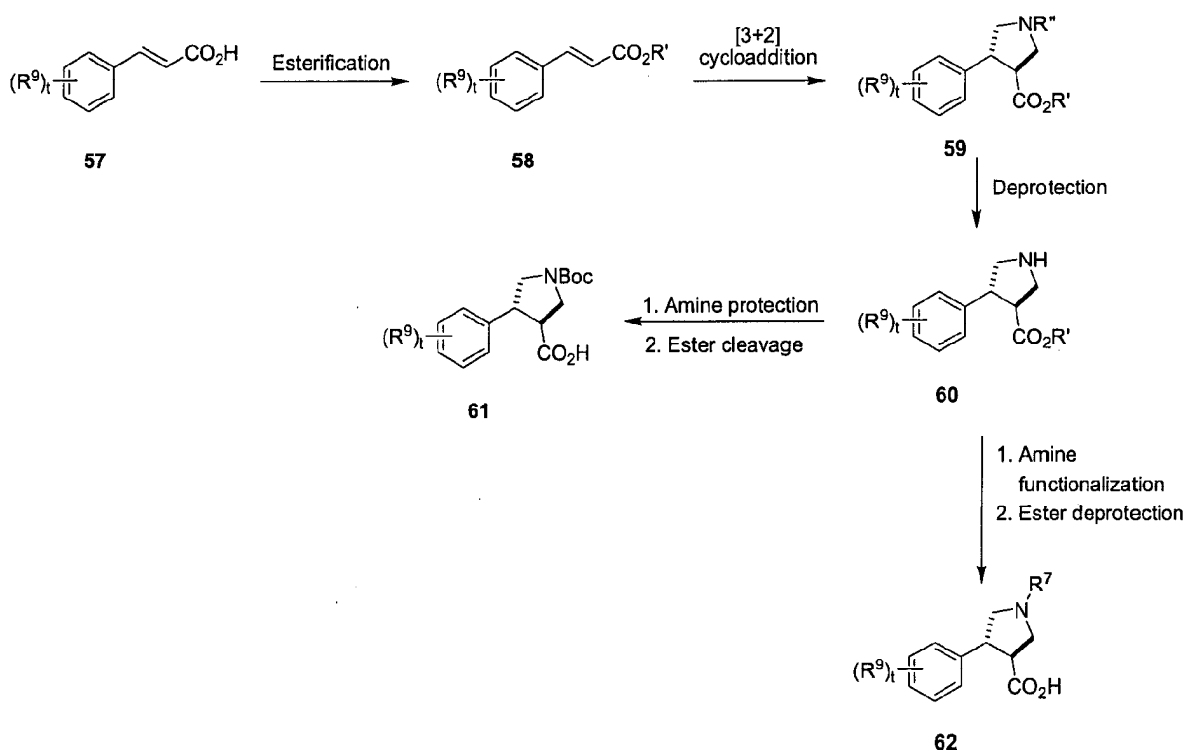


где: formaldehyde – Формальдегид
 Deprotection - Снятие защиты
 Reprotection - Повторная защита
 Cleavage of ester - Расщепление эфира

Схема Н показывает способ получения необязательно замещенных γ -

фенилглициновых аминокислот 56 формулы 2А, где R^6 и R^8 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют спирогетероцикл, R^7 представляет собой аминокзащитную группу, t равен 0-4, и R^9 имеет значения, указанные в данном описании. Согласно схеме Н, ненасыщенный эфир 24 можно обработать содержащим подходящую защитную группу производным глицина (например, бензилглицином) и формальдегидом в сухой среде (например, с добавлением молекулярных сит) при соответствующей температуре (например, от комнатной температуры до температуры кипения) и получить соединение 55. Отщепление бензильной группы с использованием стандартных условий (например, гидрированием, с 1-хлорэтилформиатом, и т.д.) с последующим введением защитной группы, такой как Вос-группа, и расщепление эфира в стандартных условиях (например, с LiOH в случае метилового эфира, кислоты в случае трет-бутилового эфира, и т.д., при температуре от 0°C до температуры кипения) дает N-защищенную аминокислоту 56.

Схема I

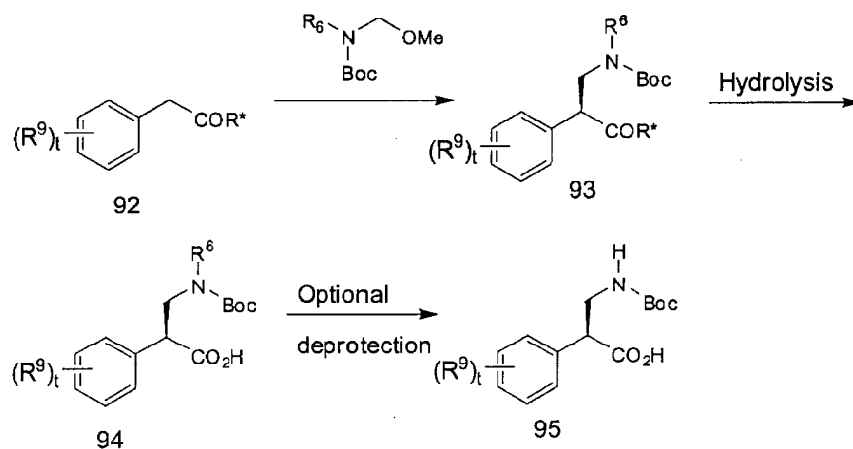


где: Esterification – Этерификация
 [3+2] cycloaddition – Присоединение цикла [3+2]
 Deprotection – Снятие защиты
 Amine protection – Защита аминогруппы
 Ester cleavage – Расщепление эфира
 Amine functionalization – Функционализация амина
 Ester deprotection – Снятие эфирной защиты

Схема I показывает способ получения необязательно замещенных β -фенилаланиновых аминокислот 61 и 62 формулы 3А, где R^6 и R^b вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют гетероцикл, и R^7 и R^9 имеют значения,

указанные в данном описании, и t равен 0-4. Кислоту 57 превращают в эфир 58 с использованием стандартных условий, таких как обработка соответствующим спиртом (например, MeOH) в присутствии той или иной каталитической кислоты (например, концентрированной H_2SO_4 или триметилсилилхлорида) или агента сочетания (например, DCC/DMAP); или, с другой стороны, обработкой соответствующим электрофильным соединением (например, MeI, EtBr, BnBr) в присутствии подходящего основания, такого как NEt_3 /DMAP, при соответствующей температуре (например, $-20^\circ C - 100^\circ C$). Соответствующий выбор эфира определяется условиями, необходимыми для преобразования кислоты в конце синтеза, так как описано в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 5. Циклизации соединения 58 с образованием соединения 59 можно добиться с использованием, например, N-(метоксиметил)(фенил)-N-((триметилсилил)метил)метанамина в присутствии ТФУК. Указанный определенный набор реагентов дает бензиламин, который можно расщепить с образованием соединения 60 в стандартных условиях, таких как гидрирование при $-20^\circ C - 50^\circ C$, или любых других стандартных условиях, таких как описанные в «Protective Groups in Organic Synthesis», Greene and Wuts, Wiley-Interscience, third edition, Chapter 7. Защита свободной аминогруппы соединения 60 другой защитной группой (например, Boc) с использованием реагентов, перечисленных в вышеуказанной работе, таких как Boc-ангидрид, с последующим расщеплением эфира с использованием стандартных условий, соответствующих эфиру (например, водного раствора LiOH в случае метиловых эфиров, гидрирования в случае бензиловых эфиров, кислоты в случае трет-бутиловых эфиров) дает соединение 61. С другой стороны, свободную аминогруппу можно функционализировать далее (например, с использованием условий алкилирования, восстановительного аминирования или ацилирования) с последующим расщеплением эфира с образованием третичной аминокислоты 62.

Схема J

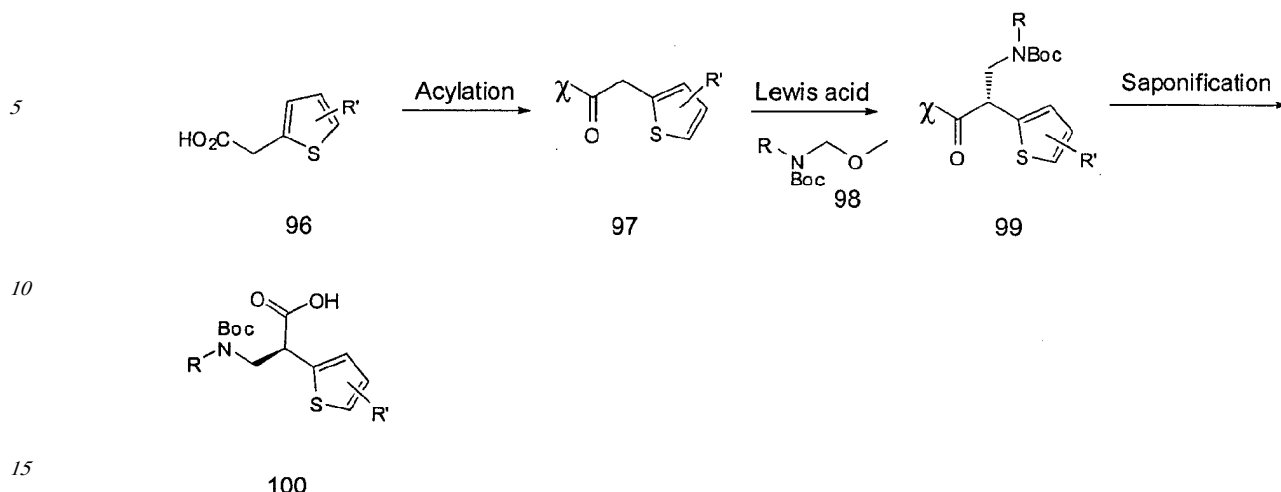


где: Hydrolysis – Гидролиз

Optional deprotection – Необязательное снятие защиты

Любой энантиомер бета-аминокислот можно получить с использованием такой процедуры, какая показана на схеме J. 2-Фенилацетат 92 после сочетания с соответствующим хиральным вспомогательным соединением (R^*) (например, вспомогательным соединением Эванса или сультамом) с соответствующей стереохимией для получения нужной стереохимии в β -положении аминокислоты можно обработать имином или синтоном иона иминия (например, полученным *in situ* за счет присутствия кислоты Льюиса (например, $TiCl_4$) и соответственным образом замещенного алкоксиметанамина или N-(алкоксиметил)амида/карбамата при $-100^\circ C - +50^\circ C$). Асимметричное присоединение может потребовать присутствия кислоты Льюиса (например, $TiCl_4$), оснований аминов (например, основания Хунига) и более низких температур (например, $-100^\circ C - 0^\circ C$) для образования наилучших уровней стереохимической индукции. Если *de* ниже требуемого, отдельные диастереомеры можно выделить на данной стадии путем (например) хроматографии или кристаллизации. Затем отщепление хирального вспомогательного соединения с использованием способов, известных для отщепления выбранного вспомогательного соединения (например, $LiOH/H_2O_2$ при $-50^\circ C - +50^\circ C$ в случае вспомогательного соединения Эванса) приводит к нужной N-защищенной β -аминокислоте 94 с нужной стереохимией в β -положении. Кроме того, если R^6 также представляет собой защитную группу (например, 2,4-диметоксибензил), такую группу можно удалить при наличии Вос-группы (например, гидрированием или DDQ, и т.д.) и получить Вос-аминокислоту 95, которая после удаления Вос-группы дает первичный амин, который может быть далее функционализирован алкилированием, ацилированием или восстановительным аминированием (или до или после сочетания с пиримидин-пиперазиновым фрагментом).

Схема К



Введение вспомогательного хирального соединения (например, оксазолидинона Эванса и т.д.) в соединение 96 можно осуществить стандартными процедурами ацилирования и получить конъюгат 97. Например, обработка кислотой с активирующим агентом (например, COCl_2) или образование смешанного ангидрида (например, 2,2-диметилпропаноилхлорида) в присутствии основания амина при -20°C – 100°C с последующей обработкой хиральным вспомогательным соединением (χ) дает соединение 97. Stereochemistry и выбор хирального вспомогательного соединения могут определить stereochemistry вновь созданного хирального центра и de. Затем обработка 97 кислотой Льюиса (например, TiCl_4) при низкой температуре (например, от -20°C до -100°C) и основанием амином (например, основанием Хунига) с последующим применением соответствующим образом замещенного предшественника ионов иминия 98 при низкой температуре приводит к соединению 99. Можно ожидать, что температура, кислота Льюиса и хиральное вспомогательное соединение – все может влиять на de и аддукт присоединения. Наконец, омыление в умеренных условиях (например, $\text{LiOH}/\text{H}_2\text{O}$ при -10°C – 30°C) приводит к нужной кислоте 100.

При получении соединений формулы I или Ia может стать необходимой защита функциональных групп, не участвующих в данном взаимодействии (например, первичных или вторичных аминогрупп, и т.д.). Необходимость такой защиты будет изменяться в зависимости от характера таких функциональных групп и условий способов получения. Подходящие аминозащитные группы (NH-Pg) включают ацетил, трифторацетил, трет-

бутоксикарбонил (BOC), бензилоксикарбонил (CBz) и 9-флуоренилметиленоксикарбонил (Fmoc). Необходимость такой защиты легко определит специалист в данной области техники. Для общего представления о защитных группах и их использовании см. T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1991.

Способы разделения

В любом из способов синтеза для получения соединений формулы I или Ia может быть выгодным отделение продуктов реакции друг от друга и/или от исходных веществ. Нужные продукты на каждой стадии или ряда стадий выделяют и/или очищают до нужной степени гомогенности методами, обычными в технике. Типично такое выделение включает многократную экстракцию, кристаллизацию из растворителя или смеси растворителей, перегонку, возгонку или хроматографию. Хроматография может включать любое число способов, в том числе, например, с обращенной и нормальной фазой; по размеру молекул; ионообменную; способы и приборы жидкостной хроматографии высокой, средней и низкой эффективности; мелкомасштабную аналитическую; хроматографию с имитацией подвижного слоя (SMB) и препаративную тонкослойную хроматографию или в толстом слое, а также методы мелкомасштабной тонкослойной и флэш-хроматографии.

Другой класс способов разделения включает обработку реакционной смеси реагентом, выбранным для связывания или иного перевода в разделяемые формы нужного продукта, непрореагировавшего исходного вещества, для взаимодействия с побочным продуктом или подобного. Такие реагенты включают адсорбенты или абсорбенты, такие как активированный уголь, молекулярные сита, ионообменные среды или подобные материалы. С другой стороны, реагентами могут являться кислоты в случае материала основного характера, основания в случае материала кислотного характера, связывающие реагенты, такие как антитела, связывающие белки, селективные хелатообразователи, такие как краун-эфиры, реагенты ионной жидкостно-жидкостной экстракции (LIX) или подобные реагенты.

Выбор соответствующих способов разделения зависит от природы разделяемых материалов. Например, имеют значение температура кипения и молекулярная масса при перегонке и возгонке, наличие или отсутствие полярных функциональных групп при хроматографии, устойчивость материалов в кислых или щелочных средах при многоступенчатой экстракции, и т.п. Специалисты в данной области техники будут применять методы, наиболее подходящие для достижения нужного разделения.

Смеси диастереомеров можно разделить на отдельные диастереомеры на основании различий в их физико-химических свойствах способами, хорошо известными

специалистам в данной области техники, такими как хроматография и/или фракционная кристаллизация. Энантиомеры можно разделить, превращая смесь энантиомеров в смесь диастереомеров взаимодействием с соответствующим оптически активным соединением (например, хиральным вспомогательным соединением, таким как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), разделяя диастереомеры и превращая (например, гидролизуя) отдельные диастереомеры в соответствующие чистые энантиомеры. Также некоторые соединения настоящего изобретения могут представлять собой атропизомеры (например, замещенные биарилы) и рассматриваются как часть данного изобретения. Энантиомеры также можно разделить, используя хиральную колонку для ВЭЖХ.

Отдельный стереоизомер, например, энантиомер, по существу, свободный от своего стереоизомера, можно получить расщеплением рацемической смеси с использованием такого способа, как образование диастереомеров с использованием оптически активных агентов расщепления (Eliel E. and Wilen S., «Stereochemistry of Organic Compounds», John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller C.H., J. Chromatogr. (1975), 113(3): 283-302). Рацемические смеси хиральных соединений по изобретению можно разделить и выделить любым подходящим способом, включая (1) образование ионных солей диастереомеров с хиральными соединениями и разделение фракционной кристаллизацией или другими способами, (2) образование диастереомеров с хиральными дериватизирующими агентами, разделение диастереомеров и превращение в чистые стереоизомеры и (3) выделение по существу чистых или обогащенных стереоизомеров непосредственно в хиральном состоянии. См. «Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology», Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993).

По способу (1) соли диастереомеров можно получить взаимодействием энантиомерно чистых хиральных оснований, таких как бруцин, хинин, эфедрин, стрихнин, α -метил- β -фенилэтиламин (амфетамин) и т.п., с асимметричными соединениями, содержащими кислотные функциональные группы, такими как карбоновая кислота и сульфоновая кислота. Соли диастереомеров могут быть подвергнуты разделению фракционной кристаллизацией или ионной хроматографией. Для разделения оптических изомеров аминсоединений к образованию диастереомерных солей может привести присоединение хиральных карбоновых или сульфоновых кислот, таких как камфорсульфоновая кислота, винная кислота, миндальная кислота или молочная кислота.

С другой стороны, способом (2) расщепляемый субстрат вводят во взаимодействие с одним энантиомером хирального соединения для образования пары диастереомеров (Eliel E. and Wilen S., «Stereochemistry of Organic Compounds», John Wiley & Sons, Inc.,

1994, p.322). Диастереомеры можно получить взаимодействием асимметричных соединений с энантиомерно чистыми хиральными дериватизирующими реагентами, такими как ментилпроизводные, с последующим разделением диастереомеров и гидролизом для получения чистого обогащенного энантиомера. Способ определения оптической чистоты включает получение хиральных эфиров, таких как ментиловый эфир, например, (-)-ментилхлорформиат, в присутствии основания, или эфира Мошера, α -метокси- α -(трифторметил)фенилацетата (Jacob I., J. Org. Chem. (1982), 47: 4165) рацемической смеси и анализ спектра ^1H ЯМР на наличие двух атропизомерных энантиомеров или диастереомеров. Устойчивые диастереомеры атропизомерных соединений можно разделить и выделить хроматографией с нормальной и обращенной фазами, следуя способам разделения атропизомерных нафтилизохинолинов (WO 96/15111). По способу (3) рацемическую смесь двух энантиомеров можно разделить хроматографией с использованием хиральной неподвижной фазы («Chiral Liquid Chromatography» (1989), W.J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. of Chromatogr. (1990), 513: 375-378). Обогащенные или очищенные энантиомеры можно различить способами, используемыми для различения других хиральных молекул с асимметричными атомами углерода, такими как оптическое вращение и круговой дихроизм.

Способы лечения соединениями формулы I или Ia

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в качестве профилактических или лечебных средств для лечения заболеваний или расстройств, опосредуемых модуляцией или регуляцией протеинкиназ АКТ, тирозинкиназ, других серин/треонинкиназ и/или киназ двойственной специфичности. Опосредуемые протеинкиназами АКТ состояния, которые можно лечить согласно способам по данному изобретению, включают, но не ограничиваются перечисленным, воспалительные, гиперпролиферативные, сердечнососудистые, нейродегенеративные, гинекологические и дерматологические заболевания и расстройства.

В одном воплощении указанная фармацевтическая композиция является композицией для лечения гиперпролиферативных расстройств, включая онкозаболевания таких категорий как (1) кардиальные: саркома (ангиосаркома, фибросаркома, рабдомиосаркома, липосаркома), миксома, рабдомиома, фиброма, липома и тератома; (2) легких: бронхогенный рак (плоскоклеточный, недифференцированный мелкоклеточный, недифференцированный крупноклеточный, аденокарцинома), альвеолярная (бронхиолярная) карцинома, бронхиальная аденома, саркома, лимфома, хондроматозная гамартома, мезотелиома, немелкоклеточный рак легких, мелкоклеточный рак легких; (3)

желудочно-кишечные: пищевода (плоскоклеточная карцинома, аденокарцинома, лейомисаркома), поджелудочной железы (аденокарцинома протоков, инсулинома, глюкагонома, гастринома, карциноидные опухоли, випома), тонкой кишки
 5 (аденокарцинома, лимфома, карциноидные опухоли, саркома Капоши, лейомиома, гемангиома, липома, нейрофиброма, фиброма), толстой кишки (аденокарцинома, тубулярная аденома, ворсинчатая аденома, гамартома, лейомиома); (4) мочеполового
 10 тракта: почек (аденокарцинома, опухоль Вильмса [нефробластома], лимфома, лейкоз), мочевого пузыря и матки (плоскоклеточная карцинома, переходно-клеточная карцинома, аденокарцинома), предстательной железы (аденокарцинома, саркома), яичка (семинома, тератома, эмбриональная карцинома, тератокарцинома, хориокарцинома, саркома,
 15 интерстициальноклеточная карцинома, фиброма, фиброаденома, аденоматозидные опухоли, липома); (5) печени: гепатома (гепатоцеллюлярная карцинома), холангиокарцинома, гепатобластома, ангиосаркома, гепатоцеллюлярная аденома, гемангиома; (6) костной ткани: остеогенная саркома (остеосаркома), фибросаркома, злокачественная фиброзная гистиоцитома, хондросаркома, саркома Юнига, злокачественная лимфома (ретикулоклеточная саркома), множественная миелома,
 20 злокачественная хордома гигантоклеточной опухоли, остеохондрома (хрящевые экзостозы), доброкачественная хондрома, хондробластома, хондромиксофиброма, остеоид-остеома и гигантоклеточные опухоли; (7) нервной системы: черепа (остеома, гемангиома, гранулема, ксантома, остеоит, деформации), оболочек мозга (менингиома, менингиосаркома, глиоматоз), головного мозга (астроциты, медуллобластома, глиома, эпендимы, гермины [пинеаломы], глиобластома, множеств. олигодендроглиомы, шванномы, ретинобластома, врожденные опухоли), нейрофиброма спинного мозга,
 30 менингиома, глиома, саркома); (8) гинекологические: матки (эндометриальная карцинома), шейки матки (цервикальная карцинома, предопухолевая цервикальная дисплазия), яичников (рак яичников [серозная цистаденокарцинома], гранулезотеклоклеточные опухоли, опухоли из клеток Сертоли-Лейдига, дисгерминомы, злокачественная тератома), вульвы (плоскоклеточная карцинома, внутриэпителиальный рак, аденокарцинома, фибросаркома, меланома), влагалища (светлоклеточный рак, плоскоклеточный рак, ботриоидная саркома (эмбриональная рабдомиосаркома),
 40 фаллопиевых труб (карцинома); (9) гематологические: крови (миелоидный лейкоз [острый и хронический], острый лимфобластный лейкоз, хронический лимфоцитарный лейкоз, миелопролиферативные заболевания, множественная миелома, миелодиспластический синдром), болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома [злокачественная лимфома]; (10) кожи: запущенная меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, саркома

Капоши, диспластические неводные опухоли, липома, ангиома, дерматофиброма, келоиды, псориаз; (11) надпочечников: нейробластома; (12) молочной железы: метастазирующий рак молочной железы, аденокарцинома молочной железы; (13) толстой кишки; (14) ротовой полости; (15) лейкомиический ретикулез; (16) головы и шеи; (17) и другие заболевания, в том числе, среди других видов гиперпролиферативных заболеваний, стойкое метастазирующее заболевание; саркома Капоши; синдром Банньяна-Зонана и болезнь Коудена или болезнь Лермитта-Дюкло.

Соединения и способы по данному изобретению также можно использовать для лечения таких заболеваний и состояний, как ревматоидный артрит, остеоартрит, болезнь Крона, ангиофиброма, глазные болезни (например, ретинальная васкуляризация, диабетическая ретинопатия, связанная с возрастом дегенерация желтого пятна, дегенерация желтого пятна и т.д.), рассеянный склероз, ожирение, болезнь Альцгеймера, рестеноз, аутоиммунные заболевания, аллергия, астма, эндометриоз, атеросклероз, стеноз венозного трансплантата, стеноз периаанастоматического протезного трансплантата, хроническая обструктивная болезнь легких, псориаз, ингибирование неврологического повреждения из-за восстановления ткани, образование тканевых рубцов (и могут способствовать заживлению ран), воспалительное заболевание кишечника, инфекции, в частности, бактериальные, вирусные или паразитарные инфекции (за счет усиления апоптоза), болезнь легких, новообразования, болезнь Паркинсона, отторжение трансплантата (как иммунодепрессанты), септический шок и т.д.

Соответственно, другой аспект данного изобретения относится к способу лечения у млекопитающего заболеваний или клинических состояний, опосредуемых протеинкиназами АКТ, включающему введение указанному млекопитающему одного или нескольких соединений формулы I или Ia или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, в количестве, эффективном для лечения или предупреждения указанного расстройства.

Выражение «эффективное количество» обозначает количество соединения по настоящему изобретению, которое, когда его вводят млекопитающему, нуждающемуся в таком лечении, является достаточным для (i) лечения или предупреждения определенного заболевания, состояния или расстройства, опосредуемого активностью одной или нескольких протеинкиназ АКТ, тирозинкиназ, других серин/треонинкиназ и/или киназ с двойственной специфичностью, (ii) облегчения, уменьшения интенсивности или устранения одного или нескольких симптомов определенного заболевания, состояния или расстройства или (iii) предупреждения или отдаления появления одного или нескольких симптомов определенного заболевания, состояния или расстройства, описанных в данном

описании. В случае рака эффективное количество лекарственного средства может уменьшать число раковых клеток; уменьшать размер опухоли; ингибировать (т.е., ослабить до некоторой степени, и предпочтительно, остановить) инфильтрацию раковых клеток в отдаленные органы; ингибировать (т.е., ослабить до некоторой степени, и предпочтительно, остановить) метастазирование опухоли; ингибировать до некоторой степени рост опухоли и/или ослабить до некоторой степени один или несколько симптомов, связанных с раком. По степени, до которой лекарственное средство может предупреждать рост и/или убивать существующие раковые клетки, оно может быть цитостатическим и/или цитотоксическим. Эффективность для лечения рака можно измерить, например, оценивая время до развития заболевания (TTP) и/или определяя скорость ответа (RR).

Количество соединения формулы I или Ia, которое будет соответствовать такому количеству, будет изменяться в зависимости от таких факторов, как определенное соединение, болезненное состояние и его тяжесть, идентичность (например, масса) млекопитающего, которое нуждается в лечении, но тем не менее может быть легко определено специалистом в данной области техники.

Термин «лечение» предназначен для обозначения, по меньшей мере, смягчения болезненного состояния у млекопитающего, такого как человек, которое вызвано, по меньшей мере, частично активностью одной или нескольких протеинкиназ АКТ, тирозинкиназ, других серин/треонинкиназ и/или киназ с двойственной специфичностью. Термины «лечить» и «лечение» относятся как к мерам лечебного свойства, так и к профилактическим или предупредительным мерам, когда у объекта необходимо предотвратить или замедлить (уменьшить) нежелательное физиологическое изменение или расстройство. Для целей данного изобретения благоприятные или желательные клинические результаты включают, но не ограничиваются перечисленным, смягчение симптомов, снижение степени заболевания, стабилизацию (т.е., отсутствие ухудшения) состояния заболевания, устранение или замедление развития заболевания, уменьшение интенсивности или ослабление болезненного состояния и ремиссию (или частичную или полную), поддающиеся обнаружению или неподдающиеся обнаружению. «Лечение» также может означать более длительную продолжительность существования по сравнению с ожидаемой, если лечение не получают, модуляцию и/или ингибирование болезненного состояния. Нуждающиеся в лечении включают индивидуумов, у которых уже имеется состояние или расстройство, а также предрасположенных к приобретению болезненного состояния, но которые пока не диагностированы как имеющие его. Термины «лечить» или «лечение» включают как предупредительное, т.е., профилактическое

лечение, так и паллиативное лечение.

Используемый в данном описании термин «млекопитающее» относится к теплокровному животному, которое имеет или, по меньшей мере, находится в опасности развития у него заболевания, описанного в данном описании, и включает, но не ограничивается перечисленным, морских свинок, собак, кошек, крыс, мышей, хомяков и приматов, включая людей.

Данное изобретение также относится к соединениям формулы I или Ia для применения при лечении состояний, опосредуемых протеинкиназами АКТ.

Другим аспектом изобретения является применение соединения формулы I или Ia при получении лекарственного средства для лечения такого как лечение или предупреждение состояний, опосредуемых протеинкиназами АКТ.

Комбинированная терапия

Соединения по настоящему изобретению можно использовать в сочетании с одним или несколькими другими лекарственными средствами, такими как описанные ниже. Дозу второго лекарственного средства можно соответствующим образом выбрать, основываясь на клинически используемой дозе. Соотношение соединения по настоящему изобретению и второго лекарственного средства можно, соответственно, определить в соответствии с субъектом, которому его вводят, способом введения, заболеванием, которое лечат, клиническим состоянием, сочетанием и другими факторами. В случаях, когда субъектом введения является человек, например, второе лекарственное средство можно использовать в количестве 0,01-100 массовых частей на массовую часть соединения по настоящему изобретению.

Второе соединение фармацевтической комбинированной композиции или схема приема, предпочтительно, имеет комплементарные активности к соединению по данному изобретению, так что они не оказывают вредного действия одно на другое. Такие лекарственные средства подходящим образом присутствуют в сочетании в количествах, которые эффективны для предполагаемой цели. Соответственно, другой аспект настоящего изобретения относится к композиции, включающей соединение по данному изобретению в сочетании со вторым лекарственным средством, таким, какое описано в данном описании.

Соединение по данному изобретению и другое(ие) фармацевтически активное(ые) лекарственное(ые) средство(а) можно вводить вместе в единой фармацевтической композиции или по отдельности и, когда их вводят по отдельности, это можно осуществлять одновременно или последовательно в любом порядке. Такое последовательное введение может быть близким по времени или отдаленным по времени.

Количества соединения по данному изобретению и другого(их) лекарственного(ых) средства(средств) и соотношение по времени введения будут выбираться для достижения нужного комбинированного лечебного действия.

Комбинированная терапия может обеспечить «синергию» и оказаться «синергической», т.е., эффект, достигаемый тогда, когда активные ингредиенты используют вместе, превышает сумму эффектов, которые являются результатами использования соединений по отдельности. Синергического действия можно добиться тогда, когда активные ингредиенты (1) включены в одну композицию и вводятся или доставляются одновременно в комбинированной стандартной лекарственной форме; (2) доставляются по очереди или параллельно в отдельных композициях или (3) по какой-либо другой схеме. При доставке в альтернирующей терапии синергического действия можно достичь, когда соединения вводят или доставляют последовательно, например, разными инъекциями из отдельных шприцев. Как правило, во время альтернирующей терапии эффективную дозировку каждого активного ингредиента вводят последовательно, т.е., периодически, в то время как в комбинированной терапии эффективные дозировки двух или большего числа активных ингредиентов вводят вместе.

«Химиотерапевтическое средство» представляет собой химическое соединение, применимое при лечении рака, независимо от механизма действия. Химиотерапевтические средства включают соединения, применимые при «таргетной терапии» и обычной химиотерапии.

Примеры химиотерапевтических средств включают эрлотиниб (тарцева®, Genetech/OSI Pharm.), бортезомиб (велкад®, Millennium Pharm.), фулвестрант (фаслодекс®, AstraZeneca), сутент (SU11248, Pfizer), летрозол (фемара®, Novartis), мезилат иматиниба (гливек®, Novartis), PTK787/ZK, 22584 (Novartis), оксалиплатин (элоксатин®, Sanofi), 5-FU (5-флуороурацил), лейковорин, рапамицин (сиролимус, рапамун®, Wyeth), лапатиниб (тикерб®, GSK572016, Glaxo Smith Kline), лонафарниб (SCH 66336), сорафениб (BAY43-9006, Bayer Labs), иринотекан (камптосар®, Pfizer) и гефитиниб (иресса®, AstraZeneca), AG1478, AG1571 (SU 5271; Sugen), алкилирующие агенты, такие как тиотепа и циклофосфамид цитоксан®; алкилсульфонаты, такие как бисульфат, импросульфат и пипосульфат; азиридины, такие как бензодопа, карбокон, метуредопа и уредопа; этиленимины и метиламеламины, в том числе, альтретамин, триэтиленмеламин, триэтиленфосфорамид, триэтилентифосфорамид и триметилмеламин; ацетогинины (в особенности, буллатацин и буллатацинон); а камптотецин (в том числе, синтетический аналог топотекана); бриостатин; каллистатин; CC-105 (в том числе, его синтетические аналоги адолезин, карцелезин и бизелезин);

криптофицины (в частности, криптофицин 1 и криптофицин 8); доластатин; дуокармицин
 (в том числе, его синтетические аналоги KW-2189 и CB1-TM1); элеутеробин;
 панкреатистатин; а саркодиктин; спонгистатин; азотные аналоги горчичного газа, такие как
 5 хлорамбуцил, хлорнафазин, хлорфосфамид, эстрамустин, ифосфамид, мехлортамин,
 гидрохлорид оксида мехлортамина, мельфалан, новембицин, фенестрин, преднимустин,
 трофосфамид, uracil mustard; нитрозомочевины, такие как кармустин, хлорзотоцин,
 10 фотемустин, ломустин, нимустин и ранимнустин; антибиотики, такие как энединозные
 антибиотики (например, калихеамицин, в особенности, калихеамицин-гаммаI и
 калихеамицин-омегаI1 (Angew. Chem. Intl. Ed. Engl. (1994), 33: 183-186); динемидин, в том
 15 числе, динемидин А; бисофосфонаты, такие как клодронат; эсперамицин; а также
 хромофор неокарзиностатина и родственные хромофоры хромпротеинэнединозных
 антибиотиков), аклациномизины, актиномицин, аутрамицин, азасерин, блеомицины,
 кактиномицин, карабицин, карминомицин, карзинофилин, хромомицины, дактиномицин,
 20 даунорубицин, деторубицин, 6-диазо-5-оксо-L-норлейцин, адриамицин® (доксорубицин,
 морфолинодоксорубицин, 2-пирролинодоксорубицин и дезоксидоксорубицин),
 эпирубицин, эзрубицин, идарубицин, марцелломицин, митомицины, такие как
 25 митомицин С, микофеноловая кислота, ногаламицин, оливомицины, пепломицин,
 порфирамицин, пуромидин, квеламицин, редорубицин, стрептоницин, стрептозоцин,
 туберцидин, убенимекс, зиностатин, зорубицин; антиметаболиты, такие как метотрексат и
 30 5-флуороурацил (5-FU); аналоги фолиевой кислоты, такие как деноптерин, метотрексат,
 птероптерин, триметотрексат; аналоги пурина, такие как флударабин, 6-меркаптопурин,
 тиамиприн, тиогуанин; аналоги пиримидина, такие как анцитабин, азациитидин, 6-
 азауридин, кармофур, цитарабин, дидезоксиуридин, доксифлуридин, эноцитабин,
 35 флоксуридин; андрогены, такие как калустерон, пропионат дромостанолон,
 эпителиостанол, мепителиостан, тестостерон; антиадренергические средства, такие как
 аминоглутетимид, митотан, триостан; средство для пополнения фолиевой кислоты, такое
 40 как фролиновая кислота; ацеглатон; гликозид альдофосфамид; аминолевулиновая кислота;
 энилурацил; амсарцин; бестрабуцил; бисантрон; эдотраксат; дефофамин; декеколцин;
 диазихон; элфонитин; ацетат эллиптинина; эпотилон; этоглоцид; нитрат галлия;
 45 гидроксимочевина; лентинан; лониданин; майтанзиноиды, такие как майтанзин и
 ансамитоцины; митогуазон; митоксантрон; мопиданмол; нитразерин; пентостатин;
 пирарубицин; лозоксантрон; подофиллиновая кислота; 2-этилгидразид; прокарбазин;
 полисахаридные комплексы PSK® (JHS Natural Products, Eugene, OR); разоксан; ризоксин;
 50 сизофидан; спирогерманий; теноуазоновая кислота; триазихон; 2,2',2''-
 трихлортриэтиламин; трихотецены (в особенности, токсин Т-2, верракурин А, роридин А

и ангуидин); уретан; виндезин; дакарбазин; манномустин; митобронитол; митолактол; пипоброман; гацитозин; арабинозид (“Ara-C”); циклофосфамид; тиотепа; таксоиды, например, таксол® (паклитаксел; Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.), абраксан™ (кремофор-фри), нанокмпозиции паклитаксела на основе альбумина (American Pharmaceutical Partners, Schaumburg, Illinois) и таксотер® (доксетаксел; Rhône-Poulenc Rorer, Antony, France); хлоранамбуцил; гемзар® (гемцитабин); 6-тиогуанин; меркаптопурин; метотрексат; аналоги платины, такие как цисплатин и карбоплатин; винбластин; этопозид (VP-16); ифосфамид; митоксантрон; винкристин; навелбин® (винорелбин); новантрон; тенипозид; эдатрексат; дауномицин; аминоптерин; капецитабин (кселода®); ибандронат; CPT-11; ингибитор топоизомеразы RFS 2000; диформетилорнитин (DMFO); ретиноиды, такие как ретиноевая кислота; и фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из вышеперечисленных средств.

В определение «химиотерапевтическое средство» также входят (i) антигормональные средства, которые действуют как регулирующие или ингибирующие действие гормонов на опухоли, такие как антиэстрогены и селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERM), в том числе, например, тамоксифен (в том числе, нольвадекс®; цитрат тамоксифена), ралоксифен, дролоксифен, 4-гидрокситамоксифен, триоксифен, кеоксифен, LY117018, онапристон и фарестон® (цитрат торемифина); (ii) ингибиторы ароматазы, которые ингибируют фермент ароматазу, регулируют продуцирование эстрогена в надпочечниках, такие как, например, 4(5)-имидазолы, аминоглютетимид, мегаз® (ацетат мегестрола), аромазин® (экземестан; Pfizer), форместани, фадрозол, ривизор® (ворозол), фемара® (летрозол, Novartis) и аримидекс® (анастрозол; AstraZeneca); (iii) антиандрогены, такие как футамид, нилутамид, бикалутамид, лейпролид и гозерелин; а также троксацитабин (аналог а 1,3-диоксоланнуклеозидцитозина); (iv) ингибиторы протеинкиназ; (v) ингибиторы липидкиназ; (vi) антисмысловые олигонуклеотиды, в частности, олигонуклеотиды, ингибирующие экспрессию генов в каскаде передачи сигналов, вовлеченном в aberrantную клеточную пролиферацию, такие как, например, РКС-альфа, Ralf и H-Ras; (vii) рибозимы, такие как ингибиторы экспрессии VEGF (например, ангиозим®), и ингибиторы экспрессии HER2; (viii) вакцины, такие как вакцины для генной терапии, например, алловектин®, лейвектин® и ваксид®; пролейкин® rIL-2; ингибиторы топоизомеразы 1, такие как луртотекан®, абареликс® tmRH; (ix) антиангиогенные средства, такие как бевацизумаб (австин®, Genetech); и (x) фармацевтически приемлемые соли, кислоты и производные любого из перечисленных выше средств.

В определение «химиотерапевтическое средство» также входят лечебные антитела, такие как алемтузумаб (Campath), бевацизумаб (австин®, Genetech); цетуксимаб (эрбитукс®, Imclone); пантимуаb (вектибикс®, Amgen), ритуксимаб (ритуксан®, Genetech/Biogen Idec), пертузумаб (омнитарг®, 2C4, Genetech), трастузумаб (герцептин®, Genetech), тозитумомаб (Веххар, Corixa) и конъюгат лекарственного средства и антител гемтузумаб-озогамицин (милотарг®, Wyeth).

Гуманизированные моноклональные антитела с лечебным потенциалом как химиотерапевтических средств в сочетании с ингибиторами PI3K по изобретению включают алемтузумаб, аполизумаб, азеилзумаб, атлизумаб, бапинеизумаб, бевацизумаб, беватузумаб, мертансин, кантузумаб, цеделизумаб, цертолизумабегол, цидфузитузумаб, цидтузумаб, даклизумаб, экулизумаб, эфализумаб, эпратузумаб, эрлизумаб, фелвизумаб, фонтолизумаб, гемтузумаб, озогамицинзумаб, инотузумаб-озогамицин, ипилимумаб, лабетузумаб, линтузумаб, матузумаб, меполизумаб, мотавизумаб, мотовизумаб, натализумаб, нимотузумаб, ноловизумаб, нувамизумаб, окрелизумаб, омализумаб, паливизумаб, пасколизумаб, пекфузитузумаб, пектузумаб, пертузумаб, пекселизумаб, раливизумаб, ранибизумаб, ресливизумаб, реслизумаб, резивизумаб, ровелизумаб, руплизумаб, сибротузумаб, сиплизумаб, сонтузумаб, такатузумаб тетраксетан, тадосизумаб, тализумаб, телфибазумаб, токлизумаб, торализумаб, трастузумаб, тукутузумаб целмолейкин, тукузитузумаб, умавизумаб, уртоксазумаб и вислизумаб.

Способы введения

Соединения по изобретению можно вводить любым способом, подходящим для состояния, от которого лечат. Подходящие способы включают пероральный, парентеральный (в том числе, подкожный, внутримышечный, внутривенный, интраартериальный, интрадермальный, интратекальный и эпидуральный), трансдермальный, ректальный, назальный, местный (в том числе, трансбуккальный и сублингвальный), вагинальный, интраперитонеальный, внутрилегочный и интраназальный способы. Следует иметь в виду, что предпочтительный способ может изменяться, например, от состояния реципиента. Когда соединение вводят перорально, оно может входить в композицию с фармацевтически приемлемым носителем или эксципиентом в виде пилюли, капсулы, таблетки и т.д. Когда соединение вводят парентерально, оно может входить в композицию с фармацевтически приемлемой парентеральной средой и в стандартную подходящую для инъекции лекарственную форму, что подробнее описано ниже.

Фармацевтические композиции

Для того, чтобы использовать соединение по данному изобретению для лечения

(включая профилактическое лечение) млекопитающих, в том числе, людей, его обычно получают согласно стандартной фармацевтической практике в виде фармацевтической композиции. Согласно данному аспекту, изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей соединение по данному изобретению. В некоторых воплощениях фармацевтическая композиция включает соединение формулы I или Ia в сочетании с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем.

Фармацевтические композиции по изобретению получают, дозируют и вводят, т.е., устанавливают количества, концентрации, схемы приема, курсы, среды и способ введения, в соответствии с обычной медицинской практикой. Факторы, которые учитывают в данном контексте, включают определенное расстройство, от которого лечат, определенное млекопитающее, которое лечат, клиническое состояние отдельного пациента, причину расстройства, место доставки средства, способ введения, схему введения, и другие факторы, известные врачам. Терапевтически эффективное количество вводимого соединения будет определяться такими факторами, и представляет собой минимальное количество, необходимое для предупреждения, облегчения или лечения расстройства. Соединение по настоящему изобретению типично вводят в фармацевтические лекарственные формы для обеспечения легко регулируемой дозировки лекарственного средства и возможности пациента следовать предписанному режиму.

Композиция для применения в данном случае является, предпочтительно, стерильной. В частности, композиции, используемые для введения *in vivo*, должны быть стерильными. Такую стерилизацию просто осуществить, например, фильтрацией через мембраны для стерилизации фильтрацией. Соединение обычно можно хранить в виде твердой композиции, лиофилизованной композиции или в виде водного раствора.

Фармацевтические композиции соединений по настоящему изобретению можно получить для различных способов и типов введения. Например, соединение по данному изобретению нужной степени чистоты можно, необязательно, смешать с фармацевтически приемлемыми разбавителями, носителями, эксципиентами или стабилизаторами (Remington's Pharmaceutical Sciences (1980), 16th edition, Osol A., Ed.) в форме лиофилизованной композиции, измельченного порошка или водного раствора. Получение композиции можно проводить путем смешивания при температуре окружающей среды при соответствующем pH и нужной степени чистоты с физиологически приемлемыми носителями, т.е., носителями, которые не являются токсичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях. Величина pH композиции зависит, главным образом, от конкретного применения и концентрации соединения, но может колебаться от примерно 3 до примерно 8. Композиция в ацетатном буфере при pH 5 является

подходящим воплощением. Композиции можно получать с использованием обычных процедур растворения и смешивания. Например, вещество лекарственного средства в массе (т.е., соединение по настоящему изобретению или стабилизированную форму соединения (например, комплекс с производным циклодекстрина или другим известным комплексообразователем)) растворяют в подходящем растворителе в присутствии одного или нескольких эксципиентов.

Определенный используемый носитель, разбавитель или эксципиент будет зависеть от средств и цели, для которых применяют соединение по настоящему изобретению. Растворители, как правило, выбирают, основываясь на растворителях, известных специалистам в данной области техники как безопасных (GRAS) для введения млекопитающему. Вообще, безопасными растворителями являются нетоксичные водные растворители, такие как вода и другие нетоксичные растворители, которые растворяются в воде или смешиваются с водой. Подходящие водные растворители включают воду, этанол, пропиленгликоль, полиэтиленгликоли (например, ПЭГ 400, ПЭГ 300) и т.д. и их смеси. Приемлемые разбавители, носители, эксципиенты и стабилизаторы являются нетоксичными для реципиентов в используемых дозировках и концентрациях и включают буферы, такие как фосфатный, цитратный и с другими органическими кислотами; антиоксиданты, в том числе, аскорбиновую кислоту и метионин; консерванты (такие как хлорид октадецилдиметилбензиламмония; хлорид гексаметиония; хлорид бензалкония, хлорид бензтеония; фенол, бутиловый или бензиловый спирт; алкилпарабены, такие как метил- или пропилпарабен; катехол; резорцин; циклогексанол; 3-пентанол и м-крезол); низкомолекулярные (менее примерно 10 остатков) полипептиды; белки, такие как сывороточный альбумин, желатин или иммуноглобулины; гидрофильные полимеры, такие как поливинилпирролидон; аминокислоты, такие как глицин, глутамин, аспарагин, гистидин, аргинин или лизин; моносахариды, дисахариды и другие углеводы, в том числе, глюкоза, манноза или декстрины; хелатообразователи, такие как ЭДТК; сахара, такие как сахароза, маннит, трегалоза или сорбит; солеобразующие противоионы, такие как ион натрия; комплексы металлов (например, комплексы Zn-белок) и/или неионогенные поверхностно-активные вещества, такие как твинTM, пллороникиTM или полиэтиленгликоль (ПЭГ). Композиции также могут включать одно или несколько веществ из числа стабилизаторов, поверхностно-активных веществ, смачивающих веществ, смазывающих веществ, эмульгаторов, суспендирующих веществ, консервантов, антиоксидантов, добавок для придания непрозрачности, глидантов, агентов, способствующих переработке, красителей, подслащивающих веществ, отдушек, корригентов и других известных добавок для обеспечения элегантного внешнего вида лекарственного средства (т.е.,

соединения по настоящему изобретению или включающей его фармацевтической композиции) или способствования получению фармацевтического продукта (т.е., лекарственного средства). Активные фармацевтические ингредиенты также могут быть заключены в микрокапсулы, полученные, например, методами коацервации или межфазной полимеризации, например, микрокапсулы из гидроксиметилцеллюлозы или желатина и микрокапсулы из полиметилметакрилата, соответственно, в коллоидные системы доставки лекарственного средства (например, липосомы, микросферы альбумина, микроэмульсии, наночастицы и микрокапсулы) или в макроэмульсии. Такие методы раскрыты в Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th edition, Osol A., Ed. (1980). «Липосома» представляет собой маленькую везикулу, состоящую из различных типов липидов, фосфолипидов и/или поверхностно-активного вещества, которую применяют для доставки лекарственного средства (такого как соединение формулы I или Ia и, необязательно, дополнительного лекарственного средства) в организм млекопитающего. Компоненты липосомы обычно располагаются в два слоя, подобно расположению липидов в биологических мембранах.

Можно получить препараты соединений по данному изобретению с отсроченным высвобождением лекарственного средства. Подходящие примеры препаратов с отсроченным высвобождением включают полупроницаемые матрицы твердых гидрофобных полимеров, содержащие соединение формулы I или Ia, которые имеют форму формованных изделий, например, пленок или микрокапсул. Примеры матриц для отсроченного высвобождения включают сложные полиэфиры, гидрогели (например, поли(2-гидроксиэтилметакрилат) или поливиниловый спирт), полилактиды (патент США № 3773919), сополимеры L-глутаминовой кислоты и гамма-этил-L-глутамата, неподдающиеся разложению сополимеры этилена и винилацетата и разлагаемые сополимеры молочной кислоты и гликолевой кислоты, такие как лупрон депотTM (инъецируемые микросферы, состоящие из сополимера молочной кислоты и гликолевой кислоты и ацетата лейпролида) и поли-D-(-)-3-оксимасяной кислоты.

Фармацевтические композиции соединений по настоящему изобретению могут находиться в форме стерильного препарата для инъекции, такого как стерильная водная или масляная суспензия для инъекции. Таковую суспензию можно получить согласно известному уровню техники с использованием подходящих диспергирующих или смачивающих веществ и суспендирующих веществ, которые упоминались выше. Стерильный препарат для инъекций также может представлять собой стерильные раствор или суспензию для инъекции в нетоксичном парентерально приемлемом разбавителе или растворителе, такой как раствор в 1,3-бутандиоле, или лиофилизированный порошок. В

числе приемлемых сред и растворителей, которые можно использовать, находятся вода, раствор Рингера и изотоничный раствор хлорида натрия. Кроме того, в качестве растворителя или суспензионной среды можно удобно использовать нелетучие масла. Для такой цели можно использовать любое успокаивающее нелетучее масло, в том числе синтетические моно- или диглицериды. Кроме того, подобным образом при получении препаратов для инъекции можно использовать жирные кислоты, такие как олеиновая кислота.

Композиции, подходящие для парентерального введения, включают водные и неводные стерильные растворы для инъекции, которые могут содержать антиоксиданты, буферы, бактериостатические факторы и растворенные вещества, которые придают композиции изотоничность с кровью предполагаемого реципиента; и водные и неводные стерильные суспензии, которые могут включать суспендирующие вещества и загустители.

Композиции по изобретению также могут находиться в форме, подходящей для перорального применения (например, в виде таблеток, лепешек, твердых и мягких капсул, водных или масляных суспензий, эмульсий, диспергируемых порошков или гранул, сиропов или эликсиров), для местного применения (например, в виде кремов, мазей, гелей или водных или масляных растворов или суспензий), для введения ингаляцией (например, в виде тонкоизмельченного порошка или жидкого аэрозоля), для введения инсуффляцией (например, в виде тонкоизмельченного порошка).

Подходящие фармацевтически приемлемые эксципиенты для композиции в форме таблеток включают, например, инертные разбавители, такие как лактоза, карбонат натрия, фосфат кальция или карбонат кальция, гранулирующие и способствующие рассыпанию вещества, такие как кукурузный крахмал или альгиновая кислота; связующие вещества, такие как крахмал; смазывающие вещества, такие как стеарат магния, стариновая кислота или тальк; консерванты, такие как этил- или пропил-п-гидроксibenзоат, и антиоксиданты, такие как аскорбиновая кислота. Таблетки могут быть без покрытия, или на них может быть нанесено покрытие для модификации их рассыпания и последующего всасывания активного ингредиента в желудочно-кишечном тракте, или для улучшения их устойчивости и/или внешнего вида, в любом случае с использованием обычных веществ и процедур для получения покрытия, хорошо известных в технике.

Композиции для перорального применения могут находиться в форме твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным твердым разбавителем, например, карбонатом кальция, фосфатом кальция или каолином, или в виде мягких желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с водой или маслом, таким как арахисовое масло, жидкий парафин или оливковое масло.

Водные суспензии, как правило, содержат активный ингредиент в тонкоизмельченной форме вместе с одним или несколькими суспендирующими веществами, такими как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, альгинат натрия, поливинилпирролидон, трагакантовая камедь или аравийская камедь; диспергирующими или смачивающими веществами, такими как лецитин или продукты конденсации алкиленоксида с жирными кислотами (например, полиоксиэтиленстеарат) или продукты конденсации этиленоксида с длинноцепными алифатическими спиртами, например, гептадекаэтиленоксицетанол, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и гексита, такие как полиоксиэтиленсорбитолмоноолеат, или продукты конденсации этиленоксида с неполными эфирами, полученными из жирных кислот и ангидридов гексита, такие как полиэтиленсорбитанмоноолеат. Водные суспензии также могут содержать один или несколько консервантов (таких как этил- или пропил-п-гидроксibenzoат), антиоксидантов (таких как аскорбиновая кислота), красителей, корригентов и/или подслащивающих веществ (таких как сахароза, сахарин или аспартам).

Масляные суспензии можно получить суспендированием активного ингредиента в растительном масле (таком как арахисовое масло, оливковое масло, сезамовое масло или кокосовое масло) или в минеральном масле (таком как жидкий парафин). Масляные суспензии также могут содержать загуститель, такой как пчелиный воск, твердый парафин или цетиловый спирт. Для получения приятного перорального препарата можно добавлять подслащивающие вещества, такие как указанные выше, и корригенты. Такие композиции можно сохранить, добавляя антиоксидант, такой как аскорбиновая кислота.

Диспергируемые порошки и гранулы, подходящие для получения водной суспензии путем добавления воды, как правило, содержат активный ингредиент вместе с диспергирующим или смачивающим веществом и одним или несколькими консервантами. Примерами подходящих диспергирующих или смачивающих веществ являются вещества, уже указанные выше. Также могут присутствовать другие эксципиенты, такие как подслащивающие вещества, корригенты и красители.

Фармацевтическая композиция по изобретению также может находиться в форме эмульсий масло в воде. Масляная фаза может представлять собой растительное масло, такое как оливковое масло или арахисовое масло, или минеральное масло, такое как, например, жидкий парафин, или смесь любых таких масел. Подходящими эмульгаторами могут быть, например, встречающиеся в природе смолы, такие как аравийская камедь или трагакантовая камедь, встречающиеся в природе фосфатиды, такие как в соевых бобах, лецитин, эфиры или неполные эфиры, полученные из жирных кислот и ангидридов

гексита (например, моноолеат сорбитана), и продукты конденсации указанных неполных эфиров с этиленоксидом, такие как полиоксиэтиленсорбитанмоноолеат. Эмульсии также могут содержать подслащивающие вещества, корригенты и красители.

5 Сиропы и эликсиры можно получить с подслащивающими веществами, такими как глицерин, пропиленгликоль, сорбит, аспартам или сахароза, и они также могут содержать средство, уменьшающее раздражение, консервант, корригент и/или краситель.

10 Композиции в виде суппозиториев можно получить, смешивая активный ингредиент с подходящим невызывающим раздражение эксципиентом, который является твердым при обычных температурах, но становится жидким при ректальной температуре и поэтому будет плавиться в прямой кишке с выделением лекарственного средства.
15 Подходящие эксципиенты включают, например, масло какао и полиэтиленгликоли. Композиции, подходящие для вагинального введения, могут быть представлены в виде pessaries, тампонов, кремов, гелей, паст, пенки или спреев, содержащих, кроме активного
20 ингредиента, такие носители, какие известны в технике как подходящие для такой цели.

Местные композиции, такие как кремы, мази, гели и водные или масляные растворы или суспензии, как правило, можно получить, объединяя активный ингредиент с
25 обычной приемлемой для местного применения средой или разбавителем с использованием обычных процедур, хорошо известных в технике.

Композиции для трансдермального введения могут находиться в форме трансдермальных патчей, которые хорошо известны специалистам в данной области
30 техники.

Композиции, подходящие для внутрилегочного или назального введения, содержат частицы размером, например, в интервале 0,1-500 микрон (в том числе, частицы размером
35 в интервале от 0,1 до 500 микрон, с возрастанием, в микронах, таким как 0,5, 1, 30 микрон, 35 микрон и т.д.), и их вводят быстрой ингаляцией через носовой ход или ингаляцией через рот, с тем, чтобы достичь альвеолярных мешочков. Подходящие композиции
40 включают водные или масляные растворы активного ингредиента. Композиции, подходящие для введения в виде аэрозоля или порошка, можно получить согласно обычным способам, и их можно доставлять с другими лекарственными веществами, такими как соединения, используемые прежде при лечении или профилактике
45 расстройств, как описано ниже.

Фармацевтическая композиция (или препарат) для применения может быть упакована различными способами, в зависимости от способа, используемого для введения
50 лекарственного средства. Например, изделие для распределения может включать контейнер, в котором депонирована фармацевтическая композиция в соответствующей

форме. Подходящие емкости хорошо известны специалистам в данной области техники и включают такие материалы, как пузырьки (пластмассовые и стеклянные), мешочки, ампулы, пластиковые мешки, металлические цилиндры и т.д.. Контейнер также может включать сборку, защищенную от неумелого обращения и необдуманного доступа к содержимому упаковки. Кроме того, на контейнере имеется этикетка, в которой описывается содержимое контейнера. Этикетка также может включать соответствующие предостережения. Композиции также могут быть упакованы в однодозовые или многодозовые контейнеры, например, запаянные ампулы и флаконы, и могут храниться в высушенном вымораживанием (лиофилизированном) состоянии, когда требуется только добавление стерильного жидкого носителя для инъекции, например, воды, непосредственно перед применением. Растворы и суспензии для инъекций по рецепту получают из стерильных порошков, гранул и таблеток ранее описанного вида. Предпочтительными стандартными формами препаратов являются формы, содержащие суточную дозу или суточную субдозу активного ингредиента, как указанные в данном описании выше, или ее соответствующую фракцию.

Изобретение также относится к ветеринарным композициям, включающим, по меньшей мере, один активный ингредиент, описанный выше, вместе с его носителем для целей ветеринарии. Ветеринарные носители являются материалами, применимыми для цели введения композиции, и могут представлять собой твердые, жидкие или газообразные вещества, которые в других отношениях инертны или приемлемы в ветеринарии и совместимы с активным ингредиентом. Такие ветеринарные композиции можно вводить парентерально, перорально или любым другим желательным способом введения.

Количество соединения по данному изобретению, которое объединяют с одним или несколькими эксципиентами для получения стандартной лекарственной формы, будет неизбежно изменяться в зависимости от субъекта, которого лечат, тяжести расстройства или состояния, способа введения, распределения соединения и предписаний лечащего врача. В одном воплощении подходящее количество соединения по данному изобретению вводят нуждающемуся в этом млекопитающему. Введение в одном воплощении осуществляют в количестве от примерно 0,001 мг/кг массы тела до примерно 60 мг/кг массы тела в сутки. В другом воплощении введение осуществляют в количестве от 0,5 мг/кг массы тела до примерно 40 мг/кг массы тела в сутки. В некоторых случаях более чем адекватными могут быть уровни дозировки ниже низшего предела вышеуказанного интервала, в то время как в других случаях можно использовать еще более высокие дозы, не вызывающие вредного побочного действия, при условии, что такие более высокие дозы

делятся на несколько небольших доз для введения на протяжении суток. Другую информацию о способах введения и режимах дозировки см. в главе 25.3, в томе 5 работы Comprehensive Medicinal Chemistry (Corwin Hansch; Chairman of Editorial Board), Pergamon Press, 1990, включенной в данное описание в качестве ссылки.

Получаемые изделия

В другом воплощении изобретение относится к изделию или «набору», содержащему материалы, применимые для лечения расстройств, описанных выше. В одном воплощении набор включает контейнер, включающий соединение по данному изобретению. Подходящие контейнеры включают, например, пузырьки, флаконы, шприцы, блистерную упаковку и т.д.. Контейнер может быть изготовлен из различных материалов, таких как стекло или пластик. Контейнер может содержать соединение по данному изобретению или его композицию, которая эффективна для лечения состояния, и может иметь стерильный ввод (например, контейнер может представлять собой мешок с раствором для внутривенного введения или флакон с пробкой, протыкаемой иглой для подкожных инъекций).

Набор также может включать этикетку или вкладыш, связанные с или вложенные в контейнер. Термин «вкладыш в упаковку» используют для обозначения инструкций, обычно включаемых в коммерческие упаковки лечебных продуктов, которые содержат информацию о показаниях, полезности, дозировке, введении, противопоказаниях и/или предосторожностях, относящихся к применению таких лечебных продуктов. В одном воплощении этикетка или вкладыш в упаковку показывают, что композицию, включающую соединение по данному изобретению, можно использовать для лечения расстройства, опосредуемого, например, киназой АКТ. Этикетка или вкладыш в упаковку также может показывать, что композицию можно применять для лечения других заболеваний.

В некоторых воплощениях наборы подходят для доставки твердых пероральных форм соединения по данному изобретению, таких как таблетки или капсулы. Такой набор предпочтительно включает ряд стандартных лекарственных форм. Такие наборы могут включать бланк с дозировками, ориентированными на порядок их предполагаемого применения. Примером такого набора является «блистерная упаковка». Блистерные упаковки хорошо известны в упаковочной отрасли и широко применяются для упаковки фармацевтических стандартных лекарственных форм. При желании может предоставляться памятка, например, в форме чисел, букв или других пометок, или календарный вкладыш с обозначениями дней по схеме приема при лечении, в которые можно принимать дозировки.

Согласно другому воплощению набор может включать (а) первый контейнер с соединением по данному изобретению, содержащимся в нем; (b) второй контейнер с фармацевтической композицией, содержащейся в нем, где вторая фармацевтическая композиция включает второе соединение, применимое для лечения расстройства, опосредуемого киназой АКТ. С другой стороны или кроме этого, набор также может включать третий контейнер, включающий фармацевтически приемлемый буфер, такой как бактериостатическая вода для инъекций (BWFI), забуференный фосфатом физиологический раствор, раствор Рингера и раствор декстрозы. Набор также может включать другие материалы, желательные с коммерческой точки зрения и точки зрения потребителя, в том числе, другие буферы, разбавители, фильтры, иглы и шприцы.

Набор также может содержать указания по приему соединения по данному изобретению и второй фармацевтической композиции, если таковая присутствует. Например, если набор включает первую композицию, включающую соединение по данному изобретению, и вторую фармацевтическую композицию, набор также может включать указания по одновременному, последовательному или раздельному введению первой и второй фармацевтических композиций для пациента, нуждающегося в этом.

В некоторых других воплощениях, в которых набор включает композицию по данному изобретению и второе лекарственное средство, набор может содержать контейнер для упаковки отдельных композиций, такой как пузырек с перегородкой или пакет из фольги с перегородкой, однако, отдельные композиции также могут содержаться в одном контейнере без перегородки. В некоторых воплощениях набор включает указания по введению отдельных компонентов. Форма набора особенно выгодна, когда отдельные компоненты предпочтительно вводят в различных лекарственных формах (например, пероральной и парентеральной) при различных интервалах дозировок или когда по предписанию лечащего врача желательно титрование отдельных компонентов сочетания.

Соответственно, другой аспект данного изобретения относится к набору для лечения расстройства или заболевания, опосредуемого киназой АКТ, где указанный набор включает а) первую фармацевтическую композицию, включающую соединение по данному изобретению или его фармацевтически приемлемую соль; и b) инструкции по применению.

В некоторых воплощениях набор также включает (с) вторую фармацевтическую композицию, где вторая фармацевтическая композиция включает второе соединение, подходящее для лечения расстройства или заболевания, опосредуемого киназой АКТ. В некоторых воплощениях, включающих вторую фармацевтическую композицию, набор также включает инструкции по одновременному, последовательному или раздельному

введению указанных первой и второй фармацевтических композиций для пациента, нуждающегося в этом. В некоторых воплощениях указанные первая и вторая фармацевтические композиции упакованы в отдельные контейнеры. В других воплощениях указанные первая и вторая фармацевтические композиции упакованы в один и тот же контейнер.

Хотя соединения формулы I или Ia в первую очередь являются ценными как лекарственные средства для применения млекопитающими, они также применимы тогда, когда требуется регулировать протеинкиназы АКТ, тирозинкиназы, другие серин/треонинкиназы и/или киназы двойственной специфичности. Таким образом, соединения формулы I или Ia применимы в качестве фармакологических стандартов для применения при разработке новых биологических испытаний и при исследовании новых фармакологических средств.

Активность соединений по данному изобретению в отношении протеинкиназ АКТ, тирозинкиназ, другие серин/треонинкиназ и/или киназ двойственной специфичности можно оценивать *in vitro*, *in vivo* или в клеточной линии. Анализы *in vitro* включают анализы, которые определяют ингибирование киназной активности. Чередование в анализах *in vitro* количественно определяет способность ингибитора связываться с киназами и может быть измерено или путем мечения ингибитора радиоактивными изотопами до связывания, выделения комплекса ингибитор/киназа и определения количества связанного радиоизотопа, или путем проведения эксперимента с конкуренцией, где новые ингибиторы инкубируют с известными радиолигандами. Такие и другие применимые *in vitro* и в клеточной культуре анализы хорошо известны специалистам в данной области техники.

Хотя изобретение описано и иллюстрировано с некоторой степенью определенности, следует иметь в виду, что представленное раскрытие приводится только для примера, и что многочисленные изменения в сочетании и расположении частей могут быть осуществлены специалистами в данной области техники без отхода от сущности и объема изобретения, изложенного далее в формуле изобретения.

Биологические примеры

Анализ киназы АКТ-1

Активность соединений, описанных в настоящем изобретении, можно определить приведенным далее анализом киназ, в котором измеряют фосфорилирование меченого флуоресцентной меткой пептида с помощью полноразмерной человеческой рекомбинантной активной АКТ-1 по поляризации флуоресценции, с использованием коммерчески доступного набора IMAP.

Материалы для анализа получают из набора IMAP AKT Assay Bulk Kit, продукт #R8059, от Molecular Devices. Sunnyvale, CA. Материалы набора включают буфер для реакции IMAP (5x). Разбавленный 1x буфер для реакции IMAP содержит 10 mM трис-HCl, pH 7,2, 10 mM MgCl₂, 0,1% BSA, 0,05% NaN₃. DTT обычно добавляют до конечной концентрации 1 mM непосредственно перед применением. Также включены буфер для связывания IMAP (5x) и связывающий реагент IMAP. Раствор для связывания получают в виде разведения 1:400 связывающего реагента IMAP в буфере 1x для связывания IMAP.

Меченый флуоресцеином субстрат AKT (Crosstide) имеет последовательность (Fl)-GRPRRTSSFAEG. Исходный раствор 20 мкМ получают в буфере для реакции IMAP 1x.

Используемые планшеты включают Costar 3657 (382-луночный, изготовлен из полипропилена, прозрачный, с V-образными лунками), который используют для разведения соединения и получения смеси соединения-АТФ. Аналитический планшет представляет собой Packard ProxyPlate™-384 F.

Используемую АКТ-1 получают из полноразмерной человеческой рекомбинантной АКТ-1, которую активируют PDK1 и киназой MAP 2.

Для того, чтобы осуществить анализ, получают исходные растворы соединений при 10 mM в ДМСО. Исходные растворы и контрольное соединение серийно разводят 1:2 девять раз в ДМСО (10 мкл раствора соединения + 10 мкл ДМСО), и получают серийные разведения 50x в нужном интервале дозирования. Затем 2,1-мкл аликвоты растворов соединений в ДМСО переносят в лунки планшета Costar 3657, содержащие 50 мкл 10,4 мкМ АТФ в буфере для реакции IMAP 1x, содержащем 1 mM DTT. После перемешивания 2,5-мкл аликвоты переносят в лунки планшета Packard ProxyPlate™-384 F.

Анализ инициируют, добавляя 2,5-мкл аликвоты раствора, содержащего 200 нМ меченого флуоресцеином пептидного субстрата и 4 нМ АКТ-1. Планшет центрифугируют в течение 1 минуты при 1000 g и инкубируют в течение 60 минут при температуре окружающей среды. Затем реакцию гасят, добавляя 15 мкл раствора для связывания, снова центрифугируют и инкубируют еще в течение 30 минут при температуре окружающей среды перед прочтением на приборе Victor 1420 Multilabel HTS Counter для измерения поляризации флуоресценции.

Соединения примеров 1-168 испытывают в вышеописанном анализе и обнаруживают, что они имеют IC₅₀ менее 10 нМ.

Препаративные примеры

Для того, чтобы пояснить изобретение, включены примеры, приведенные далее. Однако следует иметь в виду, что приведенные примеры не ограничивают изобретение и только предполагают способ практического осуществления изобретения. Специалисты в

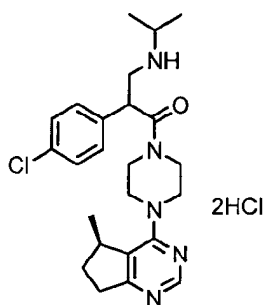
данной области техники легко поймут, что описанные химические реакции можно легко адаптировать для получения ряда других соединений по изобретению, и предполагается, что в объем изобретения входят и другие способы получения соединений по данному изобретению. Например, синтез по изобретению соединений, не указанных в качестве примеров, можно успешно осуществить с помощью модификаций, очевидных для специалистов в данной области техники, например, защищая соответствующим образом имеющие значение группы, используя известные в технике подходящие реагенты иные, чем описанные, и/или осуществляя обычные изменения условий взаимодействия. С другой стороны, другие взаимодействия, раскрытые в данном описании или известные в технике, будут поняты как имеющие применимость для получения других соединений по изобретению.

В примерах, описанных ниже, если не указано иное, все температуры приводятся в градусах по Цельсию. Реагенты закупают у коммерческих поставщиков, таких как Aldrich Chemical Company, Lancaster, TCI или Maybridge, и используют без дополнительной очистки, если не указано иное. Тетрагидрофуран (ТГФ), дихлорметан (DCM), толуол и диоксан закупают у Aldrich в надежно закрытых бутылках и используют в том виде, в каком получают.

Реакции, приведенные ниже, как правило, осуществляют при положительном давлении азота или аргона или с осушающей трубкой (если не указано иное) в безводных растворителях, и реакционные колбы типично снабжают резиновыми прокладками для введения субстратов и реагентов через шприц. Стеклопосуду сушат в сушильном шкафу и/или горячим воздухом.

Спектры ^1H ЯМР регистрируют на приборе Varian, работающем при 400 МГц. Спектры ^1H ЯМР получают в растворах CDCl_3 , CD_3OD , D_2O или d_6 -ДМСО (приводят в м.д.) с использованием в качестве внутреннего стандарта тетраметилсилана (0,00 м.д.) или остаточного растворителя (CDCl_3 7,25 м.д.; CD_3OD 3,31 м.д.; D_2O 4,79 м.д.; d_6 -ДМСО 2,50 м.д.). Когда приводится пик мультиплетности, используют следующие аббревиатуры: с (синглет), д (дублет), т (триплет), м (мультиплет), уш (уширенный), дд (дублет дублетов), дт (дублет триплетов). Константы взаимодействия, когда они приводятся, указываются в герцах (Гц).

Пример 1



Дигидрохлорид 2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. В 1-л круглодонную колбу загружают (R)-(+)-пулегон (76,12 г, 0,5 ммоль), безводный NaHCO_3 (12,5 г) и безводный эфир (500 мл). Реакционную смесь охлаждают на ледяной бане в атмосфере азота. В течение 30 минут добавляют по каплям бром (25,62 мл, 0,5 ммоль). Смесь фильтруют и при охлаждении на ледяной бане осторожно добавляют к NaOEt (21%, 412 мл, 1,11 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, и затем добавляют 1 л 5% HCl и 300 мл эфира. Водную фазу экстрагируют эфиром (2 x 300 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток добавляют к нагретому раствору гидрохлорида семикарбазида (37,5 г) и NaOAc (37,5 г) в воде (300 мл), затем добавляют кипящий этанол (300 мл), и получают прозрачный раствор. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 часов и затем перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Смесь обрабатывают 1 л воды и 300 мл эфира. Водную фазу экстрагируют эфиром (2 x 300 мл). Объединенную органическую фазу промывают водой, сушат и концентрируют. Остаток очищают перегонкой в вакууме (73-76°C при 0,8 мм рт.ст.), и получают (2R)-этил-2-метил-5-(пропан-2-илиден)циклопентанкарбоксилат (63 г, 64%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 4,13 (m, 2H), 3,38 (d, J = 16 Гц, 0,5H), 2,93 (m, 0,5H), 2,50-2,17 (m, 2H), 1,98 (m, 1H), 1,76 (m, 1H), 1,23 (m, 6H), 1,05 (m, 6H).

Стадия 2. (2R)-Этил-2-метил-5-(пропан-2-илиден)циклопентанкарбоксилат (24 г, 0,122 ммоль) в этилацетате (100 мл) охлаждают до -68°C смесью сухой лед/изопропанол. Озонированный кислород (~140-200 $\text{дм}^3\cdot\text{час}^{-1}$ (5-7 $\text{фг}^3\cdot\text{час}^{-1}$) O_2) барботируют через раствор в течение 3,5 часов. Реакционную смесь промывают азотом при комнатной температуре до исчезновения окраски. Этилацетат удаляют в вакууме, и остаток растворяют в 150 мл уксусной кислоты и охлаждают смесью воды со льдом. Затем добавляют 45 г цинковой пыли. Раствор перемешивают в течение 30 минут и затем фильтруют. Фильтрат нейтрализуют 2 Н раствором NaOH (1,3 л) и NaHCO_3 . Водную фазу экстрагируют эфиром (3 x 200 мл). Органический фазы объединяют, промывают водой,

сушат и концентрируют, и получают (2R)-этил-2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилат (20 г, 96%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 4,21 (m, 2H), 2,77 (d, J = 11,2 Гц, 1H), 2,60 (m, 1H), 2,50-2,10 (m, 3H), 1,42 (m, 1H), 1,33 (m, 3H), 1,23 (m, 3H).

Стадия 3. К раствору смеси (2R)-этил-2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилата (20 г, 117,5 ммоль) и тиомочевины (9,2 г, 120,9 ммоль) в этаноле (100 мл) добавляют КОН (8,3 г, 147,9 ммоль) в воде (60 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов. После охлаждения растворитель удаляют, и остаток нейтрализуют концентрированной HCl (12 мл) при 0°C и затем экстрагируют дихлорметаном (3 x 150 мл). Растворитель удаляют, остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат (2:1), и получают (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (12 г, 56%). МС (APCI+) [M+H]⁺ 183.

Стадия 4. К суспензии (R)-2-меркапто-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ола (12 г, 65,8 ммоль) в дистиллированной воде (100 мл) добавляют никель Ренея (15 г) и NH₄OH (20 мл). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 часов, затем фильтруют, фильтрат концентрируют, и получают (R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ол (9,89 г, 99%). МС (APCI+) [M+H]⁺ 151.

Стадия 5. Смесь (R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ола (5,8 г, 38,62 ммоль) и POCl₃ (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 5 минут. Избыток POCl₃ удаляют в вакууме, и остаток растворяют в дихлорметане (50 мл). Затем смесь добавляют к насыщенному раствору NaHCO₃ (200 мл). Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (3 x 100 мл), и объединенные органические фазы сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, и получают (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин (3,18 г, 49%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,81 (s, 1H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,05 (m, 1H), 2,41 (m, 1H), 1,86 (m, 3H), 1,47 (m, 3H).

Стадия 6. К раствору (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,5 г, 3,0 ммоль) в NMP (10 мл) добавляют 1-Вос-пиперазин (1,2 г, 2,17 ммоль). Смесь перемешивают при 110°C в течение ночи. После охлаждения смесь разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают водой (6 x 100 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, и получают (R)-трет-бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,806 г, 86%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,48 (s, 1H), 3,68 (m, 2H), 3,60-3,40 (m, 7H), 2,84 (m,

2H), 2,30 (m, 1H), 1,67 (m, 1H), 1,49 (m, 9H), 1,18 (d, J = 6,8 Гц, 3H), МС (APCI+) [M+H]⁺ 319.

Стадия 7. (R)-трет-Бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 6 мл) в дихлорметане (20 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,55 г, 99%). МС (APCI+) [M+H]⁺ 219.

Стадия 8. Метил-2-(4-хлорфенилакрилат) (1,00 г, 5,09 ммоль) в виде раствора в ТГФ (2,5 мл) добавляют при перемешивании к раствору изо-PrNH₂ (650 мкл, 7,63 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи для завершения реакции согласно анализу ЖХМС. Растворитель удаляют при пониженном давлении, и получают метил-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)пропаноат (ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 256,1, Rt 1,97 мин), который снова растворяют в дихлорметане (15 мл) при комнатной температуре. К амину при перемешивании через пипетку добавляют Вос₂O (1,29 мл, 5,59 ммоль), а затем каталитическое количество DMAP (1 мг). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи для завершения реакции согласно анализам смеси методом ЖХМС и ТСХ. Раствор концентрируют в вакууме, и получают метил-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропаноат в виде маслянистого остатка (ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 256,1, Rt 4,13 мин), который снова растворяют в ТГФ (12,0 мл) и воде (4,0 мл). Мутный раствор обрабатывают LiOH·H₂O (1,07 г, 25,4 ммоль) и перемешивают в течение 4 часов для завершения реакции согласно анализу ЖХМС. Раствор разбавляют водой и промывают диэтиловым эфиром (отбрасывают). Водную часть обрабатывают 1 М раствором HCl до достижения pH от примерно 2 до примерно 3 и экстрагируют несколько раз этилацетатом. Органические фазы объединяют, промывают рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают 3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту в виде бесцветного масла (1,04 г, 60%). ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 242,0.

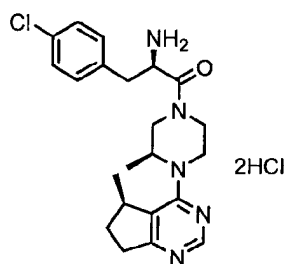
Стадия 9. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (30 мг, 0,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) и триэтиламине (1 мл) добавляют 3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (35 мг, 0,1 ммоль) и HBTU (39 мг, 0,1 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляют, остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, и получают трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-

циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат (25 мг, 44%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,44 (s, 1H), 7,30-7,20 (m, 4H), 3,90-3,18 (m, 9H), 3,18-2,70 (m, 4H), 2,28 (m, 1H), 1,83 (m, 1H), 1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,12 (m, 3H), 0,98 (m, 3H), 0,68 (m, 3H), МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 542$.

Стадия 10. трет-Бутил-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 2 мл) в дихлорметане (10 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид 2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (24 мг, 99%). МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 442$.

Пример 2



Дигидрохлорид (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. К раствору (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,5 г, 3,0 ммоль) в NMP (5 мл) добавляют (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,59 г, 3 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,52 мл). Смесь греют при 100°C в течение 6 часов. Смесь охлаждают и разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают водой (6 x 100 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат (1:1), и получают (S)-трет-бутил-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,186 г, 19%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,46 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 333$.

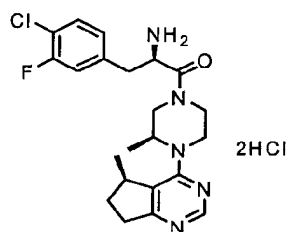
Стадия 2. (S)-трет-Бутил-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 4 мл) в дихлорметане (20 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,18 г, 99%). МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+ 233$.

Стадия 3. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (32 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют триэтиламин (1 мл), (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (41 мг, 0,14 ммоль) и НВТУ (52 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют, остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, и получают трет-бутил-(R)-3-(4-хлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат (60 мг, 88%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,44 (s, 1H), 7,23-7,01 (m, 4H), 5,40-5,15 (m, 1H), 4,85-4,60 (m, 1H), 4,46-4,30 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,82-3,60 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 3,00-2,70 (m, 2H), 2,28 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,40 (s, 9H), 1,30-0,98 (m, 6H), MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 514.

Стадия 4. трет-Бутил-(R)-3-(4-хлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 2 мл) в дихлорметане (5 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (58 мг, 99%). MS (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414.

Пример 3



Дигидрохлорид (R)-2-амино-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. К раствору метил-2-(трет-бутоксикарбонил)-2-(диметоксифосфорил)ацетата (5,00 г, 16,8 ммоль) в дихлорметане (70 мл) при 0°C добавляют 1,1,3,3-тетраметилгуанидин (2,11 мл, 16,8 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут, и затем через шприц добавляют раствор 4-хлор-3-фторбензальдегида (2,67 г, 16,8 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут и затем нагревают до комнатной температуры, продолжая перемешивание в течение 1 часа. Затем добавляют H_2O , и смесь экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Полученный остаток перекристаллизовывают из изопропилового спирта, и получают (Z)-метил-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлор-3-фторфенил)акрилат (3,76 г, выход 67,8%) в

виде белого порошка (2 партии). ЖХМС (APCI) m/z 328 $[M-H]^-$.

Стадия 2. (Z)-Метил-2-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлор-3-фторфенил)акрилат (200 мг) и Rh-(R,R)-[Et-DuPhos(COD)]OTf (са. 4 мг) в смеси MeOH:EtOAc (1:1, 3 мл; перед применением дегазирована азотом в течение 1 часа) растворяют в каждой из 8 пробирок для реакции Argonaut Endeavor™. Реакционную смесь помещают на Endeavor™ при давлении H_2 ~276 кПа (40 ф/д²) и перемешивают в течение 12 часов при комнатной температуре. Затем все реакционные смеси объединяют и концентрируют, и получают (R)-метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропаноат (1,52 г, выход 94,4%) в виде бледно-желтого твердого вещества, которое используют на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия 3. К раствору (R)-метил-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропаноата (1,646 г, 4,961 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂О (1:1, 26 мл) добавляют LiOH·Н₂О (0,6246 г, 14,88 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2, после чего часов разбавляют Н₂О и промывают EtOAc. Затем водный слой подкисляют твердым KHSO₄ и экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют, концентрируют и затем повторно концентрируют из дихлорметан/гексана, и получают (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-фторфенил)пропановую кислоту (1,31 г, выход 83,10%) в виде белого порошка. ЖХМС (APCI) m/z 316 $[M-H]^-$.

Стадия 4. К раствору (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (0,5 г, 3,0 ммоль) в NMP (5 мл) добавляют (S)-трет-бутил-3-метилпиперазин-1-карбоксилат (0,59 г, 3 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,52 мл). Смесь греют при 100°C в течение 6 часов. Смесь охлаждают и разбавляют этилацетатом (200 мл) и промывают водой (6 x 100 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием смесью гексан/этилацетат (1:1), и получают (S)-трет-бутил-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,186 г, 19%).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,46 (s, 1H), 4,66 (m, 1H), 4,30-3,80 (m, 3H), 3,47 (m, 1H), 3,20 (m, 1H), 3,20-2,80 (m, 4H), 2,22 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,49 (s, 9H), 1,29 (m, 3H), 1,17 (m, 3H), MS (APCI+) $[M+H]^+ 333$.

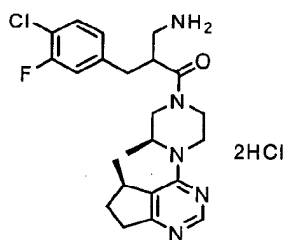
Стадия 5. (S)-трет-Бутил-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 4 мл) в дихлорметане (20 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (0,18 г, 99%). MS (APCI+) $[M+H]^+ 233$.

Стадия 6. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (32 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют триэтиламин (1 мл), (R)-2-(трет-бутоксикарбониламино)-3-(4-хлор-3-фторфенил)пропановую кислоту (44 мг, 0,14 ммоль) и HBTU (52 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют, остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, и получают трет-бутил-(R)-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат (55 мг, 82%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,46 (s, 1H), 7,31-6,85 (m, 3H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,90-4,60 (m, 2H), 4,50-4,30 (m, 1H), 4,20-4,00 (m, 1H), 3,90-3,60 (m, 2H), 3,40 (m, 1H), 3,20-2,70 (m, 2H), 2,24 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,42 (s, 9H), 1,30-0,98 (m, 6H), МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 532.

Стадия 7. трет-Бутил-(R)-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-илкарбамат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 2 мл) в дихлорметане (5 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид (R)-2-амино-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (54 мг, 99%). МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 432.

Пример 4



Дигидрохлорид 2-(аминометил)-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. К раствору этил-2-цианоацетата (0,71 г, 6,3 ммоль) и пиперидина (0,081 мл, 0,82 ммоль) в толуоле (10 мл) при комнатной температуре добавляют 4-хлор-3-фторбензальдегид (1,0 г, 6,3 ммоль). Смесь греют при 100°C в течение 7 часов. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрируют в вакууме, остаток промывают гексаном, и получают этил-3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-цианоакрилат (1,4 г, 88%). ЖХМС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 253,1.

Стадия 2. Раствор NaBH_4 (15 мг, 0,39 ммоль) в EtOH (4 мл) при комнатной температуре добавляют через канюлю к смеси этил-3-(4-хлор-3-фторфенил)-2-цианоакрилата (200 мг, 0,79 ммоль) и EtOH (2 мл). Через 5 минут реакцию гасят 0,1 Н

HCl, смесь концентрируют в вакууме, разбавляют H₂O и экстрагируют дихлорметаном, экстракт сушат над MgSO₄, концентрируют, остаток подвергают флэш-хроматографии (SiO₂ с дихлорметаном), и получают этил-3-(4-хлор-4-фторфенил)-2-цианопропаноат (0,20 г, 58%). ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 254,3.

Стадия 3. ТФУК (1,6 мл, 21 ммоль) в ТГФ (50 мл) медленно добавляют через канюлю к раствору NaBH₄ (0,78 г, 21 ммоль) в ТГФ (6 мл). Затем к раствору добавляют через канюлю раствор этил-3-(4-хлор-4-фторфенил)-2-цианопропаноата (4,4 г, 17 ммоль) в ТГФ (2 мл) и перемешивают в течение ночи. Реакцию гасят 0,1 Н HCl, смесь концентрируют в вакууме, разбавляют H₂O и экстрагируют дихлорметаном (отбрасывают). Водный слой подщелачивают NaHCO₃ (тв.) и экстрагируют дихлорметаном. Экстракты дихлорметана сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой этил-3-амино-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноат не очищают, но используют непосредственно на следующей стадии.

Стадия 4. Раствор Вос2О (1,3 г, 6,1 ммоль) и этил-3-амино-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноата (1,6 г, 6,1 ммоль) в дихлорметане (10 мл) перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме, остаток хроматографируют (SiO₂) с использованием дихлорметана в качестве элюента, и получают этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноат. К раствору этил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропаноата (0,55 г, 1,5 ммоль) в смеси ТГФ/MeOH (7/7 мл) добавляют LiOH·H₂O (0,26 г, 6,1 ммоль) в H₂O (7 мл) и перемешивают в течение ночи. Смесь концентрируют в вакууме, подкисляют 1,0 Н HCl до pH 1 и экстрагируют дихлорметаном. Экстракты дихлорметана сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырое вещество хроматографируют (SiO₂) с использованием смеси 10% MeOH/дихлорметан в качестве элюента, и получают 3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропановую кислоту (0,5 г). ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 232,0; Rf 2,09 мин.

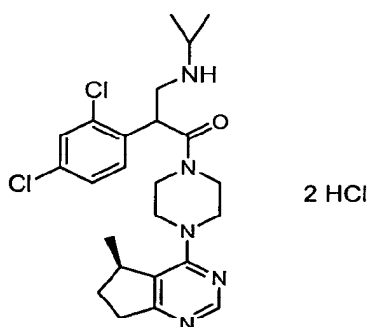
Стадия 5. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-((S)-2-метилпиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (полученного согласно примеру 2, стадии 1 и 2; 32 мг, 0,14 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляют триэтиламин (1 мл), 3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлор-3-фторбензил)пропановую кислоту (46 мг, 0,14 ммоль) и НВТУ (52 мг, 0,14 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Растворитель удаляют, остаток очищают хроматографией на силикагеле с элюированием этилацетатом, и получают трет-бутил-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамат (50 мг, 72%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 8,44 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 7,05-6,80 (m, 2H), 5,10-4,90 (m, 1H), 4,70-4,30 (m, 1H), 4,10-3,70 (m, 1H), 3,40-3,20 (m, 2H), 3,00-2,80 (m, 2H), 2,20 (m, 1H), 1,70 (m, 1H), 1,43 (s, 9H), 1,25-0,70 (m, 6H), МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 546.

Стадия 6. трет-Бутил-2-(4-хлор-3-фторбензил)-3-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропилкарбамат обрабатывают HCl (4 М раствор в диоксане, 2 мл) в дихлорметане (5 мл) в течение 6 часов, и получают дигидрохлорид 2-амино-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (50 мг, 99%). МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 446.

Перечисленные далее соединения также получают согласно вышеописанным способам.

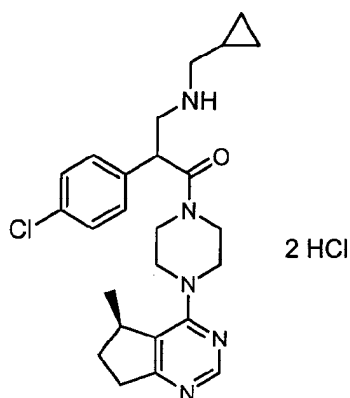
Пример 5



Дигидрохлорид (R,S)-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

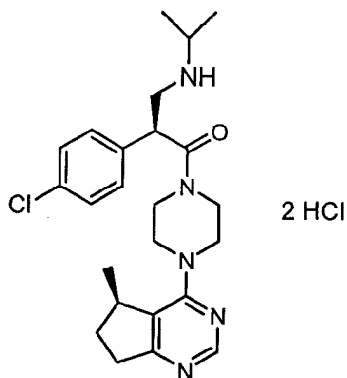
^1H ЯМР (CD_3OD): 8,56 (1H, прибл. д, $J = 3,1$ Гц), 7,68-7,66 (1H, m), 7,43-7,41 (1H, m), 7,32-7,30 (1H, m), 4,30-3,44 (12H, m), 3,23-3,09 (3H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,49-2,39 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,39 (6H, d, $J = 6,6$ Гц), 1,21-1,13 (3H, m), ЖХМС: 476,1.

Пример 6



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 426,1.

Пример 7

Дигидрохлорид (S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. Метил-2-(4-хлорфенил)ацетат (36,7 г, 199 ммоль) и параформальдегид (6,27 г, 209 ммоль) растворяют/суспендируют в ДМСО (400 мл) и обрабатывают NaOMe (537 мг, 9,94 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов для завершения реакции по анализу сырого вещества ТСХ. Реакционную смесь выливают в смесь воды со льдом (700 мл, белая эмульсия) и нейтрализуют, добавляя 1 М раствор HCl. Водную часть экстрагируют этилацетатом (3 X), и органические фазы объединяют. Органическую часть дважды промывают водой, один раз рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают сырой продукт реакции в виде желтого масла. Остаток загружают на фильтр с крупнопористой стеклянной пластинкой с силикагелем и элюируют смесью гексан:этилацетат, 9:1, до тех пор, пока не соберут исходное вещество/олефин. Затем слой силикагеля элюируют смесью гексан:этилацетат, 1:1, до тех пор, пока не вымоют полностью нужный продукт. Концентрированные чистые фракции дают метил-2-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропаноат в виде бесцветного масла (39,4 г, 92%).

Стадия 2. Метил-2-(4-хлорфенил)-3-гидроксипропаноат (39,4 г, 184 ммоль) растворяют в дихлорметане (500 мл) и обрабатывают TEA (64,0 мл, 459 ммоль). Раствор охлаждают до 0°C и медленно обрабатывают MsCl (15,6 мл, 202 ммоль) и затем перемешивают в течение 30 минут до завершения реакции согласно анализу ТСХ. Раствор обрабатывают 1 Н HCl, и водную часть один раз экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические части промывают еще раз 1 Н HCl, отделяют, промывают разбавленным раствором NaHCO₃ и отделяют. Органическую часть сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают оранжевое масло. Остаток загружают на фильтр с крупнопористой стеклянной пластинкой со слоем силикагеля и элюируют

смесью гексан:этилацетат, 9:1, и получают чистый нужный продукт согласно анализу ТСХ. Концентрированные чистые фракции дают метил-2-(4-хлорфенил)акрилат в виде бесцветного масла (30,8 г, 85%). Полученный метил-2-(4-хлорфенил)акрилат (500 мг, 2,54 ммоль) в виде раствора в ТГФ (1,35 мл) добавляют при перемешивании при 0°C к раствору изо-PrNH₂ (217 мкл, 2,54 ммоль) в ТГФ (5,0 мл). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи для завершения реакции согласно анализу ЖХМС. К амину при перемешивании добавляют через пипетку Boc₂O (584 мкл, 2,54 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи для завершения реакции согласно анализу ЖХМС и ТСХ. Раствор концентрируют в вакууме, и получают метил-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропаноат в виде бесцветного масла (854 мг, 94%). ЖХ/МС (APCI+) m/z 256,1 [M-Boc]⁺.

Стадия 3. Метил-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропаноат (133 г, 374 ммоль) растворяют в ТГФ (1,0 л) и обрабатывают KOTMS (56,0 г, 392 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи для завершения реакции по анализу сырого вещества ТСХ. Смесь концентрируют в вакууме, и получают влажную пену, которую сушат в вакууме в течение ночи, и получают 3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропаноат калия в виде белого твердого вещества (148,7 г, 105%). ЖХ/МС (APCI+) m/z 242,1 [M-Boc-K]⁺.

Стадия 4. 3-(трет-Бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропаноат калия (77,2 г, 203 ммоль) растворяют в ТГФ (515 мл) и обрабатывают пивалоилхлоридом (26,3 мл, 213 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 3 часов с образованием смешанного ангидрида. В отдельной колбе растворяют (S)-4-бензилоксазолидин-2-он (46,1 г, 260 ммоль) в ТГФ (600 мл) и охлаждают до -78°C. Раствор обрабатывают раствором n-BuLi в гексане (2,50 M, 102 мл, 254 ммоль) и перемешивают в течение одного часа. К Li-оксазолидинону при перемешивании добавляют через канюлю полученный раствор ангидрида, и смесь нагревают до комнатной температуры в течение ночи. Реакцию гасят, добавляя насыщенный раствор хлорида аммония, и затем смесь еще обрабатывают водой и этилацетатом. Водный слой несколько раз экстрагируют, и органические части объединяют. Органическую фазу промывают водой, затем рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают/разделяют (на диастереомеры) хроматографией (силикагель, элюирование смесью гексан:этилацетат, 4:1), и получают полностью разделенные диастереомеры в виде вязких масел: трет-бутил-(R)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат (12,16 г, 24% относительно 1/2 рацемата кислоты) и трет-бутил-(S)-3-((S)-4-бензил-2-

оксооксазолидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат (39,14 г, 77% относительно 1/2 рацемата кислоты). ЖХ/МС (APCI+) m/z 401,2 [M-Вос]⁺.

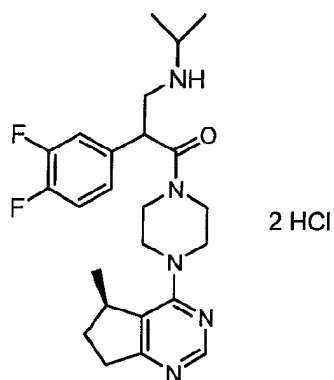
Стадия 5. LiOH·H₂O (168 мг, 4,00 ммоль) при комнатной температуре при перемешивании добавляют к смеси ТГФ (30 мл) и воды (15 мл) и перемешивают до растворения. Смесь обрабатывают пероксидом водорода (658 мкл 35 мас.% раствора в воде, 8,00 ммоль) и перемешивают при комнатной температуре в течение 10 минут. Реакционную смесь охлаждают до 0°C на ледяной бане, и через капельную воронку добавляют по каплям раствор трет-бутил-(S)-3-((S)-4-бензил-2-оксооксазолидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропил(изопропил)карбамата (1,00 г, 2,00 ммоль) в ТГФ (15 мл) в течение 10 минут. Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре для завершения реакции согласно анализу ЖХМС сырого продукта. Реакционную смесь охлаждают до 0°C и затем обрабатывают 1 М раствором Na₂SO₃ (9,00 мл) через капельную воронку в течение 10 минут. По завершении добавления смесь нагревают до комнатной температуры в течение 10 минут. Смесь концентрируют для удаления ТГФ и затем разбавляют водой. Водную часть дважды промывают этилацетатом (отбрасывают). Водную часть обрабатывают этилацетатом и затем добавляют по каплям при перемешивании 1 М HCl до тех пор, пока pH не достигнет величины от примерно 2 до примерно 3. Водную фазу дважды экстрагируют этилацетатом, и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Продукт реакции бесцветное масло сушат в высоком вакууме в течение одного часа, и получают (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту в виде вязкого масла/пены (685 мг, 100%). ЖХ/МС (APCI+) m/z 242,1 [M-Вос]⁺.

Стадия 6. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (0,360 г, 1,24 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (0,423 г, 1,24 ммоль) и DIEA (0,646 мл, 3,71 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляют HBTU (0,469 г, 1,24 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов, после чего добавляют 2 М раствор Na₂CO₃. Реакционную смесь экстрагируют дихлорметаном, и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Сырой остаток обрабатывают на Biotage 40S (са. 175 мл смеси дихлорметан:этилацетат, 4:1, промывают для элюирования DIEA, затем градиент до дихлорметан:этилацетат, 1:4), и получают трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат (0,679 г, выход 101%) в виде бледно-желтого сиропа. ЖХ/МС (APCI+) m/z 542,1 [M+H]⁺.

Стадия 7. К мутноватому раствору трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамата (0,679 г, 1,25 ммоль) в диоксане (8 мл) добавляют 4М раствор HCl/диоксан (7,83 мл, 31,3 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи в атмосфере азота (16 часов). Реакционную смесь концентрируют досуха и сушат на линии высокого вакуума. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве MeOH, и раствор добавляют по каплям при перемешивании к эфиру, что вызывает образование белого осадка. Полученное выпавшее в осадок вещество извлекают фильтрацией через фильтр со среднепористой стеклянной пластинкой под давлением азота, промывают эфиром, сушат под давлением азота, сушат в вакууме и затем еще при 55°C в сушильном шкафу с высоким вакуумом в течение 2 суток, и получают дигидрохлорид (S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (0,610 г, выход 94,6%) в виде белого порошка.

¹H ЯМР (CD₃OD): 8,55 (1H, s), 7,47-7,38 (4H, m), 4,58-4,55 (1H, m), 4,24-4,11 (1H, m), 3,99-3,54 (11H, m), 3,48-3,37 (2H, m), 3,19-3,09 (2H, m), 2,99-2,92 (1H, m), 2,47-2,38 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,37 (6H, d, J = 3,7 Гц), 1,16 (3H, d, J = 6,3 Гц), ЖХМС: 442,2.

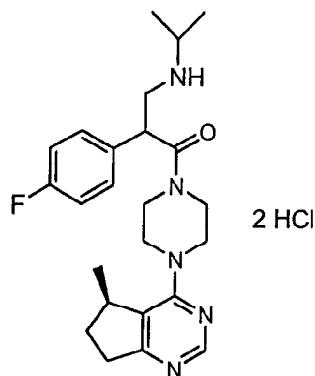
Пример 8



Дигидрохлорид (R,S)-2-(3,4-дифторфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

¹H ЯМР (CD₃OD): 8,56 (1H, прибл. д, J = 2,5 Гц), 7,43-7,31 (2H, m), 7,30-7,20 (1H, m), 4,65-4,60 (1H, m), 4,22-4,08 (1H, m), 4,00-3,57 (11H, m), 3,46-3,40 (2H, m), 3,20-3,09 (2H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,49-2,36 (1H, m), 1,93-1,82 (1H, m), 1,37 (6H, d, J = 6,5 Гц), 1,21-1,16 (3H, m), ЖХМС: 444,2.

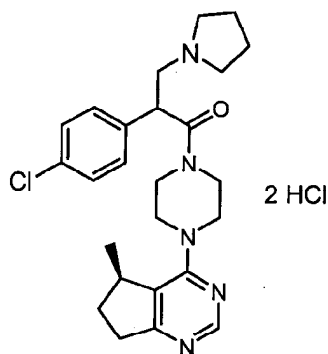
Пример 9



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-фторфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-
дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,55 (1H, прикл. д, $J = 2,8$ Гц), 7,43-7,40 (2H, m), 7,21-7,16 (2H, m), 4,52-4,88 (1H, m), 4,29-3,53 (12H, m), 3,48-3,38 (2H, m), 3,19-3,08 (2H, m), 3,00-2,90 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,93-1,83 (1H, m), 1,36 (6H, d, $J = 6,7$ Гц), 1,20-1,14 (3H, m), ЖХМС: 426,2.

Пример 10



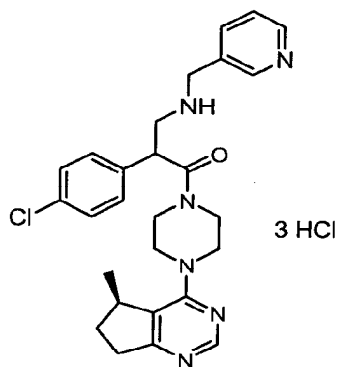
Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-
циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. Метил-2-(4-хлорфенил)акрилат (500 мг, 2,54 ммоль) растворяют в ТГФ (6,0 мл) и обрабатывают пирролидином (233 мкл, 2,80 ммоль) при 0°C . Через 1 час ЖХМС сырого продукта показывает, что реакция завершилась (ЖХМС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 268,1; Rf 2,13 мин). Раствор обрабатывают водой (2 мл) и LiOH·H₂O (320 мг, 7,63 ммоль), соответственно, и реакционную смесь перемешивают в течение ночи для завершения реакции согласно анализу ЖХМС. Смесь обрабатывают водой и этилацетатом. Водную часть снова промывают этилацетатом, и органическую часть отбрасывают. Водную часть обрабатывают избытком 3 Н HCl (3,82 мл) и промывают этилацетатом. После отделения водную часть концентрируют в вакууме, и получают соль HCl·3LiCl 2-(4-хлорфенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты в виде белого твердого вещества (1,15 г). МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 254,1; Rf 1,30 мин.

К суспензии дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (20 мг, 0,69 ммоль), 2-(4-хлорфенил)-3-(пирролидин-1-ил)пропановой кислоты (59,8 мг, 0,082 ммоль) и гексафторфосфата О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (31,3 мг, 0,082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (44,4 мг, 0,343 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 5 суток, разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток очищают на картридже с диоксидом кремния (5,0 г) с элюированием смесью MeOH и CH₂Cl₂ (3:97 – 5:95), и получают дигидрохлорид 2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-она (6 мг, 17%) в виде не совсем белого твердого вещества.

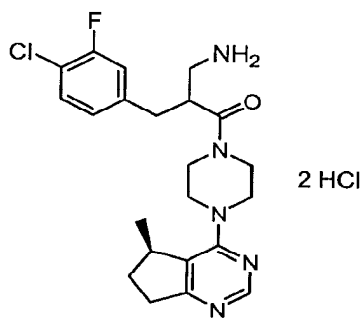
¹H ЯМР (CD₃OD): 8,54 (1H, s), 7,47-7,40 (4H, m), 4,66-4,63 (1H, m), 4,18-3,35 (13 H, m), 3,24-3,07 (2H, m), 3,00-2,91 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 2,19-1,97 (4H, m), 1,90-1,84 (1H, m), 1,39-1,36 (1H, m), 1,20-1,15 (3H, m), ЖХМС: 454,1.

Пример 11



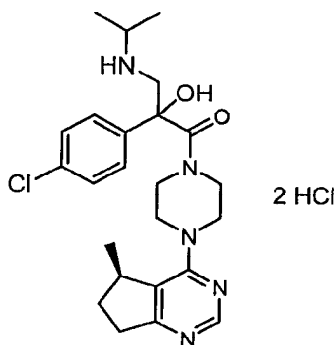
Тригидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-3-илметиламино)пропан-1-она

¹H ЯМР (CD₃OD): 9,19 (1H, s), 8,96 (1H, d, J = 5,4 Гц), 8,91 (1H, d, J = 8,6 Гц), 8,55 (1H, d, J = 3,0 Гц), 8,20-8,17 (1H, m), 7,46-7,39 (4H, m), 4,82-4,75 (1H, m), 4,61 (2H, s), 4,20-4,12 (1H, m), 4,0-3,57 (11H, m), 3,39-3,34 (2H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 2,99-2,90 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,91-1,85 (1H, m), 1,38 (1H, t, J = 5,9 Гц), 1,17 (3H, припл. дд, J = 15,7 и 5,6 Гц), ЖХМС: 491,2.

Пример 12

Дигидрохлорид (R,S)-3-амино-2-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 432,2.

Пример 13

Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. К раствору метил-2-(4-хлорфенил)акрилата (20 г, 102 ммоль) в CHCl_3 (200 мл) добавляют м-хлоропероксибензойную кислоту (35 г, 77%, 156 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 24 часов. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, разбавляют хлороформом (200 мл) и промывают 10% раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 10% раствором NaHCO_3 и водой. Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью гексан/этилацетат (9:1), и получают метил-2-(4-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат. Метил-2-(4-хлорфенил)оксиран-2-карбоксилат (2 г, 9,4 ммоль), этанол (10 мл) и изопропиламин (1 мл, 11,7 ммоль) загружают в 50-мл автоклав. Смесь греют в автоклаве при 90°C в течение 12 часов. После охлаждения растворитель удаляют, и остаток растворяют в дихлорметане (20 мл) и ТЕА (2 мл). К смеси добавляют Voc_2O (4 г, 23,0 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 48 часов. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в ТГФ (20 мл). К смеси добавляют LiOH (3 М раствор, 14 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов и кипятят с обратным холодильником в течение 2 часов. После охлаждения реакцию гасят 2

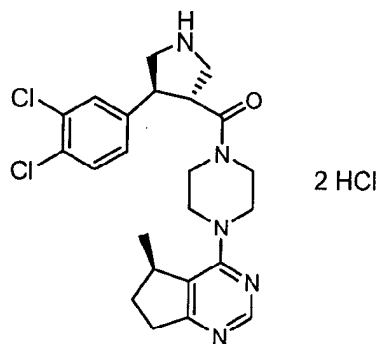
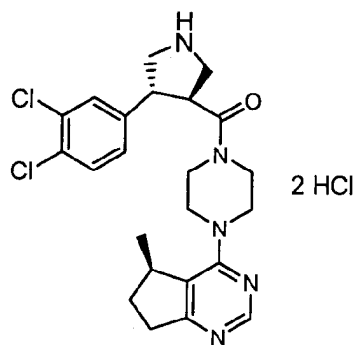
Н HCl (21 мл). Растворитель удаляют, и остаток подвергают колоночной хроматографии с
 элюированием смесью гексан/этилацетат (1:1), и получают 3-(трет-
 5 бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксипропановую кислоту.
 ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 258,1; Rf 3,66 мин.

Стадия 2. К суспензии дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-
 дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (20 мг, 0,69 ммоль), 3-(трет-
 10 бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)-2-гидроксипропановой кислоты
 (29,5 мг, 0,082 ммоль) и гексафторфосфата О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-
 тетраметилурония (31,3 мг, 0,082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при комнатной температуре
 15 добавляют DIPEA (35,5 мг, 0,275 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение
 ночи, разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и
 насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой сушат (MgSO₄) и
 концентрируют. Остаток очищают на картридже с диоксидом кремния (5,0 г) с
 20 элюированием смесью EtOAc и гексана (60:40), и получают трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-
 2-гидрокси-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-
 ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат в виде прозрачного масла (27 мг, 70%). ЖХМС
 25 (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 558,1; Rf 4,41 мин.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-3-(4-((R)-5-метил-6,7-
 дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-
 30 оксопропил(изопропил)карбамата (26 мг, 0,466 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляют
 4,0 М раствор HCl в диоксане (8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в
 течение ночи. Растворители удаляют в вакууме, и получают трет-бутил-2-(4-хлорфенил)-
 2-гидрокси-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-
 35 ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат в виде соли ди-HCl (28 г).

¹H ЯМР (CD₃OD): 8,53 (1H, припл. д, J = 2,7 Гц), 7,56-7,49 (4H, m), 4,24-4,18 (1H,
 m), 4,01-3,38 (13H, m), 3,16-3,07 (1H, m), 2,98-2,92 (1H, m), 2,46-2,36 (1H, m), 1,90-1,84
 40 (1H, m), 1,34 (6H, припл. д, J = 4,7 Гц), 1,16 (3H, dd, J = 6,6 и 19,5 Гц), ЖХМС: 458,1.

Пример 14



Дигидрохлорид ((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона и дигидрохлорид ((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона

Стадия 1. К раствору (Е)-метил-3-(3,4-дихлорфенил)акрилата (2,6 г, 11,7 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляют ТФУК (0,2 мл, 2,63 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C. Затем добавляют по каплям бензилметокситриметилсиланилметиламин (6,0 мл, 23,5 ммоль), поддерживая температуру между -5°C и 5°C. По завершении добавления смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в эфире и обрабатывают 1 Н НСl. Смесь встряхивают для перемешивания, и получают трехслойный раствор. Два нижних слоя собирают и подщелачивают 2 Н раствором NaOH до pH примерно 14. Затем их экстрагируют CHCl₃ (3 X 100 мл). Органическую фазу сушат, фильтруют и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью гексан/этилацетат (4:1), и получают (3S,4R)-метил-1-бензил-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-карбоксилат (4,2 г, 99%). (ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 364,2; Rt 2,63 мин).

Стадия 2. К раствору (3S,4R)-метил-1-бензил-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-карбоксилата (4,20 г, 11,5 ммоль) в DCE (50 мл) при 0°C добавляют 1-хлорэтилхлорформиат (1,5 мл, 13,9 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме при 65°C в течение 1 часа. К остатку добавляют MeOH (50 мл), и смесь кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. MeOH удаляют. Твердое вещество снова растворяют в CHCl₃ и обрабатывают насыщенным раствором Na₂CO₃. Водную часть отделяют и экстрагируют CHCl₃ (2 X 30 мл). Органические фазы объединяют и сушат. Растворитель удаляют, и получают (3S,4R)-метил-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-карбоксилат (3,1 г, 98%). (ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 274,1; Rt 2,25 мин).

Стадия 3. К раствору (3S,4R)-метил-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-карбоксилата (3,10 г, 11,3 ммоль) в ТГФ (100 мл) и TEA (4 мл) добавляют Вос-ангидрид (3,0 г, 13,7 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворитель удаляют, остаток подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью гексан/этилацетат (8:1), и получают (3S,4R)-1-трет-бутил-3-метил-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат (3,1 г, 98%). (ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 274,1; Rt 4,17 мин). (3S,4R)-1-трет-Бутил-3-метил-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат снова растворяют в MeOH (50 мл), и добавляют LiOH (3 М раствор, 10 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 6 часов. К смеси

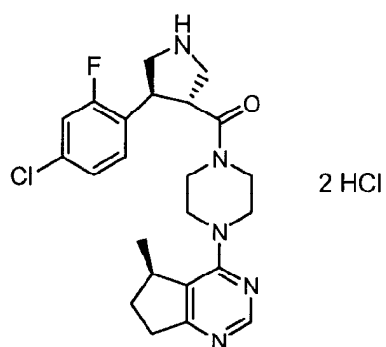
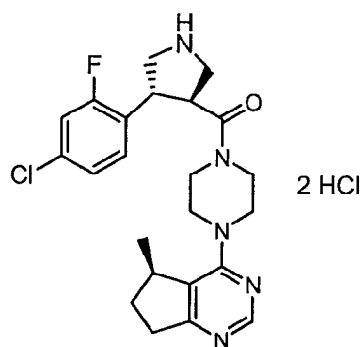
добавляют 2 Н НСl (15 мл). Растворитель удаляют, остаток подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (40:1-10:1), и получают (3S,4R)-1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-карбоновую кислоту (1,95 г). ЖХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Hoc}+\text{H}]^+$ 260,1; Rt 3,67 мин.

Стадия 4. К суспензии дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (20 мг, 0,69 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (29,7 мг, 0,082 ммоль) и гексафторфосфата О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (31,3 мг, 0,082 ммоль) в CH_2Cl_2 (5,0 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (35,5 мг, 0,275 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение 2 часов, разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным раствором NaHCO_3 и насыщенным водным раствором NH_4Cl . Органический слой сушат (MgSO_4) и концентрируют. Остаток очищают на картридже с диоксидом кремния (5,0 г) с элюированием смесью EtOAc и гексана (60:40), и получают трет-бутил-3-(3,4-дихлорфенил)-4-(1-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-4-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде смеси диастереомеров (34 мг, 88%). ЖХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Hoc}+\text{H}]^+$ 560,0; Rt 3,59 мин.

Стадия 5. Раствор смеси диастереомеров трет-бутил-3-(3,4-дихлорфенил)-4-(1-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-4-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (34 мг, 0,061 ммоль) в дихлорметане (3,1 мл) добавляют к 4,0 М раствору НСl в диоксане (1,1 мл, 4,25 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляют в вакууме, и получают дигидрохлорид ((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона и дигидрохлорид ((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона в виде смеси диастереомеров (32 мг, 99%).

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,58 (1H, s), 7,70-7,63 (1H, m), 7,59-7,55 (1H, m), 7,45-7,40 (1H, m), 4,25-3,40 (18H, m), 3,19-3,10 (1H, m), 3,00-2,93 (1H, m), 2,46-2,41 (1H, m), 1,93-1,87 (1H, m), 1,21-1,15 (3H, m), ЖХМС: 460,2.

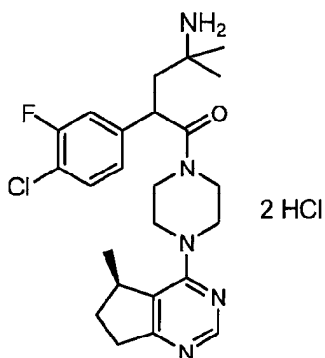
Пример 15



Дигидрохлорид ((3S,4R)-4-(4-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона и
дигидрохлорид ((3R,4S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона

¹H ЯМР (CD₃OD): 8,56 (1H, s), 7,53-7,45 (1H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,20-3,57 (13H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,75 (1H, m), 2,50-2,36 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,24-1,15 (3H, m), ЖХМС: 460,1.

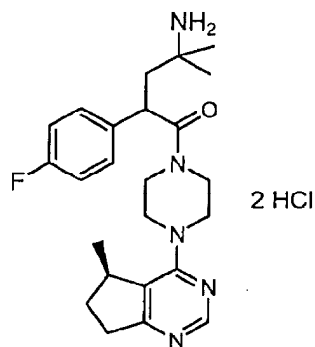
Пример 16



Дигидрохлорид (R,S)-4-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-она

¹H ЯМР (CD₃OD): 8,56 (1H, s), 7,53-7,45 (1H, m), 7,34-7,20 (2H, m), 4,50-4,45 (1H, m), 4,20-3,57 (13H, m), 3,18-3,09 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,75 (1H, m), 2,50-2,36 (1H, m), 1,91-1,81 (2H, m), 1,36 (3H, s), 1,34 (3H, s), 1,24-1,15 (3H, m), ЖХМС: 460,1.

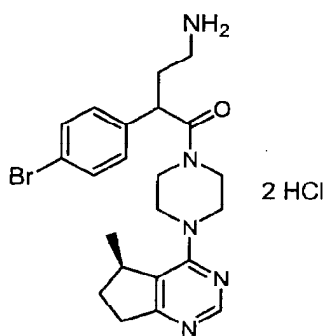
Пример 17



Дигидрохлорид (R,S)-4-амино-2-(4-фторфенил)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-она

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,55 (1H, s), 7,457,38 (2H, m), 7,17-7,05 (2H, m), 4,40-4,33 (1H, m), 4,27-3,25 (13H, m), 3,20-3,06 (1H, m), 3,00-2,92 (1H, m), 2,81-2,72 (1H, m), 2,47-2,37 (1H, m), 1,95-1,78 (2H, m), 1,42-1,29 (6H, m), 1,24-1,10 (3H, m), ЖХМС: 426,1.

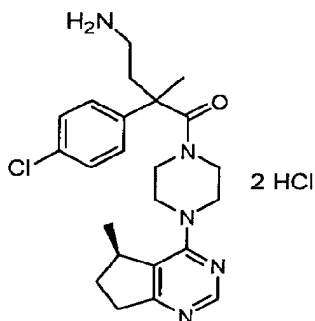
Пример 18



Дигидрохлорид (R,S)-4-амино-2-(4-бромфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-она

^1H ЯМР (CD_3OD): 8,55 (1H, при бл. д, $J = 3,5$ Гц), 7,55 (2H, dd, $J = 8,3$ и $3,6$ Гц), 4,27-3,43 (14H, m), 3,17-3,08 (1H, m), 3,00-2,81 (3H, m), 2,44-2,30 (2H, m), 2,03-1,97 (1H, m), 1,91-1,86 (1H, m), 1,20-1,14 (3H, m), ЖХМС: 460,1.

Пример 19



Дигидрохлорид (R,S)-4-амино-2-(4-хлорфенил)-2-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-она

Стадия 1. Метил-2-(4-хлорфенил)пропаноат (1,50 г, 7,55 ммоль) растворяют в ТГФ (14 мл) и охлаждают до 0°C. Раствор обрабатывают КО-трет-Бу (85 мг, 0,755 ммоль) и перемешивают в течение 15 минут. Раствор охлаждают до -78°C и затем обрабатывают акрилатом (1,22 мл, 8,31 ммоль). Смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре для завершения реакции согласно анализу ТСХ. Затем реакцию гасят насыщенным раствором NH₄Cl. ТГФ удаляют в вакууме, и получают желтое масло. Остаток обрабатывают этилацетатом и водой. Водную фазу экстрагируют этилацетатом, и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают водой, затем рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают сырое вещество в виде желтого масла. Вещество очищают хроматографией (силикагель с элюированием смесью гексан:этилацетат, 90:10, R_f = 0,35), и получают 5-трет-бутил-1-метил-2-(4-хлорфенил)-2-метилпентандиоат в виде бесцветного масла (1,69 г, 69%). Полученный 5-трет-бутил-1-метил-2-(4-хлорфенил)-2-метилпентандиоат (1,69 г, 5,17 ммоль) растворяют в ТФУК (15,9 мл, 207 ммоль) при комнатной температуре и перемешивают в течение 2 часов для завершения реакции согласно анализу ЖХМС (отр.). Раствор концентрируют в вакууме, и получают 4-(4-хлорфенил)-5-метокси-4-метил-5-оксопентановую кислоту в виде бесцветного масла (1,42 г, 100%).

Стадия 2. 4-(4-Хлорфенил)-5-метокси-4-метил-5-оксопентановую кислоту (1,42 г, 5,25 ммоль) растворяют в толуоле (17,5 мл) при 0°C и обрабатывают NEt₃ (1,46 мл, 10,5 ммоль) и DPPA (1,19 мл, 5,51 ммоль), соответственно. Реакционную смесь снимают с ледяной бани и постепенно нагревают до комнатной температуры в течение 3 часов (согласно ТСХ исходного вещества не остается). Раствор осторожно концентрируют (<30°C) в вакууме, и остаток обрабатывают этилацетатом и 1%, мас./мас., раствором лимонной кислоты. Водную часть один раз экстрагируют, и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток снова растворяют в трет-БуОН (17,5 мл), обрабатывают SnCl (262 мкл 1,0 М раствора в дихлорметане, 262 мкмоль) и греют при 80°C в течение 5 часов (выделение азота ослабевает). Реакция протекает полностью согласно анализу ТСХ, и смесь концентрируют в вакууме, и получают масло. Масло обрабатывают этилацетатом и разбавленным раствором NaHCO₃. Водную часть несколько раз экстрагируют, и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают 0,5 М HCl, затем рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают коричневое масло. Остаток очищают хроматографией (силикагель с элюированием смесью гексан:этилацетат, 4:1, R_f = 0,25), и получают чистый метил-4-(третбутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)-2-метилбутаноат в виде бесцветного масла

(790 мг, 44%).

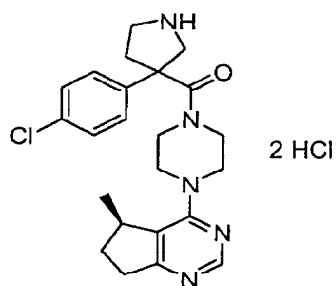
Стадия 3. Метил 4-(третбутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)-2-метилбутаноат (720 мг, 2,11 ммоль) растворяют в ТГФ (4,2 мл) и воде (1,8 мл). Смесь обрабатывают LiOH-H₂O (265 мг, 6,32 ммоль) и перемешивают в течение ночи до завершения реакции согласно анализу ЖХМС. Смесь разбавляют водой и дважды промывают диэтиловым эфиром (отбрасывают). Водную фазу обрабатывают 3 М HCl до pH от примерно 2 до примерно 3 (белый осадок) и экстрагируют несколько раз этилацетатом. Объединенные органические части промывают водой, затем рассолом, отделяют, сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают 4-(третбутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)-2-метилбутановую кислоту в виде бесцветного масла (684 мг, 99%). ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 326,0; Rt 2,26 мин.

Стадия 4. К суспензии дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (20 мг, 0,69 ммоль), 4-(третбутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)-2-метилбутановой кислоты (27,0 мг, 0,082 ммоль) и гексафторфосфата О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (31,3 мг, 0,082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (35,5 мг, 0,275 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток очищают на картридже с диоксидом кремния (5,0 г) с элюированием смесью EtOAc и гексана (60:40), и получают трет-бутил-3-(4-хлорфенил)-3-метил-4-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-4-ил)-4-оксобутилкарбамат в виде прозрачного масла (27 мг, 74%). ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 528,1; Rt 3,38 мин.

Стадия 5. Раствор трет-бутил-3-(4-хлорфенил)-3-метил-4-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-4-ил)-4-оксобутилкарбамата (26 мг, 0,049 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляют к 4,0 М раствору HCl в диоксане (0,8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляют, и получают дигидрохлорид (R,S)-4-амино-2-(4-хлорфенил)-2-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-она (18,4 мг, 70%). ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 428,1; Rt 2,22 мин.

ЖХМС 428,1.

Пример 20



Дигидрохлорид ((3S,4R)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона

Стадия 1. К раствору N-(метоксиметил)(фенил)-N-((триметилсилил)метил)метанамина (3,9 г, 19,8 ммоль) в дихлорметане (40 мл) добавляют ТФУК (0,34 мл, 4,41 ммоль). Смесь охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям при 0°C бензилметокситриметилсиланилметиламин (10,5 мл, 41 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 часов. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в эфире и обрабатывают 1 Н НСl. Смесь встряхивают, и водный слой отделяют и подщелачивают 2 Н раствором NaOH до pH 14. Затем слой экстрагируют CHCl₃ (3 X 100 мл). Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью гексан/этилацетат (10:1), и получают метил-1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-карбоксилат (ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 330,2; Rt 2,46 мин).

Стадия 2. К раствору метил-1-бензил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-карбоксилата (3,05 г, 9,25 ммоль) в толуоле (40 мл) при 0°C добавляют 1-хлорэтилформиат (1,0 мл, 9,27 ммоль). Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 10 часов. После охлаждения растворитель удаляют в вакууме. Остаток обрабатывают MeOH (20 мл) и кипятят с обратным холодильником в течение 1 часа. Растворитель удаляют, и остаток растворяют в этилацетате (200 мл) и промывают 1 Н раствором NaOH и затем водой. Органическую фазу сушат и концентрируют. Остаток подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью EtOAc-CH₂Cl₂/MeOH (10:1). Полученный метил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-карбоксилат (ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 240,1; Rt 2,06 мин) растворяют в дихлорметане (20 мл) и ТЕА (1 мл), и затем обрабатывают Вос-ангидридом (1 г, 4,58 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов растворитель удаляют, и к смеси добавляют 1-трет-бутил-3-метил-3-(4-хлорфенил)пирролидин-1,3-дикарбоксилат (ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 240,1; Rt 3,78 мин), растворенный в ТГФ (50 мл). К смеси добавляют LiOH (3 М раствор, 6 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, и затем реакцию гасят 2 Н НСl (9 мл). Растворитель удаляют, остаток

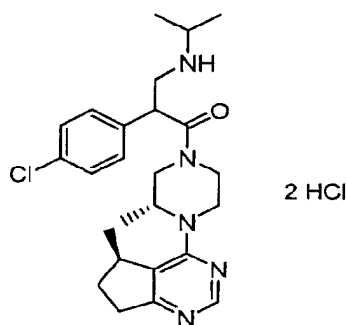
подвергают колоночной хроматографии с элюированием смесью гексан/EtOAc (4:1)-CH₂Cl₂/MeOH (20:1), и получают 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-карбоновую кислоту. ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 224,1; Rt 2,90 мин.

Стадия 3. К суспензии дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (20 мг, 0,69 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-карбоновой кислоты (26,9 мг, 0,082 ммоль) и гексафторфосфата О-(1Н-бензотриазол-1-ил)-N,N,N',N'-тетраметилурония (31,3 мг, 0,082 ммоль) в CH₂Cl₂ (5,0 мл) при комнатной температуре добавляют DIPEA (35,5 мг, 0,275 ммоль). Полученную смесь перемешивают в течение ночи, разбавляют EtOAc и промывают насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой сушат (MgSO₄) и концентрируют. Остаток очищают на картридже с диоксидом кремния (5,0 г) с элюированием смесью MeOH и CH₂Cl₂ (1,5:95,8), и получают трет-бутил-3-(4-хлорфенил)-3-(1-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-4-карбонил)пирролидин-1-карбоксилат в виде прозрачного масла (25 мг, 69%). ЖХМС (APCI+) [M-Вос+H]⁺ 526,1; Rt 3,49 мин.

Стадия 4. Раствор трет-бутил-3-(4-хлорфенил)-3-(1-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-4-карбонил)пирролидин-1-карбоксилата (25 мг, 0,048 ммоль) в дихлорметане (2,5 мл) добавляют к 4,0 М раствору HCl в диоксане (0,8 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Растворители удаляют в вакууме, и получают дигидрохлорид (3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона и дигидрохлорид ((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанона (24 мг, 100%). ЖХМС (APCI+) [M+H]⁺ 426,2; Rt 2,09 мин.

¹H ЯМР (CD₃OD): 8,54 (1H, s), 7,51-4,49 (2H, m), 7,41 (2H, d, J = 7,2 Гц), 4,26 (1H, d, J = 11,0 Гц), 4,10-3,37 (12 H), 3,16-3,08 (2H, m), 2,98-2,85 (2H, m), 2,71-2,64 (1H, m), 2,45-2,36 (1H, m), 1,87 (1H, t, J = 10,4 Гц), 1,16 (3H, прибл. дд, J = 12,5 и 7,0 Гц), ЖХМС: 426,2.

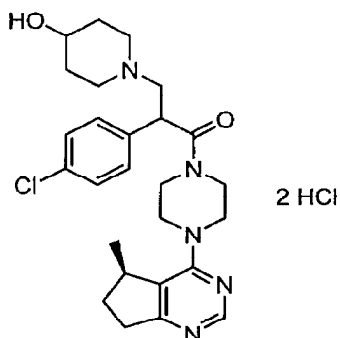
Пример 21



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-((R)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 456,2.

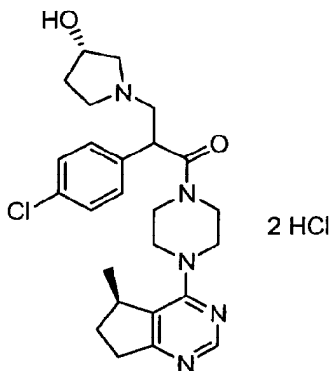
Пример 22



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 484,2.

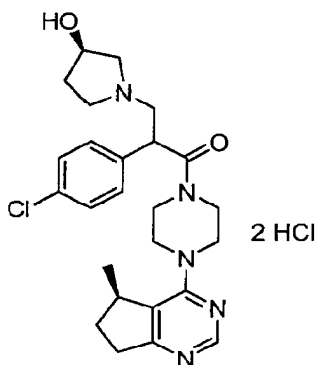
Пример 23



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-((S)-3-гидроксипролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 470,2.

Пример 24

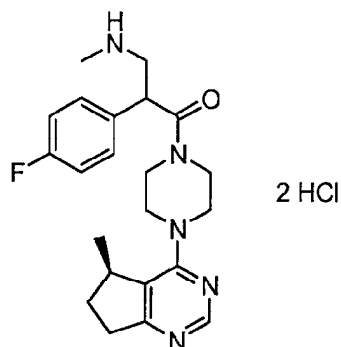


Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-((R)-3-гидроксипролидин-1-ил)-1-(4-((R)-

5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 470,2.

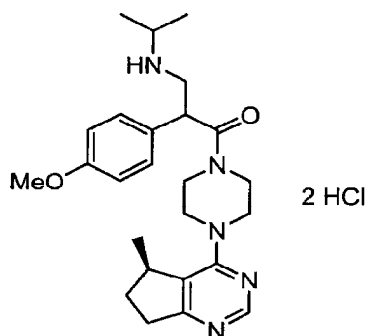
Пример 25



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-фторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(метиламино)пропан-1-она

ЖХМС 398,2.

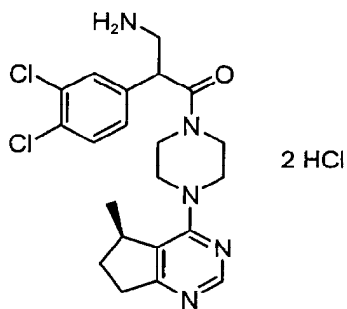
Пример 26



Дигидрохлорид (R,S)-3-(изопропиламино)- 2-(4-метоксифенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

¹H ЯМР (D₂O): 8,30 (1H, припл. д, J = 9,3 Гц), 7,20-7,16 (2H, m), 6,94-6,91 (2H, m), 4,28-4,23 (1H, m), 4,16-4,08 (1H, m), 3,99-3,83 (2H, m), 3,78-3,70 (4H, m), 3,60-3,30 (7H, m), 3,25-2,89 (3H, m), 2,84-2,74 (1H, m), 2,28-2,16 (1H, m), 1,72 (1H, t, J = 10,8 Гц), 1,21-1,18 (6H, m), 0,99-0,91 (3H, два д, J = 7,1 и 6,7 Гц), ЖХМС: 438,2.

Пример 27

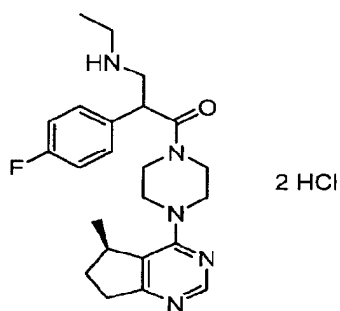


Дигидрохлорид (R,S)-3-амино-2-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-

5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 434,2.

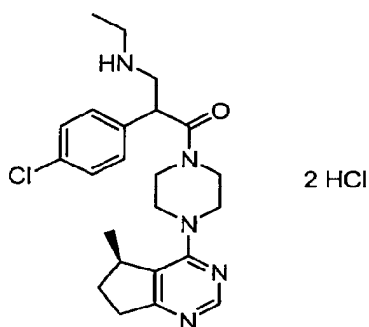
Пример 28



Дигидрохлорид (R,S)-3-(этиламино)- 2-(4-фторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

^1H ЯМР (D_2O): 8,31 (1H, припл. д, $J = 7,9$ Гц), 7,28-7,24 (2H, m), 7,11-7,06 (2H, m), 4,37-4,33 (1H, m), 4,15-4,08 (1H, m), 3,99-3,37 (9H, m), 3,31-3,22 (1H, m), 3,10-2,92 (4H, m), 2,85-2,75 (1H, m), 2,28-2,17 (1H, m), 1,76-1,70 (1H, m), 1,15 (3H, t, $J = 7,2$ Гц), 0,99-0,93 (3H, два д, $J = 6,9$ и $6,5$ Гц), ЖХМС: 412,2.

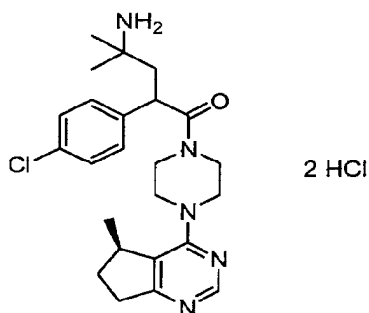
Пример 29



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(этиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 428,2.

Пример 30



Дигидрохлорид (R,S)-4-амино-2-(4-хлорфенил)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-она

Стадия 1. К раствору метил-2-(4-хлорфенил)акрилата (36,9 г, 187,7 ммоль) и 2-нитропропана (20,23 мл, 225,2 ммоль) в CH_3CN (500 мл) при 0°C в атмосфере азота добавляют 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен (33,68 мл, 225,2 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Раствор концентрируют в вакууме, и остаток подвергают колоночной хроматографии (20% EtOAc /гексан), и получают метил-2-(4-хлорфенил)-4-метил-4-нитропентаноат (52,9 г, выход 98,66%) в виде бесцветного масла. К суспензии метил-2-(4-хлорфенил)-4-метил-4-нитропентаноата (10 г, 35,0 ммоль) и цинка (6,41 мл, 700 ммоль) в EtOH (250 мл) при 40°C добавляют по каплям в течение 2 минут концентрированную HCl (10 мл). Смесь перемешивают при 40°C в течение ночи. ЖХМС показывает нужный продукт и восстановленный (но нециклизованный) продукт. Температуру повышают до 50°C на 8 часов. Изменения по ЖХМС отсутствуют, поэтому реакционную смесь разбавляют EtOAc (200 мл) и фильтруют. Фильтрат концентрируют в вакууме, остаток растворяют в EtOAc/EtOH (500 мл, 9:1), промывают раствором бикарбоната, сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Сырой продукт реакции содержит 2-3 соединения, однако основным соединением является 3-(4-хлорфенил)-5,5-диметилпирролидин-2-он (6,7 г, выход 85,6%), который и используют как таковой на следующей стадии. ЖХМС (APCI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224,1; Rt 2,90 мин.

Стадия 2. К раствору 3-(4-хлорфенил)-5,5-диметилпирролидин-2-она (6,7 г, 30 ммоль) в ТГФ (200 мл) при -78°C в атмосфере азота добавляют при перемешивании бис(триметилсилил)амид лития (36 мл, 36 ммоль). Раствор перемешивают при -78°C в течение 30 минут, и затем добавляют в один прием добавляют раствор ди-трет-бутилдикарбоната (7,6 мл, 33 ммоль) в ТГФ (30 мл). Раствор нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение ночи. Реакционную смесь выливают в 0,5 М HCl и дважды экстрагируют этилацетатом. Объединенные органические части промывают водой, отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают почти чистый продукт реакции (избыток Woc2O) в виде бесцветного масла. Колоночная хроматография (20% EtOAc /гексан) дает чистый трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилат. ЖХМС (APCI^+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 224,1; Rt 3,68 мин.

Стадия 3. К раствору трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-2,2-диметил-5-оксопирролидин-1-карбоксилата (7,5 г, 23,2 ммоль) в смеси ТГФ/ $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ (30 мл/30 мл/30 мл) при комнатной температуре при перемешивании добавляют гидрат гидроксида лития (6,44 мл, 232 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в воде (200 мл), промывают EtOAc (100 мл), подкисляют концентрированной HCl и экстрагируют EtOAc (2 X 200 мл). Продукт

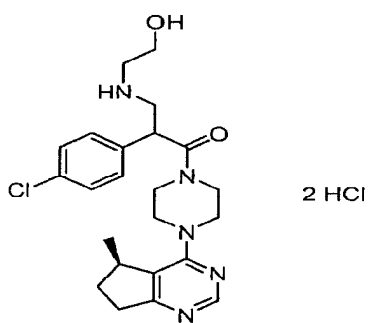
сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Оставшуюся HCl удаляют выпариванием с толуолом, и получают 4-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)-4-метилпентановую кислоту (5,0 г, выход 63,2%) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (APCI+) $[\text{M}-\text{Hoc}+\text{H}]^+$ 242,0; Rt 2,8 мин.

Стадия 4. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (0,025 г, 0,086 ммоль), 1-(трет-бутоксикарбонил)-2-(4-хлорфенил)-4-метилпентановой кислоты (0,029 г, 0,086 ммоль) и DIEA (0,045 мл, 0,26 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл) добавляют HBTU (0,033 г, 0,086 ммоль). Реакционную смесь встряхивают в течение ночи (16 часов), после чего смесь разбавляют 2 М раствором Na_2CO_3 и экстрагируют дихлорметаном. Экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют. Сырой остаток обрабатывают на Biotage 12S (са. 100 мл смеси дихлорметан:этилацетат, 3:1, промывают для элюирования DIEA, затем смесью дихлорметан:этилацетат, 1:3, элюируют прод.), и получают в виде остатка (R)-трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-2-метил-5-(4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-оксопентан-2-илкарбамат (0,044 г, выход 95%). ЖХ/МС (APCI+) $[\text{M}+\text{H}]^+$ 542,2; Rt 2,94 мин.

Стадия 5. К раствору (R)-трет-бутил-4-(4-хлорфенил)-2-метил-5-(4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-5-оксопентан-2-илкарбамата (0,044 г, 0,0812 ммоль) в диоксане (1 мл) добавляют 4 М раствор HCl /диоксан (0,609 мл, 2,43 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 2 суток, после чего смесь концентрируют досуха. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве MeOH , и продукт растирают, добавляя эфир. Твердые вещества извлекают фильтрацией через мембрану из аналитической фильтровальной бумаги под давлением азота, промывают эфиром и сушат в вакууме, и получают дигидрохлорид (R)-4-амино-2-(4-хлорфенил)-4-метил-1-(4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-она (0,035 г, выход 83,7%) в виде белого порошка. ЖХ/МС (APCI+) m/z 442 $[\text{M}+\text{H}]^+$, смесь диастереомеров 1:1.

^1H ЯМР (D_2O): 8,31 (1H, прибр. д, $J = 9,1$ Гц), 7,31-7,18 (4H, m), 4,12-3,36 (10H, m), 3,23-3,16 (1H, m), 3,02-2,92 (1H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,52 (1H, dd, $J = 14,9$ и $8,6$ Гц), 2,27-2,20 (1H, m), 1,88-1,83 (1H, m), 1,73 (1H, t, $J = 10,5$ Гц), 1,23 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,05 (1H, t, $J = 7,1$ Гц), 0,99-0,93 (3H, два д, $J = 7,1$ и $7,1$ Гц), ЖХМС: 442,2.

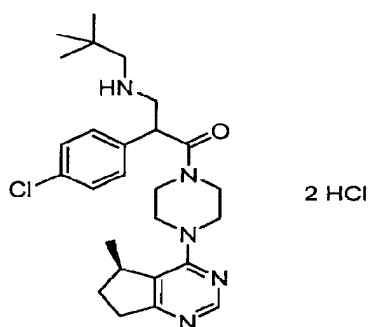
Пример 31



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(2-гидроксиэтиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 444,2.

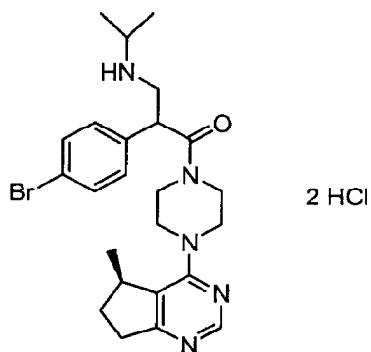
Пример 32



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(неопентиламино)пропан-1-она

ЖХМС 470,2.

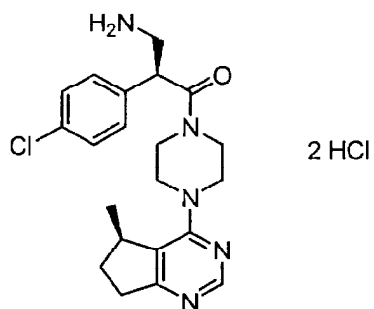
Пример 33



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-бромфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

¹H ЯМР (D₂O): 8,31 (1H, припл. д, J = 10,4 Гц), 7,52-7,49 (2H, m), 7,16-7,14 (2H, m), 4,31-4,27 (1H, m), 4,10-4,06 (1H, m), 4,00-3,07 (12H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,85-2,78 (1H, m), 2,25-2,19 (1H, m), 1,73 (1H, t, J = 10,1 Гц), 1,21-1,15 (6H, m), 0,99-0,93 (3H, два д, J = 6,5 и 6,9 Гц), ЖХМС: 486,2.

Пример 34



Дигидрохлорид (S)-3-амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

Стадия 1. трет-Бутил-2,4-диметоксибензилкарбамат (3,96 г, 14,8 ммоль) растворяют в ТГФ (74 мл) и охлаждают до -78°C . К раствору в течение пяти минут добавляют по каплям бутиллитий (7,44 мл, 16,3 ммоль), и получают бледно-желтый раствор. Раствор перемешивают в течение 15 минут перед добавлением по каплям хлор(метокси)метана (1,35 мл, 17,8 ммоль) (чистый). Реакционную смесь перемешивают при -78°C в течение 10 минут и постепенно нагревают до температуры окружающей среды в течение ночи. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и получают желтое желе, которое обрабатывают полунасыщенным раствором NH_4Cl и эфиром. Водную часть экстрагируют один раз, и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают водой, затем рассолом, отделяют, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. ^1H ЯМР подтверждает наличие нужного почти чистого продукта ($>90\%$) трет-бутил-2,4-диметоксибензил(метоксиметил)карбамата (4,81 г, выход 104%) в виде бледно-желтого масла, которое используют без дополнительной очистки.

Стадия 2. (R)-4-Бензил-3-(2-(4-хлорфенил)ацетил)оксазолидин-2-он (3,00 г, 9,10 ммоль) растворяют в дихлорметане (91 мл) и охлаждают до -78°C . К раствору добавляют 1 М раствор TiCl_4 в толуоле (11,4 мл, 11,4 ммоль), а затем DIEA (1,66 мл, 9,55 ммоль), и получают темно-фиолетовую реакционную смесь. Смесь перемешивают в течение 15 минут, и затем добавляют по каплям раствор трет-бутил-2,4-диметоксибензил(метоксиметил)карбамата (3,40 г, 10,9 ммоль) в дихлорметане (10 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 минут при -78°C , и затем нагревают до -18°C на ледяной бане с рассолом в течение одного часа. Полученную реакционную смесь постепенно в течение 2,5 часов нагревают до 0°C , и затем реакцию гасят, добавляя насыщенный раствор NH_4Cl (100 мл). Слои разделяют, и водную часть один раз экстрагируют дихлорметаном. Объединенные органические части сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают желтое масло. Остаток очищают хроматографией (силикагель с элюированием смесью гексан:этилацетат, 4:1), и получают

в виде бесцветного масла чистое вещество трет-бутил-(S)-3-((R)-4-бензил-2-оксоозалидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропил(2,4-диметоксибензил)карбамат (4,07 г, выход 73,5%).

5 трет-Бутил-(S)-3-((R)-4-бензил-2-оксоозалидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропил(2,4-диметоксибензил)карбамат (680 мг, 1,12 ммоль) растворяют в дихлорметане (10,6 мл) и воде (560 мкл, CH₂Cl₂:вода 19:1) при температуре окружающей среды. Раствор обрабатывают DDQ (380 мг, 1,67 ммоль), реакционную смесь перемешивают в течение

10 одних суток, и согласно анализу ТСХ и ЖХМС получают завершение реакции. Реакционную смесь разбавляют DSCM и дважды промывают полунасыщенным раствором NaHCO₃. Органическую часть сушат над MgSO₄, фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают желто-оранжевое масло. Остаток очищают хроматографией (силикагель с элюированием смесью гексан:этилацетат, 9:1), и получают смесь побочного продукта альдегида и трет-бутил-(S)-3-((R)-4-бензил-2-оксоозалидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропилкарбамата (не отделяется) в виде бледно-желтого масла (общая масса 729 мг).

20 ЖХ/МС (APCI+) m/z 359,1 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору LiOH·H₂O (0,0978 г, 2,33 ммоль) в смеси ТГФ:H₂O (2:1, 33 мл) добавляют 35% H₂O₂ (0,240 мл, 2,91 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при

25 комнатной температуре в течение 35 минут и затем охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям через капельную воронку раствор, содержащий смесь трет-бутил-(S)-3-((R)-4-бензил-2-оксоозалидин-3-ил)-2-(4-хлорфенил)-3-оксопропилкарбамата (0,535 г, 1,17 ммоль) и 2,4-диметоксибензальдегида (0,194 г, 1,17 ммоль) и ТГФ (7 мл). Реакционную

30 смесь помещают на ледяную баню для постепенного нагревания и перемешивают в течение ночи. Затем реакционную смесь охлаждают до 0°C, и к смеси добавляют 1 М раствор Na₂SO₃ (7 мл). Смесь перемешивают в течение 5 минут и затем нагревают до

35 комнатной температуры при перемешивании в течение 20 минут. Затем реакционную смесь переносят в делительную воронку и промывают эфиром (3 X). Водный слой подкисляют KHSO₄ (тв.), и смесь экстрагируют дихлорметаном (2 X). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, и получают (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (0,329 г, выход 94,2%) в

40 виде белого остатка. ЖХ/МС (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

Стадия 4. К раствору (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (0,329 г, 1,10 ммоль) в смеси диоксан:CH₂Cl₂ (2:1, 10 мл) добавляют 4 М раствор HCl/диоксан (5,49 мл, 22,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи (16 часов), после чего смесь концентрируют до 1/3 объема. Полученную мутную смесь разбавляют эфиром, и смесь

50 снова концентрируют до 1/3 объема. Смесь снова разбавляют эфиром (20 мл), и твердое

вещество извлекают фильтрацией через фильтр с пластинкой из среднепористого стекла под давлением азота, Твердое вещество промывают эфиром (5 X 10 мл), сушат под давлением азота и сушат в вакууме, и получают гидрохлорид (S)-3-амино-2-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (0,199 г, выход 76,8%) в виде белого порошка. Чистота по ВЭЖХ >99%. ЖХ/МС (APCI+) m/z 200.

Стадия 5. К раствору гидрохлорида (S)-3-амино-2-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (0,199 г, 0,843 ммоль) и пентагидрата гидроксида тетраметиламмония (0,382 г, 2,11 ммоль) в смеси MeCN:H₂O (10:1, 7,7 мл) добавляют Вос2О (0,368 г, 1,69 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение ночи при комнатной температуре (12 часов), после чего MeCN удаляют в роторном испарителе. Смесь разбавляют водой и промывают эфиром (2 X). Водный слой подкисляют KHSO₄ (тв.). Смесь экстрагируют дихлорметаном, объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, и получают (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (0,229 г, выход 99,6%) в виде пены. Чистота по ВЭЖХ >99%. ЖХ/МС (APCI+) m/z 200 [M-BOC+H]⁺.

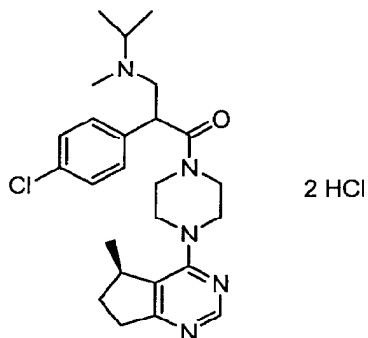
Стадия 6. К раствору дигидрохлорида (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (0,025 г, 0,086 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (0,026 г, 0,086 ммоль) и DIEA (0,045 мл, 0,26 ммоль) в дихлорметане (1,2 мл) добавляют HBTU (0,033 г, 0,086 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 90 минут. Добавляют 2 М раствор Na₂CO₃, и смесь экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Сырой остаток обрабатывают на Biotage 12S (са. 100 мл смеси дихлорметан:этилацетат, 3:1, промывают для элюирования DIEA, затем элюируют продукт смесью дихлорметан:этилацетат, 1:9), и получают в виде желтого остатка трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамат (0,043 г, выход 100%). ЖХ/МС (APCI+) m/z 500,1 [M+H]⁺; Rf 2,68.

Стадия 7. К раствору трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропилкарбамата (0,043 г, 0,0860 ммоль) в диоксане (1,2 мл) добавляют 4 М раствор HCl/диоксан (0,860 мл, 3,44 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи (16 часов), после чего смесь концентрируют и сушат на линии высокого вакуума. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве MeOH, и продукт растирают, добавляя эфир. Полученное твердое вещество извлекают фильтрацией через мембрану из аналитической фильтровальной бумаги Varian под давлением азота, промывают эфиром,

сушат под давлением азота и затем сушат в вакууме, и получают дигидрохлорид (S)-3-амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (0,032 г, выход 78,7%) в виде белого порошка. ЖХ/МС (APCI+) m/z 400 [M+H]⁺.

¹H ЯМР (D₂O): 8,30 (1H, s), 7,37 (2H, d, J = 8,3 Гц), 7,23 (2H, d, J = 8,5 Гц), 4,30 (1H, t, J = 6,2 Гц), 4,12-4,05 (1H, m), 3,90-3,60 (3H, m), 3,55-3,23 (9H, m), 3,02-2,93 (1H, m), 2,86-2,79 (1H, m), 2,28-2,18 (1H, m), 1,73 (1H, t, J = 10,7 Гц), 0,94 (3H, d, J = 6,5 Гц), ЖХМС: 400,2.

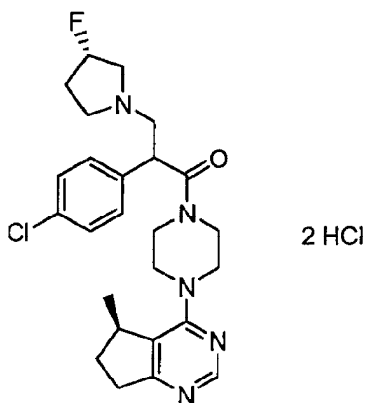
Пример 35



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропил(метил)амино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 456,2.

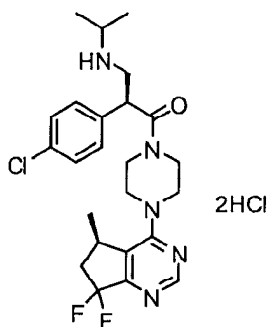
Пример 36



Дигидрохлорид (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она

ЖХМС 472,2.

Пример 37



Дигидрохлорид (S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-она

Стадия 1. К раствору (R)-трет-бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,0 г, 3,14 ммоль) в 20 мл CHCl_3 в атмосфере азота при 0°C добавляют в несколько приемов твердую, 77% макс., м-хлоропероксибензойную кислоту (1,27 г, 5,65 ммоль). Реакционную смесь перемешивают 10 минут, нагревают до комнатной температуры и перемешивают 1 час. Реакционную смесь снова охлаждают до 0°C , и добавляют по частям еще 77% макс. м-хлоропероксибензойной кислоты (0,4 эквив.). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают еще в течение 15 часов, после чего смесь охлаждают до 0°C . Постепенно через капельную воронку добавляют раствор $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (0,993 г, 9,42 ммоль) в 6 мл H_2O , и затем раствор Na_2CO_3 (0,999 г, 9,42 ммоль) в 8 мл H_2O . Реакционную смесь перемешивают 30 минут и затем экстрагируют 3 x 100 мл CHCl_3 . Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют через целит и затем концентрируют в вакууме, и получают (R)-трет-бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил-1-оксид)пиперазин-1-карбоксилат в виде коричневой пены, которую сразу же используют без очистки. (R)-трет-Бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил-1-оксид)пиперазин-1-карбоксилат растворяют в уксусном ангидриде (5,92 мл, 62,8 ммоль), и раствор греют при 90°C и перемешивают в течение 2 часов. Затем реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, избыток уксусного ангидрида удаляют в вакууме, полученное масло растворяют в дихлорметане и медленно выливают при перемешивании в смесь насыщенного раствора Na_2CO_3 и льда. Смесь экстрагируют 2 x 100 мл дихлорметана, объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме, и получают (R)-трет-бутил-4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,11 г, выход 93,9%) в виде коричневой пены, МС (APCI+) m/z 377 $[\text{M}+\text{H}]^+$, которую используют на следующей стадии без очистки.

Стадия 2. К раствору (R)-трет-бутил-4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (1,16 г, 3,08 ммоль) в 12 мл ТГФ добавляют 3 М раствор LiOH (2,57 мл, 7,70 ммоль) и 3 мл H₂O. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 15 часов, после чего добавляют H₂O, и смесь экстрагируют 3 x 75 мл EtOAc. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой остаток очищают на силикагеле (Biotage 40S) сначала с градиентом CH₂Cl₂:EtOAc от 1:1 до 1:6, и затем смесью CH₂Cl₂:MeOH, 20:1, и получают (R)-трет-бутил-4-(7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,556 г, выход 54,0%) как смесь диастереомеров 1:1 в виде коричневой пены. MS (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺.

Стадия 3. К раствору оксалилхлорида (0,203 мл, 2,33 ммоль) в 10 мл дихлорметана при -78°C добавляют по каплям с помощью шприца раствор ДМСО (0,330 мл, 4,66 ммоль) в 3 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают 35 минут, и затем постепенно с помощью шприца добавляют раствор (R)-трет-бутил-4-(7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,556 г, 1,66 ммоль) в 5 мл дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 часа при -78°C, после чего добавляют чистый TEA (1,09 мл, 7,81 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают 30 минут, и добавляют H₂O. Смесь экстрагируют 3 x 75 мл дихлорметана, и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой остаток очищают на силикагеле (Biotage 40M): колонку промывают примерно 300 мл смеси CH₂Cl₂:EtOAc, 4:1, затем с градиентом CH₂Cl₂:EtOAc до 1:4, и получают (R)-трет-бутил-4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,440 г, выход 79,6%) в виде коричневой пены.

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ 8,73 (s, 1H), 3,93-3,82 (m, 2H), 3,74-3,48 (m, 7H), 2,96 (dd, J = 19,6, 7,3 Гц, 1H), 2,34 (dd, J = 19,6, 1,5 Гц, 1H), 1,50 (s, 9H), 1,32 (d, J = 6,8 Гц, 3H).

Стадия 4. (Взаимодействие проводят в 20-мл пластиковом пузырьке). К раствору (R)-трет-бутил-4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,250 г, 0,752 ммоль) в 5 мл дихлорметана добавляют диэтиламиносератрифтормид (0,795 мл, 6,02 ммоль). Реакционную смесь закрывают и перемешивают при комнатной температуре в течение 45 часов, после чего смесь выливают в насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагируют 2 x 40 мл дихлорметана, и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой остаток очищают на силикагеле (Biotage 40S) с элюированием смесями гексан:EtOAc от 6:1 до 3:1, и получают (R)-трет-бутил-4-(7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-

циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,092 г, выход 34,5%) в виде желтого масла. МС (APCI+) m/z 355 $[M+H]^+$.

Стадия 5. К раствору (R)-трет-бутил-4-(7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (0,092 г, 0,260 ммоль) в 2 мл диоксана добавляют 4 М раствор HCl/диоксан (2,27 мл, 9,09 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего смесь концентрируют досуха и сушат в вакууме, и получают дигидрохлорид (R)-7,7-дифтор-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,079 г, выход 93,0%) в виде бледно-желтого порошка. МС (APCI+) m/z 255 $[M+H]^+$.

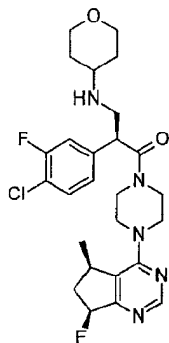
Стадия 6. К раствору дигидрохлорида (R)-7,7-дифтор-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,015 г, 0,046 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановой кислоты (0,016 г, 0,046 ммоль) и DIEA (0,024 мл, 0,14 ммоль) в 1,7 мл дихлорметана добавляют HBTU (0,017 г, 0,046 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 15 часов, после чего добавляют 2 М раствор Na_2CO_3 . Смесь экстрагируют дихлорметаном, и объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырой остаток очищают на силикагеле (Biotage 12S), промывая сначала примерно 120 мл смеси CH_2Cl_2 :EA, 5:1, затем с градиентом до CH_2Cl_2 :EA, 1:1, и получают трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамат (0,018 г, выход 68%) в виде белой пены. МС (APCI+) m/z 578 $[M+H]^+$.

Стадия 7. К раствору трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(изопропил)карбамата (0,018 г, 0,0311 ммоль) в 0,8 мл диоксана добавляют 4 М раствор HCl/диоксан (0,545 мл, 2,18 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов, после чего смесь концентрируют досуха. Полученный остаток растворяют в минимальном количестве MeOH, и продукт реакции растирают, добавляя эфир. Полученное твердое вещество извлекают фильтрацией через 0,2-мкм нейлоновую фильтровальную бумагу под давлением азота, промывают эфиром и сушат в вакууме, и получают дигидрохлорид (S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-она (0,011 г, выход 64,1%) в виде белого порошка.

1H ЯМР (D_2O) δ 8,28 (s, 1H), 7,32 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 7,18 (d, J = 8,4 Гц, 2H), 4,28 (dd, J = 8,5, 5,0 Гц, 1H), 3,94-3,79 (m, 2H), 3,58-3,28 (m, 8H), 3,19 (dd, J = 12,8, 4,8 Гц, 1H), 3,12-3,02 (m, 1H), 2,76-2,56 (m, 1H), 2,20-2,04 (m, 1H), 1,18 (dd, J = 6,4, 4,1 Гц, 6H), 0,98 (d, J =

7,0 Гц, 3H).

Пример 38



(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-(4-(((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пропан-1-он

Стадия 1. Смесь этилпулегената (130 г, 662 ммоль) и EtOAc (900 мл) охлаждают до -78°C с использованием бани с сухим льдом и изопропанолом. Смесь подвергают озонолу до тех пор, пока реакционная смесь не станет фиолетовой по цвету. В это время подачу озона прекращают, и реакционную смесь снимают с бани с сухим льдом. Через реакционную смесь барботируют кислород до тех пор, пока реакционная смесь не станет желтой. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, и полученный остаток растворяют в ледяной уксусной кислоте (400 мл). Раствор охлаждают до 0°C, и добавляют по частям цинковую пыль (65 г, 993 ммоль) в течение 30 минут. Затем реакционную смесь перемешивают в течение 2 часов и в это время фильтруют через слой целита для удаления цинковой пыли. Уксусную кислоту нейтрализуют до pH 7 водным раствором NaOH и NaHCO₃, и смесь экстрагируют эфиром (3 X 800 мл). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над MgSO₄ и концентрируют, и получают (2R)-этил-2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилат в виде коричневой жидкости (107 г, 95%).

Стадия 2. К раствору (R)-этил-2-метил-5-оксоциклопентанкарбоксилата (106,0 мг, 622,78 ммоль) в MeOH (1,2 л) добавляют ацетат аммония (240,03 г, 3113,9 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в атмосфере азота в течение 20 часов, после чего реакция завершается как показывают ТСХ и ВЭЖХ. Реакционную смесь концентрируют для удаления MeOH. Полученный остаток растворяют в дихлорметане, дважды промывают H₂O и один раз рассолом, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, и получают (R)-этил-2-амино-5-метилциклопент-1-енкарбоксилат (102 г, выход 97%) в виде оранжевого масла. ЖХ/МС (APCI+) m/z 170 [M+H]⁺.

Стадия 3. Раствор, содержащий (R)-этил-2-амино-5-метилциклопент-1-

енкарбоксилат (161,61 г, 955,024 ммоль) и формиат аммония (90,3298 г, 1432,54 ммоль) в
формамиде (303,456 мл, 7640,19 ммоль) нагревают до внутренней температуры 150°C и
перемешивают в течение 17 часов. Реакционную смесь охлаждают и переносят в 2-л
5 колбу. Избыток формамида удаляют перегонкой в высоком вакууме. Как только
формамид перестанет выходить, оставшееся в перегонном кубе масло растворяют в
дихлорметане и промывают рассолом (3 X 200 мл). Объединенные водные части
10 экстрагируют дихлорметаном (1 X). Объединенные органические экстракты сушат
(Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Полученное коричневое масло растворяют в
минимальном количестве дихлорметана, и полученный раствор при перемешивании
15 добавляют, с использованием делительной воронки, к эфиру (са. 5 объемов эфира
относительно раствора в дихлорметане). Такое добавление вызывает выпадение в осадок
некоторого количества коричневого вещества. Это коричневое вещество удаляют
фильтрацией через воронку с пластинкой из среднепористого стекла, промывают эфиром
20 и сохраняют. Фильтрат концентрируют. Растирание в эфире повторяют еще два раза,
затем вещество сушат на линии с высоким вакуумом, и получают (R)-5-метил-6,7-
дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ол (93,225 г, выход 65,00%) в виде коричнево-
25 желтого пастообразного твердого вещества. ЖХ/МС (APCI-) m/z 149,2.

Стадия 4. К раствору (R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ола
(152,2 г, 1013 ммоль) в DCE (1,2 л) при 0°C добавляют постепенно, с помощью капельной
30 воронки, чистый POCl₃ (463,9 мл, 5067 ммоль). По завершении добавления реакционную
смесь нагревают до комнатной температуры и затем кипятят с обратным холодильником
при перемешивании в течение 70 минут, после чего реакция завершается согласно ВЭЖХ.
Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и избыток POCl₃ гасят в 4
35 приема. Реакционную смесь переносят в делительную воронку и сливают по каплям в
стакан, содержащий лед и насыщенный раствор NaHCO₃, помещенный на ледяную баню.
Как только завершается добавление каждой части реакционной смеси, смесь в стакане
40 перемешивают в течение 30 минут для гарантии полного разложения POCl₃ перед
переносом смеси в делительную воронку. Смесь переносят в делительную воронку и
экстрагируют дихлорметаном (2 x). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют
и концентрируют. Сырой остаток очищают на силикагеле (1 кг силикагеля, взвешенного в
45 смеси гекс.:этилацетат, 9:1, на 3-л воронку с пористой стеклянной пластинкой, диоксид
кремния осажден под вакуумом, сверху присыпан песком). Сырой продукт загружают в
смеси дихлорметан/гексан, и соединение элюируют с использованием 1-л колбы с
50 боковым отводом под вакуумом. Побочные продукты с высоким R_f элюируются первыми,
затем вымывается (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин (104,4 г,

выход 61,09%) в виде коричневого масла. К раствору (R)-4-хлор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (30,0 г, 178 ммоль) в н-BuOH (250 мл) добавляют триэтиламин (93,0 мл, 534 ммоль) и трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (34,8 г, 187 ммоль). Реакционную смесь кипятят с обратным холодильником в атмосфере азота и перемешивают в течение ночи (17 часов). Реакционную смесь концентрируют на роторном испарителе. Полученное масло растворяют в дихлорметане, промывают H₂O, сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Полученное коричневое масло очищают на силикагеле с элюированием сначала смесью гексан:этилацетат, 2:1, до тех пор, пока продукт элюируется четко, и затем смесями дихлорметан:этилацетат с градиентом от 1:1 до 1:5, и получают (R)-трет-бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (42,0 г, выход 74,1%) в виде бежевого порошка. ЖХ/МС (APCI+) m/z 319,1 [M+H]⁺.

Стадия 5. К раствору (R)-трет-бутил-4-(5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (20,0 г, 62,8 ммоль) в CHCl₃ (310 мл) при 0°C добавляют по частям твердую макс. 77% м-хлоропероксибензойную кислоту (23,9 г, 107 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут и затем нагревают до комнатной температуры при перемешивании в течение 90 минут. Результаты ВЭЖХ остаются схожими через 7,5 часов. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, добавляют к реакционной смеси NaHCO₃ (13,2 г, 157 ммоль) и м-хлоропероксибензойную кислоту (0,5 эквивалента), и смесь перемешивают в течение ночи (14 часов). Реакционную смесь охлаждают до 0°C, и с помощью капельной воронки добавляют по каплям раствор Na₂S₂O₃ (29,8 г, 232 ммоль) в H₂O (50 мл). Добавляют с помощью капельной воронки раствор Na₂CO₃ (24,6 г, 232 ммоль) в H₂O (70 мл) (смесь становится однородной). Реакционную смесь перемешивают в течение 30 минут и экстрагируют CHCl₃ (3 x 150 мл). Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, и получают N-оксид. ЖХ/МС (APCI+) m/z 335,1 [M+H]⁺.

Стадия 6. К N-оксиду со стадии 5 (21,0 г, 62,8 ммоль) добавляют Ac₂O (77,0 мл, 816 ммоль). Реакционную смесь греют в атмосфере азота на песчаной бане при 90°C и перемешивают в течение 100 минут. Реакционную смесь охлаждают до комнатной температуры, и избыток уксусного ангидрида удаляют выпариванием на роторном испарителе. Полученное масло растворяют в дихлорметане, и затем раствор осторожно выливают в смесь льда и насыщенного раствора Na₂CO₃. Смесь экстрагируют дихлорметаном, объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, и получают (5R)-трет-бутил-4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (23,6 г, 100%) в виде коричневой

пены. ЖХ/МС (APCI+) m/z 377,1 $[M+H]^+$.

Стадия 7. К раствору (5R)-трет-бутил-4-(7-ацетокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (23,6 г, 62,69 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂O (2:1, 320 мл) при 0°C добавляют LiOH·Н₂O (6,577 г, 156,7 ммоль). Реакционную смесь перемешивают в течение 10 минут и затем нагревают до комнатной температуры. Результаты ВЭЖХ остаются одними и теми же через 3 и 4,5 часа. Реакционную смесь охлаждают до 0°C, и добавляют насыщенный раствор NH₄Cl. Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут, и большую часть ТГФ удаляют выпариванием на роторном испарителе. Смесь экстрагируют EtOAc (3 X 250 мл), и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Сырой продукт обрабатывают на Biotage 65M: дихлорметан:этилацетат, 4:1, затем дихлорметан:этилацетат с градиентом от 1:1 до 1:4. Как только продукт вымоется, колонку промывают этилацетатом, затем смесь дихлорметан:MeOH, 30:1, элюирует оставшийся продукт (8,83 г), смешанные фракции повторно обрабатывают на Biotage 40M с использованием тех же условий, и получают еще 2,99 г, которые вносят вклад в общий выход (5R)-трет-бутил-4-(7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (11,82 г, выход 56,38%), который получают в виде коричневой пены. ЖХ/МС (APCI+) m/z 335,1 $[M+H]^+$.

Стадия 8. К раствору оксалилхлорида (3,35 мл, 38,4 ммоль) в дихлорметане (150 мл) при -78°C добавляют по каплям с помощью капельной воронки раствор ДМСО (5,45 мл, 76,8 ммоль) в дихлорметане (50 мл). Реакционную смесь перемешивают в течение 35 минут. Постепенно с помощью капельной воронки добавляют раствор (5R)-трет-бутил-4-(7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (9,17 г, 27,4 ммоль) в дихлорметане (80 мл). Реакционную смесь перемешивают еще в течение 1 часа при -78°C, после чего добавляют чистый NEt₃ (18,0 мл, 129 ммоль). Затем реакционную смесь нагревают до комнатной температуры, перемешивают 30 минут, и затем добавляют Н₂O. Смесь экстрагируют дихлорметаном (3 X 200 мл), и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырое вещество очищают на силикагеле (Biotage 65M): колонку промывают са. 800 мл смеси CH₂Cl₂:EtOAc, 4:1, затем до элюции продукта, смесями дихлорметан:этилацетат с градиентом до 1:1, затем смесью CH₂Cl₂:EtOAc, 1:4, элюируют продукт, и получают (R)-трет-бутил-4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (7,5 г, выход 82,3%) в виде коричневой пены. Пену концентрируют (3 X) из смеси дихлорметан/гексан, что дает светло-коричневую пену. Чистота по площади кривой ВЭЖХ >95%. ЖХ/МС (APCI+) m/z 333 $[M+H]^+$.

Стадия 9. К раствору (R)-трет-бутил-4-(5-метил-7-оксо-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (9,75 г, 29,3 ммоль) в дихлорметане (210 мл) (дегазированному азотом в течение 30 минут перед применением) добавляют триэтиламин (4,33 мл, 31,1 ммоль) (дегазированный азотом в течение 30 минут перед применением) и муравьиную кислоту (1,36 мл, 36,1 ммоль) (дегазированную азотом в течение 30 минут перед применением). Реакционную смесь перемешивают в течение 5 минут, и затем добавляют катализатор Ru (0,0933 г, 0,147 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при положительном давлении азота в течение ночи (18 часов). Реакционную смесь концентрируют досуха и сушат в высоком вакууме. ¹H ЯМР показывает сырой продукт вероятно с 85% диастереоселективностью. Сырой продукт прогоняют на Biotage 65M(загруженный промывают смесью дихлорметан:этилацетат, 1:1, затем смесью дихлорметан:этилацетат, 4:1, до продукта (2-е пятно), затем с градиентом до чистого этилацетата, затем смесь CH₂Cl₂:MeOH, 25:1, элюирует оставшийся продукт. Фракции объединяют и концентрируют на роторном испарителе. Остаток снова концентрируют из смеси дихлорметан/гексан, и получают смесь трет-бутил-4-((5R,7R)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (основной продукт) и трет-бутил-4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (второстепенный продукт) (9,35 г, выход 95,3%) в виде бежевой пены. ЖХ/МС (APCI+) m/z 335 [M+H]⁺. ¹H ЯМР (CDCl₃) показывает 88% диастереоселективность по интеграции метина карбинола.

Стадия 10. К раствору трет-бутил-4-((5R,7R)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (7,0 г, 20,9 ммоль) и триэтиламина (4,38 мл, 31,4 ммоль) в дихлорметане (110 мл) при 0°C добавляют 4-нитробензоилхлорид (4,27 г, 23,0 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, после чего добавляют насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь перемешивают в течение 10 минут и затем экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырое вещество обрабатывают на Biotage 65M (сырой продукт загружают со смесью гексан:этилацетат, 3:1, затем смесью гексан:этилацетат, 2:1, элюируют трет-бутил-4-((5R,7R)-5-метил-7-(4-нитробензилокси)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат и несколько смешанных фракций. Затем элюируют трет-бутил-4-((5R,7S)-5-метил-7-(4-нитробензилокси)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат с использованием смеси гексан:этилацетат, 1:2. Фракции, содержащие продукт, концентрируют упариванием на роторном испарителе, и получают трет-бутил-4-((5R,7R)-5-метил-7-(4-нитробензилокси)-

6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (8,55 г, выход 84,5%) в виде желтой пены. ЖХ/МС (APCI+) m/z 484 $[M+H]^+$. 1H ЯМР ($CDCl_3$) показывает один диастереомер. Фракции с другими диастереомерами концентрируют испарением на роторном испарителе, и получают трет-бутил-4-((5R,7S)-5-метил-7-(4-нитробензоилокси)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,356 г, выход 3,52%) в виде коричневой пены. ЖХ/МС (APCI+) m/z 484 $[M+H]^+$.

Стадия 11. К раствору трет-бутил-4-((5R,7R)-5-метил-7-(4-нитробензоилокси)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (2,30 г, 4,76 ммоль) в смеси ТГФ:Н₂O (2:1, 40 мл) при 0°C добавляют LiOH·Н₂O (0,499 г, 11,9 ммоль). Реакционную смесь нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение 1 часа. ТГФ удаляют выпариванием на роторном испарителе, и добавляют насыщенный раствор NaHCO₃. Смесь экстрагируют этилацетатом. Объединенные экстракты промывают насыщенным раствором NaHCO₃ (1 X), сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют, и получают трет-бутил-4-((5R,7R)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,59 г, выход 100,0%) в виде желтой пены. ЖХ/МС (APCI+) m/z 335 $[M+H]^+$. трет-Бутил-4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат получают с использованием аналогичного способа.

Стадия 12. трет-Бутил-4-((5R,7R)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,190 г, 3,558 ммоль) растворяют в метиленхлориде (55 мл) и охлаждают до -20°C. Раствор обрабатывают диэтиламиносератрифторидом (1,410 мл, 10,68 ммоль) и перемешивают при -20°C в течение 1 часа. Реакцию гасят льдом, и затем смесь нагревают до температуры окружающей среды. Смесь разбавляют насыщенным раствором NH₄Cl и разделяют. Водную фазу экстрагируют метиленхлоридом (2 X), и объединенные экстракты сушат над Na₂SO₄ и концентрируют до темного масла. Полученное масло хроматографируют на SiO₂ (Biotage 40S, загружают с метиленхлоридом) с элюированием смесью 2,5% MeOH/CH₂Cl₂, затем смесью 3,5% MeOH/CH₂Cl₂. Смешанные фракции концентрируют, и вещество повторно хроматографируют на SiO₂ (Biotage 40S, загружают с дихлорметаном) с элюированием смесью 2 гексан/EtOAc. Продукт собирают в виде темного масла, и получают трет-бутил-4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,725 г, выход 61%). ЖХМС (APCI+) m/z 337,0 $[M+H]^+$; Rf 3,13 мин.

Стадия 13. трет-Бутил-4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,725 г, 2,155 ммоль)

растворяют в диоксане (5 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям раствор HCl в диоксане (13,47 мл, 53,88 ммоль; 4 М). Реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды и перемешивают в течение 16 часов. Примерно через 8 часов образуется белый осадок. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, повторно суспендируют в MeOH и снова концентрируют (3 X). Остаток растворяют в MeOH (примерно 2-3 мл), и раствор добавляют по каплям при быстром перемешивании в колбу, содержащую эфир (80 мл). Белое твердое вещество отфильтровывают под слоем азота и сушат в атмосфере азота, и получают белое твердое вещество дигидрохлорид (5R,7S)-7-фтор-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (555 мг, 83%). ЖХМС (ESI+) m/z 237,2 [M+H]⁺; Rf 1,70 мин.

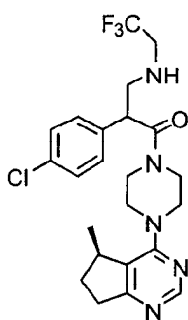
Стадия 14. К раствору дигидрохлорида (5R,7S)-7-фтор-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,125 г, 0,404 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлор-3-фторфенил)пропановой кислоты (0,128 г, 1,29 ммоль) и DIEA (0,225 мл, 1,29 ммоль) в дихлорметане (6 мл) добавляют HBTU (0,153 г, 0,404 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1,5 часов, после чего добавляют 2 М раствор Na₂CO₃. Смесь экстрагируют дихлорметаном, и объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Сырой остаток очищают на силикагеле (Biotage 40S, промывают 200 мл смеси дихлорметан:этилацетат, 5:1, для элюирования DIEA, затем с градиентом до дихлорметан:этилацетат, 1:4, элюируют продукт реакции), и получают трет-бутил-(S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксипропилкарбамат (0,210 г, 0,392 ммоль, выход 96,9%) в виде белого воскообразного остатка. ЖХ/МС (APCI+) m/z 536 [M+H]⁺.

Стадия 15. К раствору трет-бутил-(S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)-3-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксипропилкарбамата (0,263 г, 0,492 ммоль) в диоксане (3 мл) и дихлорметане (2 мл) добавляют 4 М раствор HCl/диоксан (2,46 мл, 9,85 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 13 часов и затем концентрируют досуха. Остаток растворяют в минимальном количестве MeOH, и раствор добавляют по каплям при быстром перемешивании к эфиру (40 мл), что вызывает образование мелкого осадка. Твердое вещество извлекают фильтрацией через воронку со среднепористой стеклянной пластинкой под давлением азота, промывают эфиром, сушат под давлением азота и затем сушат в вакууме, и получают дигидрохлорид (S)-3-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (0,224 г, 0,442 ммоль, выход 89,7%) в виде бледно-

желтого порошка. ЖХ/МС (APCI⁺) m/z 434 [M+H]⁺.

Стадия 16. К мутноватому раствору дигидрохлорида (S)-3-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (0,060 г, 0,1184 ммоль), дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она (0,1093 мл, 1,184 ммоль) и DIEA (0,06186 мл, 0,3551 ммоль) в дихлорметане (0,4 мл) и ДМФА (0,4 мл) добавляют NaBH(OAc)₃ (0,03764 г, 0,1776 ммоль). Через 1 час добавляют еще 3 эквивалента дигидро-2Н-пиран-4(3Н)-она и 2 эквивалента NaBH(OAc)₃. Реакционную смесь перемешивают в течение ночи. Добавляют еще 1 эквивалент Na(OAc)₃BH, и реакционную смесь перемешивают еще в течение 3 часов. Добавляют насыщенный раствор NaHCO₃, и смесь экстрагируют дихлорметаном. Объединенные экстракты сушат (Na₂SO₄), фильтруют и концентрируют. Сырое вещество обрабатывают на диоксиде кремния (Biotage 12M, соединение загружают со смесью CH₂Cl₂:MeOH, 20:1, и 150 мл промывают для элюирования DIEA; затем смесью CH₂Cl₂:MeOH, 9:1, элюируют продукт). Фракции с продуктом концентрируют, и остаток растворяют в смеси дихлорметан:эфир (1:1, 1,5 мл). Добавляют избыток 2 М раствора HCl/эфир, что вызывает выпадение осадка. Смесь перемешивают в течение 5 минут, затем концентрируют и сушат на линии высокого вакуума. Твердое вещество суспендируют в эфире и извлекают фильтрацией через 20-мкм нейлоновый круглый фильтр под давлением азота, промывают эфиром, сушат под давлением азота и сушат в вакууме, и получают дигидрохлорид (S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-она (0,035 г, 0,05923 ммоль, выход 50,03%) в виде белого порошка. ЖХ/МС (APCI⁺) m/z 518.

Пример 39



2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)пропан-1-он

Стадия 1. Раствор 2-(4-хлорфенил)уксусной кислоты (20,0 г, 117 ммоль) в сухом метаноле (235 мл) обрабатывают 5 каплями концентрированной H₂SO₄ (кат.) при

комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение ночи для завершения реакции и концентрируют в вакууме до примерно 40 мл. Концентрат обрабатывают эфиром и полунасыщенным раствором NaHCO_3 . Водную часть снова экстрагируют один раз эфиром, и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают водой, затем рассолом, сушат над MgSO_4 и концентрируют в вакууме. Вещество помещают в высокий вакуум на один час, и получают чистый метил-2-(4-хлорфенил)ацетат в виде бледно-желтого масла (19,8 г, 92%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,30 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 7,21 (d, $J = 8,4$ Гц, 2H), 3,70 (s, 3H), 3,60 (2, 2H).

Стадия 2. К раствору диизопропиламина (8,35 мл, 59,6 ммоль) в ТГФ (200 мл) при 0°C добавляют $n\text{-BuLi}$ (1,60 М раствор в диоксане, 35,6 мл, 56,9 ммоль). Смесь перемешивают при 0°C в течение 30 минут и затем охлаждают до -78°C . К раствору литийдиизопропиламида при -78°C добавляют через шприц раствор метил-2-(4-хлорфенил)ацетата (10,0 г, 54,2 ммоль) в ТГФ (10 мл) и затем перемешивают в течение 45 минут. Добавляют через шприц чистый трет-бутилбромацетат (9,60 мл, 65,0 ммоль), и реакцию смесь перемешивают в течение 15 минут при -78°C . Баню убирают, и реакцию смесь нагревают до комнатной температуры. После перемешивания еще в течение 5 часов реакцию гасят насыщенным раствором NH_4Cl , и растворитель(и) удаляют в вакууме. Маслянистую смесь экстрагируют этилацетатом, и органические фазы объединяют. Органическую часть сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Сырое масло очищают на силикагеле (гексан: EtOAc , 95:5), и получают 4-трет-бутил-1-метил-2-(4-хлорфенил)сукцинат в виде бледно-желтого масла (14,3 г, 88%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,29 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 7,22 (d, $J = 7,2$ Гц, 2H), 4,00 (dd, $J = 9,6, 5,6$ Гц, 1H), 3,67 (s, 3H), 3,07 (dd, $J = 16,4, 9,6$ Гц, 1H), 2,58 (dd, $J = 16,8, 6,0$ Гц, 1H), 1,40 (m, 3H).

Стадия 3. Раствор 4-трет-бутил-1-метил-2-(4-хлорфенил)сукцината (14,3 г, 47,7 ммоль) в дихлорметане (75 мл) обрабатывают чистой ТФУК (75 мл) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение пяти часов для завершения реакции, после чего реакцию смесь концентрируют и сушат в вакууме в течение ночи, и получают белое твердое вещество. Твердое вещество суспендируют в толуоле (160 мл), охлаждают до 0°C и последовательно обрабатывают дифенилфосфорилазидом (11,2 мл, 52,1 ммоль) и триэтиламино (13,2 мл, 94,7 ммоль). Реакционную смесь (однородная) нагревают до комнатной температуры и перемешивают в течение четырех часов для завершения реакции. Раствор гасят 1% раствором лимонной кислоты и экстрагируют EtOAc (3 X). Объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над Na_2SO_4 , фильтруют и

концентрируют в вакууме, и получают светло-коричневое масло. Сырой азид растворяют в трет-бутаноле (160 мл), обрабатывают чистым SnCl_4 (1,0 М раствор, 2,37 мл, 2,37 ммоль) и осторожно нагревают до 90°C с выделением азота. Смесь перемешивают при 90°C в течение 2,5 часов и охлаждают до комнатной температуры. Раствор гасят насыщенным раствором NaHCO_3 и затем концентрируют. Маслянистую смесь экстрагируют EtOAc (3 X), и объединенные органические фазы промывают рассолом, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают на силикагеле (гексан: EtOAc , 4:1), и получают метил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)пропаноат в виде бледно-желтого масла (11,7 г, 79%).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ 7,31 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 7,20 (d, J = 8,0 Гц, 2H), 4,86 (ушс, 1H), 3,88 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,58 (m, 1H), 3,49 (m, 1H), 1,42 (s, 9H).

Стадия 4. Раствор метил-3-(трет-бутоксикарбониламино)-2-(4-хлорфенил)пропаноата (451 мг, 1,44 ммоль) в диоксане (6,0 мл) обрабатывают 4 М раствором HCl в диоксане (примерно 6,0 мл, 23,0 ммоль) при комнатной температуре. Смесь перемешивают в течение 18 часов до завершения реакции, после чего реакцию смесь разбавляют эфиром, и получают выпадение вещества в осадок. Взвесь фильтруют в атмосфере азота, и получают белое твердое вещество, которое промывают эфиром. Твердое вещество сушат в вакууме, и получают гидрохлорид метил-3-амино-2-(4-хлорфенил)пропаноата в виде белого твердого вещества (321 мг, 89%). ЖХМС (APCI+) m/z 214,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

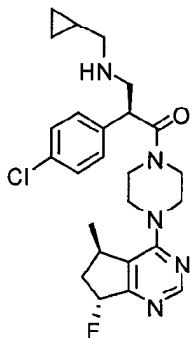
Стадия 5. Раствор гидрохлорида метил-3-амино-2-(4-хлорфенил)пропаноата (215 мг, 0,86 ммоль) в смеси ТГФ:ДМФА (1:1, 3,0 мл) обрабатывают DIEA (389 мкл, 2,23 ммоль) при комнатной температуре. К смеси добавляют трифторэтилтрифлат (299 мг, 1,29 ммоль), и реакцию смесь перемешивают в течение 20 часов для завершения реакции. Смесь обрабатывают этилацетатом и разбавленным раствором NaHCO_3 . Водную часть дважды экстрагируют, и объединенные органические фазы промывают водой (3 X). Органическую часть промывают рассолом, отделяют, сушат над MgSO_4 , фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (силикагель, элюирование смесью гексан:этилацетат, 4:1, R_f = 0,18), и получают чистый метил-2-(4-хлорфенил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)пропаноат (235 мг, 93%) в виде бесцветного масла. ЖХМС (APCI+) m/z 296,0 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 6. Раствор метил-2-(4-хлорфенил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)пропаноата (235 мг, 0,795 ммоль) в ТГФ (3,0 мл) обрабатывают KOTMS (153 мг, 1,19 ммоль) при комнатной температуре. Реакционную смесь перемешивают в течение 18 часов для завершения реакции, и смесь разбавляют эфиром. Полученное выпавшее в осадок

вещество извлекают фильтрацией и помещают в высокий вакуум на два часа, и получают 2-(4-хлорфенил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)пропаноат калия (299 мг, 118%, избыточные соли) в виде белого твердого вещества. ЖХМС (APCI+) m/z 282,0 $[M+H]^+$.

Стадия 7. Дигидрохлорид (R)-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидина (30 мг, 103 мкмоль) и кислоту (33,0 мг, 103 мкмоль) растворяют/суспендируют в ДМФА (1,0 мл) при комнатной температуре. Смесь обрабатывают DIEA (38 мкл, 216 мкмоль) и HBTU (43 мг, 113 мкмоль), соответственно. Смесь перемешивают в течение ночи для завершения реакции согласно анализу ЖХМС сырого вещества. Реакционную смесь обрабатывают этилацетатом и водой. Водную часть экстрагируют этилацетатом (2 X), и органические фазы объединяют. Органическую часть промывают водой (3 X), затем рассолом, отделяют, сушат над $MgSO_4$, фильтруют и концентрируют в вакууме. Остаток очищают хроматографией (силикагель, элюирование смесью 4% MeOH в этилацетате, $R_f = 0,17$), и получают чистый амид в виде бесцветного масла (28 мг, 56%). Остаток растворяют в минимальном количестве эфира и обрабатывают избытком раствора HCl в эфире. Полученную суспензию соли концентрируют в вакууме, затем сушат при пониженном давлении в течение ночи, и получают дигидрохлорид 2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)пропан-1-она (28 мг, 56%) в виде белого порошка. ЖХМС (APCI+) m/z 482,3 $[M+H]^+$; R_f 3,19 мин.

Пример 40



(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Стадия 1. трет-Бутил-4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,843 г, 2,521 ммоль) растворяют в метиленхлориде (40 мл) и охлаждают до $-20^{\circ}C$. Раствор обрабатывают диэтиламиносератрифторидом (0,9992 мл, 7,562 ммоль) и перемешивают при $-20^{\circ}C$ в течение 100 минут. Через 3 часа реакцию гасят льдом, и затем смесь нагревают до температуры окружающей среды. Смесь разделяют. Водную фазу (pH примерно 1)

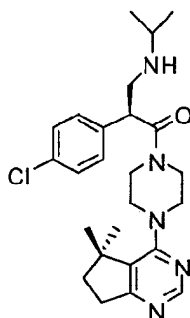
экстрагируют метиленхлоридом (2 X), и объединенные органические фазы промывают 6% раствором NaHCO_3 (2 X), сушат над Na_2SO_4 и концентрируют до темного масла (0,91 г). Полученное вещество хроматографируют на SiO_2 (Biotage 40S, загружают с элюентом) с элюированием смесью гексан/ EtOAc , 2:1. Извлекают непосредственно нужный трет-бутил-4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,6138 г, 72%). трет-Бутил-4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (0,6138 г, 1,825 ммоль) растворяют в диоксане (5 мл) и охлаждают до 0°C . Добавляют по каплям раствор HCl в диоксане (11,40 мл, 45,61 ммоль, 4M), и затем реакционную смесь нагревают до температуры окружающей среды при перемешивании в течение 60 часов. Реакционную смесь концентрируют в вакууме, повторно суспендируют в MeOH и снова концентрируют (3 X). Остаток растворяют в MeOH (3,7 мл), и раствор добавляют по каплям при быстром перемешивании в колбу, содержащую эфир (100 мл). Белое твердое вещество отфильтровывают в атмосфере азота, промывают эфиром и сушат в атмосфере азота, и получают дигидрохлорид (5R,7R)-7-фтор-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина в виде белого твердого вещества (539 мг, 96%). ЖХ/МС (APCI^+) m/z 237,2.

Стадия 2. Дигидрохлорид (5R,7R)-7-фтор-5-метил-4-(пиперазин-1-ил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидина (0,535 г, 1,730 ммоль) и (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(циклопропилметил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (0,6122 г, 1,730 ммоль) объединяют в метиленхлориде (15 мл) и обрабатывают диизопропилэтиламином (0,9041 мл, 5,191 ммоль). Затем добавляют HBTU (0,6579 г, 1,730 ммоль). Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. МС ESI превосходно показывает нужный продукт. Реакцию гасят 10% раствором Na_2CO_3 , смесь разбавляют метиленхлоридом и разделяют. Водную часть промывают метиленхлоридом (2 X), и объединенные органические слои сушат над Na_2SO_4 и концентрируют в вакууме. Вещество наносят на 40-мм самплет и сушат на воздухе. Вещество помещают в верхнюю часть колонки (Biotage 40S) и элюируют смесью гексан/ EtOAc , 3:2. Основное пятно собирают, и получают трет-бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(циклопропилметил)карбамат в виде белого твердого вещества (955 мг, 96%). ЖХ/МС (APCI^+) m/z 571,9 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Стадия 3. трет-Бутил-(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил(циклопропилметил)карбамат (0,955 г, 1,669 ммоль) растворяют в диоксане

(20 мл). Раствор обрабатывают раствором HCl в диоксане (10,43 мл, 41,73 ммоль, 4М), и смесь перемешивают при температуре окружающей среды в течение 16 часов. ВЭЖХ показывает отсутствие оставшегося SM, поэтому реакционную смесь концентрируют в вакууме, повторно растворяют в MeOH и снова концентрируют (3 X). Остаток снова растворяют в MeOH (примерно 4,5 мл + 2 мл для промывки), и раствор добавляют по каплям при перемешивании к эфиру (примерно 190 мл). Суспензию перемешивают в течение 30 минут, затем фильтруют и сушат в атмосфере азота, и получают дигидрохлорид (S)-2-(4-хлорфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-она (797 мг, 88%) в виде твердого вещества. ЖХ/МС (APCI+, FIA) m/z 472,2 / 474,2 [M+H]⁺.

Пример 41



(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он

Стадия 1. Смесь 4-метилвалериановой кислоты (7,688 г) и карбонилдиимидазола (11,805 г) в ТГФ (265 мл) перемешивают при комнатной температуре в течение 20 часов. Добавляют магниевую соль моноэтилового эфира малоновой кислоты (19,493 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 24 часов. Содержимое концентрируют. Остаток обрабатывают смесью EtOAc-эфир (2:1, 200 мл) и 0,5 N HCl (200 мл). Органическую фазу отделяют и промывают 0,5 N HCl (2 X 200 мл) и насыщенным раствором NaHCO₃ и сушат (Na₂SO₄). После фильтрации растворители выпаривают в вакууме. Остаток этил-6-метил-3-оксогептаноат (15,02 г) растворяют в ТГФ (200 мл) с п-ацетамидобензолсульфонилазидом (15,90 г) и охлаждают до 0°C. Добавляют DBU (9,90 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 16 часов. Содержимое концентрируют в вакууме (баня <35°C). К остатку добавляют смесь EtOAc-CH₂Cl₂ (1:1, 300 мл) и силикагель (25 г). После перемешивания твердое вещество отфильтровывают и промывают смесью EtOAc-CH₂Cl₂, 1:1. Фильтрат концентрируют. Сырое вещество очищают флэш-хроматографией, и получают этил-2-диазо-6-метил-3-оксогептаноат (8,30 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ (м.д.): 4,30 (q, $J = 7,2$ Гц, 2H), 2,87-2,83 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 3H), 1,33 (t, $J = 7,2$ Гц, 3H), 0,91 (d, $J = 6,5$ Гц, 6H).

5 Стадия 2. К раствору этил-2-диазо-6-метил-3-оксогептаноата (0,5 г) в дихлорметане (80 мл) добавляют ацетат родия (170 мг). Добавляют по частям раствор этил-2-диазо-6-метил-3-оксогептаноата (7,652 г) в дихлорметане (50 мл). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 1 часа. Добавляют 1 Н HCl (100 мл). Органическую фазу отделяют. Водную фазу экстрагируют дихлорметаном (100 мл). Объединенные растворы в дихлорметане сушат (Na_2SO_4). После фильтрации и концентрирования сырое вещество очищают флэш-хроматографией, и получают этил-2,2-диметил-5-оксоциклопентанкарбоксилат (7,54 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ (м.д.): 4,25-4,09 (m, 2H), 2,52-2,37 (m, 2H), 2,03-1,99 (m, 2H), 1,80-1,67 (m, 1H), 1,33-1,26 (m, 9H).

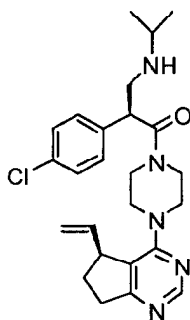
20 Стадия 3. Смесь этил-2,2-диметил-5-оксоциклопентанкарбоксилата (3,426 г) и ацетата аммония (14,33 г) в EtOH (100 мл) греют при 85°C (баня) в течение 1 часа. Содержимое концентрируют. Остаток обрабатывают водой и дихлорметаном. Органическую фазу отделяют. Водный раствор экстрагируют дихлорметаном. 25 Объединенные растворы в дихлорметане промывают водой и сушат (Na_2SO_4). После фильтрации и концентрирования получают твердый этил-2-амино-5,5-диметилциклопент-1-енкарбоксилат (2,933 г). Этил-2-амино-5,5-диметилциклопент-1-енкарбоксилат смешивают с формиатом аммония (5,054 г) и формамидом (7 мл) и греют при 150°C в течение 16 часов. Смесь разбавляют водой и экстрагируют смесью дихлорметан-изопропиловый спирт, 5:1. Объединенные экстракты сушат (Na_2SO_4) и концентрируют, и получают 5,5-диметил-6,7-дигидро-3H-циклопента[d]пиримидин-4(5H)-он в виде вязкого 35 масла (1,185 г). 5,5-Диметил-6,7-дигидро-3H-циклопента[d]пиримидин-4(5H)-он (1,063 г) растворяют в ацетонитриле (20 мл) с POCl_3 (1,78 мл). Смесь греют при 80°C в течение 10 часов. Смесь охлаждают до 0°C . Добавляют по каплям 50% раствор KOH (15,3 мл). 40 Добавляют трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (3,615 г). Смесь греют при 80°C в течение 24 часов. Содержимое концентрируют. Добавляют воду. Смесь экстрагируют дихлорметаном (2 X), и экстракты сушат (Na_2SO_4). Сырое вещество очищают флэш-хроматографией, и получают трет-бутил-4-(5,5-диметил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (1,021 г).

^1H ЯМР (CDCl_3 , 400 МГц) δ (м.д.): 8,57 (s, 1H), 3,56-3,54 (m, 4H), 3,37-3,34 (m, 4H), 2,90 (t, $J = 7,3$ Гц, 2H), 1,89 (t, $J = 7,3$ Гц, 3H), 1,48 (s, 9H), 1,40 (s, 6H), МС: 333,2 (M+1).

50 Стадия 4. Раствор трет-бутил-4-(5,5-диметил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (56 мг) в дихлорметане (1 мл)

обрабатывают ТФУК (0,25 мл) при 0°C в течение 10 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Содержимое концентрируют. К остатку при 0°C добавляют дихлорметан (2 мл), DIPEA (0,139 мл) и HBTU (76 мг). Смесь перемешивают при 5 комнатной температуре в течение ночи. После разбавления дихлорметан добавляют воду. Слой дихлорметана отделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 X). Объединенные растворы в дихлорметане промывают насыщенным раствором NaHCO₃ и 10 сушат (Na₂SO₄). После фильтрации и концентрирования остаток растворяют в дихлорметане (1 мл) и обрабатывают ТФУК (0,25 мл) при 0°C в течение 10 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Содержимое концентрируют, остаток 15 очищают ВЭЖХ, и получают (S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он в виде соли ТФУК (82 мг, 71%). МС 456,3 (М+1).

Пример 42



(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((S)-5-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он

Стадия 1. Получение этил-2-оксо-5-винилциклопентанкарбоксилата описано в Nugent W.A., Hobbs Jr.F.W., J. Org. Chem., 1986, 51, 3376-3378.

Стадия 2. Этил-2-оксо-5-винилциклопентанкарбоксилат (0,48 г, 2,79 ммоль) смешивают с ацетатом аммония (2,15 г, 27,9 ммоль) в MeOH (10 мл). Смесь греют при 50°C в течение 2 часов. Содержимое концентрируют. Остаток обрабатывают 40 дихлорметаном и водой. Слой дихлорметана отделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном. Объединенные растворы в дихлорметане сушат (Na₂SO₄). Сырой остаток очищают флэш-хроматографией, и получают этил-2-амино-5-винилциклопент-1-енкарбоксилат (0,19 г, 41% за 2 стадии).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (м.д.): 5,59-5,58 (m, 1H), 5,05-4,88 (m, 2H), 3,68 (s, 3H), 3,52-3,46 (m, 1H), 2,66-2,56 (m, 1H), 2,38-2,30 (m, 1H), 2,13-2,03 (m, 1H), 1,70-1,62 (m, 1H), 1,61 (ушс, 2H), МС: 168,0 (М+1).

Стадия 3. Этил-2-амино-5-винилциклопент-1-енкарбоксилат (2,132 г, 12,75 ммоль)

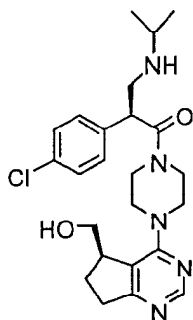
смешивают с формиатом аммония (4,02 г, 63,75 ммоль) и формамидом (5,56 мл, 127,5 ммоль) и греют при 140°C в течение 16 часов. Смесь разбавляют водой (50 мл) и добавляют смесь 20% изопропиловый спирт-дихлорметан (100 мл). Твердое вещество отфильтровывают (целит). Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют смесью 20% изопропиловый спирт-дихлорметан (3 X 50 мл). Объединенные органические растворы промывают рассолом (20 мл) и сушат (Na₂SO₄). После фильтрации и концентрирования к сырому веществу (1,543 г) добавляют толуол (10 мл), перемешивают и упаривают. Полученный 5-винил-6,7-дигидро-3Н-циклопента[d]пиримидин-4(5Н)-он смешивают с ацетонитрилом (30 мл) и POCl₃ (2,62 мл, 28,54 ммоль) и греют при 80°C в течение 20 часов. Смесь охлаждают до 0°C. Добавляют по каплям 50% раствор КОН (11,25 мл, 142,7 ммоль). Добавляют трет-бутилпиперазин-1-карбоксилат (5,31 г, 28,53 ммоль). Смесь греют при 80°C в течение 24 часов. Содержимое концентрируют. Добавляют воду. Смесь экстрагируют дихлорметаном (2 X), и экстракты сушат (Na₂SO₄). Сырое вещество очищают флэш-хроматографией, и получают трет-бутил-4-(5-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (855 мг, 20% за 2 стадии).

¹H ЯМР (CDCl₃, 400 МГц) δ (м.д.): 8,47 (s, 1H), 5,95-5,86 (m, 1H), 5,12-5,09 (m, 1H), 4,92-4,87 (m, 1H), 3,98-3,93 (m, 1H), 3,67-3,60 (m, 4H), 3,51-3,39 (m, 4H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,35-2,27 (m, 1H), 1,90-1,82 (m, 1H), 1,47 (d, 1,47 (s, 9H), МС: 331,3 (M+1).

Стадия 4. Раствор трет-бутил-4-(5-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (117 мг, 0,354 ммоль) в дихлорметане (2 мл) обрабатывают ТФУК (0,5 мл) при 0°C в течение 15 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Содержимое концентрируют. К остатку при 0°C добавляют дихлорметан (2 мл), DIPEA (0,293 мл, 1,77 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (145 мг, 0,425 ммоль) и HBTU (161 мг, 0,425 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления дихлорметан добавляют воду. Слой дихлорметана отделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 X). Объединенные растворы в дихлорметане промывают водой и сушат (Na₂SO₄). После фильтрации и концентрирования очистка флэш-хроматографией дает вязкое масло (139 мг). Вещество растворяют в дихлорметане (1 мл) и обрабатывают ТФУК (0,25 мл) при 0°C в течение 15 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Содержимое концентрируют, остаток очищают ВЭЖХ и хиральной хроматографией, и получают (S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((S)-5-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он в виде соли ТФУК (14 мг,

6%). МС 454,2 (M+1).

Пример 43



(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((R)-5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он

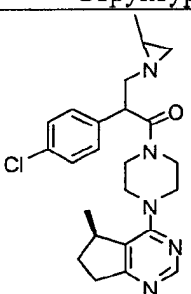
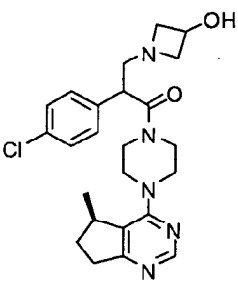
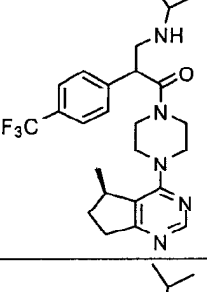
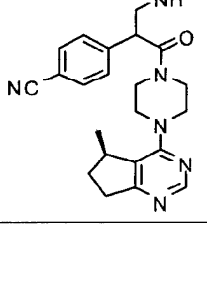
Стадия 1. Раствор трет-бутил-4-(5-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (566 мг, 1,73 ммоль) в дихлорметане (20 мл) охлаждают до -78°C. Барботируют озон в течение 15 минут. При -78°C барботируют кислород, а затем азот. Добавляют этилметилсульфид (2 мл). Смесь нагревают до комнатной температуры в течение 1 часа. Содержимое концентрируют. Остаток обрабатывают дихлорметаном и полунасыщенным раствором NaCl. Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 X). Объединенные органические растворы сушат (Na₂SO₄). Сырое вещество растворяют в MeOH (10 мл) и охлаждают до 0°C. Добавляют по частям NaBH₄ (150 мг). Смесь перемешивают при 0°C в течение 2 часов. Реакцию гасят 10% HOAc (5 мл). Смесь концентрируют, и остаток обрабатывают водой и EtOAc. Органический слой отделяют. Водный слой экстрагируют EtOAc (2 X). Объединенные органические растворы сушат (Na₂SO₄). Флэш-хроматография дает трет-бутил-4-(5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилат (73 мг, 13%, чистота приблизит. 70%). МС 335,2 (M+1).

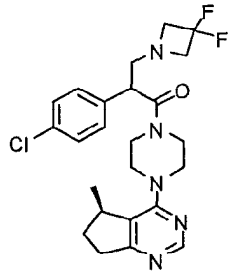
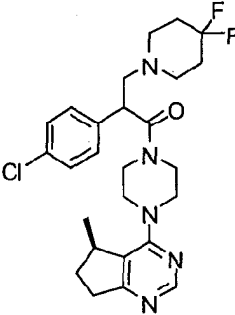
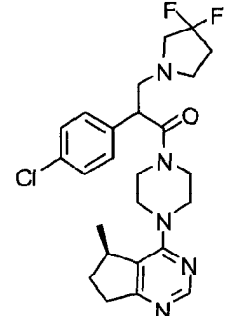
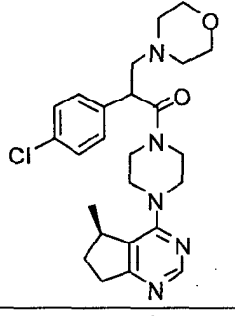
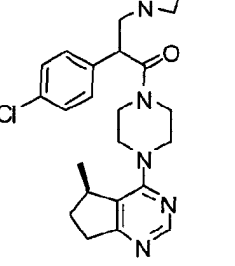
Стадия 2. Раствор соединения трет-бутил-4-(5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-карбоксилата (71 мг) в дихлорметане (1,5 мл) обрабатывают ТФУК (0,5 мл) при 0°C в течение 15 минут и затем при комнатной температуре в течение 3 часов. Содержимое концентрируют. К остатку при 0°C добавляют дихлорметан (2 мл), DIPEA (0,210 мл, 1,27 ммоль), (S)-3-(трет-бутоксикарбонил(изопропил)амино)-2-(4-хлорфенил)пропановую кислоту (80 мг, 0,234 ммоль) и HBTU (89 мг, 0,234 ммоль). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После разбавления дихлорметаном добавляют воду. Слой дихлорметана отделяют, и водный слой экстрагируют дихлорметаном (2 X). Объединенные растворы в

дихлорметане сушат (Na_2SO_4). После фильтрации и концентрирования очистка флэш-хроматографией дает вязкое масло (86 мг). Вещество растворяют в дихлорметане (1,5 мл) и обрабатывают ТФУК (0,5 мл) при 0°C в течение 15 минут и затем при комнатной температуре в течение 2 часов. Содержимое концентрируют, остаток очищают ВЭЖХ и хиральной хроматографией, и получают (S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он в виде соли ТФУК (4 мг, 3%). МС 458,2 (M+1).

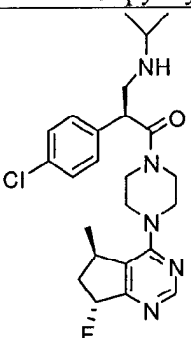
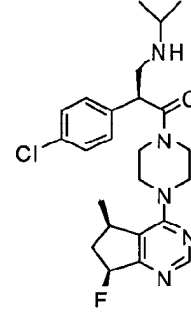
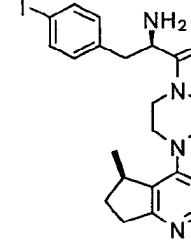
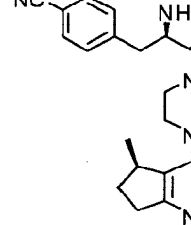
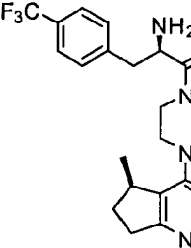
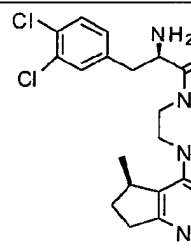
Соединения примеров 44-168, приведенные в таблице 1, также можно получить согласно вышеописанным способам.

Таблица 1

Пример	Структура	Название	ЖХМС
44		2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(2-метилазиридин-1-ил)пропан-1-он	440,2
45		2-(4-Хлорфенил)-3-(3-гидроксиазетидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	456,2
46		3-(Изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он	m/z 476 [M+H] ⁺
47		4-(3-Изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-1-оксопропан-2-ил)бензонитрил	m/z 433 [M+H] ⁺

Пример	Структура	Название	ЖХМС
48		2-(4-Хлорфенил)-3-(3,3-дифторазетидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	476,3
49		2-(4-Хлорфенил)-3-(4,4-дифторпиперидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	504,2
50		2-(4-Хлорфенил)-3-(3,3-дифторпирролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	490,2
51		2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он	470,2
52		3-(Азетидин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	440,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
53		2-(4-Хлорфенил)-3-(диметиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	428,2
54		2-(4-Хлорфенил)-3-(этил(метил)амино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	442,2
55		2-(4-Хлорфенил)-3-((R)-3-фторпирролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	472,3
56		((R)-2-Амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 436
57		2-(4-Бром-3-фторфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	504,2 / 506,1

Пример	Структура	Название	ЖХМС
58		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	460,3
59		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	460,2
60		(R)-2-Амино-3-(4-иодфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	492,2
61		4-((R)-2-Амино-3-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)бензонитрил	391,2
62		(R)-2-Амино-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-трифторметил)фенил)пропан-1-он	434,2
63		(R)-2-Амино-3-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	434,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
64		(R)-3-(4-Хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он	414,2
65		(R)-2-Амино-3-(4-иодфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	506,2
66		4-((R)-2-Амино-3-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)бензонитрил	405,2
67		(R)-2-Амино-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-(трифторметил)фенил)пропан-1-он	448,2
68		(R)-2-Амино-3-(3,4-дихлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	448,2
69		(R)-3-(4-Хлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-2-(метиламино)пропан-1-он	428,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
70		(R)-2-Амино-3-(4-хлорфенил)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	414,2
71		(R)-2-Амино-3-(2,4-дихлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	434,2
72		(R)-2-Амино-3-(2,4-дихлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	448,2
73		(R)-2-Амино-3-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	418,2
74		(R)-2-Амино-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пропан-1-он	411,2
75		(R)-2-Амино-3-(3,4-дифторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	402,2

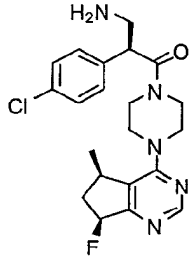
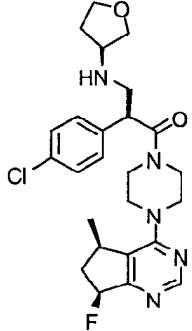
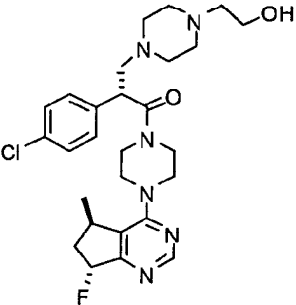
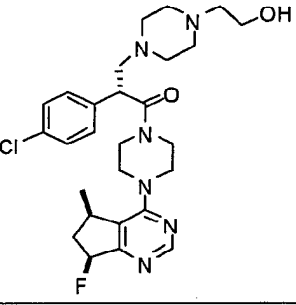
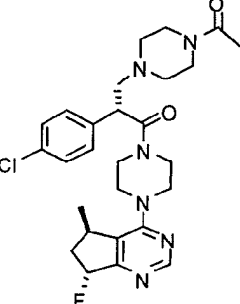
Пример	Структура	Название	ЖХМС
76		(R)-2-Амино-3-(3,4-дифторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	416,2
77		(R)-2-Амино-3-(4-бромфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	444,1
78		(R)-2-Амино-3-(4-бромфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	458,2
79		(R)-2-Амино-3-(2-фторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	384,2
80		(R)-2-Амино-3-(2-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	398,2
81		(R)-2-Амино-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-нитрофенил)пропан-1-он	425,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
82		(R)-2-Амино-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-п-толилпропан-1-он	380,3
83		(R)-2-Амино-3-(4-трет-бутилфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	422,3
84		(R)-2-Амино-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(3-(трифторметил)фенил)пропан-1-он	434,2
85		(R)-2-Амино-3-(4-фторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	384,2
86		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((S)-5-этил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	456,3
87		(S)-3-(1-Ацетилпиперидин-4-иламино)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	543,2 / 545,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
88		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиперидин-4-иламино)пропан-1-он	501,3 / 503,2
89		(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	472,2 / 474,2
90		(S)-3-(1-Ацетилпиперидин-4-иламино)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	543,2 / 545,2
91		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиперидин-4-иламино)пропан-1-он	501,3 / 503,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
92		(R)-2-Амино-3-(4-хлорфенил)-1-((S)-3-этил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	428,2
93		(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-винил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	454,3
94		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((S)-5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	458,2
95		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	502,2
96		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	502,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
97		(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(циклогексиламино)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	500,2 / 502,2
98		(R)-4-Амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-метилпентан-1-он	460,0
99		(S)-3-Амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	418,2 / 420,1
100		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-((R)-тетрагидрофуран-3-иламино)пропан-1-он	488,1
101		(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(циклогексиламино)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	500,2 / 502,1

Пример	Структура	Название	ЖХМС
102		(S)-3-Амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	418,2 / 420,1
103		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-((R)-тетрагидрофуран-3-иламино)пропан-1-он	488,2 / 490,2
104		(R)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	531,3
105		(R)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	531,3
106		(R)-3-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	529,3

Пример	Структура	Название	ЖХМС
107		(R)-3-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	529,2
108		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	531,3
109		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-(2-гидроксиэтил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	531,3
110		(S)-3-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	529,3
111		(S)-3-(4-Ацетилпиперазин-1-ил)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	529,3

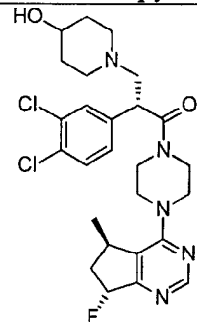
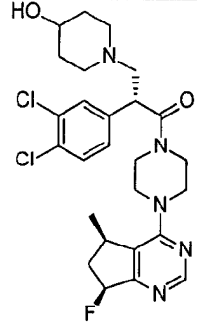
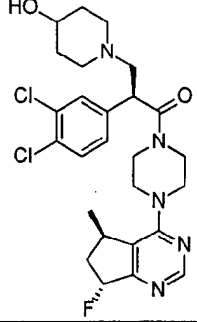
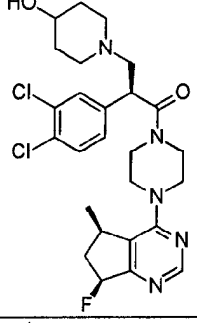
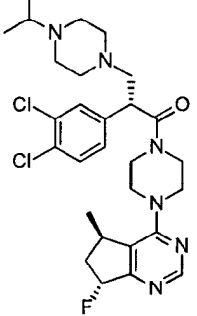
Пример	Структура	Название	ЖХМС
112		(R)-4-Амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-4-метилпентан-1-он	460,1 / 462,1
113		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он	502,3
114		(R)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он	502,2
115		(R)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пропан-1-он	529,3
116		(R)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он	488,2

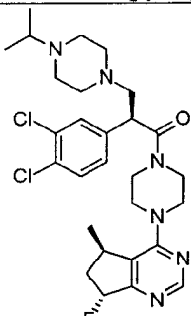
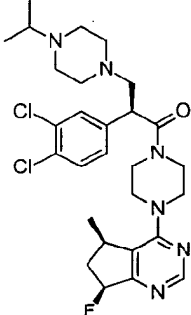
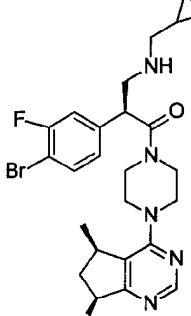
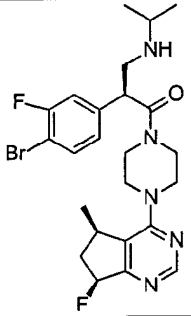
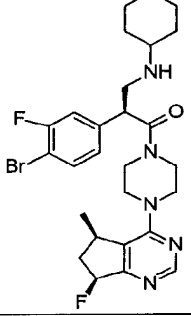
Пример	Структура	Название	ЖХМС
117		2-(4-Хлорфенил)-3-(4-этилпиперазин-1-ил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	515,3
118		(R)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он	488,2
119		(S)-2-(4-Хлорфенил)-3-(4-этилпиперазин-1-ил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	515,3
120		(S)-2-(4-Хлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-морфолинопропан-1-он	488,3
121		(S)-3-Амино-2-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	452,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
122		(S)-3-Амино-2-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	452,2
123		(S)-3-Амино-2-(4-бромфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	462,2 / 464,1
124		(S)-3-Амино-2-(4-бромфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	462,2 / 464,1
125		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	536,2
126		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	536,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
127		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	494,2
128		(S)-2-(4-Бромфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пропан-1-он	546,2
129		(S)-2-(4-Бромфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пропан-1-он	546,2 / 548,1
130		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	494,1
131		(S)-3-(Циклопропилметиламино)-2-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	506,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
132		(S)-3-Амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 436
133		(S)-3-(Циклопропилметиламино)-2-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	506,2
134		(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	[M+H] 478
135		(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	516,2 / 518,1
136		(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 490

Пример	Структура	Название	ЖХМС
137		(R)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он	536,2
138		(R)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он	536,2
139		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он	536,2
140		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)пропан-1-он	536,2
141		(R)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пропан-1-он	563,3

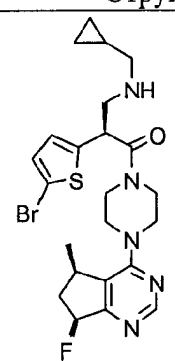
Пример	Структура	Название	ЖХМС
142		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пропан-1-он	563,3
143		(S)-2-(3,4-Дихлорфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(4-изопропилпиперазин-1-ил)пропан-1-он	563,3
144		(S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	536,2 / 534,2
145		(S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	524,1 / 522,2
146		(S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2H-пиран-4-иламино)пропан-1-он	566,2 / 564,2

Пример	Структура	Название	ЖХМС
147		(S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-3-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	536,2 / 534,2
148		(S)-2-(4-Бром-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	524,3 / 522,3
149		2-(4-Бром-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	566,2 / 564,2
150		(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 520
151		(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 478

Пример	Структура	Название	ЖХМС
152		(S)-2-(4-Хлор-3-фторфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	[M+H] ⁺ 490
153		N-((S)-2-(4-Бромфенил)-3-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)форма́мид	490,2 / 492,1
154		N-((S)-2-(4-Бромфенил)-3-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-оксопропил)форма́мид	490,2 / 492,2
155		(S)-3-(Бис(циклопропилметиламино)-2-(4-бромфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	570,3 / 572,2
156		(S)-2-(4-Бромфенил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	504,2 / 506,1

Пример	Структура	Название	ЖХМС
157		(S)-3-(Бис(циклопропилметиламино)-2-(4-бромфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	570,2 / 572,1
158		(S)-2-(4-Бромфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	504,2 / 506,1
159		(R)-2-Амино-3-(1H-индол-3-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	405,2
160		(R)-2-Амино-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тиофен-2-ил)пропан-1-он	372,2
161		(R)-2-Амино-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-он	367,3
162		(R)-2-Амино-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-2-ил)пропан-1-он	381,3

Пример	Структура	Название	ЖХМС
163		(R)-2-Амино-3-(5-бромтиофен-2-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	450,1
164		(S)-2-(5-Бромтиофен-2-ил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	553,4
165		(S)-2-(5-Бромтиофен-2-ил)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	510,1
166		(S)-2-(5-Бромтиофен-2-ил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он	510,1
167		(S)-2-(5-Бромтиофен-2-ил)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он	554,2

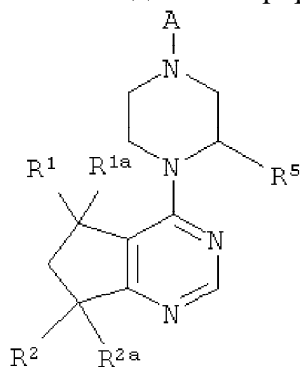
Пример	Структура	Название	ЖХМС
168		(S)-2-(5-Бромтиофен-2-ил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7S)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он	516,2 / 518,1

Приведенное выше описание рассматривается только как поясняющее основные положения изобретения. Кроме того, так как для специалистов в данной области техники весьма очевидны многочисленные модификации и изменения, не следует ограничивать изобретение исключительно конструкцией и способами, описанными выше. Соответственно, все подходящие модификации и эквиваленты можно рассматривать как входящие в объем изобретения, определенный приведенной далее формулой изобретения.

Подразумевается, что слова «включать», «включающий» и «включение», когда они используются в описании и далее в формуле изобретения, описывают наличие указанных признаков, целых, компонентов или стадий, но они не препятствуют присутствию или добавлению одного или нескольких других признаков, целых, компонентов, стадий или групп.

Формула изобретения

1. Соединение формулы



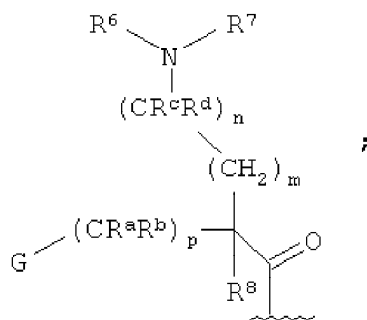
и его энантиомеры и соли, где

R^1 и R^2 выбирают, независимо, из H, Me, Et, $\text{CH}=\text{CH}_2$, CH_2OH , CF_3 , CHF_2 или CH_2F ;

R^2 и R^{2a} выбирают, независимо, из H или F;

R^5 представляет собой H, Me, Et или CF_3 ;

A представлен формулой



где G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-четырьмя группами R^9 ; или 5-6-членный моноциклический или 9-членный бициклический гетероарил, содержащий, по меньшей мере, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, или серы, необязательно замещенный галогеном;

R^6 и R^7 представляют собой, независимо, H, $(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})-(\text{CH}_2)$, $(\text{C}_{3-6}\text{-циклоалкил})-(\text{CH}_2\text{CH}_2)$, $\text{V}-(\text{CH}_2)_{0-1}$, где V представляет собой 5-6-членный гетероарил, содержащий, по меньшей мере, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, или серы, $\text{W}-(\text{CH}_2)_{1-2}$, где W представляет собой фенил, необязательно замещенный F, Cl, Br, I, OMe, CF_3 или Me, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-циклоалкил}$, гидроксигетероарил, фторгетероарил, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{OH})$ фенил, 4-6-членный гетероцикл, содержащий, по меньшей мере, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, или серы, необязательно замещенный F, OH, циклопропилметилом, $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-алкилом}$ или $\text{C}(=\text{O})(\text{C}_{1-3}\text{-алкилом})$, или $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-алкил}$, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, оксо, $\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-алкила})$, CN, F, NH_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкила})$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, тетрагидропиранила, тетрагидрофуранила, морфолинила, оксетанила, пиперидинила и пирролидинила,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 3-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее, по меньшей мере, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, или серы, необязательно замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, галогена, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$, $\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ и $(\text{C}_1\text{-C}_3)\text{-алкила}$;

R^a и R^b представляют собой H,

или R^a представляет собой H, и R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

R^c и R^d представляют собой H или Me, или

R^c и R^d вместе с атомом, к которому они присоединены, образуют циклопропильное кольцо;

R^8 представляет собой H, Me или OH,

или R^8 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

каждый R^9 представляет собой, независимо, галоген, $(\text{C}_1\text{-C}_6)\text{-алкил}$, $(\text{C}_3\text{-C}_6)\text{-циклоалкил}$, $\text{O}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, CF_3 , OCF_3 , $\text{S}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, CN, OCH_2 -фенил, CH_2O -фенил, NH_2 , NO_2 , $\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, $\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$, пиперидин, пирролидин, CH_2F , CHF_2 , OCH_2F , OCHF_2 , OH, $\text{SO}_2(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}_2$, $\text{C}(\text{O})\text{NH}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})$ и $\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{C}_{1-6}\text{-алкил})_2$; и

m, n и p равны, независимо, 0 или 1.

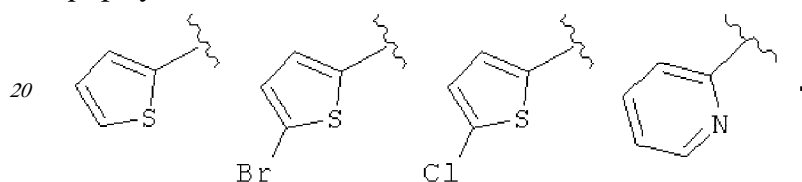
2. Соединение по п.1, где R^2 и R^{2a} представляют собой H или R^2 и R^{2a} представляют собой F.

5 3. Соединение по п.1, где R^2 представляет собой H, и R^{2a} представляет собой F.

4. Соединение по п.1, где R^5 представляет собой H или метил.

5. Соединение по п.1, где R^1 и R^{1a} выбирают, независимо, из H, метила, этила, $CH-CH_2$ и CH_2OH .

10 6. Соединение по п.1, где G представляет собой 4-хлорфенил, 2,4-дихлорфенил, 3,4-дихлорфенил, 4-хлор-3-фторфенил, 3-хлор-4-фторфенил, 3-фтор-4-бромфенил, 4-фторфенил, 3,4-дифторфенил, 2,4-дифторфенил, 4-бромфенил, 4-хлор-2-фторфенил, 4-метоксифенил, 4-метилфенил, 4-цианофенил, 4-трифторметилфенил, 2-фторфенил, 3-трифторметилфенил, 2-фтор-4-трифторметилфенил, 3-фтор-4-
15 трифторметоксифенил, 3-фтор-4-трифторметилфенил, 4-трифторметоксифенил, 4-иодфенил, 4-нитрофенил или 4-трет-бутилфенил, или G выбирают из структур формулы



25 7. Соединение по п.1, где A выбирают из структур формулы

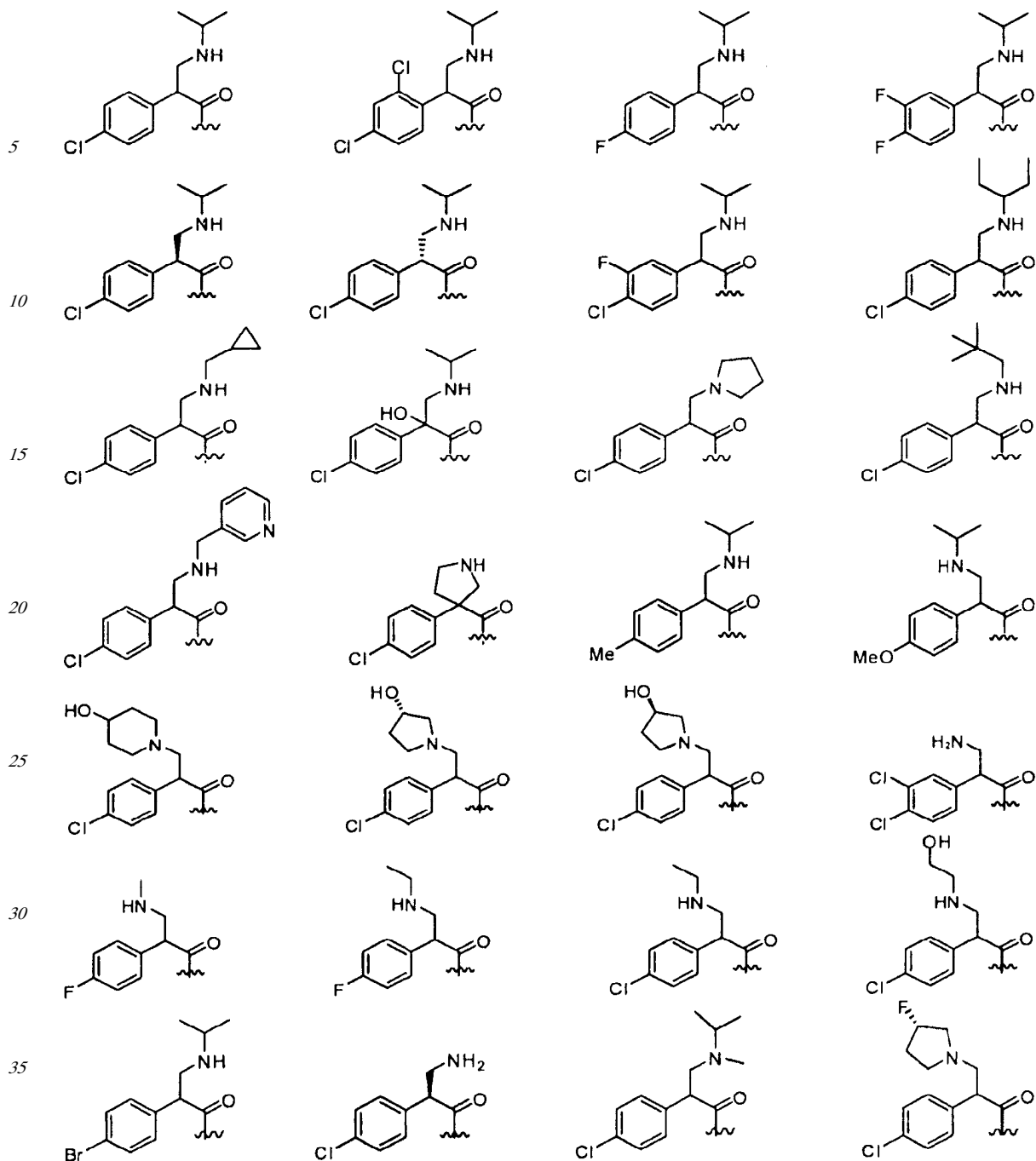
30

35

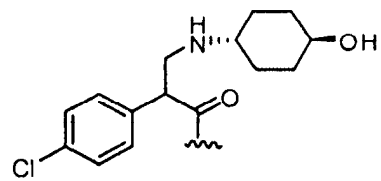
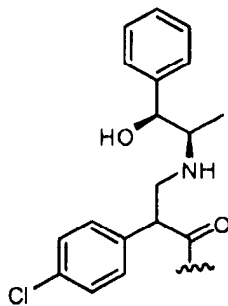
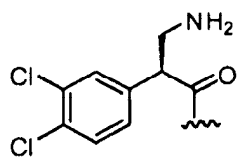
40

45

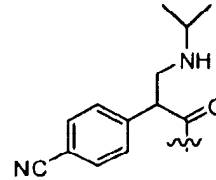
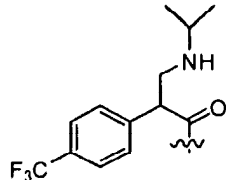
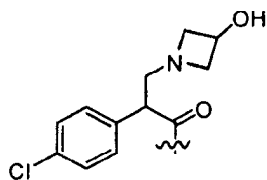
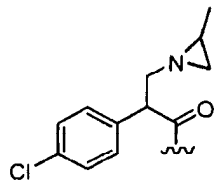
50



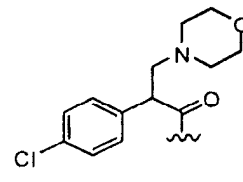
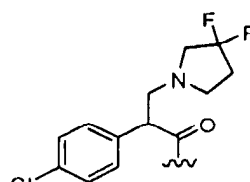
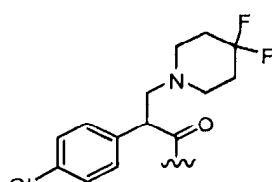
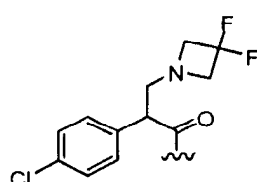
5



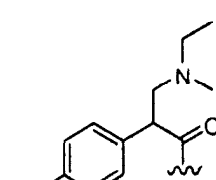
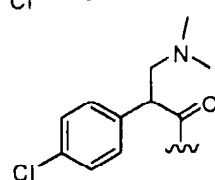
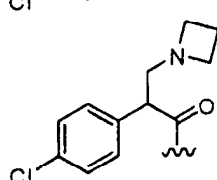
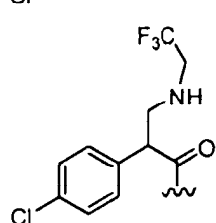
10



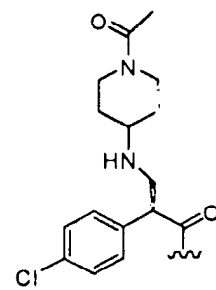
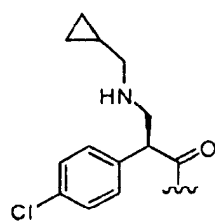
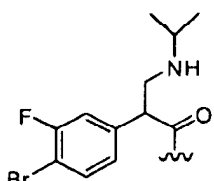
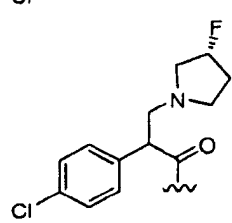
15



20

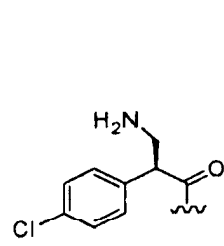
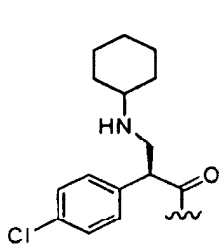
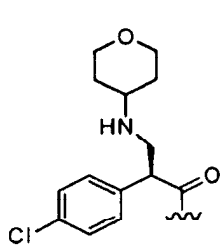
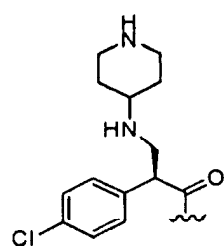


25



30

35

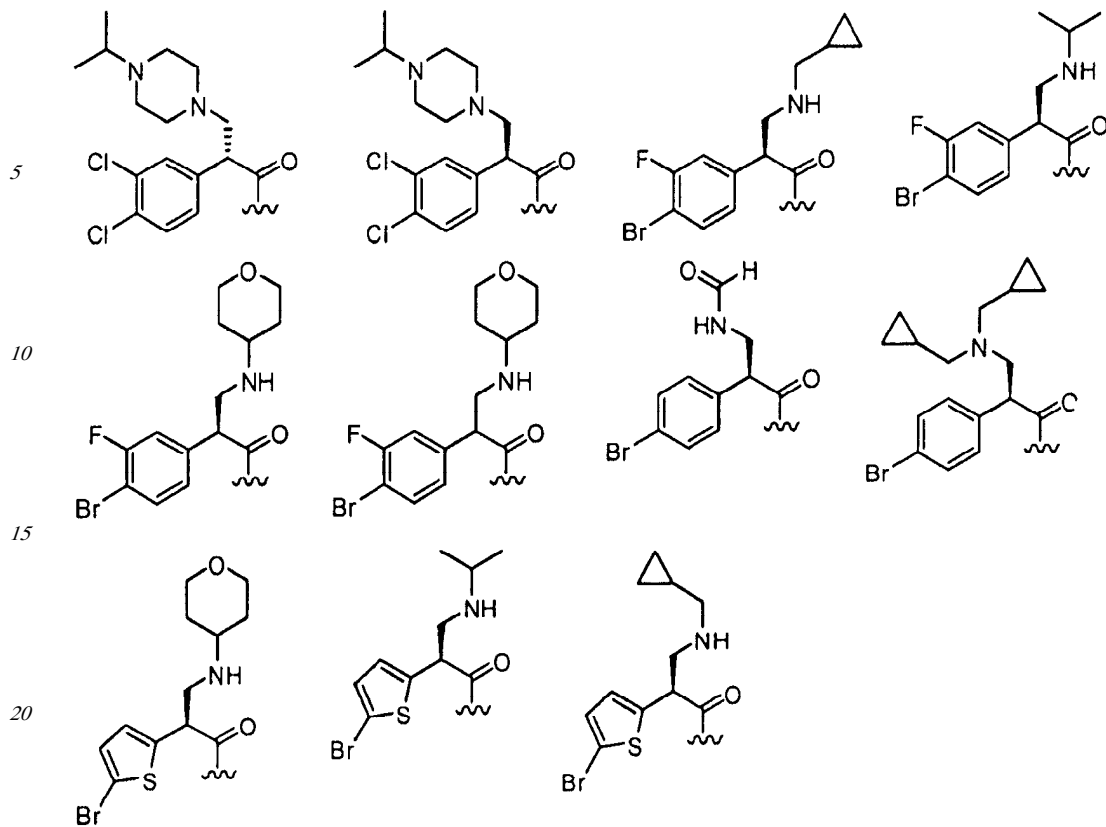


40

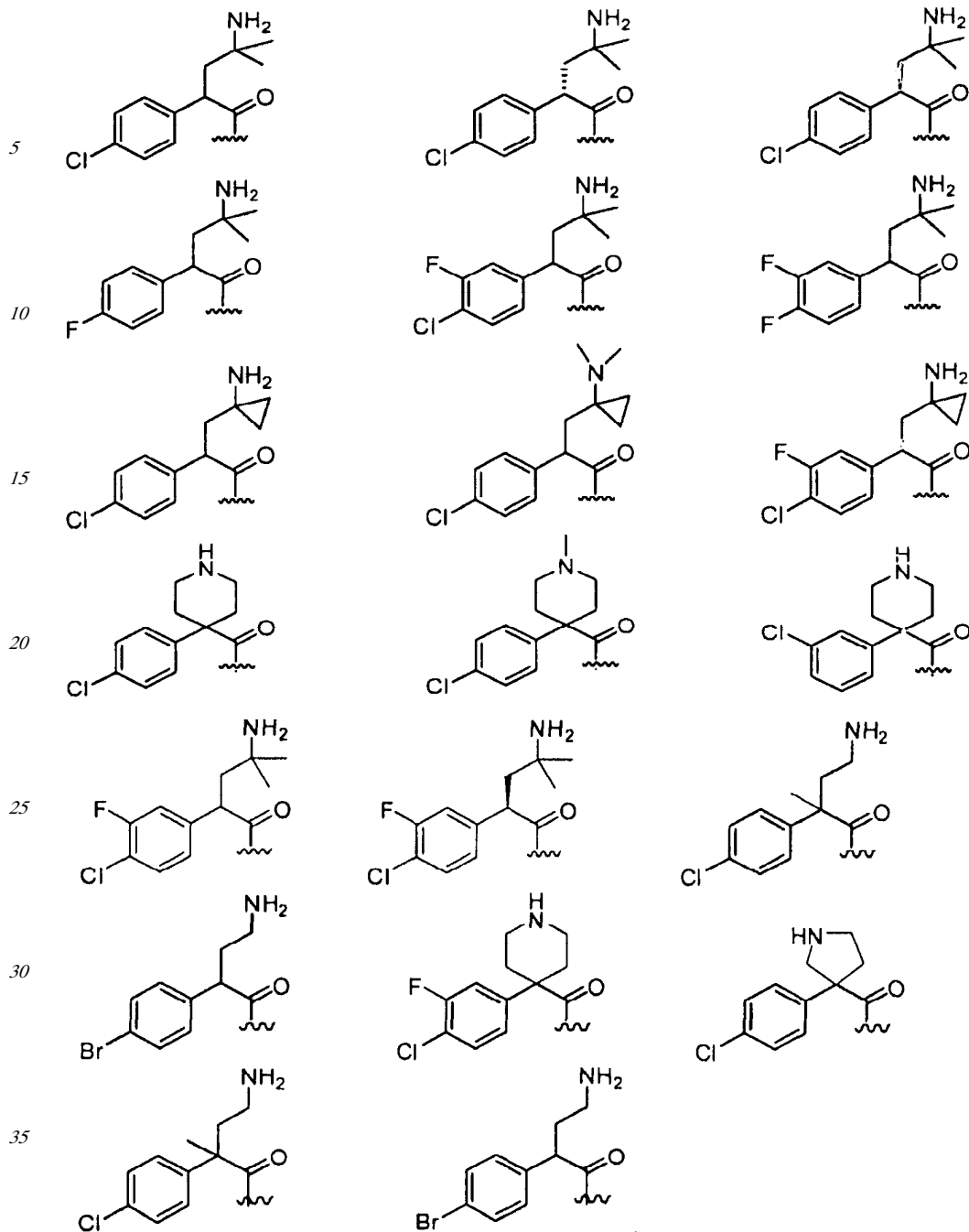
45

50



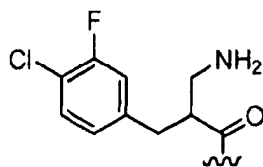
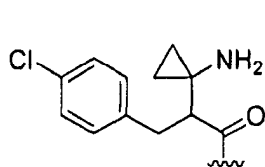


8. Соединение по п.1, где А выбирают из структур формулы

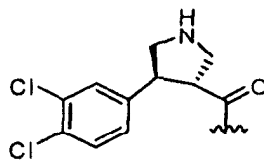
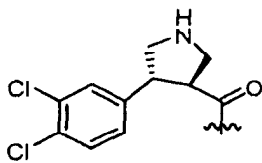


9. Соединение по п.1, где А выбирают из структур формулы

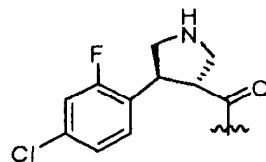
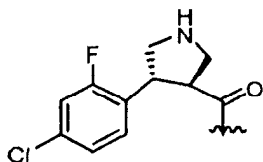
5



10

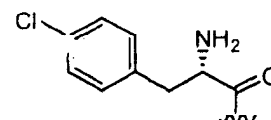
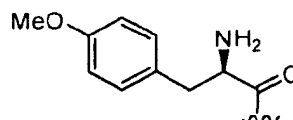
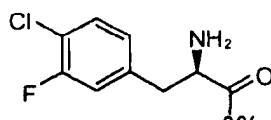
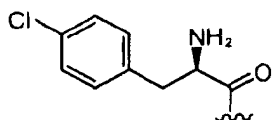


15

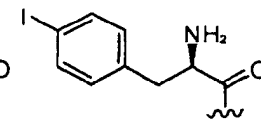
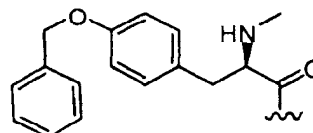
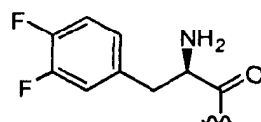
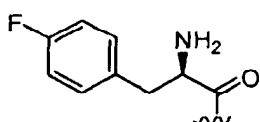


10. Соединение по п.1, где А выбирают из структур формулы

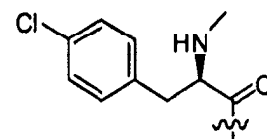
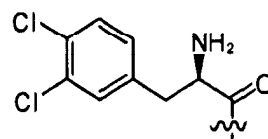
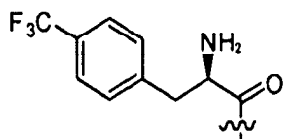
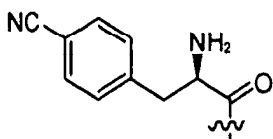
20



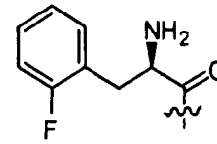
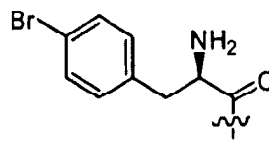
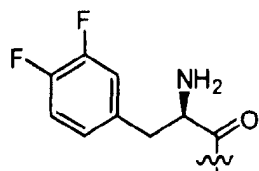
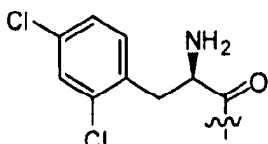
25



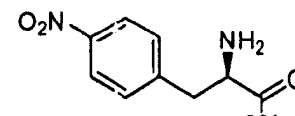
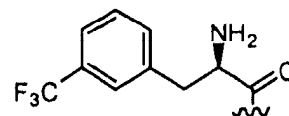
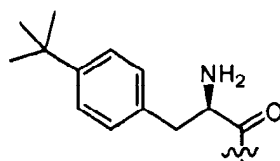
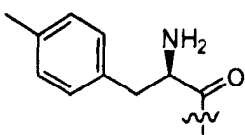
30



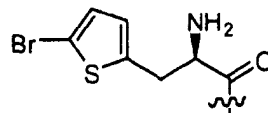
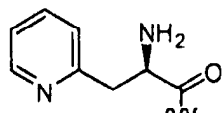
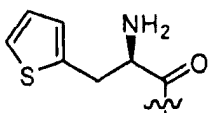
35



40

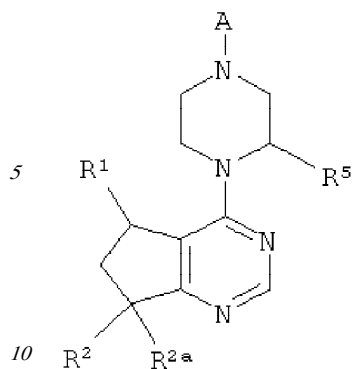


45



11. Соединение по п.1, формулы

50



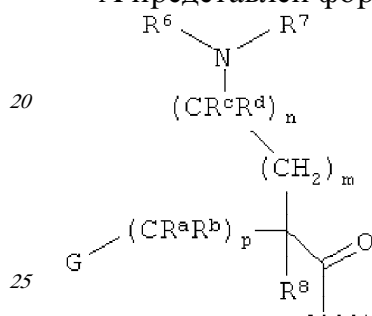
его энантиомеры и соли, где

R^1 представляет собой H, Me, Et, CF_3 , CHF_2 или CH_2F ;

R^2 и R^{2a} представляют собой H или F;

R^5 представляет собой H, Me, Et или CF_3 ;

A представлен формулой



где G представляет собой фенил, необязательно замещенный одной-четырьмя группами R^9 ;

R^6 и R^7 представляют собой, независимо, H, $(C_{3-6}$ -циклоалкил)- (CH_2) , $(C_{3-6}$ -циклоалкил)- (CH_2CH_2) , V- $(CH_2)_{0-1}$, где V представляет собой 5-6-членный

гетероарил, содержащий, по меньшей мере, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, или серы, W- $(CH_2)_{1-2}$, где W представляет собой

фенил, необязательно замещенный F, Cl или Me, (C_3-C_6) -циклоалкил, гидроксид- $(C_{3-6}$ -циклоалкил), фтор- $(C_{3-6}$ -циклоалкил), $CH(CH_3)CH(OH)$ фенил или (C_1-C_6) -алкил, необязательно замещенный одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, $O(C_{1-6}$ -алкила), CN, F, NH_2 , $NH(C_{1-6}$ -алкила), $N(C_{1-6}$ -алкил) $_2$, пиперидинила и пирролидинила,

или R^6 и R^7 вместе с атомом азота, к которому они присоединены, образуют 4-6-членное гетероциклическое кольцо, содержащее, по меньшей мере, от одного до четырех гетероатомов, выбранных из азота, кислорода, или серы, необязательно замещенное одной или несколькими группами, независимо выбранными из OH, галогена, оксо, CF_3 , CH_2CF_3 и (C_1-C_3) -алкила;

R^a и R^b представляют собой H,

или R^a представляет собой H, и R^b и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

R^c и R^d представляют собой H или Me;

R^8 представляет собой H, Me или OH,

или R^8 и R^6 вместе с атомами, к которым они присоединены, образуют 5-6-

членное гетероциклическое кольцо с одним или двумя атомами азота в кольце;

каждый R⁹ представляет собой, независимо, галоген, (C₁-C₆)-алкил, (C₃-C₆)-циклоалкил, O-(C₁₋₆-алкил), CF₃, OCF₃, S(C₁₋₆-алкил), CN, CH₂O-фенил, NH₂, NH-(C₁₋₆-алкил), N-(C₁₋₆-алкил)₂, пиперидин, пирролидин, CH₂F, CHF₂, OCH₂F, OCHF₂, OH, SO₂(C₁₋₆-алкил), C(O)NH₂, C(O)NH(C₁₋₆-алкил) и C(O)N(C₁₋₆-алкил)₂; и

m, n и p равны, независимо, 0 или 1.

12. Соединение по п.1, выбранное из следующих:

2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R)-2-амино-3-(4-хлорфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R)-2-амино-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 2-(аминометил)-3-(4-хлор-3-фторфенил)-1-((S)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(2,4-дихлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(3,4-дифторфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(4-фторфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пирролидин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(пиридин-3-илметиламино)пропан-1-он тригидрохлорид;
 (R,S)-3-амино-2-(4-хлор-3-фторбензил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-2-(4-хлорфенил)-2-гидрокси-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;
 ((3S,4R)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон дигидрохлорид;
 ((3R,4S)-4-(3,4-дихлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон дигидрохлорид;
 ((3S,4R)-4-(4-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон дигидрохлорид;
 ((3R,4S)-4-(4-хлор-2-фторфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон дигидрохлорид;
 (R,S)-4-амино-2-(4-хлор-3-фторфенил)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-4-амино-2-(4-фторфенил)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-он дигидрохлорид;
 (R,S)-4-амино-2-(4-бромфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]

пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-4-амино-2-(4-хлорфенил)-2-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)бутан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-(3-(4-хлорфенил)пирролидин-3-ил)(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)метанон дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-((R)-3-метил-4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(4-гидроксипиперидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-((S)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-((R)-3-гидроксипирролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[4]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-фторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(метиламино)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-3-(изопропиламино)-2-(4-метоксифенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-3-амино-2-(3,4-дихлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-3-(этиламино)-2-(4-фторфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(этиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-4-амино-2-(4-хлорфенил)-4-метил-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пентан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(2-гидроксиэтиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(неопентиламино)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-бромфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(S)-3-амино-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропил(метил)амино)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(R,S)-2-(4-хлорфенил)-3-((S)-3-фторпирролидин-1-ил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он дигидрохлорид;

(S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-7,7-дифтор-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он дигидрохлорид;

(S)-2-(4-хлор-3-фторфенил)-1-(4-((5R,7S)-7-гидрокси-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(тетрагидро-2Н-пиран-4-иламино)пропан-1-он;

2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-метил-6,7-дигидро-5Н-циклопента[d]пиримидин-4-

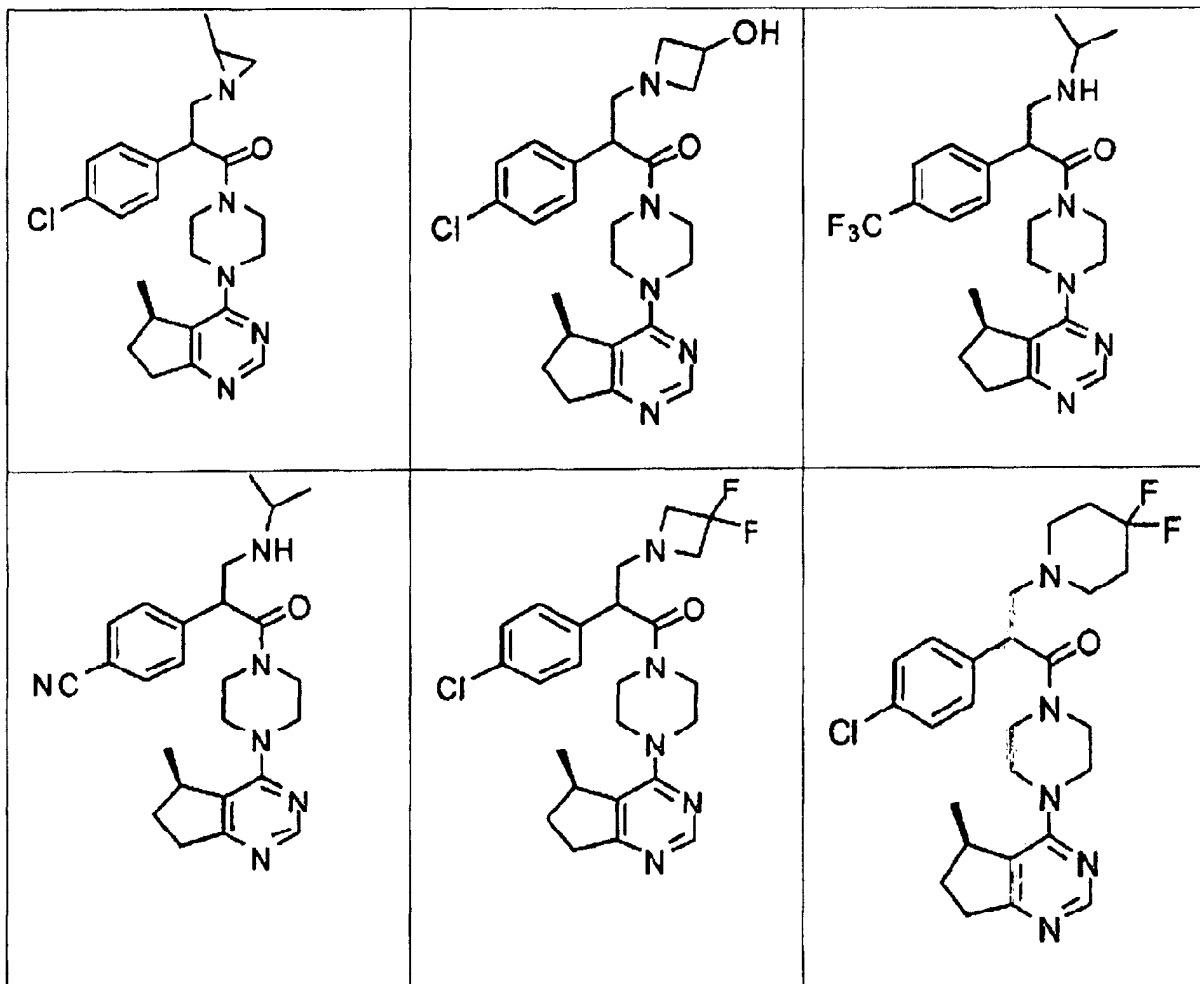
ил)пиперазин-1-ил)-3-(2,2,2-трифторэтиламино)пропан-1-он;

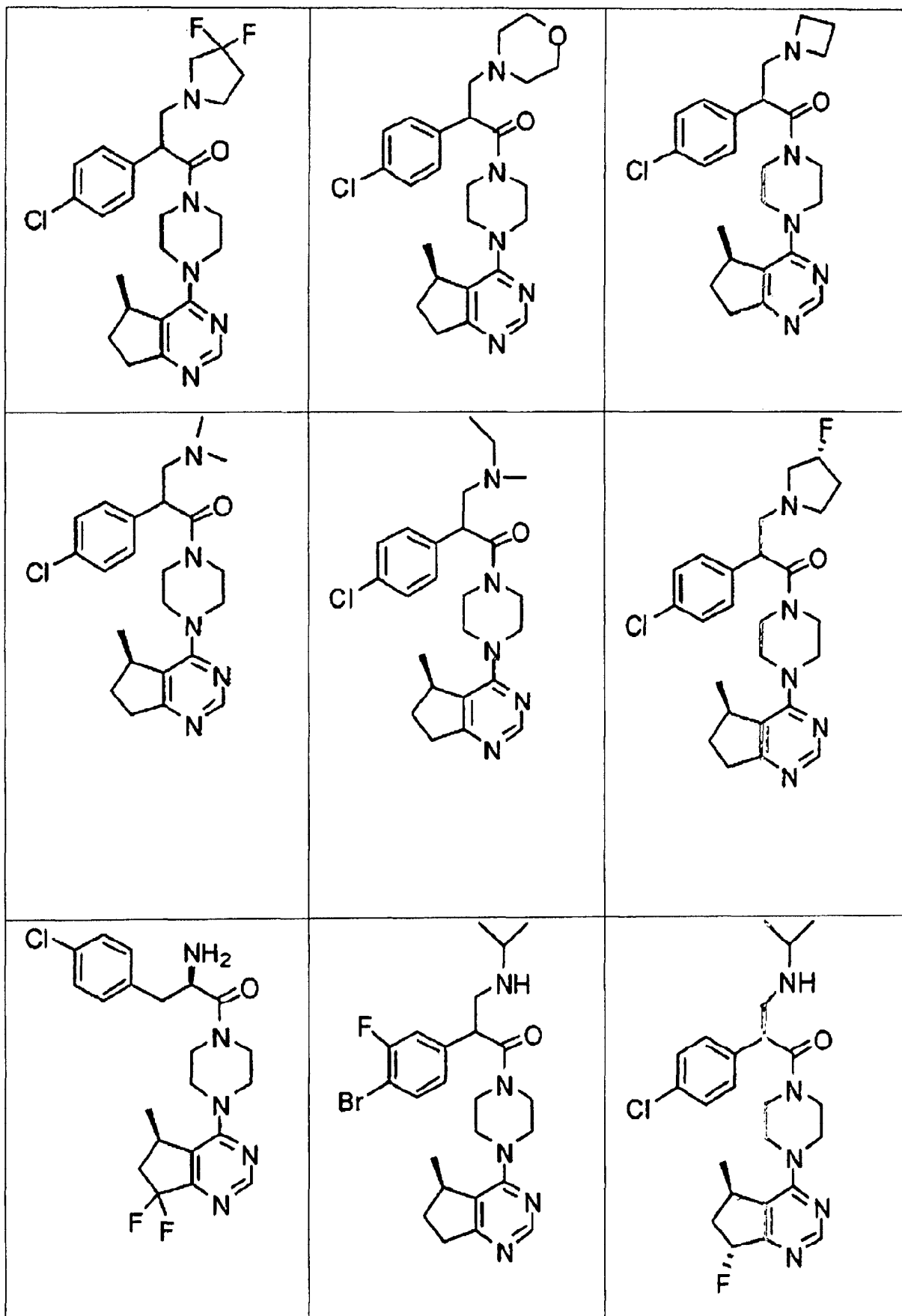
(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(циклопропилметиламино)-1-(4-((5R,7R)-7-фтор-5-метил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

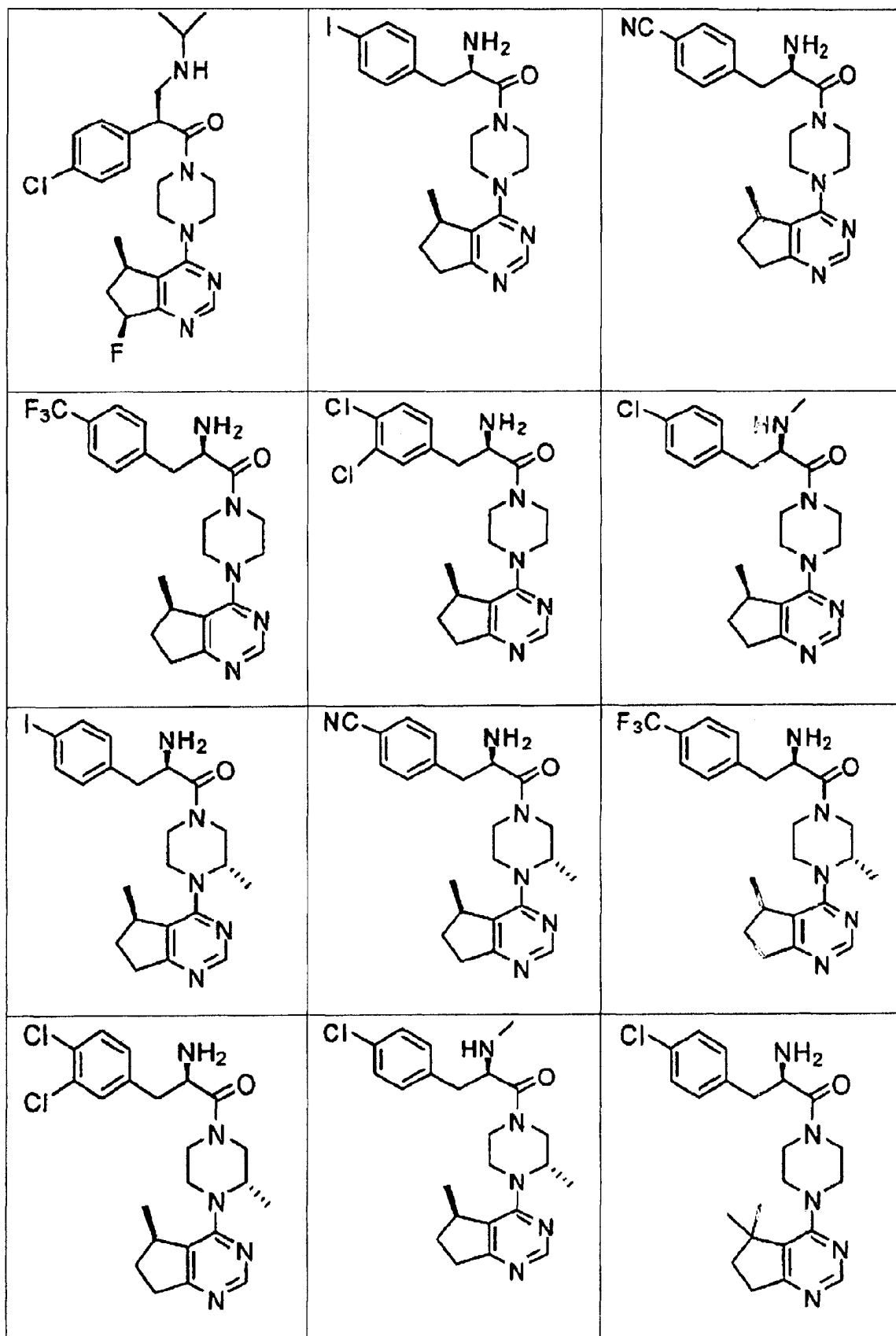
(S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-(5,5-диметил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он;

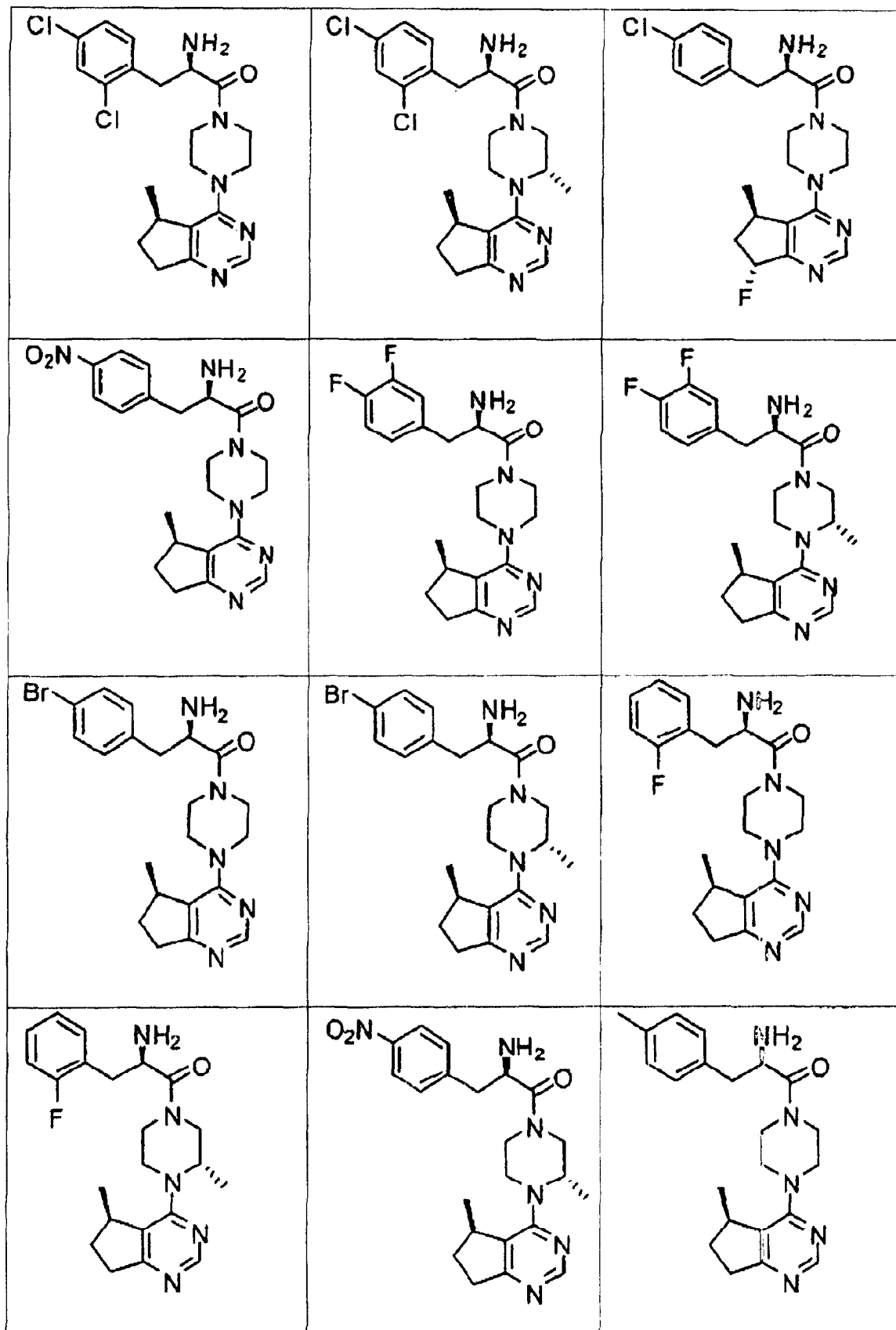
(S)-2-(4-хлорфенил)-3-(изопропиламино)-1-(4-((S)-5-винил-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)пропан-1-он;

(S)-2-(4-хлорфенил)-1-(4-((R)-5-(гидроксиметил)-6,7-дигидро-5H-циклопента[d]пиримидин-4-ил)пиперазин-1-ил)-3-(изопропиламино)пропан-1-он;

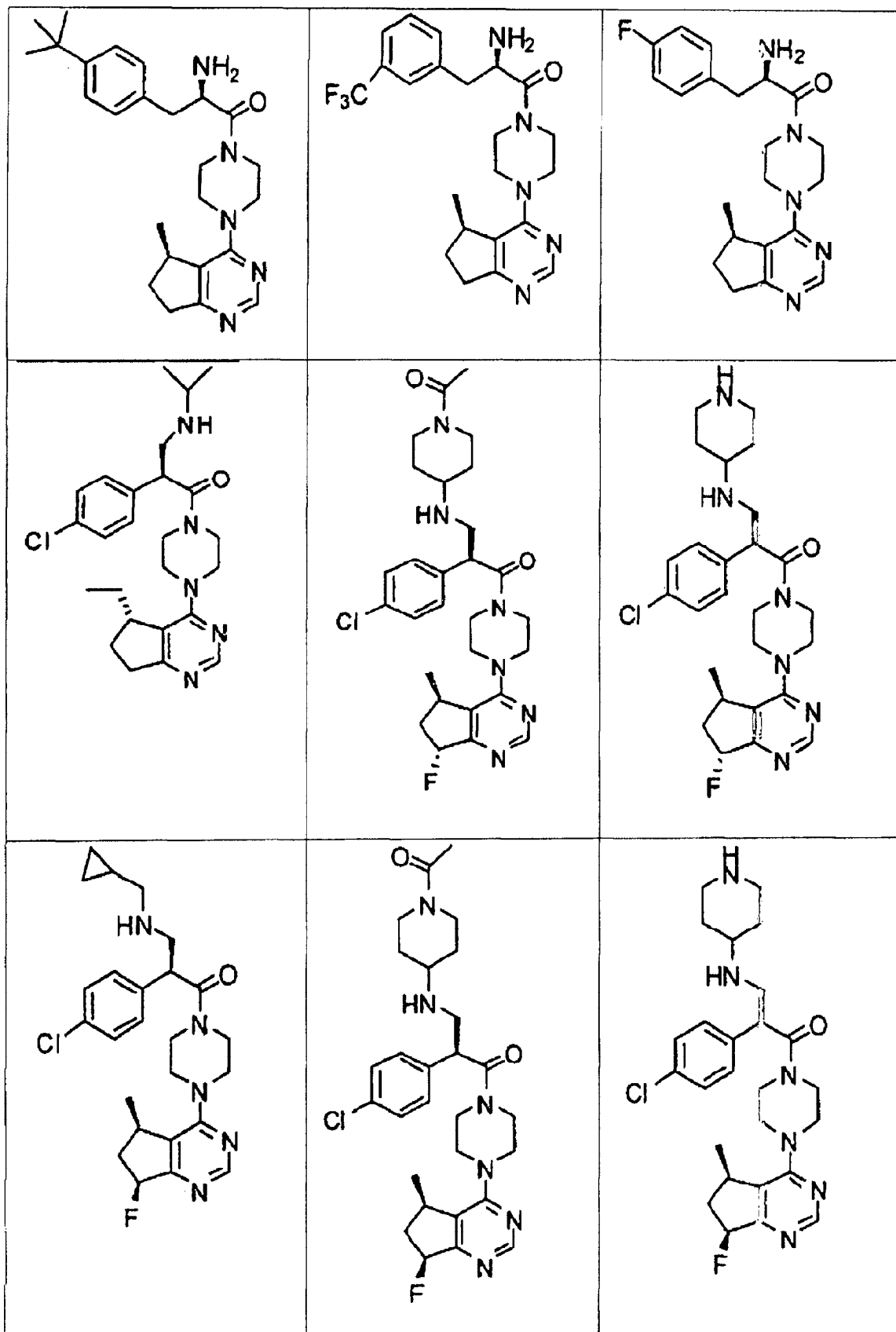


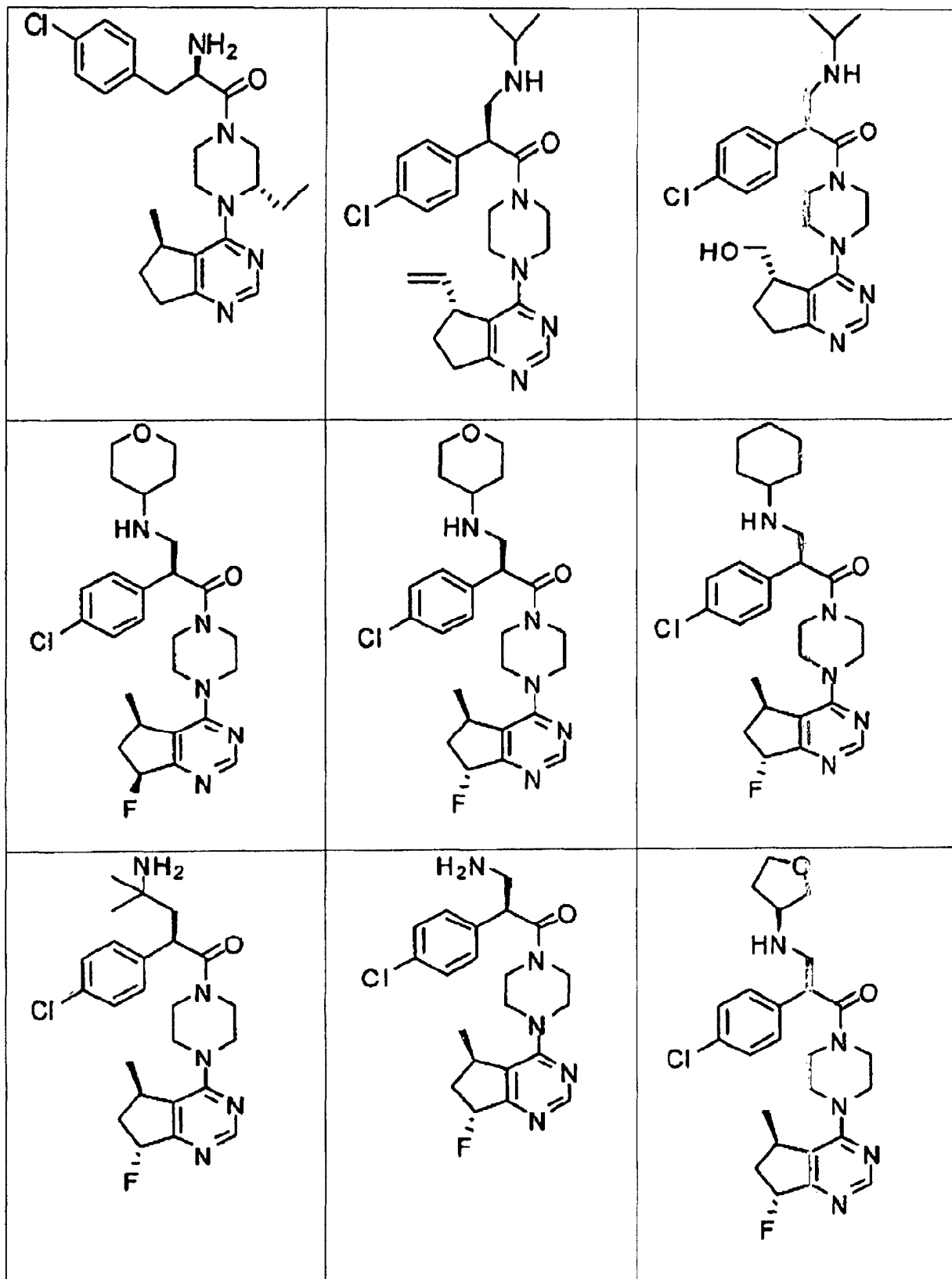


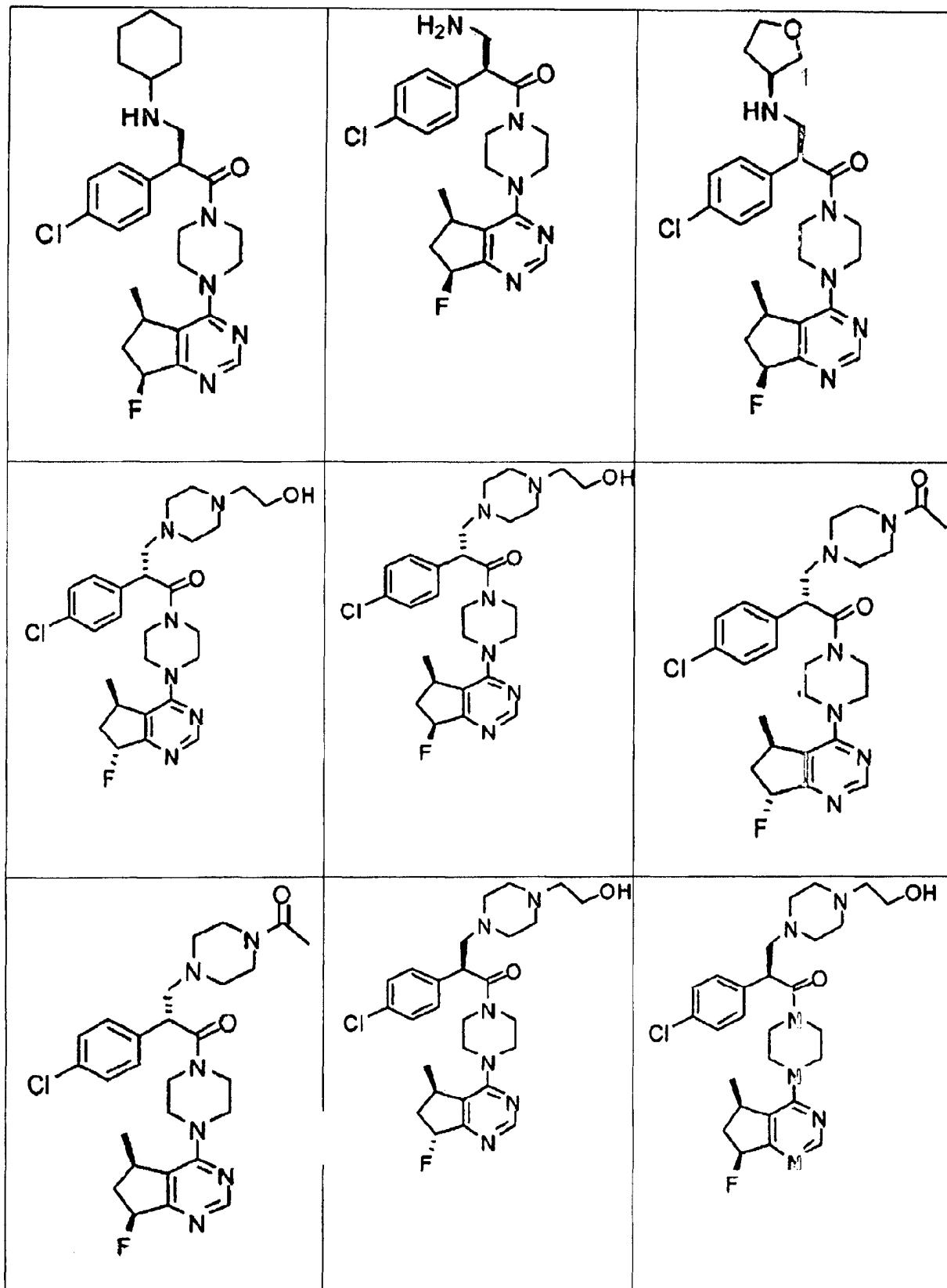


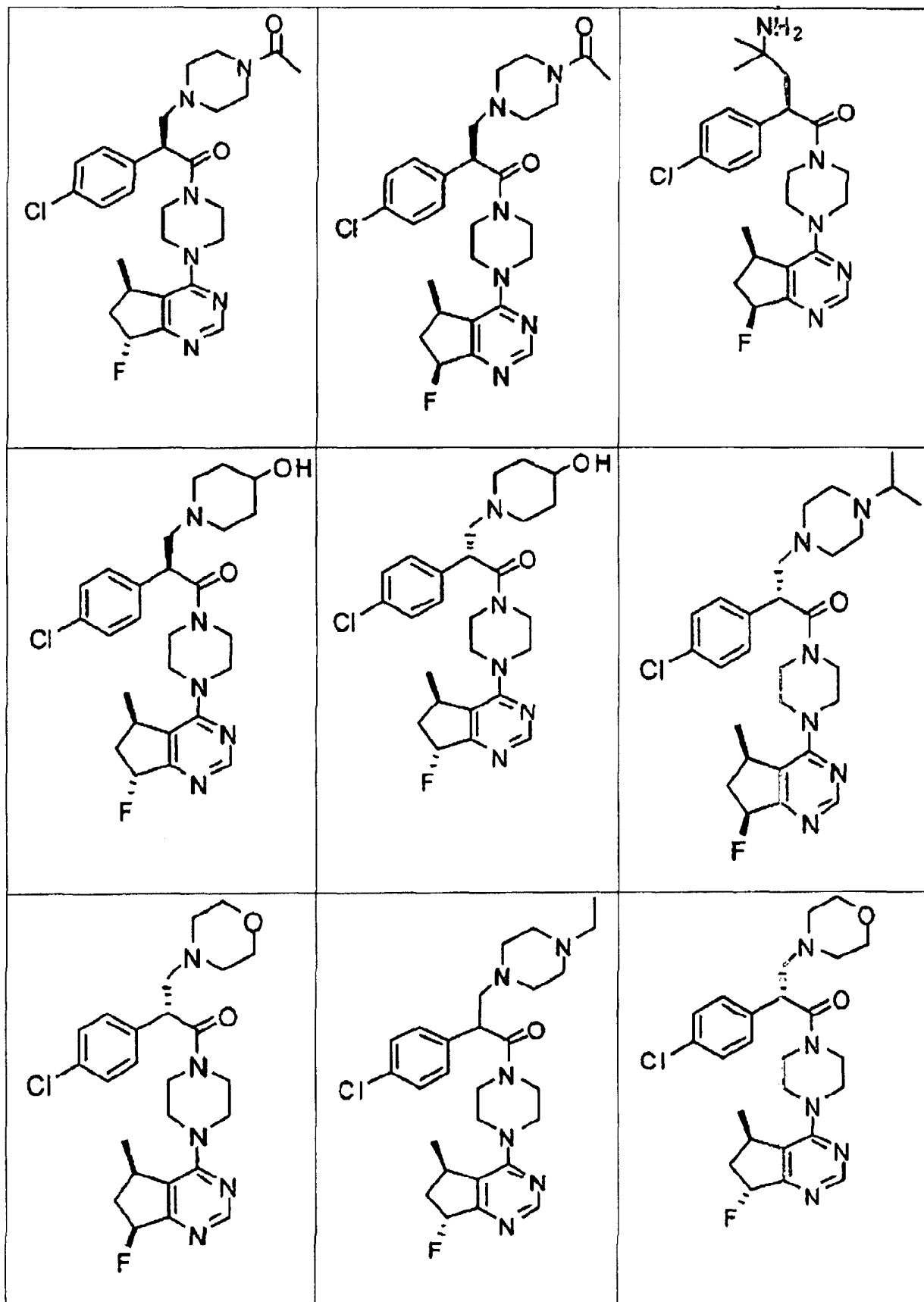


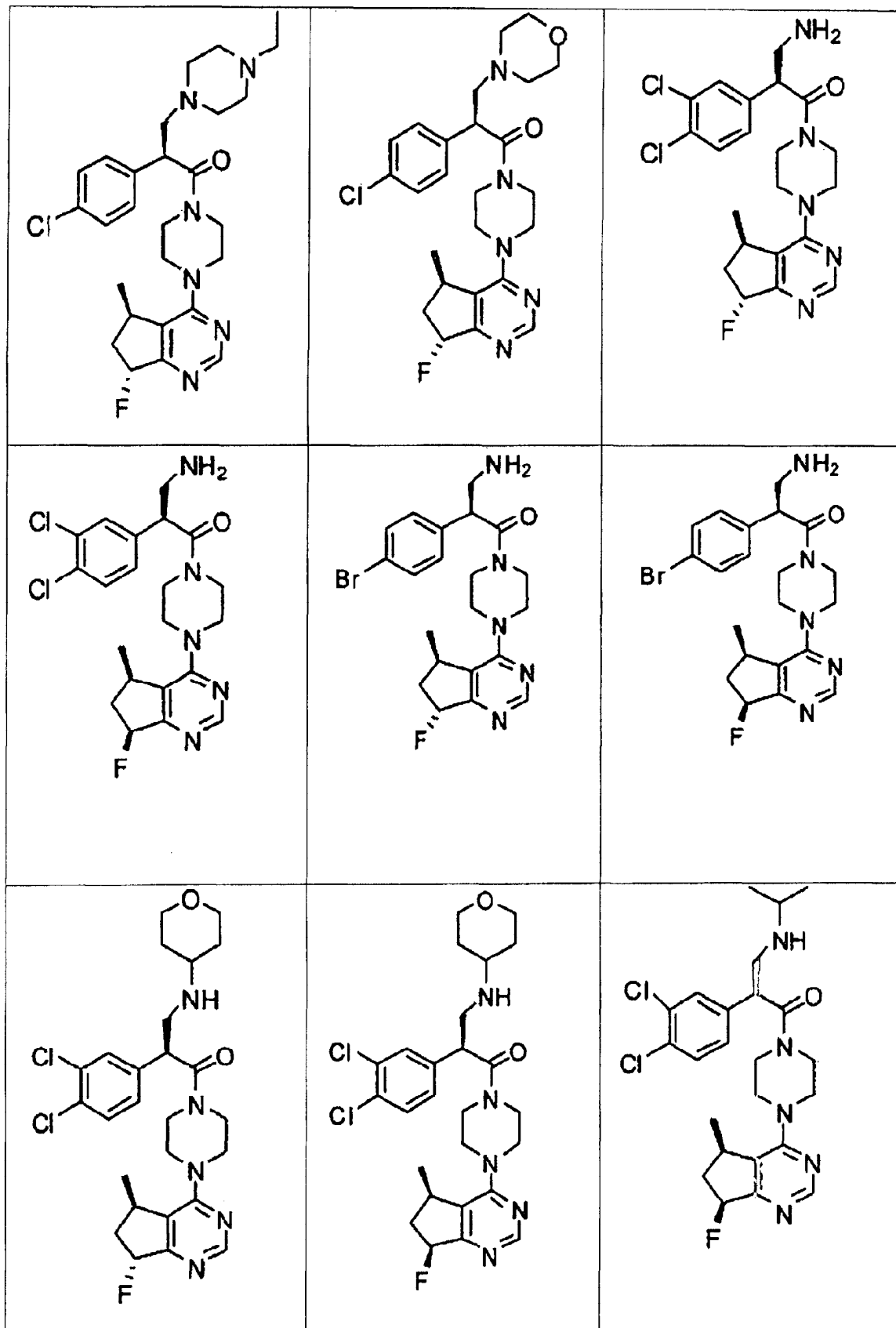
50

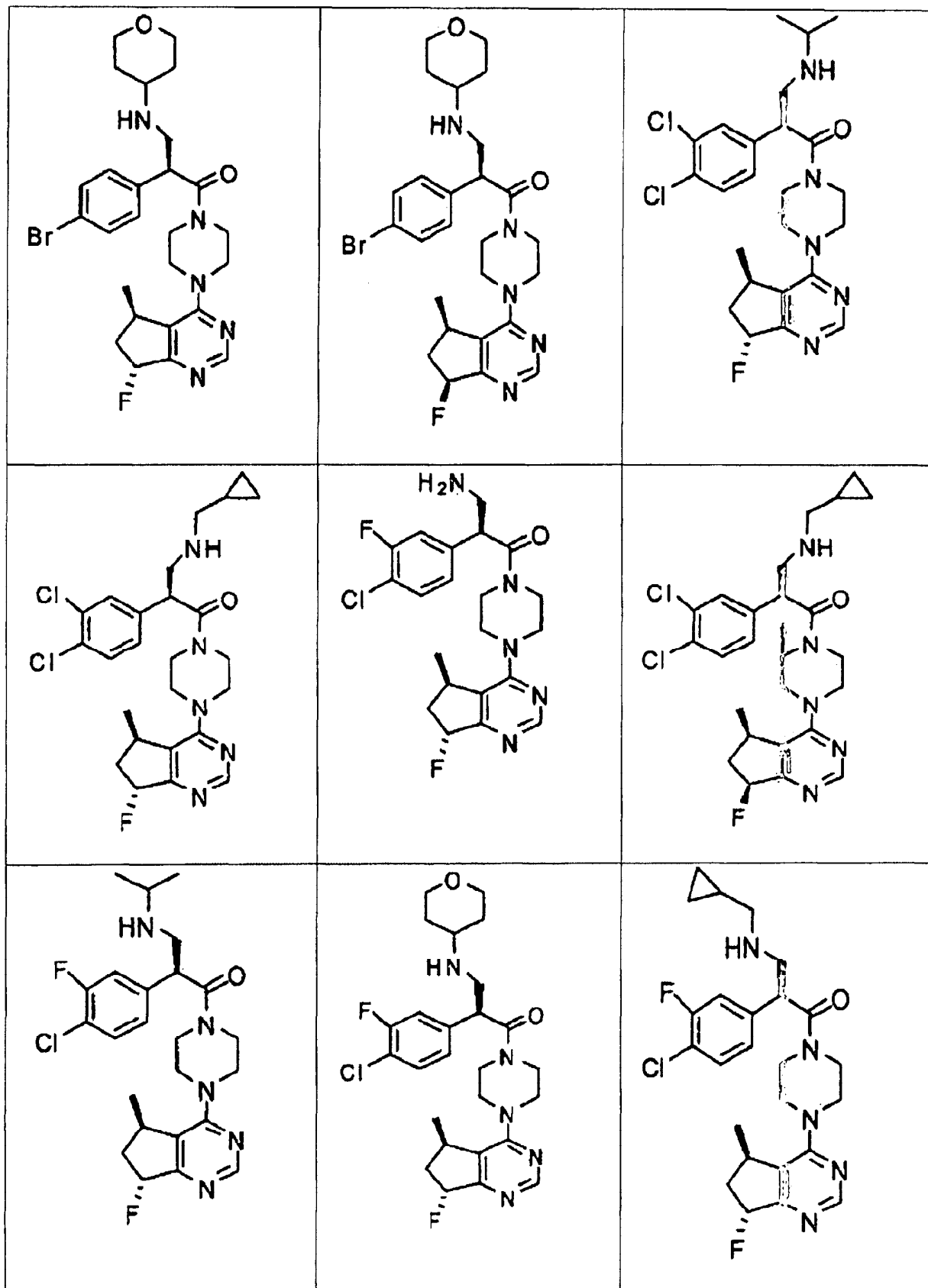


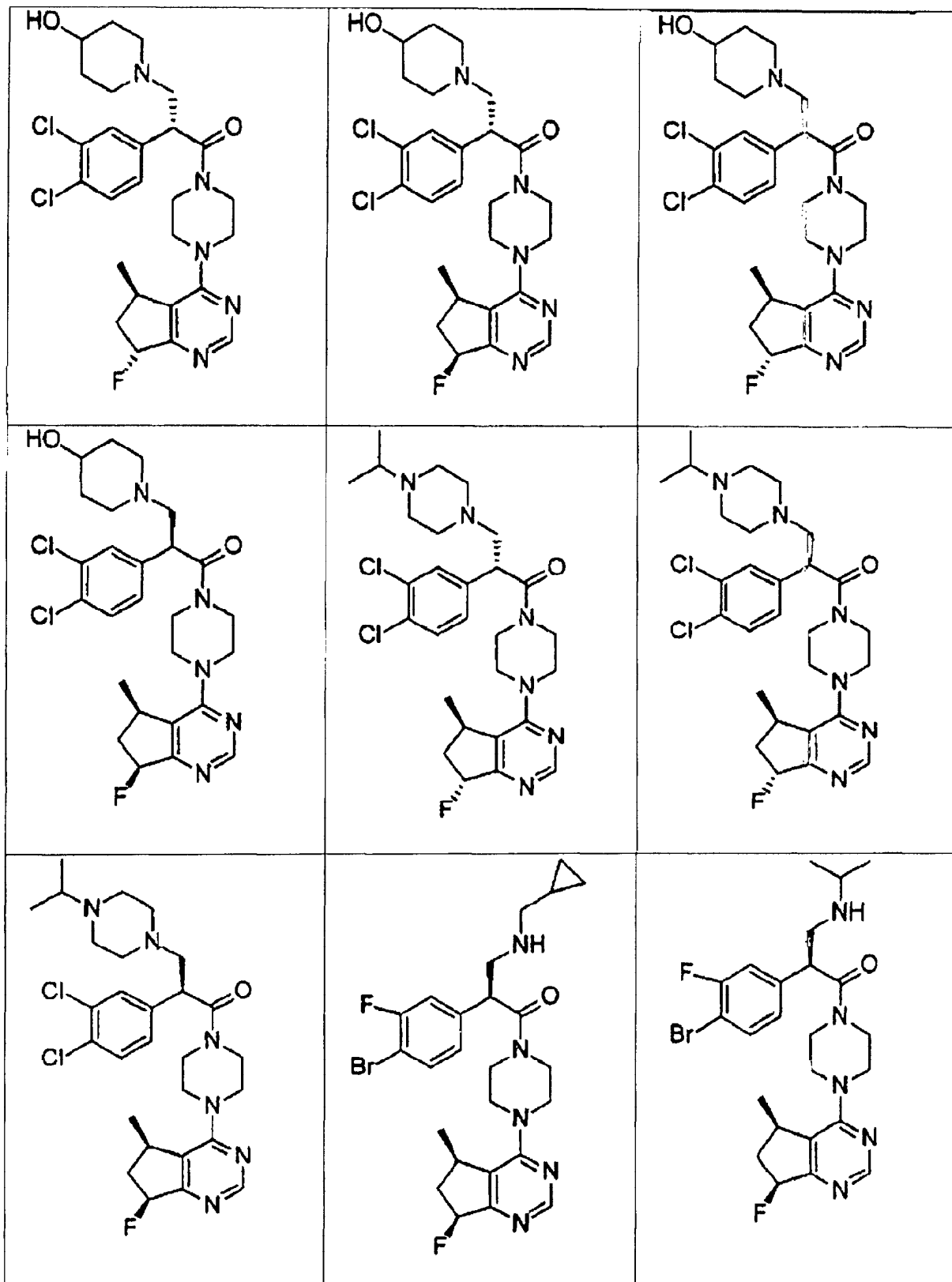


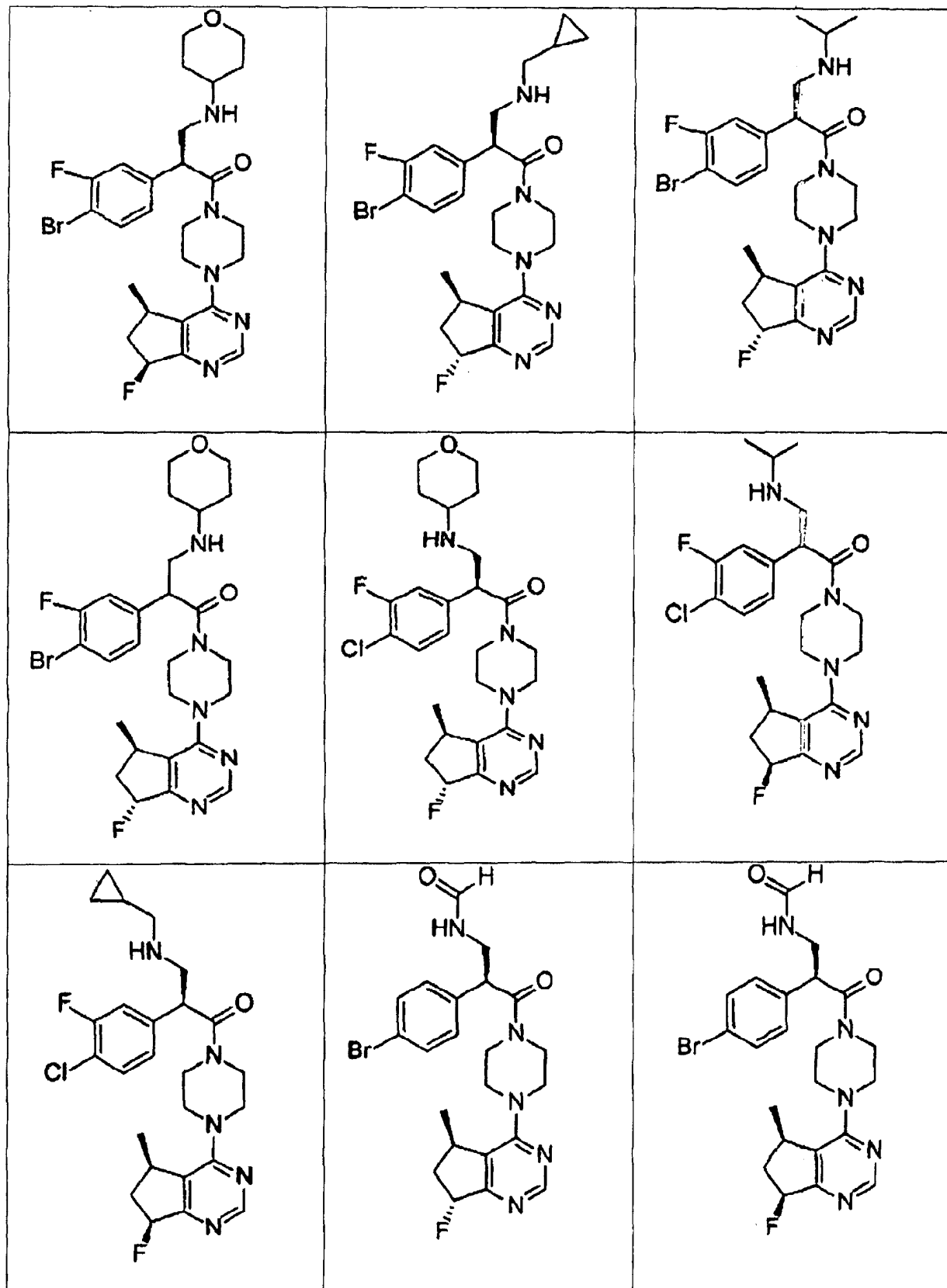




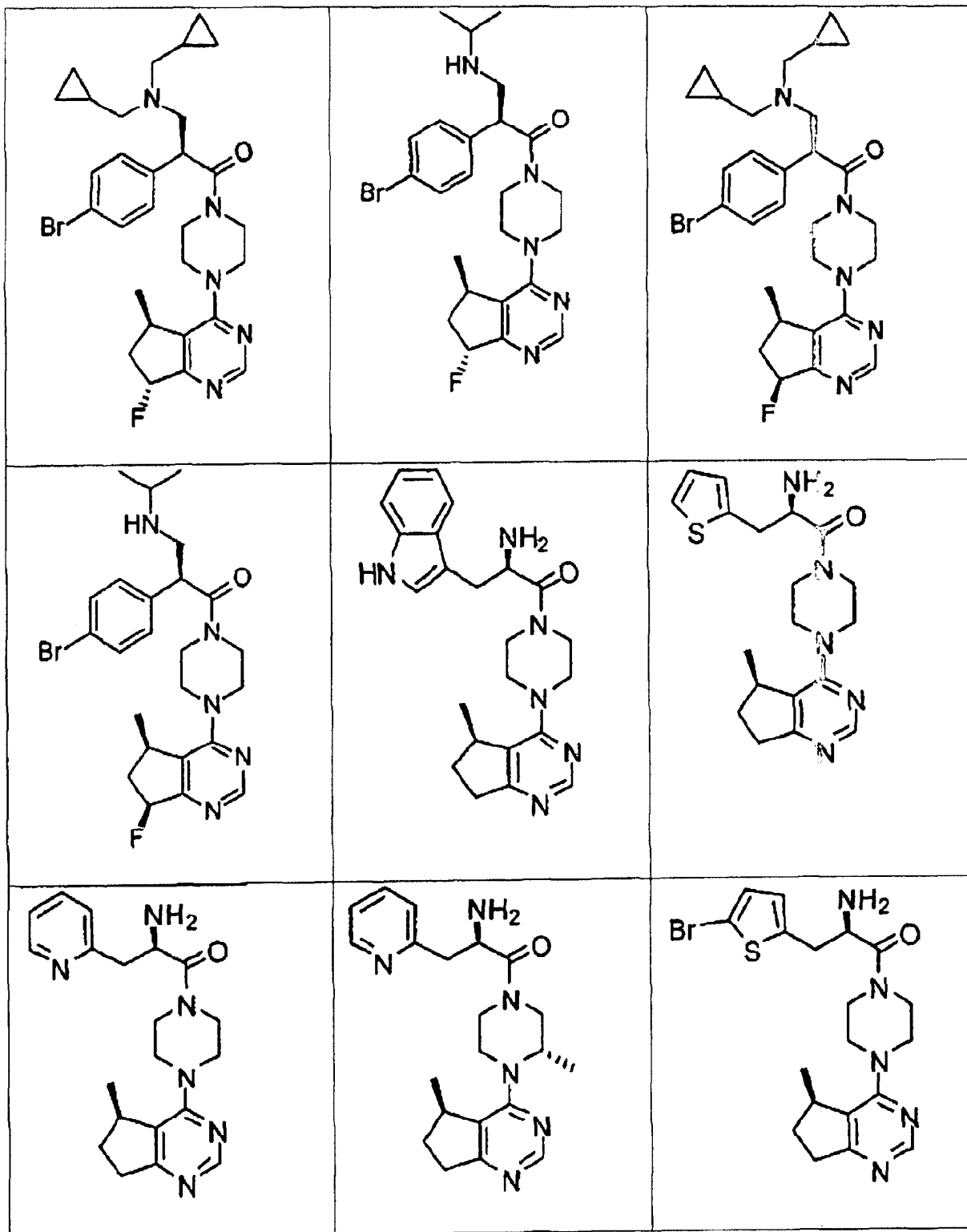


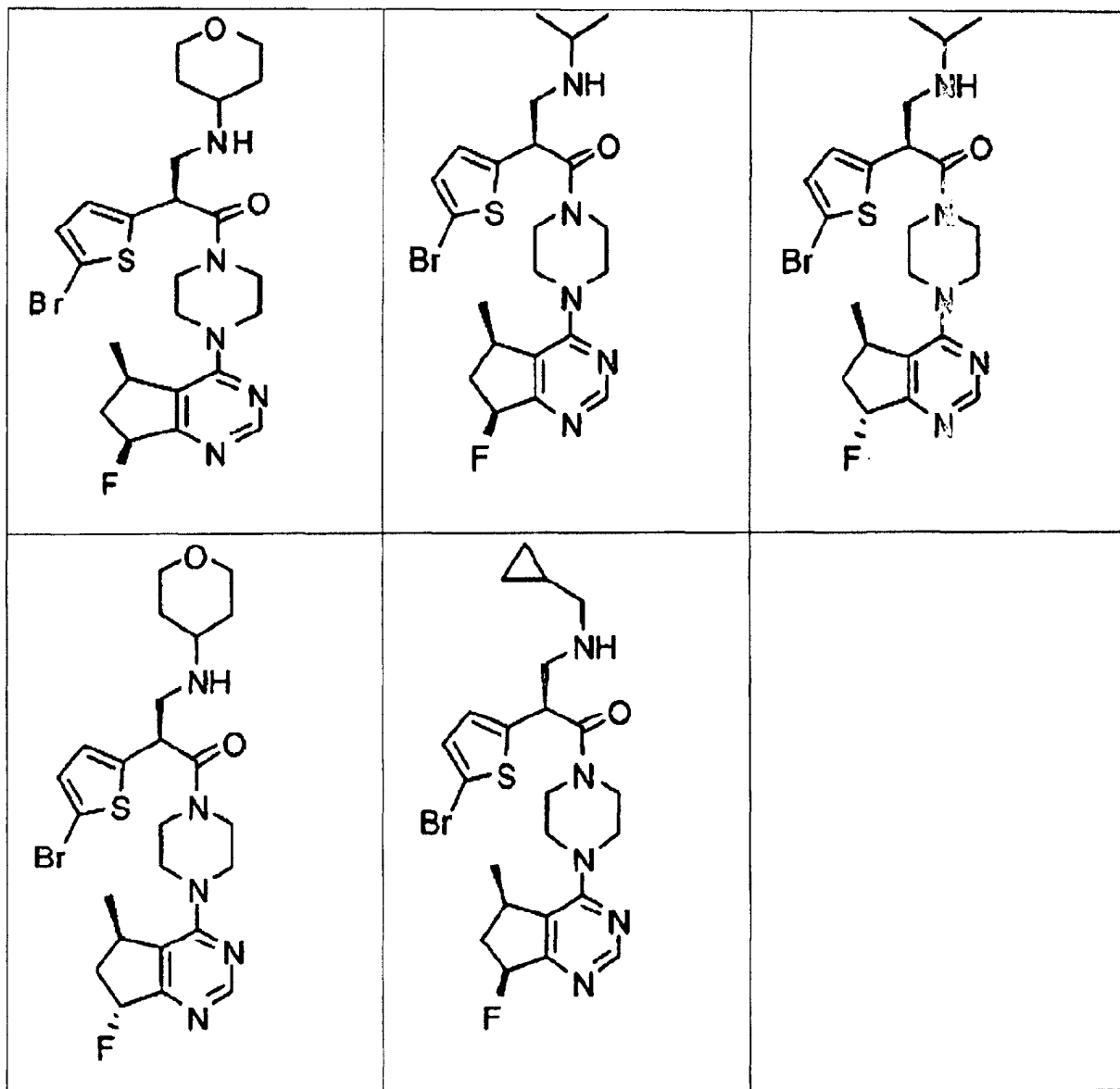






50





13. Фармацевтическая композиция, обладающая ингибирующей активностью в отношении протеинкиназы АКТ, содержащая соединение по любому из пп.1-12.

14. Соединение по любому из пп.1-12 для применения при лечении состояний, опосредуемых протеинкиназой АКТ.

15. Применение соединения по любому из пп.1-12 при получении лекарственного средства для лечения состояний, опосредуемых протеинкиназой АКТ.