

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **026380**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2017.04.28

(51) Int. Cl. *A61K 31/352* (2006.01)
C07D 263/52 (2006.01)

(21) Номер заявки
201492271

(22) Дата подачи заявки
2013.05.29

(54) СОЕДИНЕНИЯ ХРОМАНОВ

(31) 61/653,321; 61/782,038

(32) 2012.05.30; 2013.03.14

(33) US

(43) 2015.10.30

(86) PCT/US2013/043016

(87) WO 2013/181202 2013.12.05

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
КОМЕНТИС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Мунаката Ресуке, Иноуэ Макото,
Томинага Хироаки, Ямасаки Синго,
Сиина Ясухиро, Самидзу Кийохиро,
Хамагути Хисао (JP), Хун Линь (US)**

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

(56) US-A1-20110152253
US-A1-20110218192
US-A1-20100087429
WO-A1-2011072064
US-A1-20120065195

(57) Настоящее изобретение относится к соединению, которое полезно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, в частности фармацевтической композиции для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β-секретазы, гидролизом участка расщепления β-секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β-амилоида, включая фармацевтические композиции для профилактики или лечения, включая без ограничения глаукому, MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, главным образом, болезнь Альцгеймера.

B1**026380****026380****B1**

Перекрестная ссылка на родственные заявки

По настоящей заявке испрашивается приоритет согласно предварительным заявкам на патенты США № 61/653321, поданной 30 мая 2012 года, и 61/782038, поданной 14 марта 2013 года, полные описания которых включены в настоящую заявку путем ссылки.

Включение путем ссылки

Полное содержание следующего представления на текстовом файле ASCII (тестовом формате ST.25) включено в настоящее описание путем ссылки: считываемая компьютером форма (CRF) списка последовательностей (название файла "322732001040_Sequence_Listing.txt"; данные зарегистрированы: 9 мая 2013 года; и размер текстового файла ASCII в байтах составляет 4096 байт).

Область техники, к которой относится изобретение

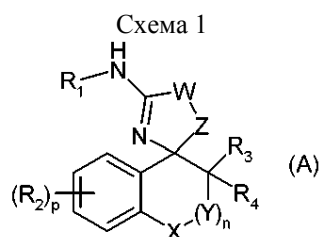
Настоящее изобретение относится к соединению хромана, которое полезно в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, в частности фармацевтической композиции для профилактики или лечения заболеваний или состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включая фармацевтическую композицию для профилактики или лечения, включая без ограничения глаукому, MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, главным образом, болезнь Альцгеймера.

Предшествующий уровень техники

Болезнь Альцгеймера представляет собой прогрессирующее психическое расстройство у человека, приводящее, наряду с другими признаками, к потере памяти, спутанному сознанию и дезориентации. Болезнь Альцгеймера лежит в основе большинства случаев сенильной деменции и является ведущей причиной смерти у взрослых (непатентный документ 1). Гистологически мозг лиц, страдающих болезнью Альцгеймера, характеризуется деформацией внутриклеточных нейрофибрилл и присутствием сенильных бляшек, составленных из гранулярных или волокнистых аргентофильных масс с ядром из амилоидного белка, в значительной степени, вследствие накопления белка β -амилоида (A β) в мозге. Накопление A β играет роль в патогенезе и прогрессировании заболевания (непатентный документ 2) и представляет собой протеолитический фрагмент белка-предшественника амилоида (APP). APP первоначально расщепляется β -секретазой с последующим расщеплением γ -секретазой с образованием A β (непатентные документы 3 и 4).

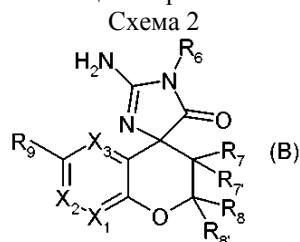
Известно, что ингибирование BACE может оказывать терапевтический эффект в профилактике деменции после восстановления при инсульте (непатентный документ 5). Сообщают, что ингибирование BACE1 (бета-секретазы 1) может оказывать терапевтический эффект при синдроме Дауна (непатентный документ 6). Сообщают также о связи между уровнями мРНК BACE1 и болезнью Паркинсона (PD) и деменцией с тельцами Леви (DLB) (непатентные документы 7 и 8).

В патентном документе 1 указано, что соединения (A) представляют собой ингибиторы BACE, и их можно применять в качестве терапевтических средств при лечении, профилактике и облегчении течения заболевания или расстройства, характеризуемого увеличенным количеством отложений β -амилоида или уровней β -амилоида у пациента.



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации).

В патентном документе 2 указано, что соединения (B) можно применять для ингибирования ферментативной активности β -секретазы и для лечения и/или профилактики нейродегенеративных заболеваний, связанных с ней, в частности болезни Альцгеймера.

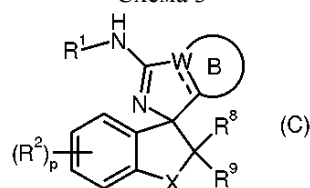


(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации).

В патентном документе 3 указано, что соединения (C), которые представляют собой ингибиторы BACE, могут применяться в качестве терапевтических средств при лечении, профилактике и облегчении

течения заболевания или расстройства, характеризуемого увеличенным количеством отложений β -амилоида или уровней β -амилоида у пациента.

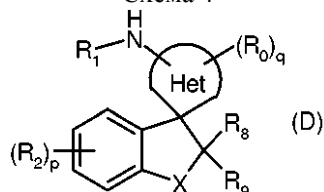
Схема 3



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентном документе 4 указано, что соединения (D), которые представляют собой ингибиторы BACE, могут применяться в качестве терапевтических средств при лечении, профилактике и облегчении течения заболевания или расстройства, характеризуемого увеличенным количеством отложений β -амилоида или уровней β -амилоида у пациента.

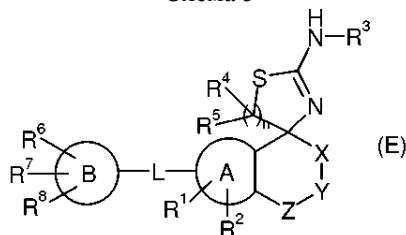
Схема 4



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентных документах 5 и 6 указано, что соединения (E) обладают ингибиторной активностью в отношении BACE1 и могут применяться в качестве профилактического или терапевтического средства по поводу нейродегенеративного заболевания, вызванного $A\beta$, и типичным примером которого является деменция типа Альцгеймера, и описано их фармацевтическое применение.

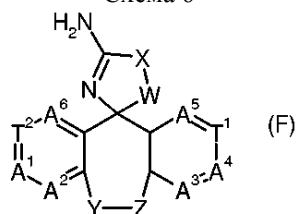
Схема 5



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентном документе 7 указано, что соединения (F) можно использовать для модуляции активности бета-секретазы и применять для лечения болезни Альцгеймера и расстройств, опосредованных бета-секретазой и/или бляшками.

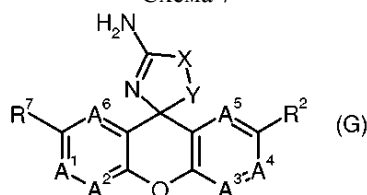
Схема 6



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентном документе 8 указано, что соединения (G) можно использовать для модуляции активности бета-секретазы и применять для лечения болезни Альцгеймера и расстройств, опосредованных бета-секретазой и/или бляшками.

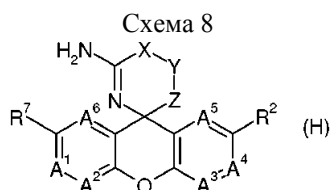
Схема 7



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

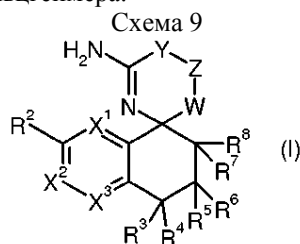
В патентном документе 8 указано, что соединения (H) можно использовать для модуляции активности бета-секретазы и применять для лечения болезни Альцгеймера и расстройств, опосредованных бета-

секретазой и/или бляшками.



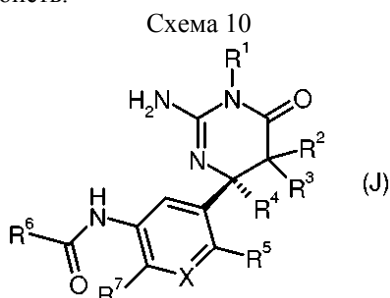
(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентном документе 10 указано, что соединения (I) можно применять для ингибирования ферментативной активности β -секретазы и лечения и/или профилактики связанных с ней нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера.



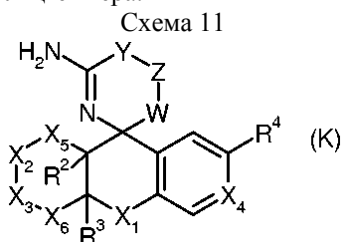
(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации).

В патентном документе 11 указано, что соединения (J) представляют собой ингибиторы бета-секретазы-2 (BACE2), и эти соединения можно поэтому применять при лечении сахарного диабета 2 типа и других метаболических расстройств.



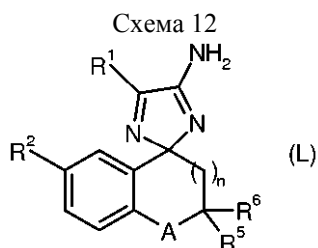
(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентном документе 12 указано, что соединения (K) можно применять для ингибирования ферментативной активности β -секретазы и лечения и/или профилактики связанных с ней нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера.



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации)

В патентном документе 13 указано, что соединения (L) представляют собой ингибиторы β -секретазы и, следовательно, ингибируют образование пептидов амилоида β ($A\beta$), и их можно применять для лечения и/или предотвращения связанных с $A\beta$ патологических состояний, таких как болезнь Альцгеймера и т.д.



(ссылки на обозначения в формуле указаны в патентной публикации).

Ни в одном из указанных патентных документов нет конкретного описания соединения по настоящему изобретению.

Ссылки

Патентный документ 1: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2010/021680.

Патентный документ 2: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2011/072064.

Патентный документ 3: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2011/106414.

Патентный документ 4: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2010/105179.

Патентный документ 5: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2010/013302.

Патентный документ 6: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2010/013794.

Патентный документ 7: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2010/030954.

Патентный документ 8: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2011/115938.

Патентный документ 9: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2011/115928.

Патентный документ 10: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2011/123674.

Патентный документ 11: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2010/128058.

Патентный документ 12: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2012/071458.

Патентный документ 13: Подробное описание опубликованной заявки на международный патент WO 2012/087237.

Непатентный документ 1: Anderson, R. N., et al., Natl. Vital Stat. Rep. 49:1-87 (2001).

Непатентный документ 2: Selkoe, D. J., Nature 399: 23-31 (1999).

Непатентный документ 3: Lin, X., et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97:1456-1460 (2000).

Непатентный документ 4: De Stropper, B., et al., Nature 391:387-390 (1998).

Непатентный документ 5: Wen Y., et al., Brain Res. 1009 (1-2):1-8 (2004).

Непатентный документ 6: Miners J. S., et al., J. Alzheimer's Dis. 23 (1):101-108 (2011).

Непатентный документ 7: Coulson D. T., et al., J. Alzheimer's Dis. 22 (4):1111-1122 (2010).

Непатентный документ 8: Halliday G. M., et al., J. Neural Транст. 118 (5):713-719 (2011).

Краткое описание чертежей

Фиг. 1. На чертеже показаны спектры VCD соединения примера 228b.

Фиг. 2. На чертеже показаны спектры VCD соединения примера 229b.

Фиг. 3. На чертеже показаны спектры соединения контрольного примера 225a.

Краткое описание сущности изобретения

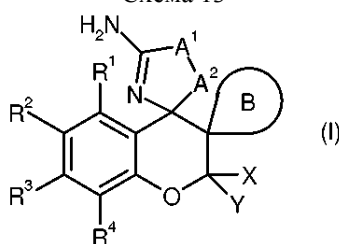
Настоящее изобретение относится к соединению, которое можно применять в качестве активного ингредиента фармацевтической композиции, в частности фармацевтической композиции для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включая фармацевтические композиции для профилактики или лечения, включая без ограничения глаукому, MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, главным образом, болезнь Альцгеймера.

Средства для решения проблем

Заявители провели обширные исследования соединений, обладающих ингибиторной активностью в отношении бета-секретазы, и, в результате этого, они обнаружили, что соединения хроманов, которые представляют собой соединения по настоящему изобретению, обладают превосходной ингибиторной активностью в отношении бета-секретазы и поэтому полезны в качестве средств для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включая фармацевтические композиции для профилактики или лечения, включая без ограничения глаукому, MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, в частности, болезнь Альцгеймера, посредством этого завершив создание настоящего изобретения.

Настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I) или их соли.

Схема 13



где

A^1 представляет O, S, $-C(R^{A11}R^{A12})-$ или $-T-C(R^{A11}R^{A12})-$;

A^2 представляет $-C(R^{A21}R^{A22})-$;

T представляет одинарную связь, O или S;

R^{A11} , R^{A12} , R^{A21} и R^{A22} представляют независимо H или галоген; или

R^{A11} , R^{A12} , R^{A21} и R^{A22} комбинируются друг с другом для образования арильной группы, которая является незамещенной или замещенной;

B представляет гетерокольцевую группу, которая является незамещенной или замещенной, или циклоалкил, который является незамещенным или замещенным;

X и Y независимо выбраны из группы, состоящей из

H, низшего алкила, который является незамещенным или замещенным, и циклоалкила, который является незамещенным или замещенным; или

X и Y комбинируются друг с другом для образования циклоалкильной группы, которая является незамещенной или замещенной; и

R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из

H, галогена, низшего алкила, который является незамещенным или замещенным, низшего алкенила, который является незамещенным или замещенным, $-N(H)-$ (гетерокольцевой группы), где указанная гетерокольцевая группа является незамещенной или замещенной, $-N(H)-C(O)-$ (гетерокольцевой группы), где указанная гетерокольцевая группа является незамещенной или замещенной, циклоалкенила, который является незамещенным или замещенным, арила, который является незамещенным или замещенным, и гетерокольцевой группы, которая является незамещенной или замещенной.

К тому же, пока нет иного конкретного указания, в случае, когда символы в любой из формул в настоящем описании также используются в других формулах, одинаковые символы имеют одинаковые значения.

Кроме того, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим соединения формулы (I) или их соль, как описано здесь, и фармацевтически приемлемый носитель. В дополнение, настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включающим соединения формулы (I) или их соль, как описано здесь, которые представляют собой средства для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включающие соединения формулы (I) или их соль.

Кроме того, настоящее изобретение относится к применению соединений формулы (I) или их соли, как описано здесь, для получения фармацевтической композиции (например, лекарственного препарата) для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, применению соединения формулы (I) или их соли для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, и к способам профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включающим введение нуждающемуся в нем лечению эффективного количества соединений формулы (I) или их соли.

Настоящее изобретение также относится к соединениям формулы (I) или их соли, как описано здесь, для применения при профилактике или лечении заболеваний или состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, к соединениям формулы (I) или их соли для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида. Настоящее изобретение также относится к способу профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепле-

ния β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включающему введение индивиду эффективного количества соединений формулы (I) или их соли.

Эффекты изобретения

Соединения формулы (I) или их соли обладают ингибиторной активностью в отношении бета-секретазы и поэтому могут применяться в качестве средства для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника β -амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, включая без ограничения такие заболевания, как глаукома, МСІ (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, главным образом, болезнь Альцгеймера, или тому подобные. В некоторых вариантах осуществления, соединения формулы (I) или их соли могут применяться в качестве средства для профилактики или лечения состояний, включая без ограничения инсульт, цереброваскулярную деменцию, синдром Дауна, болезнь Паркинсона (PD) и деменцию с тельцами Леви (DLB).

Подробное описание

Настоящее изобретение будет более подробно объяснено ниже в настоящем описании. Далее, ниже в некоторых случаях "соединения формулы (I) или их соль" могут обозначаться как "соединения (I) по настоящему изобретению" или "соединения (I)".

В настоящем описании термин "низший алкил" относится к алкилу с прямой (линейной) или разветвленной цепью, имеющему 1-6 атомов углерода (далее просто именуемому C_{1-6} алкил), например, метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, изобутил, втор-бутил, трет-бутил, н-пентил, н-гексил и тому подобные. В другом варианте осуществления он представляет собой C_{1-4} алкил, а в дополнительном варианте осуществления - C_{1-3} алкил.

Термин "низший алкенил" относится к C_{2-6} алкенилу с прямой (линейной) или разветвленной цепью, например, винилу, пропенилу, бутенилу, пентенилу, 1-метилвинилу, 1-метил-2-пропенилу, 1,3-бутадиенилу, 1,3-пентадиенилу или тому подобным. В другом варианте осуществления он представляет собой C_{2-4} алкенил и в еще одном варианте осуществления - C_{2-3} алкенил.

Термин "низший алкинил" относится к C_{2-6} алкинилу с линейной или разветвленной цепью, например, этинилу, пропинилу, бутинилу, пентинилу, 1-метил-2-пропинилу, 1,3-бутадинилу, 1,3-пентадинилу или тому подобным. В другом варианте осуществления он представляет собой C_{2-4} алкинил.

Термин "циклоалкил" относится к C_{3-10} насыщенной углеводородной кольцевой группе, которая может иметь мостиковую связь. Он представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклопентил, циклооктил, адамантил или тому подобные, в другом варианте осуществления - C_{3-8} циклоалкил, а в дополнительном варианте осуществления - C_{3-6} циклоалкил.

Термин "циклоалкенил" относится к C_{4-15} углеводородной кольцевой группе, имеющей по меньшей мере одну двойную связь в кольце (при условии, что исключена ароматическая углеводородная кольцевая группа), которая может иметь мостиковую связь, и включает кольцевую группу, конденсированную (например, конденсированную) с бензольным кольцом в участке двойной связи. Он представляет собой, например, циклопентанил, циклопентадиенил, циклогексенил, циклогексадиенил, 1-тетрагидронафтил, 1-инденил, 9-фторенил или тому подобные. В другом варианте осуществления он представляет собой C_{5-10} циклоалкенил, в дополнительном варианте осуществления - C_{5-8} циклоалкенил, и в еще одном варианте осуществления - C_{5-7} циклоалкенил.

Термин "арил" относится к C_{6-14} от моноциклической до трициклической ароматической углеводородной кольцевой группы и включает кольцевую группу, конденсированную с C_{5-8} циклоалкеном, на его участке двойной связи. Он представляет собой, например, фенил, нафтил, 5-тетрагидронафтил, 4-инденил, 1-фторенил или тому подобные. И термин "арил" не охватывает арильные кольца, содержащие гетероатомы (такие как S, N, O).

Термин "гетерокольцо" означает кольцевую группу, содержащую i) моноциклическое 3-8-членное гетерокольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, а в другом варианте осуществления - 5-7-членное гетерокольцо, содержащее от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, и ii) бициклическое или трициклическое гетерокольцо (причем бициклическое или трициклическое гетерокольцо может включать спирокольцо), содержащее от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, образованное конденсацией или слиянием колец моноциклического гетерокольца с одним или двумя кольцами, выбранными из группы, состоящей из моноциклического гетерокольца, бензольного кольца, C_{5-8} циклоалкана и C_{5-8} циклоалкена. Кольцевой атом, сера или азот, может быть окислен для образования оксида или диоксида.

Примеры "гетерокольцевой" группы включают следующие варианты осуществления:

(1) Моноциклические насыщенные гетерокольцевые группы, которые означают моноциклические 3-8-членные насыщенные кольца, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, а в другом варианте осуществления - 5-7-членные гетерокольца, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота:

(а) группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота, например, азепанил, диазепанил, азиридирил, азетидинил, пирролидинил, имидазолидинил, пиперидил, пиперазолидинил, пиперазинил, азоканил, гексаме-

тиленимино, гомопиперазинил и тому подобные;

(b) группы, содержащие от 1 до 3 атомов азота и от 1 до 2 атомов серы и/или от 1 до 2 атомов кислорода, например, тиоморфолинил, тиазолидинил, изотиазолидинил, оксазолидинил, морфолинил и тому подобные;

(c) группы, содержащие от 1 до 2 атомов серы, например, тетрагидротиопиранил и тому подобные;

(d) группы, содержащие от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 2 атомов кислорода, например, оксатиоланил и тому подобные; и

(e) группы, содержащие от 1 до 2 атомов кислорода, например, оксиранил, оксетанил, диоксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил, 1,4-диоксанил и тому подобные.

(2) Моноциклические ненасыщенные гетерокольцевые группы, которые означают моноциклические 3-8-членные ненасыщенные кольца, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, а в другом варианте осуществления - 5-7-членные гетерокольца, содержащие от 1 до 4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота:

(a) группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота, например, пирролил, 2-пирролинил, имидазолил, 2-имидазолинил, пиразолил, 2-пиразолинил, пиридил, дигидропиридил, тетрагидропиридирил, пиримидинил, пиразинил, пиридазинил, триазолил, тетразолил, триазинил, дигидротриазинил, азебинил и тому подобные;

(b) группы, содержащие от 1 до 3 атомов азота и от 1 до 2 атомов серы и/или от 1 до 2 атомов кислорода, например, тиазолил, изотиазолил, тиадизолил, дигидротиазинил, оксазолил, изоксазолил, оксадиазолил, оксазинил и тому подобные;

(c) группы, содержащие от 1 до 2 атомов серы, например, тиенил, тиепинил, дигидродитиопиранил, дигидродитионил, 2Н-тиопиранил и тому подобные;

(d) группы, содержащие от 1 до 2 атомов серы и от 1 до 2 атомов кислорода, например, дигидрокситиопиранил и тому подобные; и

(e) группы, содержащие от 1 до 2 атомов кислорода, например, фурил, дигидрофурил, пиранил, 2Н-пиранил, оксепинил, диоксолил и тому подобные.

(3) Конденсированные полициклические насыщенные гетерокольцевые группы, которые означают бициклические или трициклические насыщенные гетерокольца (причем бициклические или трициклические гетероциклические кольца могут включать спирокольцо), содержащие от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, образованные конденсацией или слиянием колец - моноциклического насыщенного гетерокольца с одним или двумя кольцами, выбранными из группы, состоящей из моноциклического насыщенного гетерокольца и C₅₋₈-циклоалкана:

(a) группы, содержащие от 1 до 5 атомов азота, например, хинуклидинил, 7-азабицикло[2.2.1]гептил, 3-азабицикло[3.2.2]нонанил, 2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил, 2,3,6,8-тетраизоспиро[4.5]декан-8-ил и тому подобные;

(b) группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота и от 1 до 3 атомов серы и/или от 1 до 3 атомов кислорода, например, тритиадизаинденил, диоксоимидазолидинил, 6-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил, 6-тиа-2,8-дiazаспиро[4.5]декан-8-ил и тому подобные; и

(c) группы, содержащие от 1 до 3 атомов серы и/или от 1 до 3 атомов кислорода, например, 2,6-диоксабицикло[3.2.2]окт-7-ил, 2-окса-6-тиаспиро[4.5]декан-8-ил и тому подобные.

(4) Конденсированные полициклические ненасыщенные гетерокольцевые группы, которые означают бициклические или трициклические ненасыщенные гетерокольца (причем бициклические или трициклические гетероциклические кольца могут включать спирокольцо), содержащие от 1 до 5 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, образованные конденсацией или слиянием колец моноциклического гетерокольца с одним или двумя кольцами, выбранными из группы, состоящей из моноциклического гетерокольца, бензольного кольца, C₅₋₈-циклоалкана и C₅₋₈ циклоалкена:

(a) группы, содержащие от 1 до 5 атомов азота, например, индолил, изоиндолил, индолинил, индолизинил, бензимидазолил, дигидробензимидазолил, тетрагидробензимидазолил, хинолил, тетрагидрохинолил, изохинолил, тетрагидроизохинолил, индазолил, имидазопиридил, бензотриазолил, тетразолопиридазинил, карбазолил, акридинил, хиноксалинил, дигидрохиноксалинил, тетрагидрохиноксалинил, фталазинил, дигидроиндазолил, бензопиримидинил, нафтиридинил, хиназолинил, циннолинил, пиридопирролидинил, триазолопиперидинил, 9,10-дигидроакридинил, 2,8-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-8-ил, 2,3,6,8-тетраизоспиро[4.5]дека-1-ен-8-ил и тому подобные;

(b) группы, содержащие от 1 до 4 атомов азота и от 1 до 3 атомов серы и/или от 1 до 3 атомов кислорода, например, бензотиазолил, дигидробензотиазолил, бензотиадизолил, имидазотиазолил, имидазотиадизолил, бензоксазолил, дигидробензоксазолил, дигидробензоксазинил, бензоксадиазолил, бензоизотиазолил, бензоизоксазолил, тиазолопиперидинил, 10Н-фенотиазинил, 6-окса-2,8-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-8-ил, 6-тиа-2,8-дiazаспиро[4.5]дека-3-ен-8-ил и тому подобные;

(c) группы, содержащие от 1 до 3 атомов серы, например, бензотиенил, бензодитиопиранил, дибензо[b,d]тиенил и тому подобные;

(d) группы, содержащие от 1 до 3 атомов серы и от 1 до 3 атомов кислорода, например, бензоксатиопиранил, 2-окса-6-тиаспиро[4.5]дека-3-ен-8-ил и тому подобные; и

(е) группы, содержащие от 1 до 3 атомов кислорода, например, бензодиоксилил, бензофуранил, ди-гидробензофуранил, изобензофуранил, хроманил, хроменил, изохроменил, дибензо[b,d]фуранил, метилендиоксифенил, этилендиоксифенил, ксантил и тому подобные; и т.д.

Далее, подразумевается, что описанные выше термины "арильная", "циклоалкильная" и "гетерокольцевая" группы представляют собой одновалентные группы, но в некоторых случаях они могут быть двухвалентными или группами с более высокой валентностью. Например, когда арил в R^2 замещен, то этот арил описывается одновалентной группой, но этот арил означает двухвалентную или группу с более высокой валентностью.

Термин "азотосодержащая гетерокольцевая" группа относится к группе, содержащей по меньшей мере один атом азота, включая без ограничения среди указанных выше "гетерокольцевых" групп, таких как группы в формулах (1) (a), (1) (b), (2) (a), (2) (b), (3) (a), (3) (b), (4) (a) и (4) (b).

Термин "содержащая кислород моноциклическая насыщенная гетерокольцевая" группа относится к группе, содержащей по меньшей мере один атом кислорода, включая без ограничения группы такие, как содержащие по меньшей мере один атом кислорода в (1) (b), или такие, как группы в формулах (1) (d) и (1) (e), среди указанных выше "(1) Моноциклических насыщенных гетерокольцевых групп".

Термин "циклическая эфирная" группа относится к группе, содержащей лишь по меньшей мере один атом кислорода в качестве гетероатома, включая без ограничения такие, как группы в (1)(e), среди указанных выше "содержащих кислород моноциклических насыщенных гетерокольцевых" групп.

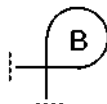
Термин "содержащая азот моноциклическая гетерокольцевая" группа относится к группе, содержащей по меньшей мере один атом азота, включая без ограничения такие, как группы в формулах (1) (a), (1) (b), (2) (a) и (2) (b) среди указанных выше "Моноциклических насыщенных гетерокольцевых групп" и "Моноциклических ненасыщенных гетерокольцевых групп".

Термин "галоген" означает F, Cl, Br или I.

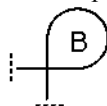
В настоящем описании термин "замещенные" представляет состояние замещения 1-5 заместителями. В некоторых вариантах осуществления термин "замещенные" представляет состояние замещения 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями. Далее, если включено множество заместителей, то заместители могут быть одинаковыми или отличающимися друг от друга.

В некоторых вариантах осуществления термин "замещенные одним или несколькими заместителями" представляет состояние замещения 1-5 заместителями. В некоторых вариантах осуществления термин "замещенные одним или несколькими заместителями" представляет состояние замещения 1, 2, 3, 4 или 5 заместителями.

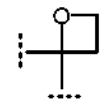
В настоящем описании и В, и



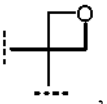
представляют группу, которая разделяет атом углерода с кольцом хромана, к которому он присоединен, как показано в формуле (I). Например, когда В представляет оксетанил, то это означает, что



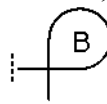
представляет



или



когда В представляет циклопропил, то это означает, что



представляет

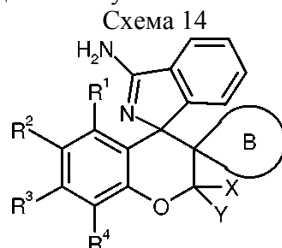


В некоторых вариантах осуществления группа В может быть замещена в одном или нескольких положениях, как описано здесь.

Фраза " R^{A11} , R^{A12} , R^{A21} и R^{A22} комбинируются друг с другом для образования арильной группы" ука-

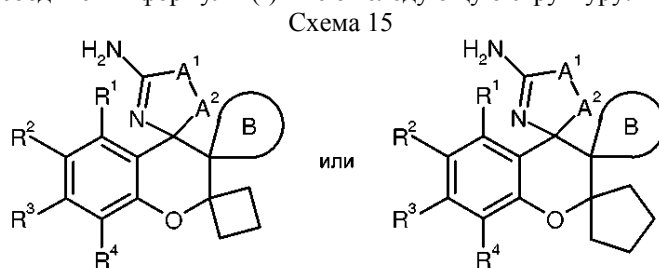
зывает на то, что R^{A11} , R^{A12} , R^{A21} и R^{A22} объединены с каждым атомом углерода, с которым они связаны, для образования от моноциклической до трициклической C_{6-14} ароматической углеводородной кольцевой группы, и включает кольцевую группу, конденсированную с C_{5-8} циклоалкеном, в участке ее двойной связи. Она представляет собой, например, фенил, нафтил, 5-тетрагидронафтил, 4-инденил, 1-фторенил или тому подобным.

Например, когда R^{A11} , R^{A12} , R^{A21} и R^{A22} объединены друг с другом для образования фенила, то структура соединения формулы (I) представляет указанное ниже.



Фраза "X и Y комбинируются друг с другом для образования циклоалкильной группы" указывает на то, что X и Y комбинируются с атомом углерода, с которым они связаны, для образования C_{3-10} насыщенной углеводородной кольцевой группы, которая может иметь мостиковую связь. Она представляет собой, например, циклопропил, циклобутил, цикlopентил, циклогексил, циклопентил, циклооктил, адамантил или тому подобные, в другом варианте осуществления - C_{3-8} циклоалкил, а в дополнительном варианте осуществления - C_{3-6} циклоалкил.

Например, когда X и Y объединены друг с другом для образования циклобутильной или цикlopентильной структуры, то соединения формулы (I) имеют следующую структуру.



Используемый здесь термин "белок-предшественник амилоида" или "APP" относится к полипептиду-предшественнику амилоида, содержащему участок расщепления β -секретазой.

"Участок расщепления β -секретазой" представляет собой аминокислотную последовательность, которая расщепляется активным мемапсином 2 (также именуемой бета-секретазой 1 или BACE-1, или ее активным фрагментом, такими как описанные в патенте США № 6545127). Ранее были описаны и подробно обсуждены специфические участки расщепления β -секретазой в заявке на патент США № 20040121947 и в международный заявку № PCT/US02/34324 (публикация № WO 03/039454), которые во всех аспектах в полном объеме включены в настоящее описание путем ссылки, и указанные участки включают последовательность, имеющую шведскую мутацию, и последовательность нативного белка-предшественника амилоида. Таким образом, ингибиторы β -секретазы можно испытать для выявления их способности уменьшать гидролиз участка расщепления β -секретазой субстрата, таких как белок-предшественник амилоида, соединения белка-предшественника амилоида или фрагменты белка-предшественника амилоида.

"Ингибитор бета-секретазы" (т.е. ингибитор β -секретазы) относится к соединению, способному снижать протеолитическую активность мемапсина-2 относительно активности в отсутствие ингибитора.

Используемый здесь термин "мемапсин-2" относится к белкам, идентифицированным номером доступа в Национальном центре биотехнологической информации ("NCBI") NP-036236 (иногда именуемом " β -сайтом расщепляющего APP фермента 1" или "BACE1" или генерически " β -секретазой" или "бета-секретазой"), включая его гомологи, изоформы и субдомены, которые сохраняют протеолитическую активность. Идентичности активных белков мемапсина 2 и фрагментов белков (и их последовательностей, кодирующих нуклеиновые кислоты) были описаны и подробно обсуждены ранее в заявке на патент США № 20040121947 и в международный заявку № PCT/US02/34324 (публикация № WO 03/039454, международная публикация WO 01/00663, патент США № 6545127), которые во всех аспектах в полном объеме включены в настоящее описание путем ссылки.

"Амилоид бета ($A\beta$ или Abeta)" относится к пептиду из 36-43 аминокислот. Он прежде всего известен как компонент амилоидных бляшек в связи с болезнью Альцгеймера, поскольку $A\beta$ представляет собой основной компонент определенных отложений, обнаруживаемых в мозге пациентов с болезнью Альцгеймера. Различные изоформы $A\beta$ (например, $A\beta_{40}$, $A\beta_{42}$ и т.д.) относятся к продуктам расщепления трансмембранозного APP посредством пути β -секретазы. Расщепление β -секретазой (BACE1) осво-

бождает N-конец A β вместе с sAPP β и C-концевым фрагментом C99. C99 в последующем расщепляется γ -секретазой для выхода A β .

Используемая здесь фраза "заболевания или состояния, связанные с и/или опосредованные активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазой белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида" включает без ограничения такие заболевания, как глаукома, MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера. В другом варианте осуществления термин включает без ограничения MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера. В другом варианте осуществления термин включает без ограничения болезнь Альцгеймера. В другом варианте осуществления термин включает без ограничения MCI (легкое когнитивное нарушение). В некоторых вариантах осуществления соединения формулы (I) или их соли можно применять в качестве средства для профилактики или лечения состояний, включая без ограничения инсульт, цереброваскулярную деменцию, синдром Дауна, болезнь Паркинсона (PD) и деменцию с тельцами Леви (DLB).

Пока контекст ясно не указывает на иное, используемые в настоящем описании и в прилагаемой формуле изобретения формы единственного числа включают их соответствующую форму множественного числа.

Используемый здесь термин "эффективное количество" и его однокоренные слова относятся к количеству, которое приводит к желаемому фармакологическому и/или физиологическому эффекту в отношении определенного состояния (например, заболевания, расстройства и т.д.) или одного или нескольких его симптомов и/или к полному или частичному предотвращению возникновения состояния или его симптома и/или может быть терапевтически с точки зрения частичного или полного излечения состояния и/или побочного эффекта, который можно отнести на счет этого состояния. При ссылке на состояние, опосредованные мемапсином 2 (β -секретазой), или заболевания или состояния, связанные с и/или опосредованные активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазой белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, фармацевтически или терапевтически эффективное количество включает количество, достаточное, наряду с другими вещами, для вызова антагонизма или ингибирования мемапсина 2 (β -секретазы). При ссылке на глаукому, фармацевтически или терапевтически эффективное количество включает количество, достаточное, наряду с другими вещами, для снижения внутриглазного давления; и/или остановки, обратного развития и/или уменьшения потери клеток сетчаточного ганглия (RGC). В определенных вариантах осуществления фармацевтически эффективное количество достаточно для предотвращения состояния при профилактическом введении индивиду.

"Эффективное количество" будет варьироваться в зависимости от подлежащего лечению/профилактике состояния, тяжести подлежащего лечению или предотвращению состояния, возраста и соответствующего состояния здоровья индивида, пути и формы введения, суждения лечащего врача или ветеринара и других факторов, известных специалисту в данной области, в связи с представленными здесь положениями изобретения.

Термин "индивид" означает животное, которое нуждается в предотвращении или лечении заболевания или состояния, и человека, который нуждается в предотвращении или лечении; в некоторых вариантах осуществления он означает человека, который нуждается в предотвращении или лечении заболевания или состояния.

При использовании в отношении способов лечения/профилактики и применения соединений и их композиций, описанных здесь, "нуждающийся в них" индивид может представлять собой индивида, у которого было диагностировано или которого ранее лечили по поводу подлежащего лечению состояния. В отношении профилактики, нуждающийся в ней индивид может также представлять собой индивида, у которого имеется риск возникновения определенного состояния (например, семейный анамнез состояния, факторы образа жизни, указывающие на риск развития указанного состояния, и т.д.).

В некоторых вариантах индивид был идентифицирован как имеющий одно или несколько из описанных здесь состояний. В некоторых вариантах осуществления индивид был идентифицирован как восприимчивый к одному или нескольким из описанных здесь состояний. Восприимчивость индивида может быть основана на одном или нескольких из ряда факторов риска и/или диагностических подходов, известных специалисту в данной области, включая без ограничения генетическое профилирование, семейный анамнез, медицинский анамнез (например, появление родственного состояния), образ жизни или привычки.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в ситуации, когда R^{A11} , R^{A12} , R^{A21} и R^{A22} комбинируются друг с другом для образования арильной группы, которая является замещенной", включают без ограничения, например, галоген.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "гетерокольцевой группе, которая является замещенной" в В, включают без ограничения, например, галоген.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "циклоалкиле, который является замещенным" в В, включают без ограничения, например, галоген.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "низшем алкиле, который является

замещенным" в X и Y, включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по iii):

- i) галоген,
- ii) циклоалкил или
- iii) арил.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "циклоалкиле, который является замещенным" в X и Y, включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по iii):

- i) галоген,
- ii) циклоалкил или
- iii) арил.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в ситуации, когда "X и Y комбинируются друг с другом для образования циклоалкильной группы, которая является замещенной", включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по iii):

- i) галоген,
- ii) циклоалкил или
- iii) арил.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "гетерокольцевой группе, которая является замещенной" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по vi):

- i) галоген,
- ii) низший алкил, который является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена и -O-(низшего алкила);
- iii) низший алкинил, который является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из -O-(низшего алкила) и циклоалкила;
- iv) -O-(низший алкил), где указанный низший алкил является незамещенным или замещен галогеном,
- v) циклоалкил или
- vi) -CN.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "низшем алкиле, который является замещенным" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения -O-(низший алкил) или арил, где указанный арил является незамещенным или замещен низшим алкилом.

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "низшем алкениле, который является замещенным" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения -O- (низший алкил).

Примеры варианта осуществления заместителя, приемлемого в "-N(H)-(гетерокольцевой группе), где указанная гетерокольцевая группа является замещенной" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения галоген или -O-(низший алкил).

Примеры вариантов осуществления заместителя, приемлемого в "-N(H)-C(O)-(гетерокольцевой группе), где указанная гетерокольцевая группа является замещенной" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по vii):

- i) галоген,
- ii) низший алкил, который является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -O-(низшего алкила) и гетерокольцевой группы;
- iii) -CN,
- iv) -O-(низший алкил), где указанный низший алкил является незамещенным или замещен галогеном;
- v) циклоалкил,
- vi) арил или
- vii) гетерокольцевая группа.

Примеры других вариантов осуществления заместителя, приемлемого в "-N(H)-C(O)-(гетерокольцевой группе), где указанная гетерокольцевая группа является замещенной" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по vii):

- i) галоген,
- ii) низший алкил, который является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, -O-(низшего алкила) и содержащей азот моноциклической гетерокольцевой группы;
- iii) -CN,
- iv) -O-(низший алкил), где указанный низший алкил является незамещенным или замещен галогеном;
- v) циклоалкил,
- vi) арил или
- vii) содержащая азот моноциклическая гетерокольцевая группа.

Примеры других вариантов осуществления заместителя, приемлемого в "-N(H)-C(O)-(гетерокольцевой группе), где указанная гетерокольцевая группа является замещенной" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , вклю-

чают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по iv):

- i) галоген,
- ii) низший алкил,
- iii) -CN или
- iv) -O-(низший алкил).

Примеры вариантов осуществления заместителей, приемлемых в "циклоалкениле, который является замещенным" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения низший алкил.

Примеры варианта осуществления заместителей, приемлемых в "ариле, который является замещенным" в R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , включают без ограничения группы, показанные ниже в подпунктах с i) по ix):

- i) -OH,
- ii) галоген,
- iii) низший алкил, который является незамещенным или замещен галогеном,
- iv) -O-(низший алкил), где указанный низший алкил является незамещенным или замещен галогеном,
- v) -S-(низший алкил),
- vi) циклоалкил,
- vii) -CN,
- viii) низший алкенил, которая является незамещенным или замещен -CN, или
- ix) -C(O)-N(H)-(низший алкил).

Примеры варианта осуществления групп соединений формулы (I) по настоящему изобретению показаны ниже.

(1) (1-1)

A^1 представляет O или S; A^2 представляет $-C(R^{A21}R^{A22})-$; и R^{A21} и R^{A22} представляют H.

(1-2) (1-2-1)

A^1 представляет O; A^2 представляет $-C(R^{A21}R^{A22})-$; и R^{A21} и R^{A22} представляют H.

(2) (2-1) (2-1-1)

В представляет гетерокольцевую группу, где указанная гетерокольцевая группа является незамещенной или замещена галогеном, или циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.

(2-1-2)

В представляет гетерокольцевую группу или циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.

(2-1-3)

В представляет содержащую кислород моноциклическую насыщенную гетерокольцевую группу или циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.

(2-1-4) В представляет содержащую кислород моноциклическую насыщенную гетерокольцевую группу или C_{3-6} циклоалкил, где указанный C_{3-6} циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.

(2-1-5)

В представляет содержащую кислород моноциклическую насыщенную гетерокольцевую группу или C_{3-6} циклоалкил, где указанный C_{3-6} циклоалкил является незамещенным или замещен F.

(2-1-6)

В представляет циклическую эфирную группу или циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.

(2-1-7)

В представляет циклическую эфирную группу или C_{3-6} циклоалкил, где указанный C_{3-6} циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.

(2-1-8)

В представляет циклическую эфирную группу или C_{3-6} циклоалкил, где указанный C_{3-6} циклоалкил является незамещенным или замещен F.

(2-1-9)

В представляет оксетанил, тетрагидропиранил, циклопропил, циклобутил или 3,3-дифтор-циклобутан-1-ил.

(2-1-10)

В представляет оксетанил, тетрагидрофуранил, циклопропил, циклобутил или 3,3-дифтор-циклобутан-1-ил.

(2-2)

(2-2-1)

В представляет гетерокольцевую группу.

(2-2-2)

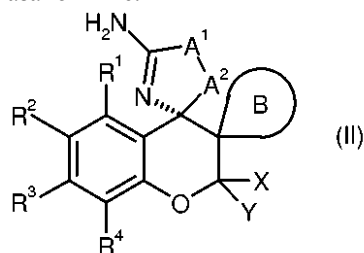
В представляет содержащую кислород моноциклическую насыщенную гетерокольцевую группу.

(2-2-3)

В представляет циклическую эфирную группу.
(2-2-4)
В представляет оксетанил или тетрагидропиранил.
(2-2-5)
В представляет оксетанил.
(2-2-6)
В представляет оксетанил или тетрагидрофуранил.
(2-3)
(2-3-1)
В представляет циклоалкил, где указанный циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.
(2-3-2)
В представляет C_{3-6} -циклоалкил, где указанный C_{3-6} -циклоалкил является незамещенным или замещен галогеном.
(2-3-3)
В представляет C_{3-6} -циклоалкил, где указанный C_{3-6} -циклоалкил является незамещенным или замещен F.
(2-3-4)
В представляет циклопропил, циклобутил или 3,3-дифторциклобутан-1-ил.
(2-3-5)
В представляет циклопропил.
(3)
(3-1)
X представляет низший алкил; и
Y представляет низший алкил.
(3-2)
X представляет метил; и
Y представляет метил.
(4)
(4-1) (4-1-1)
 R^1 , R^2 , R^3 и R^4 независимо выбраны из группы, состоящей из
H,
галогена и
-N(H)-C(O)-(гетерокольцевой группы), где указанная
гетерокольцевая группа является незамещенной или замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
галогена,
низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,
-CN и
-O-(низшего алкила).
(4-1-2)
 R^1 и R^4 представляют H;
 R^3 представляет H или галоген; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(гетерокольцевую группу), где указанная гетерокольцевая группа является незамещенной или замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
галогена,
низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,
-CN и
-O-(низшего алкила).
(4-1-3)
 R^1 и R^4 представляют H;
 R^3 представляет H или галоген; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(содержащую азот моноциклическую гетерокольцевую группу), где
указанная содержащая азот моноциклическая гетерокольцевая группа является незамещенной или замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
галогена,
низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,
-CN и
-O-(низшего алкила).
(4-1-4)
 R^1 и R^4 представляют H;

R^3 представляет Н или галоген; и
 R^2 выбран из группы, состоящей из
 -N(H)-C(O)-(пиридила), где указанный пиридил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
 галогена,
 низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,
 -CN и
 -O-(низшего алкила),
 -N(H)-C(O)-(пиразинила), где указанный пиразинил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
 галогена,
 низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,
 -CN и
 -O-(низшего алкила), и
 -N(H)-C(O)-(пиримидинила), где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
 галогена,
 низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,
 -CN и
 -O-(низшего алкила).
 (4-1-5)
 R^1 и R^4 представляют Н;
 R^3 представляет Н или галоген; и
 R^2 выбран из группы, состоящей из
 -N(H)-C(O)-(пиридила), где указанный пиридил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
 галогена,
 низшего алкила и
 -CN,
 -N(H)-C(O)-(пиразинила), где указанный пиразинил является незамещенным или замещен -O-(низшим алкилом) или
 низшего алкила, который является незамещенным или замещен галогеном, и
 -N(H)-C(O)-(пиримидинила), где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен галогеном.
 (4-1-6)
 R^1 и R^4 представляют Н;
 R^3 представляет Н или галоген; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(пиридил), где указанный пиридил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из
 галогена,
 низшего алкила и
 -CN.
 (4-1-6-1)
 R^1 и R^4 представляют Н;
 R^3 представляет Н или галоген; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(пиридил), где указанный пиридил является незамещенным или замещен галогеном.
 (4-1-7)
 R^1 и R^4 представляют Н;
 R^3 представляет Н или галоген; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(пиразинил), где указанный пиразинил является незамещенным или замещен
 -O-(низшим алкилом) или
 низшим алкилом, который является незамещенным или замещен галогеном.
 (4-1-8)
 R^1 и R^4 представляют Н;
 R^3 представляет Н или галоген; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(пиримидинил), где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен галогеном.
 (4-2)
 Группы по любому из подпунктов пункта (4-1),
 где R^3 представляет Н.

(35) Соединение, как описано в пунктах с (5) по (34), где соединение формулы (I) представляет собой соединение формулы (II), как указано ниже.



Примеры определенных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие соединения. Номенклатуру некоторых соединений, описанных здесь, можно идентифицировать, используя IUPAC или другие программы превращения названий, включая программное обеспечение ACD/Name ver. 12.02 от компании Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada.

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-хлорпиридин-2-карбоксамид,

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-фторпиридин-2-карбоксамид,

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-хлор-3-фторпиридин-2-карбоксамид,

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-бромпиридин-2-карбоксамид,

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-хлор-3-метилпиридин-2-карбоксамид,

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-цианопиридин-2-карбоксамид,

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил)-5-метоксипиразин-2-карбоксамид,

N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамид,

N-[(4'R)-2''-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамид,

N-[(4'R)-2''-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамид,

N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамид,

N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил]-5-бромпиридин-2-карбоксамид,

N-[(4'R)-2''-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамид и

N-[(4'R)-2''-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-фторпиридин-2-карбоксамид.

Другие примеры определенных соединений, охватываемых настоящим изобретением, включают следующие соединения. Номенклатуру некоторых соединений, описанных здесь, можно идентифицировать, используя IUPAC или другие программы превращения названий, включая программное обеспечение ACD/Name ver. 12.02 от компании Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, Ontario, Canada.

N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамид,

N-[(4'R)-2''-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамид и

N-[(4'R)-2''-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамид.

Настоящее изобретение относится к гидрату соединения или соли, где указанное соединение представляет собой

N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамид. В некоторых вариантах осуществления

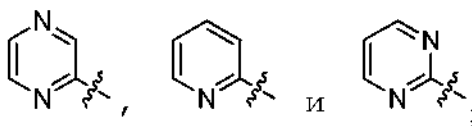
A¹ представляет O;

A² представляет CH₂;

B представляет



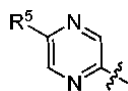
или циклопропил;
и X, и Y представляют метил или X, и Y представляют H; R^1 , R^3 и R^4 представляют H; и
 R^2 представляет -N(H)-C(O)-(гетерокольцевую группу), где гетерокольцевая группа R^2 выбрана из группы, состоящей из



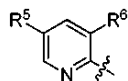
каждая из которых замещена 1 или 2 заместителями, независимо выбранными из группы, состоящей из галогена, циано, незамещенного -O-нижнего алкила, незамещенного нижнего алкила, нижнего алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, -O-нижнего алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена, нижнего алкила, замещенного -OCH₃, незамещенного нижнего алкинила и незамещенного циклоалкила. В некоторых вариантах осуществления В представляет



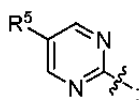
и как X, так и Y представляют метил. В некоторых вариантах осуществления В представляет циклопропил, и как X, так и Y представляют H. В некоторых вариантах осуществления R^2 выбран из группы, состоящей из



и



и



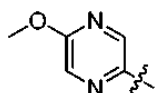
и где R^5 и R^6 независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, фтор-, хлор-, бром-, циано, OCH₃, метила, -CHF₂, -OCHF₂, -OCH₂CHF₂, -CH₂OCH₃, -C≡C-CH₃ и циклопропила. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет хлор- или -OCH₃, и R^6 представляет водород или фтор-. В некоторых вариантах осуществления R^5 представляет -CHF₂ или -OCHF₂, и R^6 представляет водород.

В некоторых вариантах осуществления

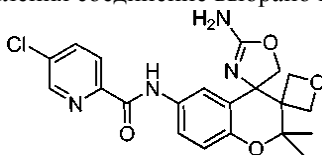
A^1 представляет O;

A^2 представляет CH₂; и

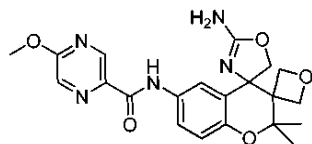
R^2 представляет -N(H)-C(O)-(гетерокольцевую группу), где гетерокольцевая группа представляет



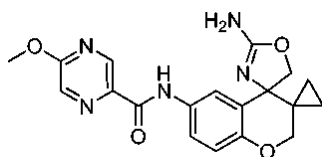
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из



и

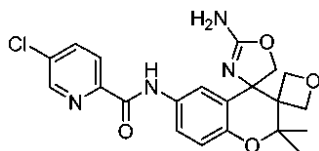


и



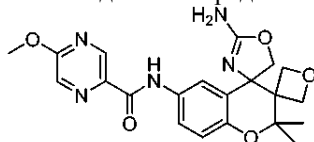
или их соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет



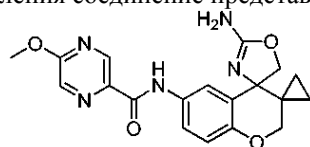
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет



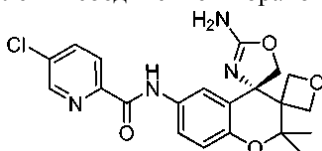
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет

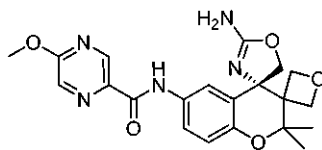


или его соль.

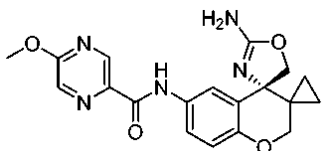
В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из



и

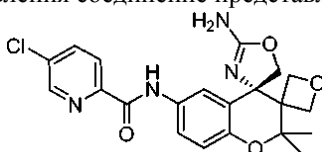


и



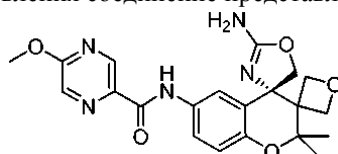
или их соли.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет



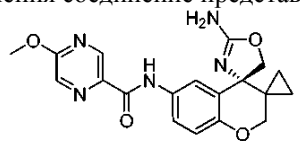
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет



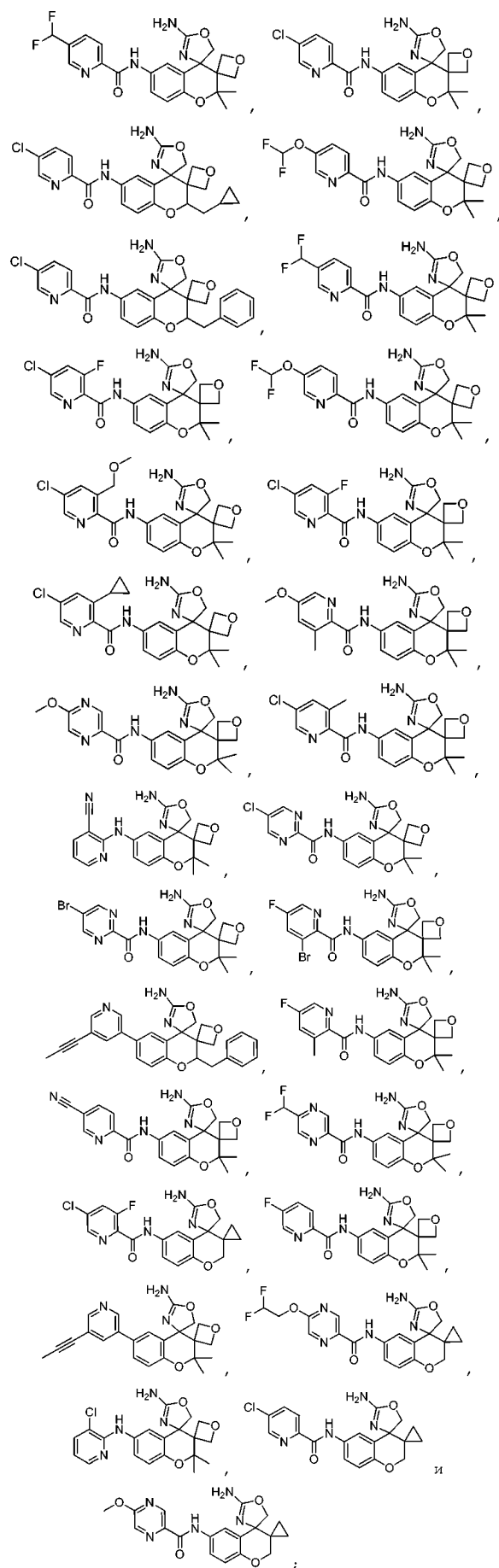
или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение представляет



или его соль.

В некоторых вариантах осуществления соединение выбрано из группы, состоящей из



или их соли.

Соединение формулы (I) может существовать в форме таутомеров или геометрических изомеров, в

зависимости от вида заместителя. В настоящем описании соединение формулы (I) будет описано только в форме изомера, тем не менее, настоящее изобретение включает такой изомер, изолированные формы изомеров или их смесь.

Кроме того, соединение формулы (I) может в некоторых случаях иметь асимметричные атомы углерода или осевую асимметрию, и соответственно оно может существовать в форме оптических изомеров. Настоящее изобретение включает и изолированную форму оптических изомеров соединения формулы (I), и их смесь.

К тому же, настоящее изобретение также включает фармацевтически приемлемое пролекарство соединения формулы (I). Фармацевтически приемлемое пролекарство представляет собой соединение, имеющее группу, которая может быть превращена в аминогруппу, гидроксильную группу, карбоксильную группу или тому подобные посредством сольволиза или в физиологических условиях. Примеры группы, образующей пролекарство, включают группы, описанные в статье в журнале *Prog. Med.*, 5, 2157-2161 (1985) и в руководстве *Pharmaceutical Research and Development, Drug Design*, Hirokawa Publishing Company (1990), Vol. 7, 163-189, которые полностью включены в настоящее описание путем ссылки.

Кроме того, соль соединения формулы (I) представляет собой фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) и может образовывать кислотно-аддитивную соль или соль с основанием, в зависимости от вида заместителя. Определенные их примеры включают кислотно-аддитивные соли с неорганическими кислотами, такими как хлористо-водородная кислота, бромисто-водородная кислота, йодисто-водородная кислота, серная кислота, азотная кислота, фосфорная кислота и тому подобные, и с органическими кислотами, такими как муравьиная кислота, уксусная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, фумаровая кислота, малеиновая кислота, молочная кислота, яблочная кислота, миндальная кислота, винная кислота, дибензоилвинная кислота, дитеоуолвинная кислота, лимонная кислота, метансульфоновая кислота, этансульфоновая кислота, бензолсульфоновая кислота, п-толуолсульфоновая кислота, аспарагиновая кислота, глутаминовая кислота и тому подобные, и соли с неорганическими основаниями, такие как соли натрия, калия, магния, кальция, алюминия и тому подобные, органическими основаниями, такие как метиламин, этиламин, этаноламин, лизин, орнитин и тому подобные, соли с различными аминокислотами или производными аминокислот, такие как ацетиллейцин, и тому подобные, соли аммония и т.д.

Кроме того, настоящее изобретение также включает различные гидраты или сольваты и полиморфные кристаллические вещества соединения формулы (I) и его соли. Кроме того, настоящее изобретение также включает соединения, меченные различными радиоактивными или нерадиоактивными изотопами.

Способы получения

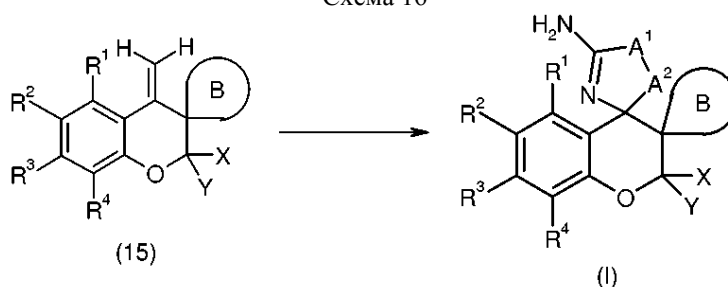
Соединение формулы (I) и его соль можно получить, используя характеристики, основанные на основной структуре или типе его заместителя, и применяя различные известные способы синтеза. В некоторых случаях во время получения в производственной технологии может быть эффективным замещение релевантной функциональной группы подходящей защитной группой (группой, которая может быть легко превращена в функциональную группу) на стадии от исходного материала до промежуточного соединения, в зависимости от типа функциональной группы. Защитные группы для такой функциональной группы могут включать например, защитные группы, описанные в руководстве "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed., 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene, и одну из них можно выбрать и использовать при необходимости, в зависимости от условий реакции. В этом виде способа желаемое соединение можно получить внесением защитной группы, проведением реакции и, при необходимости, удалением защитной группы.

Кроме того, пролекарство соединения формулы (I) можно получить внесением определенной группы или проведением реакции с использованием полученного соединения формулы (I) на стадии от исходного материала до промежуточного соединения, именно как в случае указанной выше защитной группы. Реакцию можно проводить, используя способы, известные специалистам в данной области, такие как обычная эстерификация, амидирование, дегидратация и тому подобные.

Ниже будут описаны репрезентативные способы получения соединения формулы (I). Каждый из способов получения можно также осуществлять со ссылкой на источники, прилагаемые к настоящему описанию. Пока нет иных указаний, в любой из указанных выше схем A¹, A², R¹, R², R³, R⁴, X, Y и B такие, как описано для формулы (I), или любой их применимый вариант. К тому же, способы получения соединения формулы (I) не ограничиваются показанными ниже примерами.

Способ получения 1

Схема 16

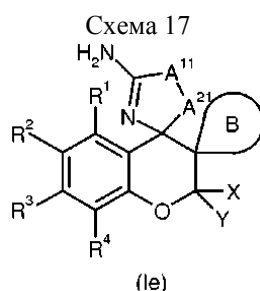


Соединение (I) можно получить, подвергнув соединение (15) реакциям присоединения и циклизации.

В реакции присоединения используют соединение (15) и эквивалентное количество или избыточное количество йода и цианата серебра или тиоцианата серебра, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничены, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь.

В реакции циклизации используют неочищенную смесь после реакции присоединения и эквивалентное количество или избыточное количество NH₃, растворенного в растворителе, таком как H₂O или этанол (EtOH), и т.д., и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничены, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и тому подобные, или неорганического основания, такого как трет-бутоксид натрия, карбонат калия, бис(триметилсилил)амид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия и тому подобные.

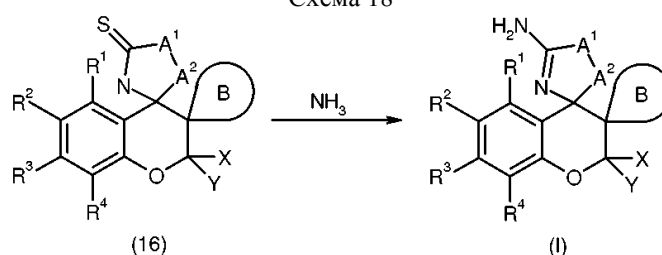
В некоторых вариантах осуществления способа получения 1, соединение (I) представляет собой соединение формулы (Ie)



где A¹¹ представляет O или S, и A²¹ представляет CH₂.

Способ получения 2

Схема 18



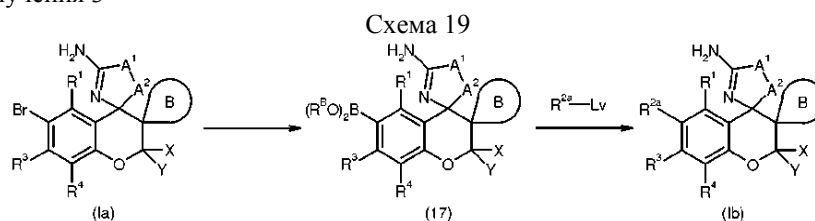
Соединение (I) можно получить, подвергая соединение (16) и NH_3 реакции замещения.

При этой реакции используют соединение (16) и эквивалентное количество или избыточное количество NH_3 , растворенное в растворителе, таком как H_2O или EtOH , и т.д., и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в условиях микроволнового облучения. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничены, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в присутствии трет-бутилгидропероксида калия и тому подобных.

Другие способы получения

Кроме того, несколько заместителей в формуле (I) могут также быть легко превращены в другие функциональные группы путем использования соединения по настоящему изобретению (I) в качестве исходного материала посредством реакций, очевидных для специалиста в данной области, или их модифицированных способов. Реакцию можно проводить любой комбинацией способов, которые может обычно использовать специалист в данной области, такие как гидролиз, алкилирование, галогенирование, гидрогенизирование и тому подобные. Ниже представлены несколько их примеров.

Способ получения 3



(где R^{B} представляет H или низший алкил, или два R^{B} комбинируются друг с другом для образования C_{2-7} алкилена, Lv представляет уходящую группу, и $\text{R}^{2\text{a}}$ представляет группу в R^2 , за исключением того, что $\text{R}^{2\text{a}}$ не может представлять собой H или галоген. В некоторых вариантах осуществления $\text{R}^{2\text{a}}$ представляет арил или гетерокольцевую группу, которая имеет ароматичность в R^2 . К тому же, указанный арил может быть замещен заместителем, приемлемым в "ариле" R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , и указанная гетерокольцевая группа может быть замещена заместителями, приемлемыми в "гетерокольцевой группе" R^1 , R^2 , R^3 и R^4).

Во-первых, соединение (17) можно получить, подвергая соединение (Ia) реакции перекрестного связывания с реагентом борилирования.

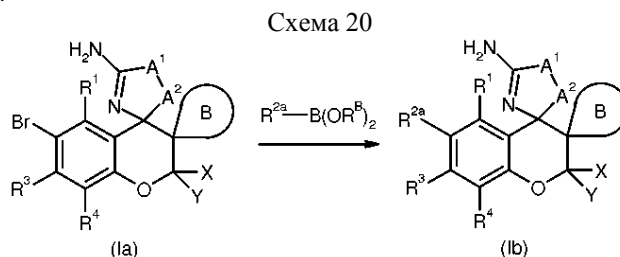
При этой реакции смесь соединения (Ia) и реагента борилирования в эквивалентных количествах, или при любом из них в избыточном количестве, перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания, и предпочтительно от -20 до 60°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, в присутствии металлоорганического соединения. Используемый при этом растворитель конкретно не ограничивается, но его примеры включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол или ксилол и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ, и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан, и тому подобные, ДМФА (диметилформамид), ДМСО (диметилсульфоксид), EtOAc (этилацетат), ацетонитрил, вода и их смесь. Примеры реагента борилирования включают бис(пинаколато)дибор и тому подобные. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в присутствии неорганического основания, такие как ацетат калия или фенолат калия и тому подобные. Примеры металлоорганического соединения включают палладиевые катализаторы, такие как дихлорид[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II). В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение после защиты $-\text{NH}_2$ соединения (Ia).

К тому же, соединение (Ib) можно получить, подвергая соединение (17) и $\text{R}^{2\text{a}}-\text{Lv}$ реакции соединения. Здесь, примеры уходящей группы Lv включают галоген, трифторметансульфонилоксигруппу и тому подобные.

При этой реакции смесь соединения (17) и эквивалентное количество или избыточное количество $\text{R}^{2\text{a}}-\text{Lv}$ перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя посредством применения катализатора, используе-

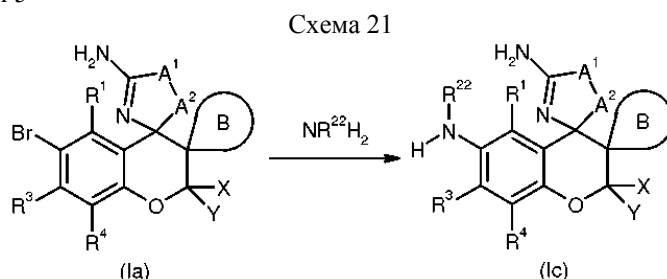
мого для реакции перекрестного связывания Сузуки-Мияура. Используемый при этом растворитель конкретно не ограничивается, но его примеры включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диметиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. Используемый здесь катализатор конкретно не ограничен, но можно использовать тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0), ацетат палладия(II), дихлор-[1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладий (II), хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II), трис(дибензилиденацетон)дипалладий(0)-2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенил или тому подобные. Кроме того, для проведения реакции соединения можно также использовать металлический палладий(0). В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение после защиты -NH₂ соединения (17).

Способ получения 4



Соединение (Ib) можно получить, подвергая соединение (Ia) и R²-B(OR^B)₂ реакции соединения. Эту реакцию можно проводить в таких же условиях, которые указаны для реакции способа получения 3. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение после защиты -NH₂ соединения (Ia).

Способ получения 5



(где R²² представляет гетерокольцевую группу, которая может быть замещена заместителями, приемлемыми в "-N(H)-(гетерокольцевой группе)" R¹, R², R³ и R⁴).

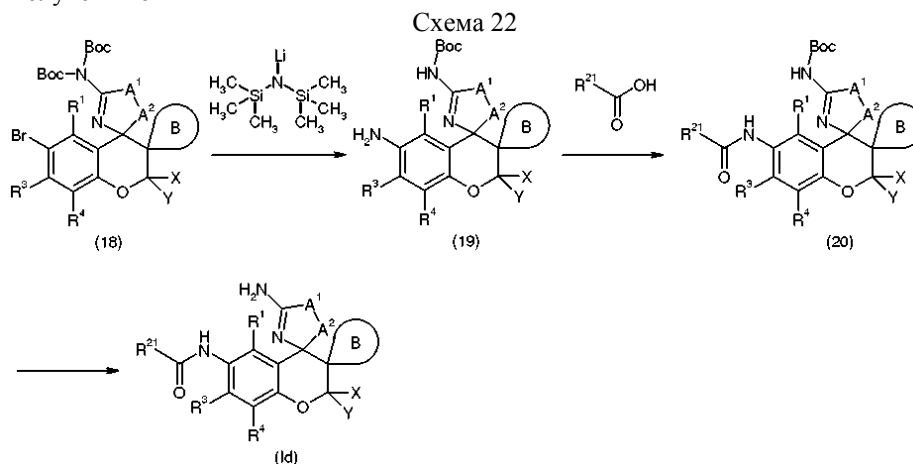
Соединение (Ic) среди соединений (I) по настоящему изобретению можно получить, подвергая соединение (Ia) и NR²²H₂ реакции замещения.

При этой реакции используют соединение (Ia) и эквивалентное количество или избыточное количество NR²²H₂, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в условиях микроволнового облучения. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничиваются, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в присутствии органического основания, такого как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин и тому подобные, или неорганическое основание, такое как трет-бутоксид натрия, карбонат калия, карбонат цезия, бис(триметилсилил)амид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия и тому подобные. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение после защиты -NH₂ соединения (Ia).

К тому же, реакцию можно проводить, используя катализатор, который конкретно не ограничивается, но включает катализаторы, используемые для реакции Уллманна, реакции Бухвальда-Хартвига или тому подобных. Используемый здесь катализатор Бухвальда-Хартвига конкретно не ограничивается, но можно использовать подходящую комбинацию трис(дибензилиденацетон)палладия(0), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) или тому подобных с 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9'-диметилксантеном (Xant-

phos), 2-дициклогексилфосфино-2',6'-диметоксибифенилом (SPhos), 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенилом (XPhos) и тому подобными. Используемый здесь катализатор для реакции Уллмана конкретно не ограничивается, но можно использовать подходящую комбинацию йодида меди(I) или тому подобного соединения с (1R*,2R*)-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамином, 1,10-фенантролином и тому подобными.

Способ получения 6



(где R^{21} представляет гетерокольцевую группу, которая может быть замещена заместителями, приемлемыми в "-N(H)-C(O)-(гетерокольцевой группе)" R^1 , R^2 , R^3 и R^4 , Boc представляет трет-бутоксикарбонильную группу).

Соединение (19) можно получить, подвергая соединение (18), которое получают реакцией защиты (1a) и бис(триметилсилил)амида лития, реакции аминирования.

При этой реакции используют соединение (18) и эквивалентное количество или избыточное количество бис(триметилсилил)амида лития, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя в присутствии палладиевого катализатора. Палладиевый катализатор можно получить *in situ* из бис(дифенилиден)ацетон)палладия(0) и тетрафторбората три-трет-бутилфосфония. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан, и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и их смесь.

Соединение (20) можно получить, подвергая соединение (19) реакции аминирования. Для этой реакции используют соединение (19) и эквивалентное количество или избыточное количество R^{21} -C(=O)-OH, и их смесь перемешивают в диапазоне от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником предпочтительно при температуре от -20 до 60°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, в присутствии конденсирующего агента. Используемый при этом растворитель конкретно не ограничивается, но его примеры включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, ДМФА, ДМСО, EtOAc, ацетонитрил или вода и их смесь. Примеры конденсирующего агента включают без ограничения CDI (карбонилдиимидазол), дифенилфосфорил азид, оксихлорид фосфора, WSC (растворимый в воде карбодиимид, торговая марка, 1-(3-диметиламинопропил)-3-этилкарбодиимид и тому подобные) и DCC (дициклогексилкарбодиимид). В некоторых случаях может быть предпочтительным использование для этой реакции добавки, например, 1-гидроксibenзотриазола. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого поступательного хода реакции ее проведение в присутствии органических оснований, таких как триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, DBU (1,8-дизабицикло(5.4.0)ундец-7-ен), DMAP (4-(диметиламино)пиридин) и тому подобные, или неорганических оснований, таких как карбонат калия, карбонат натрия, гидроксид калия и тому подобные.

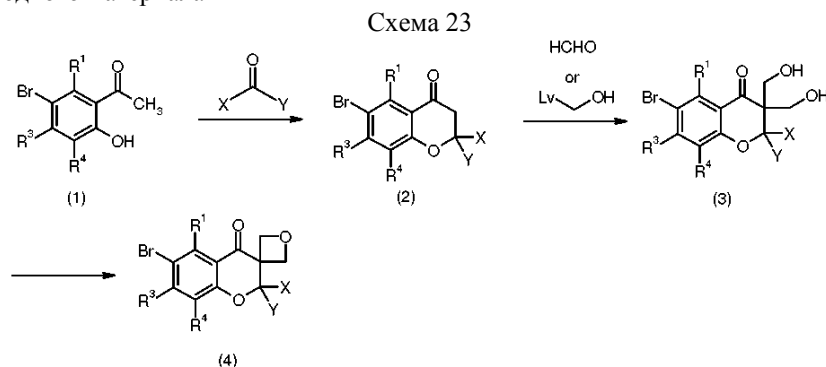
Кроме того, возможно также использование способа, при котором применяют реактивное производное R^{21} -C(=O)-OH, и оно взаимодействует с соединением (19). Примеры реактивного производного карбоновой кислоты включают галогениды, которые можно получить взаимодействием с галогенированным агентом, таким как оксихлорид фосфора, тионилхлорид и тому подобные, смешанные ангидриды кислот, которые можно получить взаимодействием с изобутилхлорформиатом или тому подобным, активированные сложные эфиры, которые можно получить конденсацией с 1-гидроксibenзотриазолом или

тому подобными, и т.д. Взаимодействие реактивного производного с соединением (19) можно проводить в диапазоне от охлаждения до нагревания и предпочтительно от -20 до 60°C , в растворителе, который является инертным для реакции, таком как галогенированные углеводороды, ароматические углеводороды, простые эфиры и тому подобные.

Соединение (Id) можно получить, подвергая соединение (20) реакции снятия защиты. Реакцию снятия защиты можно проводить со ссылкой, например, на руководство "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed., 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene.

К тому же, каждую реакцию в способе получения 6 можно проводить с использованием соединения, защищенного защитной группой, за исключением группы Вос, и каждую реакцию можно проводить с использованием незащитного соединения.

Синтез исходного материала 1



Соединение (2) можно получить, подвергая соединение (1) и $\text{X}-(\text{C}=\text{O})-\text{Y}$ реакции циклизации.

При этой реакции используют соединение (1) и эквивалентное количество или избыточное количество $\text{X}-(\text{C}=\text{O})-\text{Y}$, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C , обычно в течение от $0,1$ ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничиваются, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N -диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого хода реакции ее проведение в присутствии органической кислоты или органического основания. Примеры используемой при этом органической кислоты конкретно не ограничены, но включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту и тому подобные, и примеры используемого при этом органического основания конкретно не ограничиваются, но включают пирролидин, триэтиламин, N,N -диизопропилэтиламин, N -метилморфолин и тому подобные, или неорганическое основание, такое как трет-бутоксид натрия, карбонат калия, бис(триметилсилил)амид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, карбонат цезия и тому подобные.

Соединение (3) можно получить, подвергая соединение (2) и HCHO или $\text{Lv}-\text{CH}_2-\text{OH}$ реакции замещения в присутствии основания. В этом случае примеры уходящей группы примеры Lv включают бензотриазолилную группу и тому подобные.

При этой реакции используют соединение (2) и эквивалентное количество или избыточное количество HCHO или $\text{Lv}-\text{CH}_2-\text{OH}$, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C , обычно в течение от $0,1$ ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничиваются, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N -диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил, воду и их смесь. Примеры используемого при этом органического основания конкретно не ограничиваются, но включают пирролидин, триэтиламин, N,N -диизопропилэтиламин, N -метилморфолин и тому подобные, или неорганическое основание, такое как трет-бутоксид натрия, карбонат калия, бис(триметилсилил)амид натрия, гидроксид кальция, карбонат натрия, гидроксид калия, карбонат цезия и тому подобные.

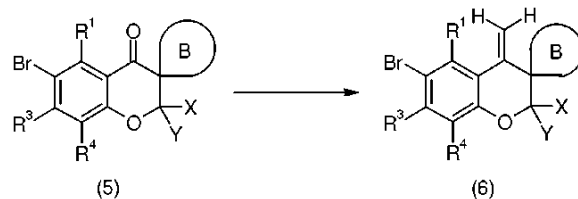
Соединение (4) можно получить, подвергая соединение (3) модифицированной реакции Митсунобу, как описано в публикации Warren et al. J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2001, 2983.

При этой реакции соединение (3) обрабатывают в любых температурных условиях от охлаждения

до нагревания и предпочтительно от -20 до 80°C , обычно в течение от 0,1 ч до 3 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, в присутствии бис(диметилдитиокарбамата) цинка, азосоединения и соединения фосфора. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и их смесь. В качестве азосоединения, пригодно использование соединений азодикарбоновой кислоты, таких как диэтилазодикарбоксилат или диизопропилазодикарбоксилат, а в качестве соединения фосфора, например, пригодно использование трифенилфосфина.

Синтез исходного материала 2

Схема 24

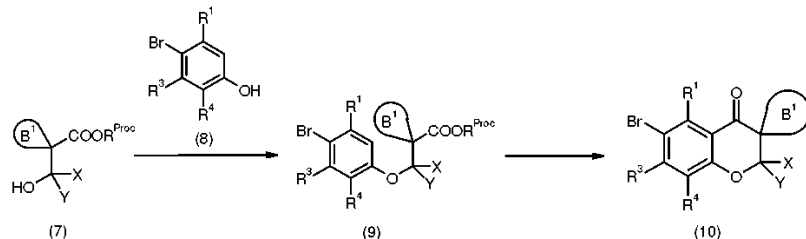


Соединение (6) можно получить, подвергая соединение (5) реакции Виттига.

При этой реакции соединение (5) обрабатывают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и предпочтительно от -20 до 80°C , обычно в течение от 0,1 ч до 3 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, в присутствии эквивалентного количества или избыточного количества метилтрифенилфосфония галогенида, такого как метилтрифенилфосфоний бромид в присутствии основания. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид и их смесь. Примеры используемого при этом основания конкретно не ограничиваются, но включают бис(триметилсилил)амид натрия, н-бутиллитий, трет-бутоксид калия, этоксид натрия, метоксид натрия, гидрид натрия и тому подобные.

Синтез исходного материала 3

Схема 25



(где R^{Prot} представляет защитную группу, B^1 представляет циклоалкильную группу, которая может быть замещена).

Соединение (9) можно получить, подвергая соединение (7) и соединение (8) реакции замещения. В этом случае реакцию проводят после превращения группы -ОН соединения (7) в уходящую группу, такую как мезилоксигруппа (метансульфонилоксигруппа).

При этой реакции используют производное в виде мезилата соединения (7) и эквивалентное количество или избыточное количество соединения (8), и их смесь в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксизтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого течения реакции ее проведение в присутствии кислоты или основания. Примеры используемой при этом органической кислоты конкретно не ограничены, но включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту и тому подобные, примеры используемой при этом неорганической кислоты конкретно не ограничиваются, но включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, гидросульфат калия и тому подобные, и примеры используемого при этом органического основания конкретно не ограничиваются, но включают пиридин, 2,6-лутидин (2,6-диметилпиридин), триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-дизабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и тому

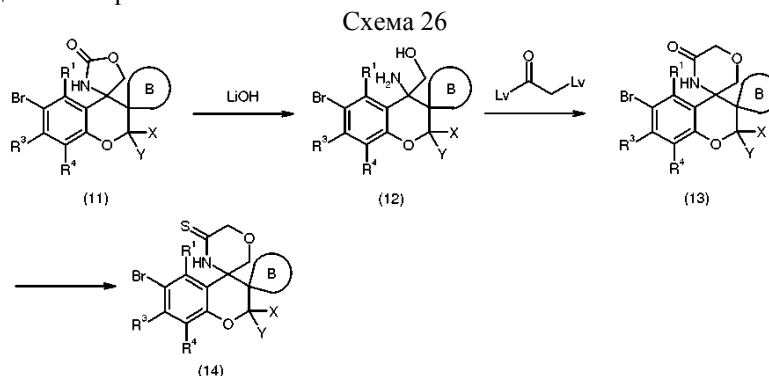
подобные, примеры используемого при этом неорганического основания конкретно не ограничиваются, но включают карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, фосфат калия, карбонат цезия и тому подобные.

Соединение (10) можно получить превращением сложноэфирной группы соединения (9) в группу карбоновой кислоты реакцией гидролиза, а затем выполнением реакции циклизации.

Сначала реакцию гидролиза можно провести со ссылкой, например, на руководство "Greene's Protective Groups in Organic Synthesis (4th Ed., 2006)", P. G. M. Wuts and T. W. Greene.

Затем продукт гидролиза, полученного из соединения (9), перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, и предпочтительно при температуре от 0 до 80°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях для гладкого течения реакции предпочтительно ее проведение в кислотных условиях. Примеры используемой при этом кислоты конкретно не ограничиваются, но включают органические кислоты, такие как п-толуолсульфоновая кислота, уксусная кислота и тому подобные, и неорганические кислоты, такие как хлористоводородная кислота, серная кислота и тому подобные.

Синтез исходного материала 4



Соединение (12) можно получить реакцией гидролиза.

При этой реакции соединение (11) перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником и предпочтительно при температуре от 0 до 80°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя в присутствии основания, такого как гидроксид лития. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, ацетонитрил, вода и их смесь.

Соединение (13) можно получить, подвергая соединение (12) и $\text{Lv-C(=O)-CH}_2\text{-Lv}$ реакции замещения и реакции циклизации.

При реакции замещения используют соединение (12) и эквивалентное количество или избыточное количество $\text{Lv-C(=O)-CH}_2\text{-Lv}$, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого течения реакции ее проведение в присутствии кислоты или основания. Примеры органической кислоты, используемой при этом, конкретно не ограничиваются, но включают, уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту и тому подобные, примеры используемой при этом кислоты конкретно не ограничены, но включают хлористо-водородную кислоту, серную кислоту, гидросульфат калия и тому подобные, и примеры используемого при этом неорганического основания конкретно не ограничиваются, но включают пиридин, 2,6-лутидин(2,6-диметилпиридин), триэтиламин, диизопропилэтиламин, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и тому подобные, примеры используемого при этом неорганического основания конкретно не ограничиваются, но

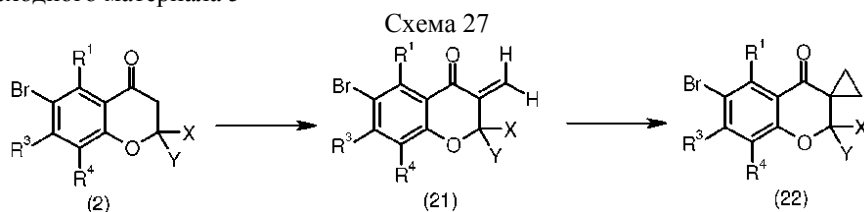
включают, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, фосфат калия, карбонат цезия и тому подобные.

При реакции циклизации соединение после реакции замещения соединения (12) перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничиваются, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол, 2-метилбутан-2-ол и тому подобные, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого течения реакции ее проведение в присутствии кислоты или основания. Примеры органической кислоты, используемой при этом, конкретно не ограничиваются, но включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту и тому подобные, примеры используемой при этом кислоты конкретно не ограничен, но включают хлористо-водородную кислоту, серную кислоту, гидросульфат калия и тому подобные, и примеры используемого при этом органического основания конкретно не ограничиваются, но включают пиридин, 2,6-лутидин(2,6-диметилпиридин), триэтиламин, диизопропилэтиламин, трет-бутоксид калия, 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен и тому подобные, примеры используемого при этом неорганического основания конкретно не ограничиваются, но включают, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, фосфат калия, карбонат цезия и тому подобные.

Соединение (14) можно получить реакцией соединения (13) и реагента Ловессона.

При этой реакции соединение (13) перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 80°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя, в присутствии реагента Ловессона (2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитипдифосфетан-2,4-дисульфида). Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, диметилсульфоксид, ацетонитрил и их смесь.

Синтез исходного материала 5



Соединение (21) можно получить реакцией Манниха и реакцией элиминации соединения (2).

При этой реакции смесь соединения (2), N,N,N',N'-тетраметилметандиамина и уксусной кислоты перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 80°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. Затем к смеси добавляют уксусный ангидрид, и смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 80°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемого при этом растворителя описаны выше.

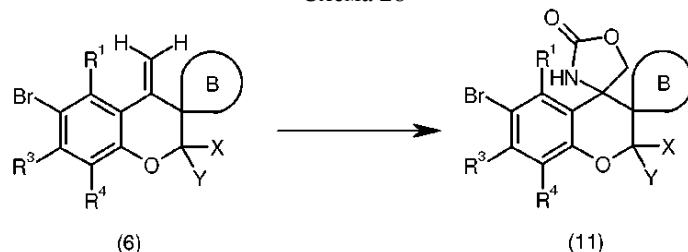
Соединение (22) можно получить, подвергая соединение (21) реакции типа Кори-Чайковского.

При этой реакции используют соединение (21) и эквивалентное количество или избыточное количество йодида триметилсульфоксония, и их смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 200°C и более предпочтительно при температуре от 20 до 120°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя в присутствии основания. Примеры используемого при этом растворителя конкретно не ограничиваются, но включают спирты, такие как метанол, этанол, трет-бутанол и тому подобные, ароматические углевод-

роды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. В некоторых случаях может иметь преимущество для гладкого течения реакции использование предварительно образованной смеси основания и йодида триметилсульфония и добавление смеси к соединению (21). Примеры используемого при этом неорганического основания конкретно не ограничиваются, но включают, гидрид натрия, гидроксид калия, карбонат натрия, карбонат калия, бикарбонат натрия, фосфат калия, карбонат цезия и тому подобные.

Синтез исходного материала 6

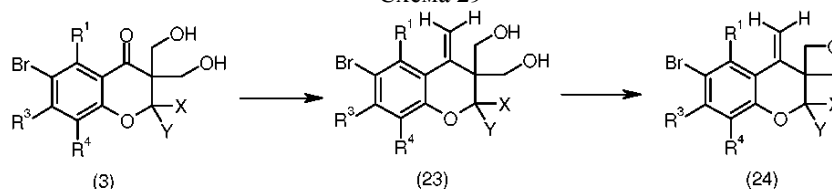
Схема 28



Соединение (11) можно получить, подвергая соединение (6) реакции с цианатом серебра. Эту реакцию можно проводить, используя такие же условия, как для реакции соединения (15) с цианатом серебра в способе получения 1, за исключением использования избытка трет-бутанола в присутствии триэтиламина, вместо избытка NH_3 на стадии циклизации.

Синтез исходного материала 7

Схема 29



Соединение (23) можно получить, подвергая соединение (3) реакции с нуклеофильным реагентом метилирования и реакции дегидратации.

При этой реакции смесь соединения (3) и нуклеофильного реагента метилирования перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником и предпочтительно при температуре от -78 до 80°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, и их смесь. Примеры используемого при этом нуклеофильного реагента метилирования конкретно не ограничиваются, но они включают бромид метилмагния, хлорид метилмагния, йодид метилмагния, метиллитий и тому подобные.

После стадии метилирования к реакционной смеси добавляют кислоту, и реакционную смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от 0 до 80°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней. Примеры органической кислоты, используемой при этом, конкретно не ограничиваются, но включают уксусную кислоту, трифторуксусную кислоту, п-толуолсульфоновую кислоту, метансульфоновую кислоту и тому подобные, примеры используемой при этом неорганической кислоты конкретно не ограничены, но включают хлористоводородную кислоту, серную кислоту, гидросульфат калия и тому подобные.

Соединение (24) можно получить, подвергая соединение (23) реакции циклизации.

Во-первых, смесь соединения (23) и сульфонилогалогенид перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно при температуре от -18 до 50°C , обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней, в растворителе, который является инертным для реакции, или без растворителя в присутствии основания. Примеры используемого при этом сульфонилогалогенида конкретно не ограничиваются, но включают метансульфонилхлорид, тосилхлорид и тому подобные. Примеры используемых при этом растворителей конкретно не ограничиваются, но включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол, ксилол и тому подобные, простые эфиры, такие как простой диэтиловый эфир, тетрагидрофуран, диоксан, диметоксиэтан и тому подобные, галогенированные углеводороды, такие как дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, хлороформ и тому подобные, этилацетат, ацетонитрил и их смесь. Примеры используемого при этом органического основания конкретно не ограничиваются, но включают пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-

метилморфолин, метиллитий, н-бутиллитий и тому подобные, или неорганическое основание, такое как карбонат калия, бис(триметилсилил)амид натрия, карбонат натрия, гидроксид калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия и тому подобные. В некоторых случаях соединение (23) можно предварительно обработать основанием для гладкого течения реакции перед добавлением сульфонилгалогенида.

После стадии сульфонилирования, к реакционной смеси добавляют основание. И реакционную смесь перемешивают в любых температурных условиях от охлаждения до нагревания и кипячения в сосуде с обратным холодильником, предпочтительно, при температуре от 0 до 80°C, обычно в течение от 0,1 ч до 5 дней. Примеры используемого при этом органического основания конкретно не ограничиваются, но включают пиридин, триэтиламин, N,N-диизопропилэтиламин, N-метилморфолин, метиллитий, н-бутиллитий и тому подобные, или неорганическое основание, такое как карбонат калия, бис(триметилсилил)амид калия, карбонат натрия, гидроксид калия, карбонат цезия, гидроксид натрия, гидрид натрия и тому подобные.

Соединения формулы (I) могут быть выделены и очищены в виде их свободных соединений, солей, гидратов, сольватов или полиморфных кристаллических веществ. Соли соединения формулы (I) можно получить проведением обычной реакции образования соли.

Выделение и очистку проводят путем использования таких операций, как экстрагирование, фракционная кристаллизация, различные типы фракционной хроматографии и тому подобных.

Различные изомеры соединений можно получить выбором соответствующего исходного соединения или выделить среди изомеров путем использования разности физико-химических свойств. Например, оптические изомеры можно получить посредством общего способа проектирования оптического разделения рацемических продуктов (например, фракционной кристаллизации для индукции солей диастереомеров оптически активными основаниями или кислотами, хроматографии с использованием хиральной колонки или тому подобных, и других способов), и, к тому же, изомеры можно также получить из соответствующего оптически активного исходного соединения.

Фармакологическая активность соединений формулы (I) была подтверждена показанными ниже испытаниями.

Пример испытания: Ингибирование активности бета-секретазы

Пример испытания 1. Измерение ингибирования BACE1 путем передачи энергии флуоресцентным резонансом (FRET)

Активность испытуемых соединений определяли измерением ингибирования ими активности BACE1 относительно флуоресцентного субстрата. Эксперименты выполняли со ссылкой на процедуру, описанную в публикации Ermoloeff, et al. (Biochemistry 39:12450-12456 (2000)), положения которой в полном объеме включены в настоящее описание путем ссылки). Вкратце, единицу рекомбинантной протеазы BACE1 получали из экспрессирующего вектора E. Coli в качестве телец включения, проводили рефолдинг и очищали, как описано в публикации Lin, et al., (Proc. Nat. Acad. Sci. 97:1456-1460 (2000)). Закупали флуорогенный субстрат, MCA-SEVNLDAEFK(DNP)-NH₂ (SEQ ID NO:1) (M-2485, Bachem Americas, Torrance, Calif.). Субстрат был получен из 10 аминокислот человеческого белка-предшественника амилоида (APP) со шведскими вариантами аминокислотами в участке расщепления бета-секретазы. Концевая аминокислота была модифицирована из аргинина в лизин для содействия дериватизации функциональной группой для выявления автофлуоресценцией. Аминокислотная последовательность "сердцевинного" пептида субстрата представляет собой SEVNLDAEFK (SEQ ID NO:2). Аминоконец дериватизировали (7-метоксикумарин-4-ил)ацетилом (MCA), а эпсилон-амин боковой цепи лизина концевой остатка (K в последовательности SEVNLDAEFK (SEQ ID NO:2)) дериватизировали 2,4-динитрофенилом (DNP). Анализы выполняли в буфере 0,1M ацетата натрия, pH 4,4, 0,08% 3-[(3-холамидопропил)диметиламмонио]пропансульфонат (CHAPS), 0,005% Tween 80. Фермент BACE1 (в конечной концентрации 65 nM) предварительно инкубировали с испытуемым соединением в течение 15 мин при комнатной температуре. Интенсивность флуоресценции измеряли через 60 мин после добавления субстрата (конечная концентрация 3 мкМ) прибором Tecan Safire2™. Использовали длину волн возбуждения 328 нм длину волн эмиссии 393 нм. Для расчета % ингибирования, интенсивность флуоресценции без соединения определяли как величину для 0% ингибирования, и интенсивность флуоресценции без фермента определяли как величину для 100% ингибирования. Величины IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism версии 5.

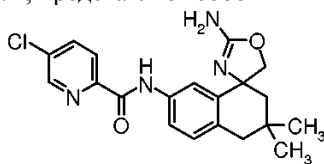
Кроме того, константы ингибирования, K_i, определяли, как описано в публикации Ermoloeff, et al. (Biochemistry 39:12450-12456 (2000)). Вкратце, гидролиз флуорогенного субстрата для серии смесей с постоянной концентрацией фермента, но увеличивающейся концентрацией ингибитора проводили таким же образом как описано в способе для примера испытания 1. Количественное определение ферментов достигали титрованием активного участка с использованием ингибитора прочного связывания. Константу ингибирования, K_i, определяли по графику зависимости активности от концентрации ингибитора на основании уравнения, описанного в публикации Ermoloeff, et al. (Biochemistry 39:12450-12456 (2000)).

Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1.

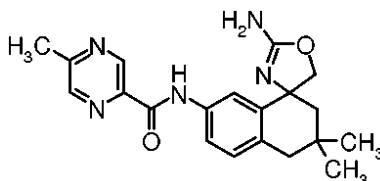
Определяли константы ингибирования K_i соединений примеров 89 и 98, раскрытых в подробном

описании опубликованной международной заявки WO 2011/123674. В результате, величина K_i соединения примера 89 составила 0,241 мкМ, а величина K_i соединения примера 98 составила 4,087 мкМ.

При этом структура соединения примера 89, раскрытого в подробном описании опубликованной международной заявки WO 2011/123674, представляет собой



и это соединение представляет собой рацемическую смесь. Структура соединения примера 98, раскрытого в WO 2011/123674, представляет собой



и это соединение представляет собой рацемическую смесь.

Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1.

Пример испытания 2. Измерение ингибирования BACE1 с использованием передачи энергии флуоресцентным резонансом с временным разрешением (TR-FRET)

Активность соединений также измеряли, используя другой флуорогенный субстрат, субстрат TruePoint BACE1 Eu-CEVNLDAEFK-QSY 7 (SEQ ID NO:3) (AD0258, PerkinElmer, Boston Mass.). Этот субстрат также имел шведские варианты аминокислоты в участке расщепления β -секретазы с флуоресцентным хелатом европия (Eu), соединенным с одним концом и гасителем флуоресценции европия (QSY7), соединенным с другим концом через лизин. Если образец содержит активность BACE1, то хелат Eu и гаситель будут разделяться по мере расщепления субстрата. Сигнал Eu увеличивается, и его можно измерить флуориметрией с разрешением во времени, Envision™, через 30 мин после добавления субстрата (конечная концентрация 300 нМ).

Эксперимент в основном проводили подобно тому, как в описанном выше примере испытания 1.

Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1.

Пример испытания 3. Измерение ингибирования продукции А β в клетке

Активность соединений в отношении активности BACE1 определяли в клеточном анализе продукции А β . Клетки нейробластомы человека SK-N-BE(2) (ATCC № CRL-2271) высевали в концентрации 96000 клеток/лунку/100 мкл в 96-луночные планшеты в среде RPMI1640/10% фетальная телячья сыворотка (FBS)/пенициллин-стрептомицин и культивировали в течение 24 ч при 37°C в 5% CO₂. Испытуемые соединения растворяли в диметилсульфоксиде и разбавляли диметилсульфоксидом и помещали в среду RPMI1640/5% FBS/пенициллин-стрептомицин (конечная концентрация диметилсульфоксида составляет 0,5%). Культуральную среду в 96-луночных планшетах замещали 125 мкл/лунку средой, содержащей испытуемые соединения. После инкубации в течение 6 ч при 37°C, в 5% CO₂, 30 мкл среды переносили в свежий 96-луночный планшет и использовали для анализа A¹³⁴⁰ набором для ферментного иммуносорбентного анализа (ELISA) (#27718, Immuno-Biological Laboratories, Japan), в соответствии с протоколом производителя. Жизнеспособность клеток измеряли люминесцентным анализом жизнеспособности клеток CellTiter-Glo™ Luminescent Cell Viability Assay (#7571, Promega) после удаления 30 мкл среды для анализа А β . Субстрат CellTiter-Glo растворяли в буфере CellTiter-Glo и добавляли в планшеты в количестве 95 мкл/лунку. После встряхивания планшетов в течение 2 мин, весь образец переносили в белый 96-луночный планшет, и люминесценцию измеряли для количественного определения АТФ как показателя жизнеспособности клеток. Концентрацию А β , измеренную ELISA, нормализовали жизнеспособностью соответствующих клеток. Величины IC₅₀ рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism в версии 5.

Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1.

Пример испытания 4. Снижение содержания А β в мозге у крыс

Воздействия на снижение содержания А β в мозге у крыс определяли со ссылкой на способ, описанный в международной заявке № WO 2012/054510. Было подтверждено, что некоторые из соединений формулы (I) проявляют уменьшение содержания А β в мозге у крыс. Конкретно, испытание проводили описанным ниже способом.

Препаративная форма

Испытуемые соединения получали в носителе из 35% HP β CD в H₂O. Испытуемое соединение включали в состав препаративной формы в день перорального введения. Дозы (см. табл. 1) были основаны на эквиваленте свободного основания. Обработку ультразвуком при необходимости использовали для содействия составлению препаративной формы.

Виды животных, используемых для испытаний

Самцов крыс Sprague-Dawley (150-300 г) получали у компании Charles River Japan (Atsugi, Japan). И им давали возможность акклиматизироваться в течение приблизительно 4 дней. Корм и воду предоставляли животным без ограничений в течение хода всего исследования. Животных обследовали визуально для оценки состояния здоровья перед включением в группу исследования, и их рандомизировали в группы лечения и контроля для достижения сходных величин массы тела в группах. Вводимый раствор (объем дозы 5 мл/кг) вводили непосредственно в желудок, используя иглу для принудительного кормления грызунов через зонд. Животные контрольной группы получали перорально эквивалентный объем носителя.

Способы взятия проб

В некоторое время после введения (например, через 3 ч; см. табл. 1), животных подвергали эвтаназии изофлюраном. Кровь забирали из нижней полой вены, используя шприц, промытый ЭДТА (этилендиаминтетрауксусной кислотой) 2К и помещали на лед. Плазму отделяли, используя центрифугирование при 15000 об/мин (20400×g) в течение 5 мин при 4°C и затем хранили при -80°C. После взятия пробы крови, из большой цистерны осторожно забирали CSF (спинномозговую жидкость), используя иглу 29 калибра после быстрого разреза для обнажения атлантотылоочную мембрану. Образцы CSF центрифугировали при 15000 об/мин (20400×g) в течение 5 мин для подтверждения отсутствия загрязнения кровью и хранили при -80°C. Сразу после декапитации гиппокамп выделяли на льду и быстро замораживали в жидком азоте и хранили при -80°C.

Экстрагирование Aβ42 мозга

Фрагменты гиппокампа взвешивали в замороженном состоянии. Добавляли 10-кратный объем (мас.:об.) TBS (солевого раствора, забуференного Tris) с добавлением мини таблетки полного ингибитора протеазы (по каталогу номер: 11 836 153 001, Roche Diagnostics, In, USA). Гиппокампы гомогенизировали, используя обработку ультразвуком на льду в пробирке микроцентрифуги. Полученные в результате гомогенаты центрифугировали при 100000×g в течение 1 ч в охлаждаемой центрифуге при 4°C. Супернатанты собирали в виде растворимой фракции.

Определение Aβ42

Концентрацию Aβ42 в экстракте гиппокампа, плазме и спинномозговой жидкости анализировали, используя ELISA (ELISA Aβ42 человека/крысы, по каталогу номер 292-64501, Wako Pure Chemical Industries, Ltd. Japan). Каждую концентрацию Aβ42 делили на среднюю концентрацию Aβ42 в группе, получавшей лечение носителем, и эти отношения переводили в процентные доли.

Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1.

Пример испытания 5. Анализ hERG (гена, родственного человеческому гену Ether-a-go-go)

Ингибирование hERG

Ток калия hERG измеряли в клетках яичников китайских хомячков K1 (CHO), стабильно экспрессирующих hERG. Эксперименты выполняли, используя автоматизированную планарную систему фиксации потенциала QPatch HTX (Sophion Bioscience A/S). Подачу давления для образования гигаомного контакта и конфигурацию фиксации потенциала всей клетки устанавливали, используя программного обеспечения анализа QPatch. Эксперименты фиксации потенциала выполняли в режиме фиксации напряжения и регистрировали токи во всей клетке. Применяли следующий протокол стимуляции для исследования воздействий соединений на калиевый канал hERG.

Мембранный потенциал удерживали на уровне -80 мВ и повторно (через каждые 15 секунд) деполяризовывали до +20 мВ в течение 4800 миллисекунд после импульса до -50 мВ в течение 20 миллисекунд, что служило для определения исходного уровня, далее следовала стадия реполяризации до -50 мВ в течение 5000 миллисекунд для оценки амплитуды следового тока. Эксперименты проводили при комнатной температуре.

Эффекты соединений определяли по кумулятивным нанесениям увеличивающихся 6 концентраций и рассчитывали в виде заблокированного тока в процентах. Точки данных согласовывались с уравнением Хилла для расчета концентраций ингибирования на половину максимума (IC₅₀). Для некоторых соединений максимальная концентрация соединений, испытанная в анализе, составила 10 мкМ. Если при концентрации соединения 10 мкМ достигалось ингибирование менее чем 50%, то IC₅₀ регистрировали как больше 10 мкМ.

Испытуемый раствор включает:

Внеклеточный раствор: 2 мМ CaCl₂, 1 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES (N-2-гидроксиэтилпиперазин-N'-2-этансульфоновая кислота), 4 мМ KCl, 145 мМ NaCl и 10 мМ глюкозы; и pH доводили до 7,4 NaOH, внутриклеточный раствор: 5,374 мМ CaCl₂, 1,75 мМ MgCl₂, 10 мМ HEPES, 10 мМ EGTA (этиленгликольтетрауксусной кислоты), 120 мМ KCl и 4 мМ АТФ, и pH доводили до 7,2 KOH.

Селективность hERG

Селективность ингибирования BACE1 относительно ингибирования hERG рассчитывали делением IC₅₀ hERG на Ki BACE1. Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1. Как указано выше, некоторые результаты анализа hERG в силу необходимости представлены как

больше 10 мкМ. Использование этих величин при расчете селективности непременно вызовет такую характеристику величин селективности как "больше" или "больше чем" рассчитанное отношение.

Определяли величины IC_{50} hERG соединений примеров 89 и 98, описанных в подробном описании опубликованной международной заявки WO 2011/123674. В результате, величина IC_{50} соединения примера 89 составила 0,44 мкМ, а величина IC_{50} соединения примера 98 составила 9,46 мкМ. Кроме того, рассчитывали величины селективности ингибирования BACE1 относительно ингибирования hERG этих соединений. В результате, величина селективности соединения примера 89 составила 1,8, а величина селективности соединения примера 98 составила 2,3.

Считают желательным, чтобы соединения проявляли свой первичный фармакологический эффект с селективностью относительно ингибирования hERG (Jamieson et al. J. Med. Chem. 2006, 49, 5029). Считают, что соединения с более низкой селективностью в отношении hERG имеют более высокий риск вызова удлинения интервала QTc (корректированный интервал QT), что может, в конечном счете, привести к вызванной лекарственным средством аритмии и к случаям внезапной смерти. Например, признано, что селективность в отношении hERG, примерно в 10 или менее раз превышающая ингибирование hERG, связана с опасением относительно наличия высокого риска удлинения интервала QTc (Kongsamut et al. Eur. J. Pharmacol. 2002, 450, 37, и Minotti, Cardiotoxicity of Non-Cardiovascular Drugs, Wiley, 2010, p. 65), в то время как признано, что более благоприятны соединения с селективностью, примерно в 100 раз или более превышающей ингибирование hERG (Pajouhesh et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2012, 22, 4153; Micheli et al. J. Med. Chem. 2010, 53, 374).

Результаты исследования репрезентативных соединений показаны ниже в табл. 1.

В табл. 1 "Пример" означает номер примера, и "Пример испытания X" относится к описанному выше протоколу, используемому для получения данных. К тому же, обозначение RP перед цифрой показывает соединение контрольного примера.

Таблица 1

Пример	Пример испытания 1 IC_{50} (мкМ)	Пример испытания 1 BACE1 MSA K_i (мкМ)	Пример испытания 2 IC_{50} (мкМ)	Пример испытания 3 IC_{50} (мкМ)	Пример испытания 4 снижение уровня A β 42 (%)	Пример испытания 5 hERG IC_{50} (мкМ)	Пример испытания 5 селективность к hERG
RP 1a	73,3						
RP 1b	138						
RP 2	59,6						
RP 3	33,8						
RP 4	12,6			7,2		>10	
RP 5	1,56			0,59		>10	
RP 6	11,7			3,9		>10	
RP 7a	39,0						
RP 7b	39,7						
RP 9a	17,3					>10	
RP 9b	24,4					>10	
RP 8	61,3						
RP 10	7,21					>10	
RP 11a	15,6						
RP 11b	17,4						
RP 12a	38,7						
RP 12b	81,3						
RP 13a	11,1						
RP 13b	19,3						
RP 14a	19,0						
RP 14b	44,2						
RP 15a	1,72			1,1		>10	
RP 15b	1,01			0,44		7,93	
RP 16a	9,54					>10	
RP 16b	4,57			4,8		>10	

026380

RP 17	30,2					>10	
RP 18	41,3						
RP 19	2,31			0,43			
RP 20			2,71	0,58			
RP 21			1,35	0,41			
RP 22			2,60	2,9			
RP 23	0,519			0,90			
RP 24	37,9		32,9				
RP 25	36,9						
RP 26	3,75			0,069			
27	0,0822	0,0382		0,0094		>10	>262
28	0,154	0,117		0,019		>10	>86
RP 29	0,276	0,240		0,022		>10	>42
30	0,0975	0,0515		0,0023		>10	>194
RP 31	1,06	1,03		0,061		>10	>10
RP 32	0,418	0,378		0,022		2,17	6

RP 33	1,52			0,95			
RP 34	1,24			0,26		>10	
RP 35	26,0						
RP 36	2,90			0,81			
RP 37			55,4				
RP 38	17,3						
RP 40	46,9						
RP 41	24,8			>30			
RP 42	16,1			5,9		>10	
RP 43	1,96			1,4		>10	
RP 44	0,602			0,098			
RP 45	1,04			0,057		>10	
RP 46	8,94			1,4		>10	
RP 47	2,33			1,4			

RP 48	1,13			0,69			
RP 51a	48,6					>10	
RP 51b	0,172	0,137		0,072		>10	
RP 52a	0,161			0,075		4,83	
RP 53b	0,157	0,123		0,099		>10	
RP 54	0,406			0,079		>10	
RP 56				0,74		>10	
RP 57	3,69			0,61		3,48	
RP 58	1,48			0,18		5,81	
RP 59	1,11			0,076		6,9	
RP 60	1,48			0,16		2,78	
RP 61				0,35		9,22	
RP 62			1,33	1,0		4,43	
RP 63	7,90			3,3		4,48	

026380

RP 64	6,12			2,3		1,67	
RP 65			0,388	0,049		9,77	
RP 66			135			>10	
RP 67			96,5			>10	
RP 68	0,345			0,50		6,05	
RP 69	0,397			0,040		>10	
RP 70	1,75			0,96		>10	
RP 71	1,08			0,11		>10	
RP 72	0,817			0,068		8,22	
RP 73	0,827			0,070			
RP 74	35,4						
RP 75	3,67			1,1		>10	
RP 76	13,4					>10	
RP 77	1,43			0,92		>10	

RP 78	2,05			1,3		>10	
RP 79	1,69			0,45		>10	
RP 80	1,91			0,71		>10	
RP 81	1,89			0,51		>10	
RP 82	0,348			0,036		>10	
RP 83	0,285	0,255		0,047		>10	
RP 84	0,735			0,41		>10	
RP 85	0,319			0,077		>10	
RP 86	0,143	0,107		0,058		7,94	
RP 87	1,55			0,43			
RP 88	2,51			1,4		>10	
RP 89	4,67					>10	
RP 90	0,901			0,50		>10	
RP 91	0,656			0,34		>10	

RP 92	0,124	0,0879		0,037		5,34	
RP 93	0,629			0,37		>10	
RP 94	0,862			0,38		>10	
RP 95	0,740			0,41		>10	
RP 96	0,126	0,868		0,022		>1	
RP 97	20,2			2,6		>10	
RP 98	64,1					>10	
RP 99	2,97			1,9		>10	
RP 100	2,62			0,25		>10	
RP 101	7,65					5,28	
RP 102	1,61			0,24		>10	
RP 103	2,19			0,45		>10	
RP 104			1,13	0,30		3,25	
RP 105	2,94			0,34		7,9	

026380

RP 106	1,83			0,16		5,75	
RP 107	1,06			0,46		2,91	
RP 108	0,383	0,354	0,316	0,096		9,4	
RP 109	0,152	0,120		0,048		>1	
RP 110	0,137	0,0904		0,0092		>1	
RP 111	0,287	0,252		0,14		1,98	
RP 112	0,400			0,66		4,32	
RP 113	1,11			0,47			
RP 114	68,3						
RP 115	3,31			1,1		>10	
RP 116	1,27			0,70		>10	
RP 117	4,40			3,0		>10	
RP 118	1,81			0,99		>10	
RP 119	3,56						
RP 120	1,89			2,3			
RP 121	3,37						
RP 122	2,74			1,1			
RP 123	3,39						
RP 124	3,59						
RP 125	2,31			0,58			
RP 126	0,696			1,2			
RP 127	2,27			1,8			
RP 128	1,68			1,5			
RP 129	2,21			7,3			
RP 130	1,87			1,7			
RP 131	2,02			3,2			
RP 132	2,45			1,2			
RP 133	1,67			2,8			
RP 134	3,63						
RP 135	3,27			1,8			
RP 136	0,635			0,66			
RP 137	0,773			0,83			
RP 138	1,67			1,5			
RP 139	0,252	0,215		0,14			
RP 140	0,389			0,41			
RP 141	0,903			1,30			
RP 142	0,401			0,15		>1	
RP 143	1,26						
RP 144	0,879			0,46			
RP 145	0,933						
RP 146	0,226	0,188		0,21			
RP 147	0,621			0,17			

026380

RP 148	0,614			0,48			
RP 149			1,593	1,1			
RP 150			0,759	0,45			
RP 151	1,36			0,28			
RP 152	0,688			0,11			
RP 153	1,13			0,13			
RP 154			0,313	0,032		>1	
RP 155			0,786	0,63			
RP 156	2,61			0,18			
RP 157	2,80			0,66			
RP 158	0,930			0,37			
RP 159	2,12						
RP 160	0,981						
RP 161	1,41						

RP 162	1,04						
RP 163			1,064				
RP 164			2,314				
RP 165	0,760						
RP 166	3,63						
RP 167	0,869						
RP 168			0,760	0,31			
RP 169	1,41		0,859	0,90			
RP 170	1,00		0,588	0,40			
RP 171	2,24		3,04	3,1			
RP 172	2,24		2,16				
RP 173	0,401		0,239	0,073			
RP 174	3,35		2,18	3,4			
RP 175	3,23		1,55				

RP 176			0,994	0,85			
RP 177			2,12	1,5			
RP 178	1,15		0,747	0,81			
RP 179	3,24		2,06	1,4			
RP 180	2,03		1,77	0,49			
RP 181	2,59		2,13	0,82			
RP 182			1,45	2,5			
RP 183	1,08		0,880				
RP 184	2,82		2,72				
RP 185	2,05		1,27	0,76			
RP 186			2,42				
RP 187	3,16		1,92				
RP 188	50,6					>10	
RP 189	0,661	0,623		0,043		>10	>16
190	0,125	0,0835		0,0041		>10	>120

RP 191	0,248	0,215		0,027		>10	>47
RP 192	0,318	0,280		0,030		>10	>36
RP 193	1,04			0,081		>10	>120
RP 194	0,349	0,313		0,028		4,91	16
195	0,109	0,0645		0,0032		>10	>155
RP 196	0,380	0,342		0,053		3,65	11
197	0,118	0,0720		0,0057		>10	>139
RP 198	14,9					>1	
RP 199	0,736			0,24		4,25	
RP 200	0,128	0,0921		0,026		>10	
RP 201	0,113	0,0711		0,0087			
RP 202	0,145	0,113		0,026		7,73	
RP 203	0,109	0,0676		0,0049			
RP 204	0,388			0,24		>10	
RP 205	0,126	0,0825		0,022		5,22	

RP 206	4,91			>30		>10	
RP 207	0,460			0,16		>10	
RP 208	7,76			6,1		>10	
RP 209	2,00			0,83		>10	
RP 210			4,95			3,7	
RP 211			19,4				
RP 212	17,6					>10	
RP 213			39,6	6,3		>10	
RP 214	40,3						
RP 215	1,21			0,24		>10	
RP 216	55,8						
218	0,0447	0,0103		0,00078	24% (3 мг/кг, 2,5 часа) 31% (10 мг/кг, 2,5 часа)	20,67	2007
219	0,0444	0,0102	0,0418	0,0022		>10	>980

220	0,0765	0,0429		0,0031	21% (3 мг/кг, 1,5 часа) 27% (10 мг/кг, 1,5 часа)	>10	>233
221	0,0818	0,0378		0,00016	24% (1 мг/кг, 3 часа) 42% (3 мг/кг, 3 часа)	3,25	86
222	0,138	0,0915		0,00062		>10	>109
223	0,0991	0,0612		0,0031	19% (1 мг/кг, 3 часа) 34% (3 мг/кг, 3 часа)	20,77	339
224	0,0914	0,0527		0,00063	21% (1 мг/кг, 3 часа) 35% (3 мг/кг, 3 часа)	15,1	287
227	0,107	0,0792		0,0080		>10	>126
228a	30,3	30,2				>10	>0,3
229a	47,6% ингибирование при 30 мкМ						

Как описано выше, было подтверждено, что репрезентативные соединения формулы (I) обладают активностью ингибирования β -секретазы, активностью ингибирования продукции $A\beta$ и активностью в

отношении снижения уровня A β , и поэтому их можно применять по поводу заболеваний или состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида, и/или накоплением белка β -амилоида, таких как глаукома, MCI (Легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, главным образом, болезнь Альцгеймера или тому подобные.

Определение абсолютной стереохимии спектрометрией вибрационного кругового дихроизма (VCD) Измерения

Инфракрасные и VCD спектры регистрировали на спектрометре вибрационного кругового дихроизма (VCD) Bio tools ChiralIR-2XTM.

Инфракрасные и VCD спектры измеряли в растворе CDCl₃, помещенном в ячейку с каналом длиной 100 мкМ с окнами BaF₂ при разрешении 4 см⁻¹, и сбор их данных выполняли в течение 5 ч.

Расчеты

Конформационные поиски осуществляли путем использования программы CONFLEXTM в версии 6.

Оптимизацию геометрии и расчеты теоретических инфракрасных и VCD спектров осуществляли, используя теорию функциональной плотности с функциональным B3LYP и базисным набором 6-31G(d) программного обеспечения Gaussian 09.

Путем сравнения измеренных и рассчитанных спектров определяли абсолютную стереохимию соединений примеров 228a и 228b, примеров 229a и 229b, примеров 225a и 225b. На основании абсолютной стереохимии соединений примеров 228b и 229b определяли абсолютную стереохимию их предшественника, соединения контрольного примера 226.

Порошковая рентгеновская дифракция

Порошковую рентгеновскую дифракцию измеряли, используя дифрактометр RIGAKU RINT-TTRII, в условиях трубки: Си, ток трубки: 300 мА, напряжение трубки 50 кВ, ширина отбора образцов: 0,02°, скорость сканирования: 4°/мин, длина волн: 1,54056 ангстрем и угол дифракции измерения (2 θ): от 2,5 до 40°.

Кроме того, термин "примерно" в характерных пиках порошковой рентгеновской дифракции, показанных при углах 2 θ , обозначает $\pm 0,2^\circ$, в другом варианте осуществления, $\pm 0,1^\circ$. Каждый кристалл может характеризоваться спектром порошковой рентгеновской дифракции, но при порошковой рентгеновской дифракции, интервалы кристаллической решетки и общие профили важны для идентификации кристаллов с точки зрения свойств данных, и, поскольку относительная интенсивность может слегка варьироваться в зависимости от направления роста кристалла, размера частиц и условий измерения, его не следует трактовать однозначно.

Композиции

Фармацевтическую композицию, содержащую один или два или более видов соединения, представленного формулой (I) или его солями в качестве активного ингредиента, можно получить, используя эксципиенты, которые обычно используются в данной области, то есть эксципиенты для фармацевтического препарата, носители для фармацевтического препарата и тому подобные.

"Фармацевтически приемлемый носитель" относится к ингредиенту в фармацевтической композиции, отличному от активного ингредиента, который является нетоксичным для индивида. Фармацевтически приемлемый носитель включает без ограничения буфер, эксципиент, стабилизатор или консервант.

Введение можно осуществлять или путем перорального введения посредством таблеток, пилюль, капсул, гранул, порошков, растворов и тому подобных форм, или парентерального введения, такого как внутрисуставные, внутривенные или внутримышечные инъекции и тому подобные, суппозиторий, глазных растворов, глазных мазей, трансдермальных жидких препаратов, мазей, трансдермальных систем, трансмукозальных жидких препаратов, трансмукозальных систем, ингаляторов и тому подобных.

Твердая композиция для применения при пероральном введении в соответствии с настоящим изобретением используется в форме таблеток, порошков, гранул или тому подобных форм. В такой твердой композиции один или несколько активных ингредиент(ов) смешивают по меньшей мере с одним неактивным эксципиентом. В соответствии с обычным способом, композиция может содержать неактивные добавки, такие как лубрикант, такой как стеарат магния, дезинтегрант, такой как карбоксиметилкрахмал натрия и тому подобные, стабилизатор или средство, содействующее сольюбилизации. При необходимости, таблетки или пилюли могут быть покрыты сахаром или пленкой гастро- или энтеросольюбильного покрывающего вещества.

Жидкая композиция для перорального введения содержит фармацевтически приемлемые эмульсии, растворы, суспензии, сиропы, эликсиры или тому подобные, а также содержит в целом используемые инертные разбавители, например, очищенную воду или этанол. В дополнение к инертному разбавителю, жидкая композиция может также содержать вспомогательные средства, такие как средство, содействующее сольюбилизации, увлажняющее средство и суспендирующее средство, подсластители, отдушки, ароматизаторы и антисептики.

Инъекционные препараты для парентерального введения включают препараты в виде стерильных водных и неводных растворов, суспензий и эмульсий. Водный растворитель включает, например, дис-

тиллированную воду для инъекций и физиологический солевой раствор. Примеры неводного растворителя включают спирты, такие как этанол. Такая композиция может, кроме того, содержать тоническое средство, антисептик, увлажнитель, эмульгатор, диспергирующее средство, стабилизатор или средство, содействующее солюбилизации. Их стерилизуют, например, фильтрованием через удерживающий бактерии фильтр, смешиванием бактерицидного средства или облучением. Кроме того, их можно также применять путем получения стерильной твердой композиции и растворения или суспендирования ее в стерильной воде или стерильном растворителе для инъекции перед его применением.

Средство для наружного применения включает мази, пластыри, кремы, гели, припарки, аэрозоли, лосьоны, глазные капли, глазные мази и тому подобные. Эти средства содержат в целом используемые мазевые основы, основы лосьонов, водные или неводные жидкие препараты, суспензии, эмульсии, и тому подобные.

В качестве трансмукозальных средств, таких как ингаляционное средство, трансназальное средство и тому подобные, применяют в форме средств в твердом, жидком или полутвердом состоянии, и их можно получить в соответствии с обычно известным способом. Например, к нему можно соответствующим образом добавить известный эксципиент, а также средство, регулирующее pH, антисептик, поверхностно-активное вещество, смазывающее средство, стабилизирующее средство, загуститель или тому подобные. Для их введения можно использовать соответствующее устройство для ингаляции или инсуффляции. Например, соединение можно вводить отдельно или в препаративной форме в виде порошковой смеси или в виде раствора или суспензии в комбинации с фармацевтически приемлемым носителем, используя общеизвестное устройство или распылитель, такое как ингаляционное устройство дозированного введения и тому подобные. Ингалятор сухого порошка или тому подобные устройства могут быть предназначены для однократного или многократного применения, и можно использовать сухой порошок или содержащую порошок капсулу. Альтернативно, такой ингалятор может быть представлен в форме устройства, такого как аэрозольный баллончик, с содержимым, находящимся под избыточным давлением, в котором используется соответствующее выталкивающее средство, например, подходящий газ, такой как хлорфторалкан, гидрофторалкан, диоксид углерода и тому подобные, или другие формы.

При пероральном введении суточная доза, в целом, составляет от примерно 0,001 до 100 мг/кг, предпочтительно от 0,1 до 30 мг/кг и более предпочтительно от 0,1 до 10 мг/кг массы тела, введенные одной порцией или 2-4 дробными порциями. В случае внутривенного введения суточную дозу можно вводить в количестве примерно от 0,0001 до 10 мг/кг массы тела, один раз или два или более раз в день. Кроме того, трансмукозальное средство вводят в дозе примерно от 0,001 до 100 мг/кг массы тела, один раз или два или более раз в день. При принятии решения о введении соответствующей дозы в каждом отдельном случае учитывают симптомы, возраст и пол индивида и тому подобные факторы.

Соединение формулы (I) можно применять в комбинации с различными терапевтическими или профилактическими средствами по поводу заболеваний, при которых соединение формулы (I) считается эффективным, как описано выше. Комбинированный препарат можно вводить одновременно или отдельно или через желаемый интервал времени. Препараты, подлежащие совместному введению, могут представлять собой смесь или могут быть получены отдельно.

Примеры

Ниже способы получения соединения формулы (I) будут подробнее описаны со ссылкой на примеры. К тому же, настоящее изобретение не ограничивается способами получения, описанными ниже в определенных примерах, контрольных примерах и примерах получения, но соединение формулы (I) можно получить любой комбинацией способов получения, которые очевидны для специалиста в данной области, в частности, в свете представленных здесь детальных положений.

Кроме того, в описанных ниже примерах, контрольных примерах, примерах получения и таблицах используются следующие обозначения.

Rf: Номер примера получения,

RP: Номер контрольного примера,

Ex: Номер примера,

No.: Соединение №,

Данные: Физико-химические данные,

ESI+: пока нет иных определений, представляет величины m/z (отношения массы к заряду) при ESI-MS (электрораспылительной ионизации - масс спектроскопии) (положительные ионы), и представляет пики $[M+H]^+$,

APCI/ESI+: пока нет иных определений, представляет величину m/z при APCI (химической ионизацией при атмосферном давлении)/ESI-MS (положительные ионы), и представляет пики $[M+H]^+$,

EI: пока нет иных определений, представляет величины m/z при EI-MS (электроионизации - масс-спектропии) (положительные ионы), и представляет пики $[M]^+$,

CI+: пока нет иных определений, представляет величины m/z при CI-MS (химической ионизации - масс-спектропии) (положительные ионы), и представляет пики $[M+H]^+$,

ЯМР-DMCO- d_6 (ЯМР-дейтерированный диметилсульфоксид): δ (величина химического сдвига) (м.д.) при 1H -ЯМР в DMCO- d_6 ,

ЯМР-CDCl₃ (ЯМР-дейтерированный хлороформ): δ (м.д.) при ¹H-ЯМР в CDCl₃,

Структура: Структурная формула (В случае, когда HCl описывается в структурной формуле, соединение, представленное структурной формулой, образует соль с HCl. Соединения, имеющие двойную связь, описанную пересекающей линией, представляет смеси цис-соединения и транс-соединения),

rel-: представляет относительную конфигурацию,

Сyn: Способ получения (в котором E, приставленная перед цифрой, показывает, что соединение получают таким же способом получения, как и соединение, имеющее номер примера, R, приставленная перед цифрой, показывает, что соединение получают таким же способом получения, как и соединение, имеющее номер примера получения, и RP приставленная перед цифрой, показывает, что соединение получают таким же способом получения, как и соединение, имеющее номер контрольного примера),

Вос/ВОС: трет-бутоксикарбонил,

CHCl₃: хлороформ,

CH₂Cl₂: дихлорметан,

CO₂: диоксид углерода,

Cs₂CO₃: карбонат цезия,

CuBr: бромид меди(I),

CuI: йодид меди(I),

DAST: трифторид N,N-диэтиламиносеры,

DBU: 1,8-диазацикло[5.4.0]ундец-7-ен,

DIBAL-H: гидрид диизобутилалюминия,

DMAP: N,N-диметил-4-аминопиридин,

ДМФА: N,N-диметилформамид,

ДМСО: диметилсульфоксид,

Et₃N: триэтиламин,

AcOEt/EtOAc: этилацетат,

EtOH: этанол,

Et₂O: простой диэтиловый эфир,

HCOOH: муравьиная кислота,

HCl: хлористо-водородная кислота,

H₂O: вода,

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография,

IPe, iPr₂O: простой диизопропиловый эфир,

K₂CO₃: карбонат калия,

K₃PO₄: фосфат калия,

LiBH₄: боргидрид лития,

MeCN: ацетонитрил,

MsCl: метансульфонилхлорид,

MeMgBr: бромид метилмагния,

MeOH: метанол,

MgSO₄: безводный раствор сульфата магния,

n-BuLi: n-бутиллитий,

NMP: 1-метил-2-пирролидон,

NaOH: гидроксид натрия,

NaHCO₃: гидрокарбонат натрия,

Na₂CO₃: карбонат натрия,

Na₂S₂O₃: тиосульфат натрия,

Na₂SO₄: безводный сульфат натрия,

Na₂SO₄·10H₂O: сульфат декагидрат натрия,

NH₄Cl: хлорид аммония,

PdCl₂(dppf): дихлорид [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]палладия(II),

Pd(OAc)₂: ацетат палладия (II),

Pd(PPh₃)₄: тетраakis(трифенилфосфин)палладий(0),

PdCl₂(PPh₃)₂: хлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II),

PPh₃: трифенилфосфин,

PtO₂: оксид платины (IV),

SiO₂: диоксид кремния,

ТГФ: тетрагидрофуран,

TsOH·H₂O: моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты,

TMSOTf: триметилсилил трифторметансульфонат.

Пример получения 1

К смеси 6-бром-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетана] (351 мг, 1,31 ммоль), цианата серебра

(295 мг, 1,97 ммоль), EtOAc (1,7 мл) и MeCN (3,5 мл) добавляли смесь йода (500 мг, 1,97 ммоль) и EtOAc (5,3 мл) в бане с ледяной водой. После перемешивания в течение 1,5 ч при той же температуре, смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. Смесь фильтровали через подушечку целита (промытую EtOAc), и фильтрат промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. После концентрации фильтрата при пониженном давлении, к остатку добавляли трет-бутиловый спирт (4,4 мл) и триэтиламин (0,183 мл, 1,31 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи в условиях кипячения в сосуде с обратным холодильником. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного 6'-бром-2Н-диспиро[1,3-оксазолидин-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-она.

Пример получения 2

Смесь ди-трет-бутила [6'-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбонат (34,7 мг, 0,067 ммоль) и 10% палладий на угле (7 мг) в EtOH (1,4 мл) перемешивали в течение 13 ч в атмосфере водорода (4,5 кгс/см²). Смесь отфильтровывали, и фильтрат выпаривали для получения неочищенного ди-трет-бутил[6'-(3-метоксипропил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (34,7 мг).

Пример получения 8

К раствору 6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (643 мг, 1,82 ммоль) в ТГФ (12,9 мл) добавляли 4-диметиламинопиридин (11 мг, 0,091 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонат (1,19 г, 5,46 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Реакционную смесь выпаривали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 20%) для получения ди-трет-бутил (6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (890 мг).

Пример получения 22

Смесь 6'-бром-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2"-амин (1,1 г, 3,4 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (2,2 г, 10 ммоль), и N,N-диметилпиридин-4-амин (21 мг, 0,17 ммоль) в ТГФ (21 мл) перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды и в течение 5 ч при 50°C. Смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=100:0-80:20) для получения ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2"-ил)имидодикарбоната (1,5 г).

Пример получения 23

Смесь 6'-бром-диспиро[циклобутан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2"-амин (185 мг, 0,57 ммоль), ди-трет-бутилдикарбоната (374 мг, 1,7 ммоль), N,N-диметилпиридин-4-амин (3,4 мг, 0,029 ммоль) и N, N-диэтилэтанамин (173 мг, 1,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=100:0-80:20) для получения трет-бутил-(6'-бром-диспиро[циклобутан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2"-ил)карбамата (223 мг).

Пример получения 24

К раствору 6'-бром-диспиро[оксетана-3,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазол]-2"-амин (214 мг, 0,627 ммоль) в ТГФ (2,1 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (411 мг, 1,88 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (3,8 мг, 0,031 ммоль). Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды, и к реакционной смеси добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (68,4 мг, 0,314 ммоль). После перемешивания в течение 2 ч при температуре окружающей среды, смесь разделяли между EtOAc и 10 мас.% водной лимонной кислотой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 и силикагелем и фильтровали. Фильтрат выпаривали, и очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 50%) давала ди-трет-бутил (6'-бромдиспиро[оксетана-3,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазол]-2"-ил)имидодикарбонат (279 мг).

Пример получения 26

Смесь 4-бром-2-йодфенола (3,30 г, 11,04 ммоль), 1-бром-5-хлор-пентан-2-она (чистота 75%, 3,9 г, 14,66 ммоль) и K_2CO_3 (2,3 г, 16,64 ммоль) в ацетоне (66 мл) перемешивали в течение 48 ч при температуре окружающей среды. Нерастворимый материал удаляли фильтрованием и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 25%), получая 1-(4-бром-2-йодфенокси)-5-хлорпентан-2-он (2,12 г).

Пример получения 27

Раствор трет-бутоксид калия (441 мг, 3,93 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли к суспензии 6-бром-спиро[хромен-2,1'-циклобутан]-4(3Н)-она (500 мг, 1,87 ммоль) и 1Н-бензотриазол-1-метанол (586 мг, 3,93 ммоль) в ТГФ (5 мл) в течение 10 мин в бане с сухим льдом-ацетоном в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 0,5 ч в ледяной бане, и затем разбавляли EtOAc (10 мл). После перемешивания в течение 0,5 ч, смесь отфильтровывали. Фильтрат промывали 0,2М водным раствором NaOH (два раза), водой и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и силикагелем, отфильтровывали. Фильтрат выпаривали для получения неочищенного 6-бром-3,3-бис(гидроксиметил)спиро[хромен-2,1'-циклобутан]-4(3Н)-она (641 мг).

Пример получения 29

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)иминодидикарбоната (300 мг, 0,571 ммоль), 3-метоксипиридин-2-амин (354 мг, 2,86 ммоль), трис(дибензилиденацетон)дипалладия(0) (105 мг, 0,114 ммоль), (9,9-диметил-9Н-ксантен-4,5-диил)бис(дифенилфосфина) (198 мг, 0,343 ммоль), Cs_2CO_3 (558 мг, 1,71 ммоль) и диоксана (15 мл) перемешивали в течение 48 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между CHCl_3 и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного ди-трет-бутил-{6'-[(3-метоксипиридин-2-ил)амино]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил}иминодидикарбоната, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Пример получения 30

К смеси (4-амино-6-бром-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-ил)метанола (280 мг, 0,933 ммоль), CH_2Cl_2 (10 мл) и ненасыщенного водного NaHCO_3 (10 мл) добавляли смесь хлорацетилхлорида (0,083 мл, 1,02 ммоль) и CH_2Cl_2 (1 мл) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 30 мин при температуре окружающей среды, к реакционной смеси добавляли хлорацетилхлорид (0,016 мл, 0,197 ммоль). Смесь перемешивали в течение 10 мин при температуре окружающей среды, разбавляли CH_2Cl_2 и отделяли. Органический слой промывали водой, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Концентрация фильтрата при пониженном давлении давала неочищенный N-[6-бром-4-(гидроксиметил)-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-ил]-2-хлор-ацетамид, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Пример получения 31

К смеси неочищенного N-[6-бром-4-(гидроксиметил)-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-ил]-2-хлор-ацетамида (351 мг, 0,933 ммоль) и 2-метилбутан-2-ола (6,3 мл) добавляли трет-бутоксид калия (356 мг, 3,17 ммоль) при температуре окружающей среды, и смесь перемешивали в течение 1 ч при такой же температуре. К реакционной смеси добавляли MeOH (3,2 мл), и смесь концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 50 до 100%) давала 6'-бром-5Н-диспиро[1,4-оксазинан-3,4'-хромен-3',3''-оксетан]-5-она (277 мг).

Пример получения 36

К суспензии метил(трифенил)фосфония бромида (8,13 г, 22,3 ммоль) в ТГФ (44 мл) добавляли н-бутиллитий (1,65М в н-гексане, 13,5 мл, 22,3 ммоль) в бане с сухим льдом-ацетоном в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 60 мин в ледяной бане. К смеси добавляли смесь 6-бром-2,2-диметил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-она (2,21 г, 7,44 ммоль) и ТГФ (11 мл) в ледяной бане. Смесь перемешивали в течение 1 ч при температуре окружающей среды. Реакцию гасили добавлением воды в бане с ледяной водой. Смесь разделяли между EtOAc-гексаном (1:2) и водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат выпаривали. Очистка с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 20%) давала 6-бром-2,2-диметил-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан] (2,02 г).

Пример получения 48

К смеси 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (1,00 г, 3,92 ммоль) и диоксана (10 мл) добавляли формальдегид (37 мас.% в воде, 2,95 мл, 39,2 ммоль) и Na_2CO_3 (831 мг, 7,84 ммоль) при комнатной температуре. После перемешивания в течение ночи при той же температуре, реакционную смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли CHCl_3 , промывали 1М водной HCl и водой, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 50%) для получения 6-бром-3,3-бис(гидроксиметил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (1,07 г).

Пример получения 58

К раствору 1-(4-бром-2-йодфенокси)-5-хлор-пентан-2-она (1,61 г, 3,86 ммоль) в ТГФ (35 мл) добавляли винилмагний бромид (1М раствор в ТГФ, 4,3 мл) при -78°C в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 1 ч при -78°C смесь постепенно согревали до -30°C в течение 1 ч. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора NH_4Cl и экстрагировали EtOAc. Объединенный органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат выпаривали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 20%), с получением 3-[(4-бром-2-йодфенокси)метил]-6-хлор-гекс-1-ен-3-ола (1,35 г).

Пример получения 59

Смесь 3-[(4-бром-2-йодфенокси)метил]-6-хлоргекс-1-ен-3-ола (1,53 г, 3,43 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (77 мг, 0,343 ммоль), PPh_3 (360 мг, 1,37 ммоль) и K_2CO_3 (2,84 г, 20,55 ммоль) в MeCN (45 мл) нагревали при 85°C в течение 18 ч в атмосфере аргона. После добавления $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (23 мг, 0,102 ммоль) и PPh_3 (108 мг, 0,412 ммоль), смесь нагревали при 85°C в течение 30 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нерастворимый материал удаляли фильтрованием и промывали EtOAc. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 15%) для получения смеси 6-бром-4-метил-4',5'-дигидро-3'Н,4Н-спи-

ро[хромен-3,2'-фурана] и промежуточного соединения реакции (598 мг). К смеси, растворенной в MeCN (30 мл), добавляли Pd(OAc)₂ (23 мг, 0,102 ммоль), PPh₃ (108 мг, 0,412 ммоль) и K₂CO₃ (947 мг, 6,85 ммоль), и реакционную смесь нагревали при 85°C в течение 2 ч в атмосфере аргона. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и нерастворимый материал удаляли фильтрованием и промывали AcOEt. Фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 15%) для получения 6-бром-4-метил-4',5'-дигидро-3'H,4H-спиро[хромен-3,2'-фурана] (460 мг).

Пример получения 60

К смеси 6'-бром-5H-диспиро[1,4-оксазинан-3,4'-хромен-3',3''-оксетан]-5-она (275 мг, 0,808 ммоль) и диоксана (11 мл) добавляли 2,4-бис(4-метоксифенил)-1,3,2,4-дитиадифосфетан-2,4-дисульфид (236 мг, 0,566 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч при 80°C, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 50%) для получения 6'-бром-5H-диспиро[1,4-оксазинан-3,4'-хромен-3',3''-оксетана]-5-тиона (259 мг).

Пример получения 62

К раствору этил-1-(гидроксиметил)циклобутанкарбоксилата (1,0 г, 6,3 ммоль) и N,N-диэтилэтанамина (1,5 г, 8,2 ммоль) в CH₂Cl₂ (30 мл) добавляли метансульфонил хлорид (869 мг, 7,6 ммоль). Смесь перемешивали в течение 6 ч при температуре окружающей среды. После разбавления CHCl₃ и H₂O, органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄ концентрировали в вакууме для получения этил-1-[[метилсульфонил]окси]метилциклобутанкарбоксилата (1,2 г).

Пример получения 63

К смеси 6'-бром-2H-диспиро[1,3-оксазолидин-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-она (1,98 г, 6,07 ммоль), EtOH (9,9 мл) и воды (50 мл) добавляли моногидрат гидроксида лития (2,68 г, 60,7 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и экстрагировали CH₂Cl₂. Органический слой промывали водой, сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. После концентрации фильтрата при пониженном давлении, остаток истирали в порошок с гексаном, собирали фильтрованием, промывали EtOAc-гексаном (1:3) и сушили при пониженном давлении для получения (4-амино-6-бром-4H-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-ил)метанола (1,40 г).

Пример получения 64

К раствору ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (300 мг, 0,571 ммоль), 4,4, 4', 4', 5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (174 мг, 0,685 ммоль) и PdCl₂(dppf) (21 мг, 0,029 ммоль) в диоксане (6 мл) добавляли ацетат калия (112 мг, 1,14 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Полученный осадок удаляли фильтрованием и фильтрат выпаривали. Колоночная хроматография на силикагеле (MeOH-CHCl₃ при линейном градиенте MeOH от 3 до 10%) давала ди-трет-бутил-[6'-(4, 4, 5, 5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбонат (305 мг).

Пример получения 66

К смеси ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил)имидодикарбоната (200 мг, 0,393 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладия(0) (22,6 мг, 0,039 ммоль) и тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (11,6 мг, 0,039 ммоль) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1M в толуоле, 1,96 мл, 1,96 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч при 100°C, смесь охлаждали до температуры окружающей среды. К смеси добавляли 1M водную HCl (1,96 мл) и MeOH (1,96 мл) при температуре окружающей среды, и смесь перемешивали в течение 30 мин при такой же температуре. Смесь экстрагировали CHCl₃, и органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 90%) для получения трет-бутил-(6'-аминодиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил)карбамата (103 мг).

Пример получения 67

В атмосфере аргона, к смеси ди-трет-бутил-(6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (1,00 г, 1,81 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладия(0) (104 мг, 0,181 ммоль) и тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (53,5 мг, 0,181 ммоль) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1,0M в толуоле, 9,03 мл, 9,03 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч при 10°C, реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды. К смеси добавляли 1,0M хлористоводородную кислоту (9,0 мл) и MeOH (9,0 мл), и смесь перемешивали в течение 30 мин при температуре окружающей среды. После экстрагирования смеси CHCl₃, органический слой сушили над Na₂SO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 90%) для получения трет-бутил-(6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)карбамата (616 мг).

Пример получения 69

В атмосфере аргона смесь 4,6-дихлорпиримидина (500 мг, 3,36 ммоль), 1-(триметилсилил)-1-

пропина (0,497 мл, 3,36 ммоль), тетрабутиламмония фторида (1М в ТГФ, 3,36 мл, 3,36 ммоль), триэтиламина (1,54 мл, 11,1 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (194 мг, 0,168 ммоль), йодида меди(I) (192 мг, 1,01 ммоль) и толуола (20 мл) перемешивали в течение 9 ч при 6°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и воду добавляли к смеси. Смесь экстрагировали CHCl_3 , и органический слой сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 20%) давала 4-хлор-6-(проп-1-ин-1-ил)пиримидин (207 мг).

Пример получения 70

Смесь трет-бутил-(6'-аминодиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-ил)карбамата (115 мг, 0,333 ммоль), 5-фторпиридин-2-карбоновой кислоты (62,3 мг, 0,433 ммоль), N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида гидрохлорида (83,0 мг, 0,433 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (58,5 мг, 0,433 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,074 мл, 0,433 ммоль) и CH_2Cl_2 (1,2 мл) перемешивали в течение 2,5 дня при температуре окружающей среды. Реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 10 до 90%) для получения трет-бутил-(6'-{[(5-фторпиридин-2-ил)карбонил]амино}диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-ил)карбамата (136 мг).

Пример получения 73

Смесь трет-бутил-(6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил)карбамата (878 мг, 2,25 ммоль), 5-хлор-2-пиридинкарбоновой кислоты (476 мг, 2,93 ммоль), гидрохлорида N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (562 мг, 2,93 ммоль), 1-гидроксibenзотриазола (396 мг, 2,93 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,502 мл, 2,93 ммоль) и CH_2Cl_2 (8,78 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при температуре окружающей среды. После концентрации реакционной смеси при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 90%) для получения трет-бутил-(6'-{[(5-хлорпиридин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил)карбамата (976 мг).

Пример получения 76

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (150 мг, 0,286 ммоль) и 3-метоксипроп-1-ина (0,072 мл, 0,86 ммоль) в Et_3N (1,5 мл) продували аргоном. К смеси добавляли $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13 мг, 0,011 ммоль) и CuBr (4,9 мг, 0,034 ммоль), и смесь кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 3 ч в атмосфере аргона. Смесь разделяли между CHCl_3 и соевым раствором, и фильтровали через целит. Органический слой фильтрата сушили над MgSO_4 , отфильтровывали, и фильтрат выпаривали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 25%) обеспечивала получение ди-трет-бутил-[6'-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (34,7 мг).

Пример получения 78

Смесь 6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-она (8,0 г, 32 ммоль), 2-метилпропан-2-сульфинамида (12 г, 99 ммоль) и тетраэтанолата титана (IV) (22 г, 95 ммоль) в ТГФ (160 мл) перемешивали в течение 48 ч при 80°C. К смеси добавляли H_2O (20 мл), фильтровали через целит и промывали EtOAc (50 мл). Фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=100:0-0:100) для получения N-(6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (6,5 г).

Пример получения 83

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (300 мг, 0,571 ммоль), 4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,6-дигидро-2Н-пирана (360 мг, 1,71 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (40,1 мг, 0,057 ммоль) и Na_2CO_3 (182 мг, 1,71 ммоль) в диоксане (3,6 мл) и воды (0,9 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO_4 , разбавляли гексаном и фильтровали через подушечку силикагеля (элюировали 50% EtOAc в гексане). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного ди-трет-бутил-[6'-(3,6-дигидро-2Н-пирана-4-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки. Пример получения 85 В атмосфере аргона смесь ди-трет-бутил-[6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (213 мг, 0,372 ммоль), 3-бром-5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридина (252 мг, 1,12 ммоль), Na_2CO_3 (158 мг, 1,49 ммоль), тетракис(трифенилфосфин)палладия(0) (21,5 мг, 0,019 ммоль), диоксана (3,4 мл) и воды (0,85 мл) перемешивали в течение 3 ч при 110°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и воду добавляли к смеси. Смесь экстрагировали $\text{MeOH}-\text{CHCl}_3$ (1:9), и органический слой сушили над Na_2SO_4 перед фильтрованием. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении для получения неочищенного ди-трет-бутил-[6'-[5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната, который использовали для следующей реакции без дополнительной очистки.

Пример получения 91

Смесь ди-трет-бутил-[6'-(5-бромпиридин-3-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (232 мг, 0,385 ммоль), этинил(триметил)силана (0,160 мл, 1,16 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (13,5 мг, 0,019 ммоль), йодида меди(I) (7,3 мг, 0,039 ммоль) и триэтиламина (3,2 мл) перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды и в течение 6 дней при 50°C. Этинил(триизопропил)силан (0,257 мл, 1,16 ммоль) добавляли к реакционной смеси при температуре окружающей среды, и смесь перемешивали в течение ночи при 85°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

К смеси остатка и ТГФ (4,6 мл) добавляли фторид тетрабутиламмония (1М в ТГФ, 1,54 мл, 1,54 ммоль), и смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разделяли между EtOAc и ненасыщенным водным раствором NH₄Cl, и органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным раствором MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 50%) давала ди-трет-бутил-[6'-(5-этинилпиридин-3-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбонат (59,9 мг).

Пример получения 92

К раствору 6-бром-4Н-хромен-4-она (12 г, 53 ммоль) в CH₂Cl₂ (24 мл) добавляли TMSOTf (12,5 мл, 69,18 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч, к смеси добавляли ТГФ (210 мл) при температуре окружающей среды и охлаждали до -78°C. К смеси добавляли н-пропилмагний бромид (1,05М раствор в ТГФ, 66 мл, 69 ммоль). После перемешивания в течение 1 ч при -78°C, к смеси добавляли 1М водный раствор NH₄Cl. Смесь согревали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Органический и водный слои разделяли, и органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 10%) для получения 6-бром-2-пропил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (11,42 г).

Пример получения 94

Смесь 4-(метоксиметил)-1Н-пиразола (145 мг, 1,29 ммоль), 6'-бром-4'Н-диспиро[циклобутан-1,2'-хромен-3',3''-оксетан]-4'-она (200 мг, 0,647 ммоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-диамина (74 мг, 0,52 ммоль) и K₂CO₃ (268 мг, 1,94 ммоль) в NMP (2 мл) продували аргоном. К смеси добавляли CuI (49 мг, 0,26 ммоль), и смесь герметично укупоривали и перемешивали в течение 1 ч при 150°C и 0,5 ч при 170°C в условиях микроволнового облучения. Смесь разделяли между EtOAc и ненасыщенным водным раствором NH₄Cl. Органический слой промывали водой (два раза) и солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали, и фильтрат выпаривали. Колоночная хроматография на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 45%) обеспечивала получение 6'-[4-(метоксиметил)-1Н-пиразол-1-ил]-4'Н-диспиро[циклобутан-1,2'-хромен-3',3''-оксетан]-4'-она (97 мг).

Пример получения 96

К смеси 6-бром-3,3-бис(гидроксиметил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (6,76 г, 21,4 ммоль), бис(диметилдитиокарбамата) цинка (26,2 г, 85,8 ммоль) и трифенилфосфина (8,44 г, 32,2 ммоль) в ТГФ (0,20 л) добавляли диизопропил азодикарбоксилат (1,9М раствор в толуоле, 16,9 мл, 32,2 ммоль) в бане с ледяной водой. Смесь перемешивали в течение ночи при температуре окружающей среды. Смесь разбавляли толуолом (0,20 л), и смесь отфильтровывали. Фильтрат промывали 1М водным раствором NaOH (три раза), водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. Фильтрат выпаривали для получения неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 20%) для получения 6-бром-2,2-диметил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-она (2,22 г).

Пример получения 106

К раствору этил 1-[(4-бром-фенокси)метил]циклобутанкарбоксилата (1,1 г, 3,5 ммоль) в EtOH (11 мл) добавляли 1М водный раствор NaOH (11 мл, 1 ммоль).

Смесь перемешивали в течение 7 ч при 60°C. Смесь концентрировали в вакууме и к раствору добавляли 1М водную HCl.

Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали H₂O и сушили в вакууме для получения неочищенной 1-[(4-бром-фенокси)метил]циклобутанкарбоновой кислоты (0,91 г).

Пример получения 108

К смеси 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этанона (10,0 г, 46,5 ммоль) и MeOH (0,20 л) добавляли 3-метилбутанал (7,54 мл, 69,8 ммоль) и пирролидин (5,77 мл, 69,8 ммоль) при температуре окружающей среды, и смесь перемешивали в течение 3 дней при такой же температуре. После концентрации реакционной смеси при пониженном давлении, остаток разбавляли EtOAc, подкисляли до pH 3-4 1М водной HCl, и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали водой и солевым раствором, сушили над MgSO₄, и фильтровали. После концентрации фильтрата при пониженном давлении, очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 0 до 10%) давала

6-бром-2-изобутил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-он (9,02 г).

Пример получения 111

Смесь 1-(5-бром-2-гидроксифенил)этанона (10 г, 46,50 ммоль), пропиональдегида (6,7 мл, 93 ммоль), пирролидина (3,9 мл, 47 ммоль) и уксусной кислоты (3,2 мл, 56 ммоль) в толуоле (20 мл) нагревали до 60°C в течение 18 ч. После охлаждения до комнатной температуры смесь концентрировали в вакууме. Смесь разбавляли простым диэтиловым эфиром и 1М водной HCl. Фазы разделяли. Органическую фазу промывали 1М водным раствором NaOH, затем соевым раствором. Органическую фазу сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Очистка колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 1 до 10%) давала 6-бром-2-этил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-он (3,92 г).

Пример получения 112

Смесь этил-1-[(метилсульфонил)окси]метил]циклобутанкарбоксилата (1,50 г, 6,3 ммоль), 4-бром-фенола (1,2 г, 7,0 ммоль) и карбоната цезия (4,13 г, 7,0 ммоль) в ДМФА (15 мл) перемешивали в течение 6 ч при 135°C. После разбавления EtOAc и H₂O органический слой промывали H₂O, сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=100:0-70:30) для получения этил-1-[(4-бром-фенокси)метил]циклобутанкарбоксилата (919 мг).

Пример получения 114

К серной кислоте (5 мл) добавляли 1-[(4-бром-фенокси)метил]циклобутанкарбоновую кислоту (1,9 г, 6,6 ммоль) при 0°C в ледяной бане. После перемешивания в течение 1 ч при комнатной температуре, к смеси порциями добавляли лед. Смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над MgSO₄, концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан:EtOAc=100:0-70:30) для получения 6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклобутан]-4-она (649 мг).

Пример получения 116

К перемешанному раствору 3,5-дибромпиридина (251 мг, 1,061 ммоль) и ди-трет-бутил-(6'-бромтриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2"-ил)имидодикарбоната (200 мг, 0,354 ммоль) в диоксане (1,6 мл) добавляли 4,4,4',4'',5,5,5'-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолан (93 мг, 0,364 ммоль), ацетат калия (69 мг, 0,707 ммоль) и PdCl₂(PPh₃)₂ (50 мг, 0,071 ммоль) при комнатной температуре, и смесь перемешивали при 100°C в течение 8 ч перед тем, как исходная молекула была полностью израсходована, для получения соответствующего промежуточного боронатного соединения. К этой смеси добавляли Na₂CO₃ (150 мг, 1,42 ммоль) и H₂O (400 мкл), и смесь перемешивали при 100°C в течение 6 ч перед тем, как промежуточное боронатное соединение было полностью израсходовано. Смесь охлаждали до комнатной температуры и выпаривали для получения неочищенного соединения, которое очищали колоночной хроматографией (EtOAc в гексане от 0 до 50%) для получения ди-трет-бутил [6'-(5-бромпиридин-3-ил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2"-ил]имидодикарбоната (48 мг).

Пример получения 117

Смесь 4-бром-1-[(3,3-диметокси-1-винилциклобутил)метокси]-2-йодбензола (3,16 г, 6,98 ммоль) и 1М водной HCl (14 мл) в ТГФ (31 мл) перемешивали при температуре окружающей среды в течение 1 ч. Затем смесь перемешивали в течение 4 ч при 50°C. Смесь охлаждали до комнатной температуры и добавляли насыщенный водный раствор NaHCO₃ и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические экстракты промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении для получения 3-[(4-бром-2-йодфенокси)метил]-3-винилциклобутанона (2,91 г).

Пример получения 119

К раствору диизопропиламина (3,2 мл, 22,67 ммоль) в ТГФ (45 мл) добавляли n-BuLi (2,69М в гексане, 7,7 мл, 20,71 ммоль) при -78°C в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 10 мин при 0°C, затем охлаждали до -78°C и добавляли раствор метил-3,3-диметоксициклобутанкарбоксилата (3,0 г, 17,22 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, затем добавляли раствор ацетальдегида (1,9 мл, 33,86 ммоль) в ТГФ (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин при -78°C, и добавляли воду. Водный слой экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и выпаривали при пониженном давлении для получения метил 1-(1-гидроксиэтил)-3,3-диметоксициклобутанкарбоксилата (3,33 г).

Пример получения 128

В условиях охлаждения льдом, к раствору 2-(4-амино-6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил)-2,2-дифторэтанол (2,24 г, 6,46 ммоль) в ацетоне (45 мл) добавляли бензоил изотиоцианат (1,16 г, 7,10 ммоль), и смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре и перемешивали в течение 13 ч при 40°C. После концентрации остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1:99-30:70) с последующей очисткой с использованием хроматографии на силикагеле (NH-силикагель, EtOH/CHCl₃=0:100-10:90) для получения N-[(6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил]карбамотиоил} бензамид (684 мг).

Пример получения 131

К охлажденному льдом раствору 6-бром-4-метил-3'Н,4Н-спиро[хромен-3,1'-циклобутан]-3'-она

(148 мг, 0,53 ммоль) в CH_2Cl_2 (4,4 мл) добавляли DAST (0,20 мл, 1,53 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4,5 ч. К реакционной смеси добавляли другую порцию DAST (0,10 мл, 0,76 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19,5 ч. Смесь охлаждали при 0°C и добавляли к насыщенному водному NaHCO_3 и полученную смесь экстрагировали CHCl_3 . Объединенные органические экстракты сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/ EtOAc =100:0-90:10) для получения 6-бром-3',3'-дифтор-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклобутана] (65 мг).

Пример получения 132

К раствору N-{6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил}карбамотиоил}бензамида (340 мг, 0,684 ммоль) в MeOH (1,7 мл) добавляли метиламин (9,8М раствор MeOH , 698 мкл, 6,84 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при температуре окружающей среды. Смесь концентрировали азеотропически толуолом 3 раза для получения неочищенной 1-[6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил]тиомочевины (268 мг). Пример получения 133 В условиях охлаждения льдом к раствору N-[6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,60 г, 10,5 ммоль) в ТГФ- EtOH (50% об./об., 46 мл) добавляли 4М HCl /диоксан (13,1 мл, 52,5 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. В условиях охлаждения льдом к смеси добавляли насыщенный водный раствор NaHCO_3 , H_2O и солевой раствор, и затем смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc /гексан=50:50-100:0) для получения 2-(4-амино-6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил)-2,2-дифторэтанола (2,28 г).

Пример получения 134

К раствору метил-3,3-диметокси-1-винилциклобутанкарбоксилата (2,02 г, 10,09 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли DIBAL-H (1,04М в толуоле, 29 мл, 30,16 ммоль) при 0°C в атмосфере аргона, и смесь перемешивали в течение 30 мин при 0°C . К смеси осторожно добавляли MeOH (29 мл) и $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ (29 г), и смесь перемешивали в течение ночи. Смесь фильтровали и выпаривали при пониженном давлении. И остаток разбавляли гексаном/ EtOAc =1:1 и фильтровали через подушечку силикагеля и концентрировали в вакууме для получения (3,3-диметокси-1-винилциклобутил)метанола (1,42 г).

Пример получения 137

В условиях охлаждения льдом, к раствору LiBH_4 (458 мг, 21,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли раствор этил-{6-бром-4-[(трет-бутилсульфинил)амино]-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил}(дифтор)ацетат (5,05 г, 10,5 ммоль) в ТГФ (20 мл), и смесь перемешивали в течение 15 мин при такой же температуре и перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре. После добавления H_2O и солевого раствора, смесь экстрагировали EtOAc . Органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали для получения неочищенного N-[6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил]-2-метилпропан-2-сульфинамида. Желаемое соединение (4,6 г) применяли на следующей стадии без дополнительной очистки.

Пример получения 149

К суспензии активированного цинка (3,44 г, 52,5 ммоль) в Et_2O -ТГФ (50% об./об., 80 мл) в условиях кипячения в сосуде с обратным холодильником медленно добавляли раствор этил бромдифторацетата (8,00 г, 39,4 ммоль) и N-(6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (4,68 г, 13,1 ммоль) в Et_2O -ТГФ (50% об./об., 80 мл) в течение 40 мин, и смесь перемешивали в течение 4 ч при той же температуре. После охлаждения, смесь фильтровали через подушечку целита и промывали EtOAc . К фильтрату добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl и EtOAc . После разделения водный слой экстрагировали EtOAc . Объединенный органический слой сушили над MgSO_4 и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc :гексан=20:80-100:0) для получения этил-{6-бром-4-[(трет-бутилсульфинил)амино]-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил}(дифтор)ацетата (6,08 г).

Пример получения 151

К раствору метил-1-(1-гидроксиэтил)-3,3-диметоксидибутанкарбоксилата (3,28 г, 15,03 ммоль) и пиридина (2,4 мл, 29,83 ммоль) в CH_2Cl_2 (65 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (3,0 мл, 17,86 ммоль) при -78°C . Смесь перемешивали в течение 10 мин и затем согревали до 0°C . После перемешивания в течение 15 мин при 0°C , к реакционной смеси добавляли DBU (9,0 мл, 60,18 ммоль), и полученную смесь перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь частично выпаривали при пониженном давлении и фильтровали через подушечку силикагеля и промывали CH_2Cl_2 . Фильтрат промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 , сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и выпаривали. Остаток разбавляли гексаном/ EtOAc =4:1 и добавляли небольшое количество CHCl_3 и фильтровали через подушечку силикагеля для получения метил-3,3-диметокси-1-винилциклобутанкарбоксилата (2,21 г).

Пример получения 152

В условиях охлаждения льдом к раствору N-{[6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил}карбамотиоил}бензамид (340 мг, 0,684 ммоль) в CH_2Cl_2 (9 мл) добавляли 1-хлор-N,N,2-триметилпроп-1-ен-1-амин (206 мг, 1,54 ммоль), и смесь перемешивали в течение 17

ч при комнатной температуре. Добавляли лед, и смесь нейтрализовали 10% водным раствором K_2CO_3 и экстрагировали CH_2Cl_2 . Органический слой промывали соевым раствором и сушили над $MgSO_4$ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=1:99-40:60) для получения N-(6'-бром-5'',5''-дифтор-5'',6''-дигидродиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазин]-2''-ил)бензамид (198 мг).

Пример получения 154

К раствору (4S)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (4,41 г, 12,5 ммоль) в ТГФ (44 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (6,54 г, 30,0 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (76 мг, 0,62 ммоль). После перемешивания в течение 16 ч при температуре окружающей среды, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 10 до 30%) для получения ди-трет-бутил-[(4S)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (6,95 г).

Пример получения 155

К раствору (4'R)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-амин (1,54 г, 4,57 ммоль) в тетрагидрофуране (21 мл) добавляли ди-трет-бутилдикарбонат (2,49 г, 11,4 ммоль) и N,N-диметилпиридин-4-амин (28 мг, 0,23 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=3:1) для получения ди-трет-бутил-[(4'R)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]имидодикарбоната (1,99 г). Пример получения 156
Трехгорловую колбу загружали диметилсульфоксидом (17 мл) и гидроксидом калия (0,84 г, 15 ммоль). Затем добавляли йодид триметилсульфоксония (3,3 г, 15 ммоль), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. К этой смеси добавляли 6-бром-2,2-диметил-3-метил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-он (2,0 г, 7,5 ммоль) и диметилсульфоксид (3 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 ч и затем добавляли воду (30 мл). Смесь экстрагировали смесью гексана (70 мл) и этилацетата (70 мл). Органический слой дважды промывали водой (50 мл) и затем соевым раствором (30 мл), сушили над безводным сульфатом магния и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (NH-силикагель, гексан/этилацетат=100:1-20:1) для получения 6-бром-2,2-диметил-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-она (1,2 г).

Пример получения 157

К смеси ди-трет-бутил-[(4S)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (3,40 г, 6,14 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладия(0) (353 мг, 0,614 ммоль) и тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (179 мг, 0,617 ммоль) добавляли бис(триметилсилил)амид лития (1М раствор в толуоле, 31 мл, 31 ммоль) при температуре окружающей среды в атмосфере аргона. После перемешивания в течение 1,5 ч при 60°C, смесь охлаждали в бане с ледяной водой и добавляли 1М водную HCl (31 мл). После перемешивания в течение 10 мин при температуре окружающей среды, к смеси добавляли $CHCl_3$, и смесь фильтровали через подушечку целита. Фильтрат отделяли, и водный слой экстрагировали $CHCl_3$. Объединенный органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли MeOH (34 мл) и силикагель (нейтральный; 17 г) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 1 ч при 40°C, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 10 до 100%) для получения трет-бутил-[(4S)-6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]карбамата (2,38 г).

Пример получения 158

К смеси ди-трет-бутил-[(4'R)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]имидодикарбоната (1,98 г, 3,68 ммоль), бис(добензилиденацетон)палладия(0) (212 мг, 0,369 ммоль) и тетрафторбората три-трет-бутилфосфония (108 мг, 0,371 ммоль) добавляли бис(триметилсилил)амида лития (1М раствор в толуоле, 18 мл, 18 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере аргона. Смесь перемешивали при 60°C в течение 2 ч и затем гасили насыщенным водным раствором хлоридом аммония. Смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=100:0-50:50-0:100) для получения трет-бутил-[(4'R)-6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]карбамата (1,37 г).

Пример получения 159

N,N,N',N'-тетраметилметандиамин (4,8 г, 47 ммоль) добавляли к раствору 6-бром-2,2-диметил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (3,0 г, 12 ммоль) и уксусной кислоты (0,67 мл, 12 ммоль) в тетрагидрофуране (43 мл), и смесь перемешивали при 70°C в течение 24 ч. К смеси добавляли уксусный ангидрид (4,4 мл, 47 ммоль), и смесь перемешивали при 70°C в течение 4 ч и концентрировали в вакууме. Остаток непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=20:1) для получения 6-бром-2,2-диметил-3-метил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (2,8 г).

Пример получения 160

К суспензии метил(трифенил)фосфония бромида (20,8 г, 58,2 ммоль) в тетрагидрофуране (168 мл)

добавляли н-бутиллитий (2,69М раствор в гексане, 21,6 мл, 58,2 ммоль) в условиях охлаждения в бане с сухим льдом-ацетоном и в атмосфере аргона. Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. К смеси добавляли 6-бром-2,2-диметил-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-он (8,18 г, 29 ммоль). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Реакцию гасили добавлением воды и экстрагировали этилацетатом. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан/этилацетат=20:1-10:1) для получения 6-бром-2,2-диметил-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропана] (7,69 г).

Пример получения 161

К смеси трет-бутил-[(4S)-6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]карбамата (1,00 г, 2,57 ммоль) и CH₂Cl₂ (10 мл) добавляли 5-хлор-2-пиридинкарбоновую кислоту (526 мг, 3,34 ммоль), гидрохлорид N-(3-диметиламинопропил)-N'-этилкарбодиимида (640 мг, 3,34 ммоль), 1-гидроксibenзотриазол (451 мг, 3,34 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,571 мл, 3,34 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение ночи при той же температуре реакционную смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 90%) для получения трет-бутил-[(4S)-6'-{[(5-хлорпиридин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]карбамата (1,02 г).

Пример получения 165

К смеси трет-бутил-[(4'R)-6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]карбамата (100 мг, 0,268 ммоль), 5-метоксипирозин-2-карбоновой кислоты (45 мг, 0,30 ммоль) и 1Н-бензотриазол-1-ола (40 мг, 0,29 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида (57 мг, 0,30 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч и непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предколонка: NH-силикагель, основная колонка: нейтральный силикагель, гексан/этилацетат=2:1-1:1-0:1) для получения трет-бутил-[(4'R)-6'-{[(5-метоксипирозин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]карбамата (108 мг). Пример получения 167 К охлажденной ледяной водой смеси трет-бутил-[(4'R)-6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]карбамата (430 мг, 1,15 ммоль), 5-(диформетил)пирозин-2-карбоновой кислоты (221 мг, 1,27 ммоль) и 1Н-бензотриазол-1-ола (170 мг, 1,26 ммоль) в хлороформе (8,6 мл) добавляли гидрохлорид N-[3-(диметиламино)пропил]-N'-этилкарбодиимида (244 мг, 1,28 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи и непосредственно очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предколонка: основной силикагель, основная колонка: нейтральный силикагель, гексан/этилацетат=2:1-1:1-0:100) для получения трет-бутил-[(4'R)-6'-{[(5-(диформетил)пирозин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]карбамата (373 мг).

Пример получения 169

Смесь 6-бром-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (0,3 г, 1,3 ммоль), параформальдегида (0,48 г), L-пролина (61 мг, 0,53 ммоль) и 0,2М водного гидроксида натрия (6 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь экстрагировали CHCl₃ и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃/MeOH от 100:0 до 90:10) для получения 6-бром-3,3-бис(гидроксиметил)-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (0,33 г).

Пример получения 171

К раствору 6-бром-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан]-4-она (143 мг, 0,531 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли реагент Теббе ((C₂H₅)₂TiCH₂ClAl(CH₃)₂, μ-хлор-[ди(циклопента-2,4-диен-1-ил)]диметил(μ-метил)титаналюминий, 0,5М в толуоле, 2 мл) в условиях охлаждения в бане с ледяной водой. После перемешивания реакционной смеси при такой же температуре в течение 2 ч и затем при комнатной температуре в течение 4 ч, добавляли 1М водный раствор NaOH (1 мл). После разбавления водой и фильтрации через целит, нерастворимый материал промывали CHCl₃. Водную фазу экстрагировали CHCl₃, и объединенный органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле для получения 6-бром-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетана] (0,10 г).

Пример получения 173

В атмосфере азота раствор MeMgBr (2,9М раствор в 2-метилтетрагидрофуране, 3,06 л, 8,88 моль) разбавляли добавлением в ТГФ (8 л) при 0-5°C. По каплям через воронку капельницы добавляли раствор 6-бром-3,3-бис(гидроксиметил)-2,2-диметил-2,3-дигидро-4Н-хромен-4-она (700 г, 2,22 моль) в ТГФ (5 л) к разбавленному раствору MeMgBr, поддерживая температуру ниже 5°C. После завершения добавления, реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 30 мин. Затем реакционную смесь нагревали в условиях кипячения в сосуде с обратным холодильником в течение ночи. Смесь охлаждали до комнатной температуры с последующим охлаждением баней с ледяной водой, и по каплям через воронку капельницы добавляли раствор 6М хлористоводородной кислоты (3,7 л, 22,2 моль) в течение 30 мин, поддерживая температуру ниже 10°C. После завершения добавления смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 мин. Смесь экстрагировали толуолом (5 л дважды), и объединенные экстракты промывали соевым раство-

ром, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток обрабатывали смесью гексан/толуол (5:1, 2л), и полученную суспензию перемешивали в течение 30 мин. Осадок собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме для получения (6-бром-2,2-диметил-4-метил-3,4-дигидро-2H-хромен-3,3-диил)диметанола (500 г).

Пример получения 174

В атмосфере азота к раствору (6-бром-2,2-диметил-4-метил-3,4-дигидро-2H-хромен-3,3-диил)диметанола (800 г, 2,55 моль) и MsCl (877,9 г, 7,66 моль) в ТГФ (4,0 л) добавляли Et_3N (851 г, 8,41 моль) в течение 45 мин, поддерживая температуру ниже 0-10°C. Реакционной смеси давали возможность согреться до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Добавляли EtOH (8 л) и NaOH (1021,8 г, 25,55 моль), и реакционную смесь нагревали в условиях кипения в сосуде с обратным холодильником в течение 16 ч. Добавляли воду (4 л) и получали прозрачный раствор. Большую часть растворителя удаляли при пониженном давлении, и полученный остаток экстрагировали этилацетатом (1,5 л дважды). Объединенные экстракты промывали солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли в MeOH (640 мл) при 60°C, и полученному раствору давали возможность охладиться до комнатной температуры. Образовавшийся осадок отфильтровывали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток повторно растворяли в MeOH (500 мл) при 60°C. Полученному раствору давали возможность охладиться до комнатной температуры и затем дополнительно до 0-5°C. Смесь перемешивали при 0-5°C в течение ночи, и осажденное желтое твердое вещество собирали фильтрованием для получения 6-бром-2,2-диметил-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетана] (197,2 г). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир/этилацетат=50:1) для получения другой партии 6-бром-2,2-диметил-4-метил-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетана] (143,6 г).

Соединения примеров получения, показанные ниже в таблицах, получали, используя соответствующие исходные материалы, таким же образом, как в способах приведенных выше примеров получения. Структуры и способы получения показаны ниже в табл. 2, и физико-химические данные для соединений примеров получения показаны ниже в табл. 3.

Таблица 2

Контрольный пример	Способ получения	Структура	Контрольный пример	Способ получения	Структура
1	R1		2	R2	
3	R2		4	R22	
5	R22		6	R22	
7	R22		8	R8 или R22	
9	R22		10	R22	

11	R22		12	R22	
13	R22		14	R22	
15	R22		16	R22	
17	R22		18	R22	
19	R22		20	R22	
21	R22		22	R22	
23	R23		24	R24	
25	R24		26	R26	
27	R27		28	R29	
29	R29		30	R30	
31	R31		32	R36	
33	R36		34	R36	

35	R36		36	R36	
37	R36		38	R36	
39	R36		40	R36	
41	R36		42	R36	
43	R36		44	R36	
45	R36		46	R36	
47	R36		48	R48	
49	R48		50	R48	
51	R48		52	R48	
53	R48		54	R48	
55	R48		56	R48	
57	R48		58	R58	
59	R59		60	R60	
61	R62		62	R62	
63	R63		64	R64	

65	R64		66	R66	
67	R66 или R67		68a	R69	
68b	R69		69	R69	
70	R70		71	R70	
72	R70		73	R70 или R73	
74	R70		75	R70	
76	R76		77	R76	
78	R78		79	R83	
80	R83		81	R83	
82	R83		83	R83	
84	R83		85	R85	
86	R85		87	R85	
88	R85		89	R85	

90	R83		91	R91	
92	R92		93	R92	
94	R94		95	R96	
96	R96		97	R96	
98	R96		99	R96	
100	R96		101	R96	
102	R96		103	R96	
104	R96		105	R96	
106	R106		107	R106	
108	R108		109	R108	
110	R108		111	R111	
112	R112		113	R112	
114	R114		115	R114	
116	R116		117	R117	
118	R1		119	R119	

120	R22		121	R22	
122	R22		123	R22	
124	R22		125	R22	
126	R22		127	R22	
128	R128		129	R30	
130	R31		131	R131	
132	R132		133	R133	
134	R134		135	R59	
136	R60		137	R137	
138	R62		139	R63	
140	R70		141	R70	
142	R70		143	R70	
144	R70		145	R70	

146	R70		147	R70	
148	R70		149	R149	
150	R83		151	R151	
152	R152		153	R112	
154	R154		155	R155	
156	R156		157	R157	
158	R158		159	R159	
160	R160		161	R161	
162	R161		163	R161	
164	R165		165	R165	
166	R165		167	R167	

168	R161		169	R169	
170	R96		171	R171	
172	R64		173	R173	
174	R174		175	R64	
176	R85				

Таблица 3

Контроль ный пример	Данные
1	ESI+: 326, 328
2	ESI+: 519
3	ESI+: 565
4	ESI+: 525, 527
5	ESI+: 565, 567
6	ESI+: 539, 541
7	ESI+: 539, 541
8	ESI+: 553, 555
9	ESI+: 579, 581
10	ESI+: 553, 555; соединение, полученное в контрольном примере 9a
11	ESI+: 553, 555; соединение, полученное в контрольном примере 9b
12	ESI+: 581, 583; соединение, полученное в контрольном примере 13a
13	ESI+: 581, 583; соединение, полученное в контрольном примере 13b
14	ESI+: 565, 567; соединение, полученное в контрольном примере 12a
15	ESI+: 565, 567; соединение, полученное в контрольном примере 12b
16	ESI+: 567, 569; соединение, полученное в контрольном примере 11a
17	ESI+: 567, 569; соединение, полученное в контрольном примере 11b
18	ESI+: 621, 623; соединение, полученное в контрольном примере 14a
19	ESI+: 539, 541; соединение, полученное в контрольном примере 1a
20	ESI+: 539, 541; соединение, полученное в контрольном примере 1b
21	ESI+: 527, 529
22	ESI+: 509, 511
23	ESI+: 423, 425
24	ESI+: 541, 543
25	ESI+: 569, 571
26	ESI+: 439, 441 [M+Na]+
27	APCI/ESI+: 327
28	ESI+: 539
29	
30	ESI+: 376, 378
31	ESI+: 340, 342
32	EI: 306, 308
33	APCI/ESI+: 339
34	APCI/ESI+: 307
35	EI: 280, 282
36	EI: 294, 296
37	EI: 264, 266
38	EI: 294, 296
39	ESI+: 321, 323
40	ESI+: 309, 311
41	ESI+: 307, 309
42	ESI+: 323, 325
43	EI: 362, 364
44	ESI+: 357, 359
45	EI: 268, 270
46	ESI+: 321, 323
47	EI: 250, 252
48	ESI+: 315, 317
49	ESI+: 301, 303
50	ESI+: 315, 317
51	ESI+: 341, 343
52	ESI+: 329, 331
53	ESI+: 327, 329

54	ESI+: 365, 367 [M+Na]+
55	ESI+: 383, 385
56	ESI+: 377, 379
57	ESI+: 341, 343
58	EI: 444, 446
59	ESI+: 281, 283
60	APCI/ESI+: 356, 358
61	ESI+: 209
62	ESI+: 237
63	ESI+: 300, 302
64	
65	ESI+: 601
66	ESI+: 346
67	ESI+: 390
68a	ESI+: 196, 198
68b	ESI+: 196, 198
69	ESI+: 153, 155
70	ESI+: 469
71	ESI+: 485, 487
72	ESI+: 513
73	ESI+: 529, 531
74	ESI+: 547, 549
75	ESI+: 503, 505
76	ESI+: 515
77	ESI+: 561
78	ESI+: 356, 358
79	ESI+: 571
80	ESI+: 576
81	ESI+: 525
82	ESI+: 538
83	
84	APCI/ESI+: 309
85	
86	
87	
88	
89	ESI+: 602, 604
90	
91	ESI+: 548
92	EI: 268, 270
93	EI: 316, 318
94	APCI/ESI+: 341
95	ESI+: 331, 333 [M+Na]+
96	EI: 296, 298
97	ESI+: 297, 299
98	ESI+: 345, 347 [M+Na]+
99	ESI+: 311, 313
100	ESI+: 331, 333 [M+Na]+
101	ESI+: 347, 349 [M+Na]+
102	ESI+: 365, 367
103	ESI+: 359, 361
104	ESI+: 323, 325
105	EI: 282, 284
106	EI: 284, 286
107	EI: 288, 290
108	ESI+: 283, 285
109	EI: 322, 324
110	ESI+: 281, 283
111	EI: 254, 256
112	EI: 312, 314
113	EI: 302, 304
114	EI: 266, 268
115	EI: 270, 272
116	
117	EI: 406, 408
118	
119	ESI+: 241 [M+Na]+
120	ESI+: 615, 617; соединение, полученное в контрольном примере 15a
121	ESI+: 615, 617; соединение, полученное в контрольном примере 15b
122	ESI+: 473, 475
123	ESI+: 579, 581; соединение, полученное в контрольном примере 16a
124	ESI+: 559, 561
125	ESI+: 579, 581; соединение, полученное в контрольном примере 16b
126	ESI+: 559, 561
127	ESI+: 523, 525
128	ESI+: 497, 499
129	ESI+: 360, 362
130	ESI+: 324, 326
131	EI: 300, 302
132	
133	
134	ESI+: 195 [M+Na]+
135	EI: 278, 280
136	ESI+: 340, 342
137	
138	ESI+: 273 [M+Na]+
139	ESI+: 284, 286
140	ESI+: 530, 532
141	ESI+: 574, 576
142	ESI+: 482
143	ESI+: 490
144	ESI+: 510, 512
145	ESI+: 499, 501
146	ESI+: 543, 545
147	ESI+: 476
148	ESI+: 520
149	ESI+: 480, 482
150	APCI/ESI+: 479

151	ESI+: 223 [M+Na]+
152	ESI+: 479, 481
153	EI: 452, 454
154	ESI+: 553, 555
155	ESI+: 559, 561 [M+Na]+
156	ESI+: 281, 283
157	ESI+: 390
158	ESI+: 374
159	CI+: 267, 269
160	ESI+: 279, 281
161	ESI+: 529, 531
162	ESI+: 573, 575
163	ESI+: 526
164	ESI+: 513
165	ESI+: 510
166	ESI+: 497
167	ESI+: 530
168	ESI+: 526
169	ESI+: 287, 289
170	EI: 268, 270
171	
172	ESI+: 613
173	ЯМР-CDCl ₃ : 1,33 (с, 6H), 2,32 (ушир.с, 2H), 3,90 (д, J=11,1 Гц, 2H), 4,02 (д, J=11,1 Гц, 2H), 5,51 (с, 1H), 5,86 (с, 1H), 6,69 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,31-7,27 (м, 1H), 7,68 (ушир.с, 1H)
174	ЯМР-CDCl ₃ : 1,46 (с, 6H), 4,55 (д, J=6,6 Гц, 2H), 4,71 (д, J=6,6 Гц, 2H), 5,33 (с, 1H), 5,73 (с, 1H), 6,70 (д, J=8,7 Гц, 1H), 7,28 (дд, J=2,4, 8,7 Гц, 1H), 7,65 (д, J=2,4 Гц, 1H)
175	ESI+: 557
176	ESI+: 554

Контрольный пример 1a, b

К охлажденному льдом раствору 6-бром-4-метилден-4',5'-дигидро-3'Н,4Н-спиро[хромен-3,2'-фурана] (497 мг, 1,77 ммоль) в EtOAc (2,5 мл) и MeCN (2,5 мл) добавляли цианат серебра (397 мг, 2,65 ммоль) в ледяной бане в атмосфере аргона. К смеси добавляли йод (673 мг, 2,65 ммоль). После перемешивания в течение 30 мин в ледяной бане и 30 мин при температуре окружающей среды, смесь фильтровали через целит. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат выпаривали для получения масла. Масло растворяли в ТГФ (5 мл), и 2М раствор EtOH NH₃ (4,5 мл, 9,0 ммоль) добавляли в условиях охлаждения в ледяной бане. Смесь перемешивали в течение ночи в условиях охлаждения в ледяной бане и в течение 1 ч при 70°C. После концентрации в вакууме, остаток разбавляли насыщенным водным раствором NaHCO₃ и экстрагировали CHCl₃. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (CHCl₃/EtOH=100:0-90:10) для получения менее полярного диастереомера 6'-бром-4,5-дигидро-3Н-диспиро[фуран-2,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-амин (178 мг) и полярного диастереомера 6'-бром-4,5-дигидро-3Н-диспиро[фуран-2,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-амин (367 мг).

Контрольный пример 6

В атмосфере аргона, к смеси 6-бром-2,2-диметил-4-метилден-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетана] (504 мг, 1,71 ммоль), цианата серебра (384 мг, 2,56 ммоль) и EtOAc-MeCN (1:1, 5,0 мл) добавляли йод (649 мг, 2,56 ммоль) в течение 5 мин в бане с ледяной водой. После перемешивания в течение 30 мин при такой же температуре смесь фильтровали через подушечку целита. Фильтрат промывали насыщенным водным раствором Na₂S₂O₃ и соевым раствором, сушили над MgSO₄ и фильтровали. После концентрации фильтрата при пониженном давлении, остаток растворяли в ТГФ (5,0 мл). Раствор добавляли к 2М раствору EtOH аммиака (10,7 мл, 21,4 ммоль) в бане с ледяной водой. Смесь перемешивали в течение 1 ч в бане и 3 ч при 70°C. После охлаждения до температуры окружающей среды к реакционной смеси добавляли NH-силикагель, и смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃-EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 20%) для получения 6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-амин (483 мг).

Контрольный пример 19

Смесь ди-трет-бутил-{6'-[5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил}имидодикарбоната (220 мг, 0,372 ммоль), силикагеля (нейтрального; 660 мг) и толуола (2,2 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. Смесь охлаждали до температуры окружающей среды, и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl₃-MeOH, линейный градиент MeOH от 0 до 10%) обеспечивала получение 6'-[5-(3-метоксипроп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-амин (92,4 мг).

Пример 27

Смесь трет-бутил-(6'-{[(5-хлорпиридин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-ил)карбамата (217 мг, 0,410 ммоль), силикагеля (нейтрального; 651 мг) и толуола (4 мл) перемешивали в течение 80 мин при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (элюированного EtOH/CHCl₃ от 0/100 до 20/80) давала N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил)-5-хлорпиридин-2-карбоксамид (144 мг).

Контрольный пример 31

К смеси трет-бутил-(6'-{(5-фторпиридин-2-ил)карбонил}амино}диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил)карбамата (135 мг, 0,288 ммоль) и CH_2Cl_2 (5,4 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,30 мл, 17,0 ммоль) при температуре окружающей среды. После перемешивания в течение 2 ч при той же температуре, смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток разделяли между CHCl_3 и ненасыщенным водным раствором NaHCO_3 . Органический слой промывали водой, сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 20%) для получения N-(2''-аминодиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-6'-ил)-5-фторпиридин-2-карбоксамида (43,6 мг).

Контрольный пример 39

Смесь ди-трет-бутил [6'-(6-метоксипиридин-2-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (160 мг, 0,289 ммоль) и $\text{TsOH} \cdot \text{H}_2\text{O}$ (275 мг, 1,45 ммоль) в MeCN (3,2 мл) перемешивали в течение 4 ч при 40°C. После разбавления CHCl_3 , органический слой промывали насыщенным водным раствором NaHCO_3 и соевым раствором, сушили над Na_2SO_4 и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (CHCl_3 :MeOH=99:1-95:5), и затем остаток промывали EtOAc для получения 6'-(6-метоксипиридин-2-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (40 мг).

Контрольный пример 40

К раствору 2-фтор-йодбензонитрила (1560 мг, 6,32 ммоль) в ТГФ (16 мл) при -78°C по каплям добавляли н-бутиллитий (2,64М раствор в н-гексане, 2,39 мл, 6,32 ммоль). Смесь перемешивали в течение 0,5 ч при -78°C, и к раствору добавляли раствор N-(6-бром-4Н-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-илиден)-2-метилпропан-2-сульфинамида (1500 мг, 4,21 ммоль) в ТГФ (5 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч при -78°C и в течение ночи при комнатной температуре. К смеси добавляли насыщенный водный раствор NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc, и органический слой концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (гексан/AcOEt=100:0-0:100, затем CHCl_3 :MeOH=85:15) для получения 6'-бром-4''-фтор-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',1''-изоиндол]-3''-амин (469 мг).

Контрольный пример 41

6-Бром-4-метилден-4Н-спиро[хромен-3,3'-оксетан] (1,50 г, 5,62 ммоль) добавляли к смеси тиоцианата серебра (3,73 г, 22,5 ммоль), йода (2,85 г, 11,2 ммоль) и толуола (15 мл) в бане с ледяной водой. После перемешивания в течение ночи при температуре окружающей среды, смесь фильтровали через подушечку целита (промытую EtOAc). Фильтрат промывали насыщенным водным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ и соевым раствором, сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Смесь остатка и ТГФ (15 мл) добавляли к аммиаку (2,0М в EtOH, 30 мл) в бане с ледяной водой. После перемешивания в течение 1 ч при такой же температуре, смесь перемешивали в течение 2,5 дня при температуре окружающей среды. Смесь разделяли между MeOH- CHCl_3 (1:9) и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, и очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 5%) давала 6'-бром-диспиро[оксетан-3,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазол]-2''-амин (1,26 г).

Контрольный пример 43

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (150 мг, 0,286 ммоль), 3-хлорпиридин-2-амин (184 мг, 1,43 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-он-палладия (3:2) (52 мг, 0,057 ммоль), ди-трет-бутил-(2',4',6'-триизопропилбифенил-2-ил)фосфина (97 мг, 0,23 ммоль) и Cs_2CO_3 (279 мг, 0,857 ммоль) в 1,4-диоксане (7,5 мл) перемешивали в течение 48 ч при 100°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и разделяли между CHCl_3 и водой. Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали. Остаток растворяли в толуоле, добавляли силикагель (нейтральный) и перемешивали при 130°C в течение 3 ч. Смесь концентрировали при пониженном давлении и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 /MeOH=100:0-85:15) для получения аморфного вещества, которое промывали CHCl_3 /гексаном для получения 6'-(3-хлорпиридин-2-ил)аминодиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетана]-2-амин (28 мг).

Контрольный пример 46

К перемешанной смеси ацетата палладия(II) (7,9 мг, 0,035 ммоль) и бифенил-2-ил(ди-трет-бутил)фосфина (5,3 мг, 0,018 ммоль) в ТГФ (5 мл) в атмосфере аргона добавляли ди-трет-бутил-(6'-бромтриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3''-оксетан]-2''-ил)имидодикарбонат (100 мг, 0,177 ммоль) с последующим добавлением бромида изобутилцинка (0,5М раствор ТГФ, 1,1 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч, и затем реакцию гасили H_2O и соевым раствором. Полученную смесь экстрагировали хлороформом 3 раза. Объединенный органический слой сушили над сульфатом магния и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт растворяли в толуоле (6 мл). К раствору добавляли силикагель (нейтральный; 600 мг), и полученную суспензию перемешивали при 100°C в течение 1 ч. После охлаждения и концентрации, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOH/ CHCl_3 =0: 100-20:80) с последующей коло-

ночной хроматографией (NH-силикагель, EtOAc/гексан=20:80-100:0) для получения 6'-изобутилтри-спиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-амина (20 мг).

Контрольный пример 48

К перемешанному раствору ди-трет-бутил-[6'-(5-бромпиридин-3-ил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-ил]имидодикарбоната (48 мг, 0,075 ммоль) в Et₃N (0,67 мл) добавляли этинилциклопропан (0,063 мл, 0,75 ммоль), PdCl₂(PPh₃)₂ (10 мг, 0,015 ммоль) и CuI (5,7 мг, 0,030 ммоль) при комнатной температуре, и смесь герметично укупоривали и облучали микроволновым излучением при 150°C в течение 1 ч. К этой смеси добавляли активированный уголь (приблизительно 100 мг), и смесь перемешивали в течение 1 ч для удаления остатков палладия. Смесь пропускали через подушечку целита. Фильтрат выпаривали для получения остатка. К раствору остатка в толуоле (3 мл) добавляли силикагель (500 мг), и смесь кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 2 ч. Смесь пропускали через подушечку целита, и фильтрат выпаривали для получения неочищенного продукта, который очищали колоночной хроматографией (MeOH в CHCl₃ от 0 до 10%) для получения 6'-[5-(циклопропилэтинил)пиридин-3-ил]триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-амина (5 мг).

Контрольный пример 49

Суспензию 6'-(2-метилимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-амина (66 мг, 0,16 ммоль), уксусной кислоты (27 мкл, 0,06 ммоль) и PtO₂ (13 мг) в EtOH (3,3 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при 3 атм. в течение 8 ч. К смеси добавляли уксусную кислоту (63 мкл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в атмосфере водорода при 3 атм. в течение 38 ч. Смесь фильтровали через подушечку целита. И затем фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (28% NH₄OH/EtOH/CHCl₃=2:20:80) с последующим истиранием в порошок в iPr₂O и фильтрованием для получения 6'-(2-метил-5,6,7,8-тетрагидроимидазо[1,2-а]пиридин-6-ил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-амина (56 мг).

Контрольный пример 51a, b

2',2'-Диметил-6'-(пиримидин-5-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'''-оксетан]-2-амин (489 мг, 1,39 ммоль) подвергали хроматографии, используя сверхкритический CO₂/[MeOH с 0,1% диэтиламином] (70:30) на колонке Chiralcel OD-H (Daicel, 10×250 мМ), элюируя при низкой скорости потока 10 мл/мин (температура колонки 40°C). Первый пик (время удерживания 3,44 минуты) представлял энантиомер 2',2'-диметил-6'-(пиримидин-5-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'''-оксетан]-2-амина (220 мг), а второй пик (время удерживания 6,92 минуты) представлял другой энантиомер 2',2'-диметил-6'-(пиримидин-5-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'''-оксетан]-2-амин (215 мг).

Контрольный пример 52a, b

6'-[5-(Проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-амин (330 мг, 0,96 ммоль) подвергали хроматографии, используя сверхкритический CO₂/[EtOH с 0,1% диэтиламином] (65/35) на колонке Chiralcel OZ-H (10×250 мМ), элюируя при низкой скорости потока 10 мл/мин (температура колонки 40°C). Первый пик (время удерживания 3,62 минуты) концентрировали в вакууме и растворяли в EtOAc (3 мл) и затем добавляли гексан (20 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме для получения энантиомера 6'-[5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-амина (108 мг). Второй пик (время удерживания 6,27 минуты) концентрировали в вакууме, и растворяли в EtOAc (3 мл) и добавляли гексан (20 мл). Полученный осадок собирали фильтрованием, промывали гексаном и сушили в вакууме для получения другого энантиомера 6'-[5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-амина (80 мг).

Контрольный пример 53a, b

6'-[5-(Проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'''-оксетан]-2-амин (400 мг, 1,39 ммоль) подвергали хроматографии, используя сверхкритический CO₂/(MeOH с 0,1% диэтиламином) (70:30) на колонке Chiralcel AD-H (10×250 мМ), элюируя при низкой скорости потока 10 мл/мин температура колонки 40°C). Первый пик (время удерживания 5,81 минуты) представлял энантиомер 6'-[5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'''-оксетан]-2-амина (160 мг), а второй пик (время удерживания 9,25 минуты) представлял другой энантиомер 6'-[5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'''-оксетан]-2-амина (170 мг).

Контрольный пример 54

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[оксетана-3,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазол]-2''-ил)имидодикарбоната (268 мг, 0,471 ммоль), пиримидин-5-борной кислоты (175 мг, 1,41 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (33,0 мг, 0,047 ммоль) и Na₂CO₃ (150 мг, 1,41 ммоль) в диоксане-воде (4:1, 5,4 мл) перемешивали в течение 1,5 ч при 100°C. К смеси добавляли тетракис(трифенилфосфин)палладий(0) (272 мг, 0,235 ммоль), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 100°C. К смеси добавляли древесный уголь, и смесь перемешивали в течение 30 мин при 50°C. Смесь фильтровали через подушечку целита (элюированного EtOAc), и фильтрат промывали водой и солевым раствором. Органи-

ческий слой сушили над MgSO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (2,7 мл) и силикагель (нейтральный; 804 мг), и смесь перемешивали в течение 1 ч при 110°C . После концентрации реакционной смеси при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 20%), затем повторно очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 0 до 90%). Очищенный продукт растворяли в диоксане (5,0 мл) и добавляли HCl (4М в диоксане, 0,049 мл, 0,198 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при температуре окружающей среды. После концентрации при пониженном давлении остаток истирали в порошок с IPE, собирали фильтрованием и промывали IPE. Твердое вещество сушили при пониженном давлении при 30°C для получения гидрохлорида 2',2'-диметил-6'-(пиримидин-5-ил)диспиро[оксетана-3,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазол]-2''-амина (62,6 мг).

Контрольный пример 55

В атмосфере аргона к смеси ди-трет-бутил-(6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (300 мг, 0,571 ммоль), диоксана (3,0 мл) и воды (1,5 мл) добавляли 1Н-индазол-4-борную кислоту (185 мг, 1,14 ммоль), K_2CO_3 (2 37 мг, 1,71 ммоль) и дихлорид бис(трифенилфосфин)палладия(II) (40 мг, 0,057 ммоль), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 100°C . Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды, разделяли между H_2O и 10% MeOH в CHCl_3 . Органический слой сушили над Na_2SO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток растворяли диоксаном (3,0 мл), и к смеси добавляли силикагель (нейтральный; 900 мг). После перемешивания в течение 2,5 ч при 110°C , реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Очистка остатка колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 20%) давала 6'-(1Н-индазол-4-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (142 мг).

Контрольный пример 61

Смесь ди-трет-бутил-[6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-ил]имидодикарбоната (140 мг, 0,25 ммоль), 5-бром-1Н-пирроло[2,3-b]пиридина (87 мг, 0,44 ммоль), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (58 мг, 0,050 ммоль) и Na_2CO_3 (80 мг, 0,76 ммоль) в 1,4-диоксане- H_2O (2,8 мл, 4:1) перемешивали в течение 7 ч при 100°C . После разбавления EtOAc и H_2O органический слой промывали H_2O , сушили над MgSO_4 , концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (CHCl_3 :MeOH=100:0-85:15) для получения белого твердого вещества. Твердое вещество промывали простым диизопропиловым эфиром для получения 6'-(1Н-пирроло[2,3-b]пиридин-5-ил)диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-амина (42 мг).

Контрольный пример 65

Смесь ди-трет-бутил-[2',2'-диметил-6'-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]имидодикарбоната (282 мг, 0,470 ммоль), 2-бром-4-метоксипиридина (221 мг, 1,17 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладия(0) (271 мг, 0,235 ммоль) и Na_2CO_3 (149 мг, 1,41 ммоль) в диоксане-воде (4:1, 5,6 мл) перемешивали в течение 8 ч при 100°C . Смесь разбавляли MeOH- CHCl_3 (1:9) и промывали водой, затем органический слой сушили над MgSO_4 и фильтровали. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (2,8 мл) и силикагель (нейтральный; 846 мг), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C . После концентрации реакционной смеси при пониженном давлении остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 20%) получали 6'-(4-метоксипиридин-2-ил)-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (146 мг).

Контрольный пример 75

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бромтриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-ил)имидодикарбоната (300 мг, 0,531 ммоль), 5-метилпиридин-3-борной кислоты (145 мг, 1,06 ммоль), дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (37 мг, 0,053 ммоль) и Na_2CO_3 (169 мг, 1,59 ммоль) в диоксане- H_2O (4:1, 6,0 мл) перемешивали в течение 1 ч при 100°C . К смеси добавляли древесный уголь, и смесь перемешивали в течение 10 мин при 50°C . Смесь фильтровали через подушечку целита (элюированного EtOAc), и фильтрат промывали H_2O и соевым раствором. Органический слой сушили над MgSO_4 и фильтровали, и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. К остатку добавляли толуол (3,0 мл) и силикагель (нейтральный; 900 мг), и смесь перемешивали в течение 3 ч при 120°C . После концентрации реакционной смеси при пониженном давлении, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 20%) для получения 6'-(5-метилпиридин-3-ил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3m-оксетан]-2''-амина (151 мг).

Контрольный пример 108

Смесь 6'-бром-диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амина (650 мг, 2,00 ммоль), [5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]борной кислоты (644 мг, 4,00 ммоль), (1E,4E)-1,5-дифенилпента-1,4-диен-3-она-палладия (3:2) (92 мг, 0,10 ммоль), дициклогексил(2',6'-диметоксибифенил-2-ил)фосфина (164 мг, 0,400 ммоль) и K_3PO_4 (1,70 г, 8,00 ммоль) в ДМФА (13 мл) перемешивали в течение 16 ч при 110°C в атмосфере аргона. Образовавшийся осадок удаляли фильтрованием целитом и промывали CHCl_3 . Филт-

рат концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (CHCl_3 : MeOH =99:1-95:5) для получения 6'-[5-(проп-1-ин-1-ил)пиридин-3-ил]диспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (310 мг).

Контрольный пример 114

Смесь 6'-бром-5Н-диспиро[1,4-оксазинан-3,4'-хромен-3',3''-оксетан]-5-тиона (200 мг, 0,561 ммоль) и аммиака (2М в EtOH , 6,0 мл) перемешивали в течение 1 недели при температуре окружающей среды. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении, и остаток очищали колоночной хроматографией на аминосиликагеле (CHCl_3 - EtOAc , линейный градиент EtOAc от 0 до 50%, затем CHCl_3 - EtOH , линейный градиент EtOH от 0 до 20%) для получения 6'-бром-6Н-диспиро[1,4-оксазин-3,4'-хромен-3',3''-оксетан]-5-амин (123 мг).

Контрольный пример 115

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бромтриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-ил)имидодикарбоната (300 мг, 0,531 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (150 мг, 0,584 ммоль), ацетата калия (91,1 мг, 0,928 ммоль) и дихлорида бис(трифенилфосфин)палладия(II) (37 мг, 0,053 ммоль) в диоксане (2,4 мл) перемешивали в течение 7 ч при 100°C. К смеси добавляли 3-бром-2-цианопиридин (243 мг, 1,33 ммоль), Na_2CO_3 (225 мг, 2,12 ммоль) и воду (0,60 мл), и смесь перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Смесь обрабатывали древесным углем и отфильтровывали. Фильтрат разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, и фильтрат выпаривали для получения бледно-коричневого масла. Масло растворяли в толуоле (3,0 мл), и к смеси добавляли силикагель (нейтральный; 900 мг). Смесь кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали. Колоночная хроматография на силикагеле (CHCl_3 - EtOH , линейный градиент EtOH от 0 до 10%) давала твердое вещество. Твердое вещество истирали в порошок в Et_2O , собирали фильтрованием, промывали Et_2O и сушили при пониженном давлении при 70°C для получения 3-(2''-аминотриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-6'-ил)пиридин-2-карбонитрила (141 мг).

Контрольный пример 116

Смесь 3-бром-2-фтор-5-метилпиридина (202 мг, 1,06 ммоль), 4,4,4',4'',5,5,5',5''-октаметил-2,2'-би-1,3,2-диоксаборолана (300 мг, 1,17 ммоль), ацетата калия (208 мг, 2,12 ммоль) и $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (37 мг, 0,053 ммоль) в диоксане (4 мл) перемешивали в течение 3 ч при 100°C. К смеси добавляли ди-трет-бутил-(6'-бромтриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-ил)имидодикарбонат (300 мг, 0,531 ммоль), карбонат натрия (225 мг, 2,12 ммоль) и H_2O (1 мл), и смесь перемешивали в течение 1,5 ч при 100°C. Смесь обрабатывали древесным углем и отфильтровывали. Фильтрат разделяли между EtOAc и водой. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали и фильтрат выпаривали для получения бледно-коричневого масла. Масло растворяли в толуоле (5 мл) и к смеси добавляли силикагель (нейтральный; 600 мг). Смесь кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 1 ч. Растворитель выпаривали. Колоночная хроматография на силикагеле (CHCl_3 - EtOH , линейный градиент EtOH от 0 до 20%) давала твердое вещество. Твердое вещество истирали в порошок в Et_2O и собирали фильтрованием, промывали Et_2O и сушили в вакууме при 70°C для получения 6'-(2-фтор-5-метилпиридин-3-ил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-амин (130 мг).

Контрольный пример 136

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бромтриспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-ил)имидодикарбоната (14,1 мг), 2-фтор-5-метоксифенборной кислоты (12,7 мг), $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (5,3 мг) и 1М водного Na_2CO_3 (0,1 мл) в диоксане (0,4 мл) перемешивали в течение 2 ч при 100°C. Смесь фильтровали с использованием кассет Chem Elut (Agilent Technologies) и промывали CHCl_3 . Фильтрат выпаривали для получения коричневого масла. Масло растворяли в толуоле (0,5 мл), и к смеси добавляли силикагель (нейтральный; 50 мг). Смесь перемешивали в течение 1 ч при 100°C. Смесь фильтровали и промывали CHCl_3 . Фильтрат выпаривали. Остаток очищали ВЭЖХ (Колонка: Waters SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 мкм, 19×100 мм; $\text{MeOH}/0,1\%$ водный раствор HCOOH от 11/89 до 95/5(об./об.)) и получали 6'-(2-фтор-5-метоксифенил)триспиро[циклобутан-1,2'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-3',3'''-оксетан]-2''-амин (1,5 мг).

Контрольный пример 146

Смесь ди-трет-бутил (6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (13,8 мг), 3-хлор-5-фтор-бенборной кислоты (8,7 мг), $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (2,9 мг) и 1М водного Na_2CO_3 (0,063 мл) в диоксане (0,25 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Смесь фильтровали с использованием кассет Chem Elut и промывали CHCl_3 . Фильтрат выпаривали. Остаток очищали ВЭЖХ (колонка: Waters SunFire™ Prep C₁₈ OBD мкм, 19×100 мм; $\text{MeOH}/0,1\%$ водный раствор HCOOH от 11/89 до 95/5(об./об.)) и получали 6'-(3-хлор-5-фторфенил)-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-амин (4,6 мг).

Контрольный пример 174

Смесь ди-трет-бутил-(6'-бром-2',2'-диметилдиспиро-[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)имидодикарбоната (13,8 мг), индол-5-борной кислоты (8,1 мг), $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (2,0 мг) и 1М водного

K₂CO₃ (0,063 мл) в диоксане (0,25 мл) перемешивали в течение 12 ч при 100°C. Смесь фильтровали с использованием кассет Chem Elut и промывали CHCl₃. Фильтрат выпаривали. Остаток очищали ВЭЖХ (колонок: Waters SunFire™ Prep C₁₈ OBD™ 5 мкм, 19×100 мм; MeOH/0,1% водный раствор HCOOH от 11/89 до 95/5(об./об.)) и получали 6'-(1H-индол-5-ил)-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3'-оксетан]-2-амин (4,5 мг).

Контрольный пример 198

К раствору N-[5'',5''-дифтор-6'-(пиримидин-5-ил)-5'',6''-дигидродиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазин]-2''-ил]бензамид (76 мг, 0,16 ммоль) в этаноле (4 мл) добавляли N-гидрохлорид гидроксиметанамина (133 мг, 1,59 ммоль) и пиридин (126 мг, 1,59 ммоль), и смесь перемешивали в течение 27 ч при 70°C. После охлаждения добавляли H₂O и солевой раствор, и смесь экстрагировали хлороформом. Органический слой сушили над MgSO₄ и концентрировали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (EtOAc/гексан=50:50-100:0 и затем EtOH/CHCl₃=5:95), и полученное твердое вещество промывали iPr₂O для получения 5'',5''-дифтор-6'-(пиримидин-5-ил)-5'',6''-дигидродиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]тиазин]-2''-амина (36 мг).

Контрольный пример 214

Суспензию 6'-бром-5''N-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',3''-[1,4]оксазинан]-5''-тиона (391 мг, 1,15 ммоль) в 2M растворе аммиака в этаноле (60 мл, 120 ммоль) обрабатывали трет-бутилгидропероксидом (5,0-6,0M раствор в декане, 4,60 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч с последующим добавлением метанола (10 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение 5 ч нерастворимый материал отфильтровывали. Фильтрат выливали в насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали три раза насыщенным водным раствором гидрокарбоната натрия, сушили над сульфатом натрия, и выпаривали. Остаток очищали хроматографией на силикагеле (NH-силикагель, гексан:EtOAc=100:0-0:100) для получения 6'-бром-6''N-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',3''-[1,4]оксазин]-5''-амина (247 мг).

Контрольный пример 215

Таким же образом, как в способе примера получения 83 и в контрольном примере 31, получали 6'-(пиримидин-5-ил)-6''N-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',3''-[1,4]оксазин]-5''-амин с использованием ди-трет-бутил-(6'-бром-6''N-диспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',3''-[1,4]оксазин]-5''-ил)имидодикарбоната в качестве исходного материала.

Контрольный пример 216

К раствору 1-[6-бром-4-(1,1-дифтор-2-гидроксиэтил)-4H-спиро[хромен-3,1'-циклопропан]-4-ил]тиомочевины (268 мг, 0,682 ммоль) в MeOH (2,7 мл) добавляли метилйодид (967 мг, 6,82 ммоль) и 1M водный раствор NaOH (0,68 мл, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 3 ч при 60°C. После охлаждения к смеси добавляли H₂O и солевой раствор. Смесь экстрагировали CH₂Cl₂. Экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали. Очистка с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 1 до 100%) давала твердое вещество (177 мг). К раствору твердого вещества в MeOH (2,7 мл) добавляли 1M водный раствор NaOH (0,68 мл, 0,68 ммоль). Смесь перемешивали в течение 5 ч при 60°C. После охлаждения к смеси добавляли H₂O и солевой раствор. Смесь экстрагировали EtOAc. Экстракт сушили над MgSO₄ и концентрировали. Очистка с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (EtOAc-гексан, линейный градиент EtOAc от 1 до 100%) давала 6'-бром-5'',5''-дифтор-5'',6''-дигидродиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазин]-2''-амин (145 мг).

Контрольный пример 217

К раствору 6-бром-2,2-диметил-4-метил-4H-спиро[хромен-3,1'-циклопропана] (6,72 г, 24 ммоль) в этилацетате (67,2 мл) и ацетонитриле (67,2 мл) добавляли цианат серебра (5,4 г, 36 ммоль) в условиях охлаждения в ледяной бане в атмосфере аргона. К смеси добавляли йод (9,17 г, 36 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 ч и фильтровали. Лепешку промывали этилацетатом, и фильтрат разделяли между этилацетатом и ненасыщенным водным раствором тиосульфата натрия. Органический слой промывали соевым раствором, сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в тетрагидрофуране (69 мл), и раствор добавляли к 2M этанольному раствору аммиака (151 мл, 302 ммоль) в условиях охлаждения ледяной баней. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи, концентрировали в вакууме.

Остаток растворяли в MeOH (30 мл), и добавляли ненасыщенный водный раствор бикарбоната натрия. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, и полученный осадок собирали и сушили в вакууме. Остаток истирали в порошок со смесью этилацетата/простого диизопропилового эфира и фильтровали для получения 6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол]-2''-амина (8,12 г).

Пример 218

Смесь трет-бутил-[(4S)-6'-{[(5-хлорпиридин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил]карбамата (1,02 г, 1,93 ммоль), силикагеля (нейтрального; 3,06 г) и толуола (20,4 мл) перемешивали в течение 3 ч при 120°C. Реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали колоночной хрома-

тографией на силикагеле (CHCl_3 -EtOH, линейный градиент EtOH от 0 до 15%) и затем NH-силикагелем (гексан-EtOAc, линейный градиент EtOAc от 50 до 100%). Очищенный продукт перекристаллизовывали из EtOH/ H_2O (1:1), и твердое вещество собирали фильтрованием и сушили при пониженном давлении для получения гидрата N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-хлор-пиридин-2-карбоксамида (547 мг) в виде кристалла.

Пример 223

К раствору трет-бутил-[(4'R)-6'-{[(5-метоксипиразин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-ил]карбамата (392 мг, 0,769 ммоль) в хлороформе (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,8 мл), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предколонка: NH-силикагель, основная колонка: нейтральный силикагель, хлороформ/метанол=10:0-10:1). К очищенному продукту добавляли смесь гексана/этилацетата (4:1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали, промывали смесью гексана/этилацетата (4:1) и сушили в вакууме для получения N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида (246 мг).

Пример 224

К раствору трет-бутил-[(4'R)-6'-{[(5-(диформетил)пиразин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-ил]карбамата (373 мг, 0,704 ммоль) в хлороформе (6 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (2 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предколонка: NH-силикагель, основная колонка: нейтральный силикагель, хлороформ/метанол=100:0-10:1). К очищенному продукту добавляли смесь гексана и этилацетата (4:1), и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок собирали, промывали смесью гексана и этилацетата (4:1), и сушили в вакууме для получения N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(диформетил)пиразин-2-карбоксамида (253 мг).

Контрольный пример 225a, b

К раствору 6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-амина (3,7 г, 11 ммоль) в метаноле (50 мл) добавляли моногидрат (+)-дибензоил-D-винной кислоты (4,1 г, 11 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 5 мин и концентрировали в вакууме. К остатку добавляли диоксан (25 мл). Смесь нагревали в условиях кипения в сосуде с вобратным холодильником в течение 5 мин, охлаждали до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Полученный осадок собирали, промывали диоксаном и сушили в вакууме. Полученный порошок растворяли в насыщенном водном растворе гидрокарбоната натрия и хлороформе. Смесь экстрагировали хлороформом, и органический слой сушили над безводным сульфатом магния, концентрировали в вакууме для получения (4'R)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-амина (1,5 г). Маточный раствор концентрировали в вакууме, очищали NH-колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ =20:1). Очищенный материал обрабатывали моногидратом (-)-дибензоил-L-винной кислоты (2,0 г, 5,4 ммоль) таким же образом, как описано выше, что привело к выделению (4'S)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-амина (1,2 г).

Контрольный пример 226

Смесь рацемического 6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-амина (155 г, 0,44 моль) и L-камфорсульфоной кислоты (102 г, 0,44 моль) в этаноле (2,7 л) и воде (340 мл) нагревали при 50°C до образования прозрачного раствора. Смеси давали возможность охладиться до комнатной температуры и отстояться в течение 48 ч. Осадок собирали фильтрованием, промывали этанолом и сушили при пониженном давлении для получения соли с L-камфорсульфоной кислотой (65,0 г). Соль растворяли в воде (500 мл) и добавляли 10% водный раствор Na_2CO_3 (400 мл). Смесь перемешивали в течение 1 ч и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные экстракты промывали соевым раствором (40 мл), сушили над Na_2SO_4 и концентрировали при пониженном давлении для получения (4S)-6'-бром-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-2-амина (38,0 г).

Пример 228a, b

N-(2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил)-5-хлорпиридин-2-карбоксамид (352 мг, 0,821 ммоль) подвергали хроматографии, используя сверхкритический CO_2 (сверхкритический CO_2 /[EtOH с 0,1% диэтиламино]=60:40) на колонке Chiralcel OD-H (10×250 мм), элюируя при низкой скорости потока 10 мл/мин при температуре колонки 40°C). После концентрации собранных фракций первого пика (время удерживания 5,23 минуты) при пониженном давлении, перекристаллизация остатка EtOH/водой (1:1) обеспечивала получение гидрата N-[(4R)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамида (153 мг, 44%) в виде кристалла. После концентрации собранных фракций второго пика (время удерживания 8,16 мин) при пониженном давлении, перекристаллизация остатка EtOH/водой (1:1) обеспечивала получение гидрата N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамида (152 мг) в виде кристалла.

Пример 229a, b

N-[2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида (100 мг, 0,235 ммоль) подвергали хроматографии, используя сверхкритический CO₂ (сверхкритический CO₂/EtOH=60:40) на колонке Chiralcel OD-H (10×250 мМ), элюируя при низкой скорости потока 10 мл/мин при температуре колонки 40°C). После концентрации мобренных фракций первого пика (время удерживания 5,25 мин) при пониженном давлении, истирание в порошок остатка со смесью EtOAc/гексан обеспечило получение N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида (35 мг). После концентрации собранных фракций второго пика (время удерживания 8,08 мин) при пониженном давлении, истирание в порошок остатка со смесью EtOAc/гексан обеспечило получение N-[(4R)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида (35 мг).

Пример 230

К раствору трет-бутил-[(4'R)-6'-{[(5-метоксипиразин-2-ил)карбонил]амино}-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-2"-ил]карбамата (13,75 г, 26,98 ммоль) в хлороформе (140 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (68 мл) в бане с ледяной водой, и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предколонка: NH-силикагель; основная колонка: нейтральный силикагель, хлороформ/метанол=100:0-10:1). К очищенному продукту добавляли насыщенный водный раствор гидрокарбоната натрия и экстрагировали хлороформом. Органический слой промывали солевым раствором, сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат выпаривали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (предколонка: основной силикагель; основная колонка: нейтральный силикагель, хлороформ/метанол=100:0-10:1). Очищенный продукт истирали в порошок со смесью гексан/этилацетат (4:1) (300 мл), и смесь перемешивали при 60°C в течение 1 ч и при комнатной температуре в течение 4 дней. Осадок собирали, промывали смесью гексан/этилацетат (4:1) (200 мл), и сушили в вакууме при 50°C для получения N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида (8,38 г) в виде кристалла.

Пример 231

К раствору N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(диформетил)пиразин-2-карбоксамида (800 мг, 1,86 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли 4М раствор хлористоводородной кислоты в этилацетате (0,5 мл, 2 ммоль), и смесь концентрировали в вакууме. Остаток истирали в порошок с EtOH (10 мл), и смесь кипятили в сосуде с обратным холодильником в течение 30 мин и перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Осадок собирали, промывали EtOH (2 мл) и сушили при пониженном давлении при 70°C в течение ночи для получения гидрохлорида N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(диформетил)пиразин-2-карбоксамида (449 мг) в виде кристалла.

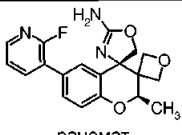
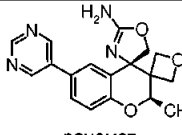
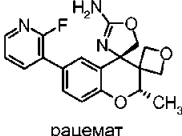
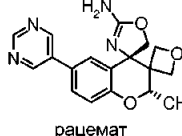
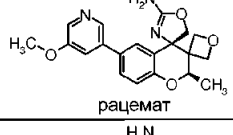
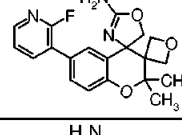
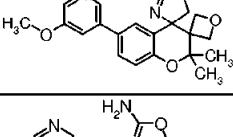
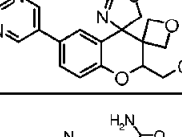
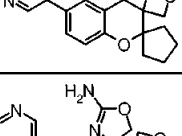
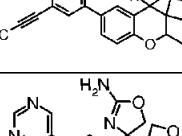
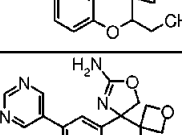
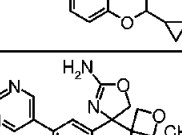
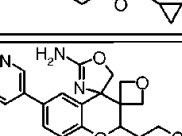
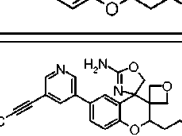
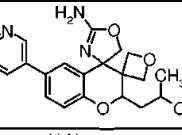
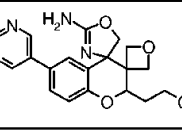
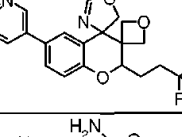
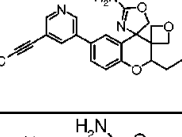
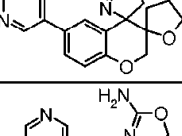
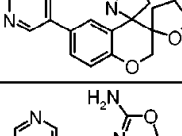
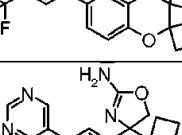
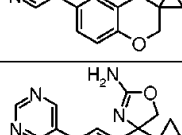
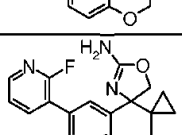
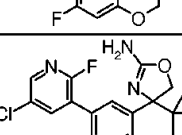




Соединения примеров и контрольных примеров, показанные ниже в таблицах, получали, используя соответствующие исходные материалы, таким же образом, как в способах приведенных выше примеров или контрольных примеров. Структуры и способы получения показаны ниже в табл. 4, и физико-химические данные для соединений примеров или контрольных примеров показаны ниже в табл. 5.

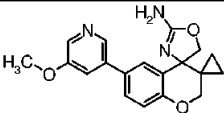
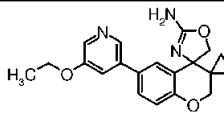
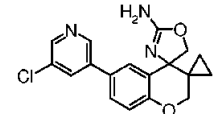
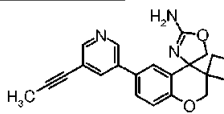
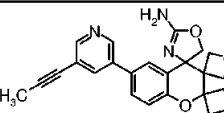
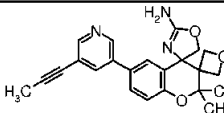
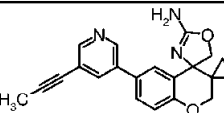
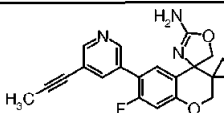
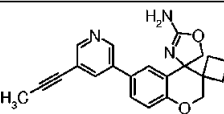
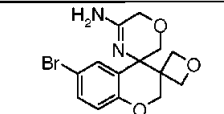
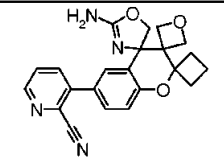
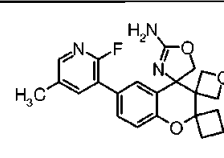
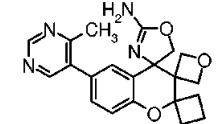
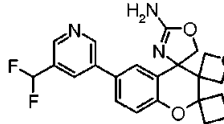
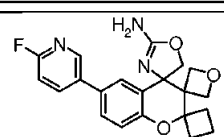
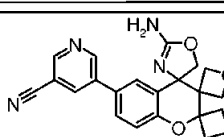
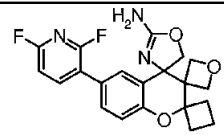
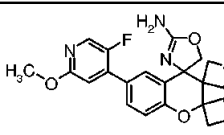
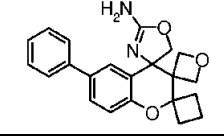
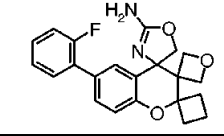
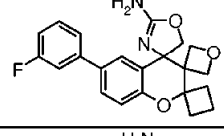
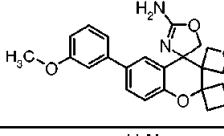
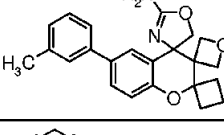
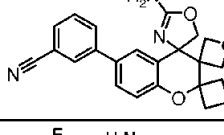
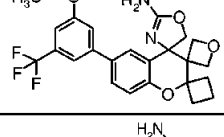
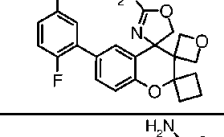
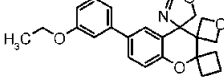
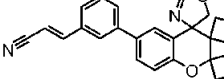
Таблица 4

Исходное соединение	Способ получения	Структура	Исходное соединение	Способ получения	Структура
RP 1a	RP 1a,b		RP 1b	RP 1a,b	
RP 2	RP6		RP 3	RP6	
RP 4	RP6		RP 5	RP6	
RP 6	RP6		RP 7a	RP 1a,b	
RP 7b	RP 1a,b		RP 8	RP6	
RP 9a	RP 1a,b		RP 9b	RP 1a,b	
RP 10	RP6		RP 11a	RP 1a,b	
RP 12b	RP 1a,b		RP 13a	RP 1a,b	
RP 13b	RP 1a,b		RP 14a	RP 1a,b	
RP 14b	RP 1a,b		RP 15a	RP 1a,b	
RP 15b	RP 1a,b		RP 16a	RP 1a,b	
RP 16b	RP 1a,b		RP 17	RP6	
RP 18	RP6		RP 19	RP19	
RP 20	RP19		RP 21	RP19	
RP 22	RP19		RP 23	RP19	

RP 24	RP19		RP 25	RP19	
RP 26	RP19		27	E27	
28	E27		RP 29	E27	
30	E27		RP 31	RP31	
RP 32	RP31		RP 33	RP39	
RP 34	RP39		RP 35	RP39	
RP 36	RP39		RP 37	RP39	
RP 38	RP39		RP 39	RP39	
RP 40	RP40		RP 41	RP41	
RP 42	RP41		RP 43	RP43	
RP 44	RP43		RP 45	RP43	
RP 46	RP46		RP 47	RP46	
RP 48	RP48		RP 49	RP49	
RP 50	RP49		RP 51a	RP 51a,b	

RP 51b	RP 51a,b		RP 52a	RP 52a,b	
RP 52b	RP 52a,b		RP 53a	RP 53a,b	
RP 53b	RP 53a,b		RP 54	RP 54	
RP 55	RP 55		RP 56	RP 61	
RP 57	RP 61		RP 58	RP 61	
RP 59	RP 61		RP 60	RP 61	
RP 61	RP 61		RP 62	RP 61	
RP 63	RP 61		RP 64	RP 61	
RP 65	RP 65		RP 66	RP 65	
RP 67	RP 65		RP 68	RP 19	
RP 69	RP75		RP 70	RP75	
RP 71	RP75		RP 72	RP75	
RP 73	RP75		RP 74	RP75	
RP 75	RP75		RP 76	RP75	

RP 77	RP75		RP 78	RP75	
RP 79	RP75		RP 80	RP75	
RP 81	RP75		RP 82	RP75	
RP 83	RP75		RP 84	RP75	
RP 85	RP75		RP 86	RP75	
RP 87	RP75		RP 88	RP75	
RP 89	RP75		RP 90	RP75	
RP 91	RP75		RP 92	RP75	
RP 93	RP75		RP 94	RP75	
RP 95	RP75		RP 96	RP75	
RP 97	RP75		RP 98	RP75	
RP 99	RP75		RP 100	RP75	
RP 101	RP75		RP 102	RP75	
RP 103	RP75		RP 104	RP75	

RP 105	RP75		RP 106	RP75	
RP 107	RP75		RP 108	RP108	
RP 109	RP108		RP 110	RP108	
RP 111	RP108		RP 112	RP108	
RP 113	RP108		RP 114	RP114	
RP 115	RP115		RP 116	RP116	
RP 117	RP116		RP 118	RP116	
RP 119	RP136		RP 120	RP136	
RP 121	RP136		RP 122	RP136	
RP 123	RP136		RP 124	RP136	
RP 125	RP136		RP 126	RP136	
RP 127	RP136		RP 128	RP136	
RP 129	RP136		RP 130	RP136	
RP 131	RP136		RP 132	RP136	

RP 133	RP136		RP 134	RP136	
RP 135	RP136		RP 136	RP136	
RP 137	RP136		RP 138	RP136	
RP 139	RP146		RP 140	RP146	
RP 141	RP146		RP 142	RP146	
RP 143	RP146		RP 144	RP146	
RP 145	RP146		RP 146	RP146	
RP 147	RP146		RP 148	RP146	
RP 149	RP146		RP 150	RP146	
RP 151	RP146		RP 152	RP146	
RP 153	RP146		RP 154	RP146	
RP 155	RP146		RP 156	RP146	

RP 157	RP146		RP 158	RP146	
RP 159	RP146		RP 160	RP146	
RP 161	RP146		RP 162	RP146	
RP 163	RP146		RP 164	RP146	
RP 165	RP146		RP 166	RP146	
RP 167	RP146		RP 168	RP146	
RP 169	RP174		RP 170	RP174	
RP 171	RP174		RP 172	RP174	
RP 173	RP174		RP 174	RP174	
RP 175	RP174		RP 176	RP174	
RP 177	RP174		RP 178	RP174	
RP 179	RP174		RP 180	RP174	
RP 181	RP174		RP 182	RP174	

RP 183	RP174		RP 184	RP174	
RP 185	RP174		RP 186	RP174	
RP 187	RP174		RP 188	RP6	
RP 189	E27		190	E27	
RP 191	E27		RP 192	E27	
RP 193	E27		RP 194	E27	
195	E27		RP 196	E27	
197	E27		RP 198	RP198	
RP 199	RP55		RP 200	RP75	
RP 201	RP75		RP 202	RP75	
RP 203	RP75		RP 204	RP75	
RP 205	RP75		RP 206	RP75	
RP 207	RP75		RP 208	RP75	
RP 209	RP75		RP 210	RP75	

RP 211	RP75		RP 212	RP75	
RP 213	RP75		RP 214	RP214	
RP 215	RP215		RP 216	RP216	
RP 217	RP217		218	E218	
219	E218		220	E218	
221	E223		222	E223	
223	E223		224	E224	
RP 225a	RP225 a,b		RP 225b	RP225 a,b	
RP 226	RP226		227	E218	
228a	E228a, b		228b	E228a, b	
229a	E229a, b		229b	E229a, b	
230	E230		231	E231	

Таблица 5

Пример	Данные
RP 1a	ESI+: 339, 341 менее полярный диастереомер
RP 1b	ESI+: 339, 341 полярный диастереомер
RP2	ESI+: 325, 327
RP3	ESI+: 365, 367
RP4	ESI+: 397
RP5	ESI+: 365
RP6	ESI+: 353, 355
RP 7a	ESI+: 339, 341
RP 7b	ESI+: 339, 341
RP8	ESI+: 323, 325
RP 9a	ESI+: 353, 355 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 9b	ESI+: 353, 355 диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 10	ESI+: 379, 381
RP 11a	ESI+: 367, 369 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 11b	ESI+: 367, 369 диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 12a	ESI+: 365, 367 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 12b	ESI+: 365, 367 диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 13a	ESI+: 381, 383 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 13b	ESI+: 381, 383 диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 14a	ESI+: 421, 423 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 14b	ESI+: 421, 423 диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 15a	ESI+: 415, 417 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 15b	ESI+: 415, 417 ЯМР-CDCl ₃ : 3,43 (1H, дд, J=9,0, 14,7 Гц), 3,53 (1H, дд, J=3,1, 14,7 Гц), 3,99 (1H, д, J=8,5 Гц), 4,10-4,18 (2H, м), 4,47-4,55 (4H, м), 4,64 (1H, д, J=6,7 Гц), 4,81 (1H, д, J=6,3 Гц), 6,63 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,21 (1H, дд, J=2,4, 8,7 Гц), 7,25-7,41 (6H, м) диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 16a	ESI+: 379, 381 диастереомер с более высокой величиной Rf при ТСХ (тонкослойной хроматографии) (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 16b	ESI+: 379, 381 диастереомер с более низкой величиной Rf при ТСХ (CHCl ₃ /EtOAc 9:1, NH-силикагель)
RP 17	ESI+: 309, 311

RP 18	ESI+: 327, 329
RP 19	ESI+: 392 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 3,37 (3H, c), 4,16-4,28 (5H, м), 4,37-4,39 (3H, м), 4,60 (1H, д, J=5,4 Гц), 4,71 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,40 (2H, c), 6,88 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 8,02-8,03 (1H, м), 8,60 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,76 (1H, д, J=2,3 Гц)
RP 20	ESI+: 362 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,10 (3H, c), 4,17 (2H, м), 4,23-4,28 (3H, м), 4,38 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,60 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,73 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,44 (2H, c), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,51 (1H, дд, J=5,3, 1,8 Гц), 7,55 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,58-7,61 (2H, м), 8,52 (1H, д, J=5,2 Гц)
RP 21	ESI+: 363 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,16 (3H, c), 4,10-4,17 (2H, м), 4,23-4,30 (3H, м), 4,38 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,59 (1H, д, J=5,4 Гц), 4,75 (1H, д, J=11,5 Гц), 6,46 (2H, c), 6,89 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,97-8,00 (2H, м), 8,17 (1H, д, J=2,3 Гц), 9,09 (1H, д, J=1,2 Гц)
RP 22	ESI+: 363
RP 23	ESI+: 348 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 4,16-4,28 (5H, м), 4,38 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,49 (1H, c), 4,60 (1H, д, J=5,4 Гц), 4,71 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,40 (2H, c), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,4, 2,4 Гц), 8,04-8,05 (1H, м), 8,61 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,78 (1H, д, J=2,3 Гц)
RP 24	ESI+: 329
RP 25	ESI+: 339
RP 26	ESI+: 369 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 3,85 (3H, c), 4,07 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,13-4,16 (2H, м), 4,21-4,24 (2H, м), 4,34 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,56-4,61 (2H, м), 6,31 (2H, c), 6,63 (1H, д, J=8,8 Гц), 6,67 (1H, дд, J=7,8, 5,0 Гц), 7,13 (1H, дд, J=7,9, 1,4 Гц), 7,56 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,61-7,64 (2H, м), 7,97 (1H, c)
27	ESI+: 429, 431 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,18 (3H, c), 1,73 (3H, c), 4,13-4,19 (2H, м), 4,30-4,32 (2H, м), 4,36 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,33 (2H, c), 6,66 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,57 (1H, дд, J=8,8, 2,7 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,13 (1H, дд, J=8,5, 0,7 Гц), 8,18 (1H, дд, J=8,4, 2,4 Гц), 8,75 (1H, дд, J=2,3, 0,8 Гц), 10,52 (1H, c)
28	ESI+: 413 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,18 (3H, c), 1,73 (3H, c), 4,13-4,19 (2H, м), 4,30-4,32 (2H, м), 4,36 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,32 (2H, c), 6,66 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,55 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,5 Гц), 7,96 (1H, дд, J=8,7, 2,9 Гц), 8,20 (1H, дд, J=8,7, 4,6 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,8 Гц), 10,46 (1H, c)
RP 29	ESI+: 403, 405 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,37-0,43 (3H, м), 0,82-0,85 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,34-4,38 (1H, м), 6,18 (2H, c), 6,73-6,75 (1H, м), 7,55-7,57 (2H, м), 8,29 (1H, дд, J=10,2, 1,9 Гц), 8,62-8,63 (1H, м), 10,47 (1H, c)
30	ESI+: 447, 449 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,18 (3H, c), 1,73 (3H, c), 4,13-4,18 (2H, м), 4,31 (2H, д, J=6,0 Гц), 4,36 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,89 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,34 (2H, c), 6,65-6,68 (1H, м), 7,52-7,55 (2H, м), 8,29 (1H, дд, J=10,2, 2,0 Гц), 8,62-8,63 (1H, м), 10,51 (1H, c)
RP 31	ESI+: 369 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,36-0,43 (3H, м), 0,82-0,88 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,30-4,37 (2H, м), 6,17 (2H, c), 6,73 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,58 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,96 (1H, дд, J=8,7, 2,9 Гц), 8,18-8,21 (1H, м), 8,70 (1H, д, J=2,9 Гц), 10,41 (1H, c)
RP 32	ESI+: 385, 387 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,36-0,44 (3H, м), 0,82-0,88 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,35 (1H, дд, J=11,5, 1,4 Гц), 6,17 (2H, c), 6,73 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,12 (1H, дд, J=8,4, 0,7 Гц), 8,18 (1H, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 8,75 (1H, дд, J=2,3, 0,7 Гц), 10,47 (1H, c)
RP 33	ESI+: 371
RP 34	ESI+: 376
RP 35	ESI+: 319
RP 36	ESI+: 325
RP 37	ESI+: 338
RP 38	ESI+: 365
RP 39	ESI+: 354
RP 40	ESI+: 373, 375
RP 41	ESI+: 341, 343
RP 42	ESI+: 369, 371
RP 43	ESI+: 373, 375 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 4,05-4,36 (6H, м), 4,57-4,65 (2H, м), 6,32 (2H, ушир.с), 6,67-6,75 (2H, м), 7,39-7,42 (2H, м), 7,70-7,72 (1H, м), 7,97-7,99 (1H, м), 8,26 (1H, c)

RP 44	ESI+: 413, 415 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,82-1,88 (2H, м), 2,13-2,24 (2H, м), 2,32-2,43 (1H, м), 2,92-2,98 (1H, м), 3,95-4,06 (1H, м), 4,16-4,21 (2H, м), 4,44-4,51 (2H, м), 4,62-4,66 (1H, м), 6,29 (2H, ушир.с), 6,71-6,74 (2H, м), 7,31-7,38 (2H, м), 7,70-7,71 (1H, м), 7,98-7,99 (1H, м), 8,25 (1H, с)
RP 45	ESI+: 409 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,80-1,88 (2H, м), 2,12-2,40 (3H, м), 2,89-2,97 (1H, м), 3,76-3,94 (4H, м), 4,17-4,24 (2H, м), 4,49-4,64 (3H, м), 6,29 (2H, ушир.с), 6,67-6,72 (2H, м), 7,13 (1H, д, J=7,6 Гц), 7,57-7,70 (3H, м), 8,00 (1H, ушир.с)
RP 46	ESI+: 343
RP 47	APCI/ESI+: 371
RP 48	ESI+: 428 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,77-0,82 (2H, м), 0,90-0,96 (2H, м), 1,57-1,64 (1H, м), 1,80-1,95 (2H, м), 2,12-2,34 (2H, м), 2,38-2,50 (1H, м), 2,93-3,04 (1H, м), 4,11-4,21 (3H, м), 4,49-4,53 (2H, м), 4,65 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,39 (2H, ушир.с), 6,91 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,27 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,50 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 7,86-7,87 (1H, м), 8,49 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,65 (1H, д, J=2,3 Гц)
RP 49	ESI+: 421
RP 50	APCI/ESI+: 421
RP 51a	ESI+: 353 время удерживания 3,44 минуты
RP 51b	ESI+: 353 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,22 (3H, с), 1,77 (3H, с), 4,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,29-4,34 (3H, м), 4,39 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,91 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,35 (2H, с), 6,85 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,35 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,4, 2,4 Гц), 8,97 (2H, с), 9,14 (1H, с) время удерживания 6,92 минуты
RP 52a	ESI+: 346 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,38-0,46 (3H, м), 0,81-0,88 (1H, м), 2,11 (3H, с), 3,65 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,41-4,45 (1H, м), 6,21 (2H, ушир.с), 6,87 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,37-7,41 (1H, м), 7,50-7,53 (1H, м), 7,91-7,92 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,1 Гц); время удерживания 3,62 минуты
RP 52b	ESI+: 346 время удерживания 6,27 минуты
RP 53a	ESI+: 362 время удерживания 5,81 минуты
RP 53b	ESI+: 362 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,11 (3H, с), 4,15-4,21 (2H, м), 4,24-4,27 (3H, м), 4,38 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,60 (1H, д, J=5,3 Гц), 4,71 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,41 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,51 (1H, дд, J=2,3, 8,5 Гц), 7,92-7,94 (1H, м), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,2 Гц); время удерживания 9,25 минуты
RP 54	ESI+: 369
RP 55	ESI+: 363
RP 56	ESI+: 362 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,12 (3H, с), 4,10-4,17 (2H, м), 4,24-4,27 (3H, м), 4,38 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,59-4,61 (1H, м), 4,71 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,43 (2H, с), 6,83 (1H, д, J=8,6 Гц), 7,24 (1H, дд, J=5,0, 1,4 Гц), 7,756-7,762 (1H, м), 7,83 (1H, дд, J=8,6, 2,4 Гц), 7,99 (1H, д, J=2,3 Гц), 8,58 (1H, дд, J=5,1, 0,8 Гц)
RP 57	ESI+: 348 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,42 (3H, ушир.с), 0,82 (3H, ушир.с), 1,02-1,07 (2H, м), 1,98-2,02 (1H, м), 3,65 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,20-4,22 (1H, м), 4,32-4,36 (1H, м), 4,43 (1H, д, J=11,3 Гц), 6,22 (2H, ушир.с), 6,86 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,36 (1H, ушир.с), 7,46-7,50 (2H, м), 8,32 (1H, с), 8,50 (1H, с)
RP 58	ESI+: 406 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,41-0,46 (3H, м), 0,82-0,86 (1H, м), 3,65 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,44 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,92-4,99 (2H, м), 6,21 (2H, ушир.с), 6,89 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,41-7,43 (1H, м), 7,51-7,54 (1H, м), 7,64-7,66 (1H, м), 8,34 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,43-8,46 (1H, м)
RP 59	ESI+: 388 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,41-0,46 (3H, м), 0,82-0,88 (1H, м), 3,66 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,20 (1H, д, J=8,16 Гц), 4,33 (1H, д, J=8,16 Гц), 4,42-4,54 (3H, м), 6,20 (2H, ушир.с), 6,29-6,58 (1H, м), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,40-7,41 (1H, м), 7,51-7,53 (1H, м), 7,57-7,58 (1H, м), 8,29-8,30 (1H, м), 8,40-8,41 (1H, м)
RP 60	ESI+: 374 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,40-0,45 (3H, м), 0,82-0,85 (1H, м), 3,66 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,20 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,44 (1H, д, J=11,6 Гц), 6,21 (2H, ушир.с), 6,90 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,21-7,58 (3H, м), 7,77-7,79 (1H, м), 8,42 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,66 (1H, д, J=1,9 Гц)
RP 61	ESI+: 347 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,41-0,46 (3H, м), 0,84-0,87 (1H, м), 3,62 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,34 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,42 (1H, д, J=11,7 Гц), 6,20 (2H, ушир.с), 6,48-6,50 (1H, м), 6,85 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,36-7,37 (1H, м), 7,43-7,46 (1H, м), 7,48-7,49 (1H, м), 8,03 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,37 (1H, д, J=2,1 Гц), 11,6 (1H, ушир.с)

RP 62	ESI+: 381, 383
RP 63	ESI+: 336
RP 64	ESI+: 438
RP 65	ESI+: 382
RP 66	ESI+: 417
RP 67	ESI+: 417
RP 68	ESI+: 378 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,11 (3H, c), 3,34-3,40 (2H, м), 4,23-4,28 (2H, м), 4,43 (1H, д, J=11,3 Гц), 4,54 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,63 (1H, д, J=5,4 Гц), 4,74 (1H, д, J=11,4 Гц), 6,87 (2H, c), 6,90 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,42 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,6, 2,3 Гц), 7,87 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,66 (1H, д, J=2,2 Гц)
RP 69	ESI+: 353 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,22 (3H, c), 1,77 (3H, c), 4,20 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,29-4,35 (3H, м), 4,39 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,91 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,35 (2H, c), 6,85 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,35 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,6, 2,3 Гц), 8,97 (2H, c), 9,14 (1H, c)
RP 70	ESI+: 382
RP 71	ESI+: 382 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,82-1,94 (2H, м), 2,14-2,33 (2H, м), 2,39-2,51 (1H, м), 2,95-3,03 (1H, м), 4,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,17-4,20 (2H, м), 4,49-4,53 (2H, м), 4,65 (1H, д, J=5,4 Гц), 6,38 (2H, c), 6,93 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,25-7,26 (1H, м), 7,37-7,40 (1H, м), 7,42-7,46 (1H, м), 7,96-8,01 (1H, м), 8,18-8,20 (1H, м)
RP 72	ESI+: 394 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,81-1,94 (2H, м), 2,13-2,33 (2H, м), 2,38-2,51 (1H, м), 2,95-3,02 (1H, м), 3,89 (3H, c), 4,10 (1H, д, J=8,6 Гц), 4,17-4,20 (2H, м), 4,50-4,54 (2H, м), 4,65 (1H, д, J=5,4 Гц), 6,39 (2H, c), 6,92 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,28 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,43 (1H, дд, J=2,6, 2,0 Гц), 7,50 (1H, дд, J=8,4, 2,3 Гц), 8,25 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,32 (1H, д, J=1,8 Гц)
RP 73	ESI+: 416
RP 74	ESI+: 378
RP 75	ESI+: 378
RP 76	ESI+: 379
RP 77	ESI+: 356
RP 78	ESI+: 339
RP 79	ESI+: 356
RP 80	ESI+: 339
RP 81	ESI+: 368
RP 82	ESI+: 370 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,22 (3H, c), 1,77 (3H, c), 4,18 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,24 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,32-4,33 (2H, м), 4,39 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,91 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,35 (2H, c), 6,82 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,27-7,28 (1H, м), 7,34-7,38 (1H, м), 7,44 (1H, дд, J=7,4, 4,9, 2,0 Гц), 7,99 (1H, дд, J=10,4, 7,5, 2,0 Гц), 8,18-8,20 (1H, м)
RP 83	ESI+: 382 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,21 (3H, c), 1,77 (3H, c), 3,89 (3H, c), 4,18 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,28-4,33 (3H, м), 4,40 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,91 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,36 (2H, c), 6,81 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,30 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,44 (1H, дд, J=2,7, 1,9 Гц), 7,47 (1H, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 8,25 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,32 (1H, д, J=1,8 Гц)
RP 84	ESI+: 353 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,12 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,59-1,74 (1H, м), 1,86-1,99 (1H, м), 4,20 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,38 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,42 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,45-4,52 (1H, м), 4,54-4,68 (3H, м), 6,22 (2H, ушир.с), 6,91 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,3, 8,4 Гц), 9,02 (2H, c), 9,13 (1H, c) соединение, полученное из примера 9a
RP 85	ESI+: 379 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,51-1,55 (1H, м), 1,60-1,77 (4H, м), 1,87-1,96 (1H, м), 2,13-2,21 (1H, м), 2,49-2,56 (1H, м), 4,19-4,24 (2H, м), 4,27-4,29 (2H, м), 4,43 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,83 (1H, д, J=5,3 Гц), 6,36 (2H, c), 6,85 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,34 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,53 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 8,97 (2H, c), 9,14 (1H, c)
RP 86	ESI+: 390 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,11 (3H, т, J=7,1 Гц), 1,57-1,72 (1H, м), 1,84-1,97 (1H, м), 2,11 (3H, c), 4,20 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,37 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,41 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,44-4,51 (1H, м), 4,52-4,66 (3H, м), 6,23 (2H, ушир.с), 6,87 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,41 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,50 (1H, дд, J=2,4, 8,5 Гц), 7,93-7,97 (1H, м), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,71 (1H, д, J=2,3 Гц) соединение, полученное из контрольного примера 9a
RP 87	ESI+: 353 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,21 (3H, т, J=7,3 Гц), 2,02-2,30 (2H, м), 3,95-4,13 (3H, м), 4,20-4,30 (1H, м), 4,33-4,45 (2H, м), 4,55 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,44 (2H, ушир.с), 6,9 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,46 (1H, ушир.с), 7,51-7,61 (1H, м), 8,99 (2H, ушир.с), 9,13 (1H, c) соединение, полученное из контрольного примера 9b
RP 88	ESI+: 365 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,39-0,51 (2H, м), 0,67-0,81 (2H, м), 1,36-1,46 (1H, м), 3,80 (1H, д, J=9,5 Гц), 4,15 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,50 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,64-4,66 (2H, м), 4,81 (2H, c), 6,21 (2H, c), 6,92 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,53-7,57 (2H, м), 9,04 (2H, c), 9,13 (1H, c) соединение, полученное из контрольного примера 12a

RP 89	ESI+: 365 соединение, полученное из контрольного примера 12b
RP 90	ESI+: 381 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,01 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,07 (3H, д, J=6,5 Гц), 1,88-1,95 (1H, м), 2,02-2,15 (2H, м), 4,02 (1H, д, J=8,9 Гц), 4,11-4,14 (2H, м), 4,25 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,32 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,41 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,58 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,44 (2H, с), 6,88 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,45 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,54 (1H, дд, J=8,5, 2,4 Гц), 8,98 (2H, с), 9,13 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 13b
RP 91	ESI+: 367 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,98 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,42-1,58 (1H, м), 1,62-1,77 (2H, м), 1,78-1,90 (1H, м), 4,19 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,37 (1H, д, J=6,4 Гц), 4,42 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,53-4,71 (4H, м), 6,23 (2H, ушир.с), 6,90 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,49 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,3, 8,4 Гц), 9,02 (2H, с), 9,13 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 11a
RP 92	ESI+: 404 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,98 (3H, т, J=7,2 Гц), 1,43-1,58 (1H, м), 1,61-1,75 (2H, м), 1,76-1,89 (1H, м), 2,11 (3H, с), 4,20 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,32-4,47 (2H, м), 4,51-4,78 (4H, м), 6,24 (2H, ушир.с), 6,86 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,31-7,60 (2H, м), 7,97 (1H, ушир.с), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,72 (1H, ушир.с) соединение, полученное из контрольного примера 11a
RP 93	ESI+: 381 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,98 (3H, д, J=6,6 Гц), 1,01 (3H, д, J=6,7 Гц), 1,62-1,68 (1H, м), 1,74-1,81 (1H, м), 1,93-2,03 (1H, м), 4,17 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,37 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,41 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,54 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,63-4,72 (3H, м), 6,23 (2H, с), 6,89 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,49 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,55 (1H, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 9,02 (2H, с), 9,14 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 13a
RP 94	ESI+: 367 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,05 (3H, т, J=7,4 Гц), 1,45-1,63 (1H, м), 1,73-1,89 (1H, м), 2,00-2,21 (2H, м), 3,94-4,15 (3H, м), 4,23 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,37 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,41 (1H, д, J=6,5 Гц), 4,56 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,44 (2H, ушир.с), 6,89 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,46 (1H, ушир.с), 7,55 (1H, дд, J=2,2, 8,5 Гц), 8,99 (2H, ушир.с), 9,13 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 11b
RP 95	ESI+: 421 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,90-2,07 (1H, м), 2,16-2,20 (1H, м), 2,52-2,69 (2H, м), 4,18 (1H, д, J=7,2 Гц), 4,40 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,47 (1H, д, J=7,2 Гц), 4,55 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,58-4,68 (1H, м), 4,73 (1H, д, J=9,5 Гц), 4,75 (1H, д, J=9,5 Гц), 6,21 (2H, ушир.с), 6,96 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,53 (1H, д, J=2,2 Гц), 7,58 (1H, дд, J=2,2, 8,5 Гц), 9,04 (2H, с), 9,14 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 14a
RP 96	ESI+: 458 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,89-2,05 (1H, м), 2,11 (3H, с), 2,14-2,29 (1H, м), 2,50-2,69 (2H, м), 4,18 (1H, д, J=7,2 Гц), 4,39 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,46 (1H, д, J=7,2 Гц), 4,56 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,58-4,65 (1H, м), 4,69 (1H, д, J=9,2 Гц), 4,74 (1H, д, J=9,2 Гц), 6,22 (2H, ушир.с), 6,91 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,45 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,52 (1H, дд, J=2,3, 8,5 Гц), 7,95-8,00 (1H, м), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,72 (1H, д, J=2,3 Гц) соединение, полученное из контрольного примера 14a
RP 97	ESI+: 339 соединение, полученное из контрольного примера 1a
RP 98	ESI+: 339 соединение, полученное из контрольного примера 1b
RP 99	ESI+: 432
RP 100	ESI+: 309 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,42-0,44 (3H, м), 0,81-0,83 (1H, м), 3,67 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,21 (1H, д, J=7,8 Гц), 4,35 (1H, д, J=7,8 Гц), 4,44 (1H, д, J=11,6 Гц), 6,21 (2H, ушир.с), 6,91-6,93 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,45 (1H, с), 7,55-7,58 (1H, м), 8,99 (2H, с), 9,12 (1H, с)
RP 101	ESI+: 323
RP 102	ESI+: 327 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,42-0,48 (3H, м), 0,81-0,86 (1H, м), 3,71 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,19 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,35 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,49 (1H, дд, J=1,6, 11,7 Гц), 6,20 (2H, ушир.с), 6,83 (1H, д, J=12,0 Гц), 7,29 (1H, д, J=9,0 Гц), 8,91 (2H, д, J=1,4 Гц), 9,17 (1H, с)
RP 103	ESI+: 326 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,39-0,46 (3H, м), 0,83-0,85 (1H, м), 3,65 (1H, д, J=10,9 Гц), 4,16 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,33 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,44 (1H, д, J=10,9 Гц), 6,20 (2H, ушир.с), 6,89 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,33-7,34 (1H, м), 7,37-7,40 (1H, м), 7,42-7,45 (1H, м), 7,97-8,02 (1H, м), 8,17-8,18 (1H, м)
RP 104	ESI+: 360, 362 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,42-0,46 (3H, м), 0,81-0,83 (1H, м), 3,67 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,16 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,34 (1H, д, J=8,2 Гц), 4,45 (1H, дд, J=11,7, 1,6 Гц), 6,21 (2H, ушир.с), 6,89 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,37-7,38 (1H, м), 7,41-7,44 (1H, м), 8,16-8,19 (1H, м), 8,24-8,25 (1H, м)

RP 105	ESI+: 338 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,41-0,45 (3H, м), 0,82-0,86 (1H, м), 3,65 (1H, д, J=11,7 Гц), 3,89 (3H, с), 4,20 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,32 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,41-4,44 (1H, м), 6,21 (2H, ушир.с), 6,87 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,37-7,38 (1H, м), 7,44-7,45 (1H, м), 7,48-7,51 (1H, м), 8,24 (1H, д, J=2,8 Гц), 8,34 (1H, д, J=1,9 Гц)
RP 106	ESI+: 352 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,42-0,44 (3H, м), 0,82-0,84 (1H, м), 1,37 (3H, т, J=7,0 Гц), 3,65 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,15-4,20 (3H, м), 4,32-4,34 (1H, м), 4,41-4,44 (1H, м), 6,21 (2H, ушир.с), 6,87 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,38 (1H, с), 7,44 (1H, с), 7,48-7,50 (1H, м), 8,22 (1H, д, J=2,7 Гц), 8,33 (1H, д, J=1,2 Гц)
RP 107	ESI+: 342, 344 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,38-0,48 (3H, м), 0,81-0,84 (1H, м), 3,67 (2H, д, J=11,9 Гц), 4,20-4,25 (1H, м), 4,32-4,37 (1H, м), 4,45 (1H, д, J=11,9 Гц), 6,21 (2H, ушир.с), 6,89 (1H, д, J=8,2 Гц), 7,42-7,45 (1H, м), 7,55-7,59 (1H, м), 8,09 (1H, ушир.с), 8,55-8,56 (1H, м), 8,74 (1H, ушир.с)
RP 108	ESI+: 362
RP 109	ESI+: 402
RP 110	ESI+: 390
RP 111	ESI+: 346 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,41-0,45 (3H, м), 0,81-0,86 (1H, м), 2,11 (3H, с), 3,65 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,21 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,33 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,43 (1H, д, J=11,6 Гц), 6,21 (2H, ушир.с), 6,87 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,39 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,50-7,53 (1H, м), 7,91 (1H, т, J=2,1 Гц), 8,51 (1H, д, J=2,1 Гц), 8,70 (1H, д, J=2,1 Гц)
RP 112	ESI+: 364 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,41-0,49 (3H, м), 0,81-0,88 (1H, м), 2,10 (3H, с), 3,69 (1H, д, J=11,8 Гц), 4,18-4,41 (2H, м), 4,48 (1H, д, J=11,8 Гц), 6,22 (2H, ушир.с), 6,79 (1H, д, J=11,8 Гц), 7,26 (1H, ушир.с), 7,86 (1H, с), 8,56 (1H, д, J=2,0 Гц), 8,59 (1H, с)
RP 113	ESI+: 360 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,57-1,62 (2H, м), 1,68-1,76 (1H, м), 1,85-2,00 (2H, м), 2,11 (3H, с), 2,14-2,18 (1H, м), 3,97-4,10 (3H, м), 4,37-4,43 (1H, м), 6,26 (2H, ушир.с), 6,83-6,86 (1H, м), 7,42 (1H, с), 7,48-7,50 (1H, м), 7,91 (1H, с), 8,50-8,51 (1H, м), 8,69 (1H, с)
RP 114	ESI+: 339, 341
RP 115	ESI+: 389 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,82-1,97 (2H, м), 2,15-2,34 (2H, м), 2,44-2,52 (1H, м), 2,94-3,03 (1H, м), 4,10 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,20 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,26 (1H, д, J=8,7 Гц), 4,48 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,53 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,66 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,36 (2H, с), 6,99 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,28 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,45 (1H, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 7,80 (1H, дд, J=8,0, 4,7 Гц), 8,02 (1H, дд, J=8,0, 1,6 Гц), 8,72 (1H, дд, J=4,7, 1,6 Гц)
RP 116	ESI+: 396
RP 117	ESI+: 379
RP 118	ESI+: 414
RP 119	ESI+: 382
RP 120	ESI+: 389
RP 121	ESI+: 400
RP 122	ESI+: 412
RP 123	ESI+: 363
RP 124	ESI+: 381
RP 125	ESI+: 381
RP 126	ESI+: 393
RP 127	ESI+: 377
RP 128	ESI+: 388
RP 129	ESI+: 475
RP 130	ESI+: 399
RP 131	ESI+: 407
RP 132	ESI+: 414
RP 133	ESI+: 425
RP 134	ESI+: 406
RP 135	ESI+: 367
RP 136	ESI+: 411
RP 137	ESI+: 411
RP 138	ESI+: 399
RP 139	ESI+: 385, 387
RP 140	ESI+: 391
RP 141	ESI+: 419
RP 142	ESI+: 381
RP 143	ESI+: 449
RP 144	ESI+: 395
RP 145	ESI+: 411
RP 146	ESI+: 403, 405
RP 147	ESI+: 387
RP 148	ESI+: 383
RP 149	ESI+: 370
RP 150	ESI+: 387, 389
RP 151	ESI+: 400, 402
RP 152	ESI+: 420, 422
RP 153	ESI+: 404, 406
RP 154	ESI+: 404, 406
RP 155	ESI+: 416, 418
RP 156	ESI+: 386, 388
RP 157	ESI+: 384

RP 158	ESI+: 404, 406
RP 159	ESI+: 420, 422
RP 160	ESI+: 377
RP 161	ESI+: 400
RP 162	ESI+: 416, 418
RP 163	ESI+: 386, 388
RP 164	ESI+: 382
RP 165	ESI+: 369
RP 166	ESI+: 369
RP 167	ESI+: 343
RP 168	ESI+: 391
RP 169	ESI+: 385
RP 170	ESI+: 394
RP 171	ESI+: 426
RP 172	ESI+: 383
RP 173	ESI+: 386, 388
RP 174	ESI+: 390
RP 175	ESI+: 390
RP 176	ESI+: 391
RP 177	ESI+: 391
RP 178	ESI+: 393
RP 179	ESI+: 402
RP 180	ESI+: 402
RP 181	ESI+: 345
RP 182	ESI+: 395
RP 183	ESI+: 435
RP 184	ESI+: 435
RP 185	ESI+: 405
RP 186	ESI+: 390
RP 187	ESI+: 417
RP 188	ESI+: 359, 361
RP 189	ESI+: 430, 432 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,32-0,46 (3H, м), 0,78-0,90 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,36 (1H, дд, J=1,3, 11,6 Гц), 6,18 (2H, ушир.с), 6,71-6,77 (1H, м), 7,58-7,65 (2H, м), 9,19 (2H, с), 10,60 (1H, с)
190	ESI+: 474, 476 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,18 (3H, с), 1,73 (3H, с), 4,09-4,22 (2H, м), 4,25-4,42 (3H, м), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,33 (2H, ушир.с), 6,63-6,71 (1H, м), 7,54-7,63 (2H, м), 9,19 (2H, с), 10,64 (1H, с)
RP 191	ESI+: 390 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,34-0,45 (3H, м), 0,78-0,86 (1H, м), 2,52 (3H, с), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,08 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,36 (1H, дд, J=1,5, 11,6 Гц), 6,18 (2H, ушир.с), 6,71-6,76 (1H, м), 7,53-7,59 (2H, м), 8,34-8,38 (1H, м), 8,92-8,97 (1H, м), 10,49 (1H, с)
RP 192	ESI+: 410, 412 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,35-0,45 (3H, м), 0,78-0,86 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,37 (1H, дд, J=1,4, 11,6 Гц), 6,20 (2H, ушир.с), 6,76 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,45 (1H, д, J=2,7 Гц), 7,55 (1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц), 8,77 (1H, д, J=1,8 Гц), 9,07 (1H, д, J=1,8 Гц), 10,64 (1H, с)
RP 193	ESI+: 382 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,35-0,44 (3H, м), 0,80-0,88 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,5 Гц), 4,01 (3H, с), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,34 (1H, ушир.д, J=11,6 Гц), 6,16 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,7, 8,8 Гц), 7,71 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,30 (1H, с)
RP 194	ESI+: 399, 401 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,37-0,43 (3H, м), 0,82-0,88 (1H, м), 2,54 (3H, с), 3,57 (1H, д, J=11,7 Гц), 4,08 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,31 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,34-4,37 (1H, м), 6,18 (2H, с), 6,72 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,54-7,58 (2H, м), 7,98-7,99 (1H, м), 8,536-8,543 (1H, м), 10,34 (1H, с)
195	ESI+: 443, 445 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,18 (3H, с), 1,73 (3H, с), 2,53 (3H, с), 4,13-4,18 (2H, м), 4,30 (2H, д, J=6,1 Гц), 4,36 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,33 (2H, с), 6,64-6,66 (1H, м), 7,52-7,55 (2H, м), 7,99 (1H, дд, J=2,4, 0,7 Гц), 8,54-8,55 (1H, м), 10,38 (1H, с)
RP 196	ESI+: 376 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,36-0,44 (3H, м), 0,82-0,85 (1H, м), 3,58 (1H, д, J=11,6 Гц), 4,09 (1H, д, J=8,1 Гц), 4,30-4,37 (2H, м), 6,18 (2H, с), 6,74 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,61 (1H, дд, J=8,8, 2,7 Гц), 7,74 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,26 (1H, дд, J=8,2, 0,9 Гц), 8,56 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 9,16 (1H, дд, J=2,1, 0,9 Гц), 10,64 (1H, с)
197	ESI+: 420 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,18 (3H, с), 1,73 (3H, с), 4,13-4,19 (2H, м), 4,30-4,37 (3H, м), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,33 (2H, с), 6,67 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,59 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,74 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,26 (1H, дд, J=8,2, 0,9 Гц), 8,56 (1H, дд, J=8,2, 2,1 Гц), 9,16-9,17 (1H, м), 10,69 (1H, с)
RP 198	ESI+: 375
RP 199	ESI+: 373 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,18-0,22 (1H, м), 0,39-0,46 (2H, м), 0,61-0,63 (1H, м), 4,14 (1H, д, J=11,5 Гц), 4,58 (1H, д, J=11,5 Гц), 6,47 (2H, ушир.с), 6,82 (1H, с), 7,06 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,21-7,27 (2H, м), 7,42 (1H, с), 7,58 (1H, д, J=8,7 Гц), 8,81 (2H, с), 9,05 (1H, с)

RP 200	ESI+: 415 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,89-2,95 (1H, м), 3,26-3,32 (1H, м), 4,30 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,45 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,60-4,72 (4H, м), 4,79-4,83 (1H, м), 6,28 (2H, ушир.с), 6,82 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,29 (1H, м), 7,32-7,37 (4H, м), 7,51 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,56 (1H, дд, J=2,3, 8,4 Гц), 9,02 (2H, с), 9,14 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 15a
RP 201	ESI+: 452 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,11 (3H, с), 2,87-2,94 (1H, м), 3,24-3,34 (1H, м), 4,31 (1H, д, J=7,0 Гц), 4,44 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,59-4,71 (4H, м), 4,79 (1H, дд, J=1,9, 10,7 Гц), 6,29 (2H, ушир.с), 6,77 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,23-7,28 (1H, м), 7,32-7,37 (4H, м), 7,44 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,51 (1H, дд, J=2,3, 8,5 Гц), 7,95-7,96 (1H, м), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,71 (1H, д, J=2,3 Гц) соединение, полученное из контрольного примера 15a
RP 202	ESI+: 415 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 3,31-3,39 (1H, м), 3,57 (1H, ушир.д, J=13,5 Гц), 4,10-4,17 (2H, м), 4,38-4,43 (2H, м), 4,48 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,53 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,63 (1H, д, J=5,7 Гц), 6,45 (2H, ушир.с), 6,76 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,24-7,28 (1H, м), 7,33-7,38 (2H, м), 7,46-7,53 (4H, м), 8,98 (2H, с), 9,13 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 15b
RP 203	ESI+: 452 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 2,10 (3H, с), 3,31-3,38 (1H, м), 3,56 (1H, ушир.д, J=13,8 Гц), 4,10-4,15 (2H, м), 4,36-4,40 (1H, м), 4,42 (1H, д, J=5,6 Гц), 4,47 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,53 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,63 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,46 (2H, ушир.с), 6,71 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,23-7,28 (1H, м), 7,33-7,51 (6H, м), 7,89-7,91 (1H, м), 8,51 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,67 (1H, д, J=2,3 Гц) соединение, полученное из контрольного примера 15b
RP 204	ESI+: 379 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,11-0,24 (2H, м), 0,43-0,58 (2H, м), 1,00-1,08 (1H, м), 1,48-1,54 (1H, м), 1,82-1,90 (1H, м), 4,19 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,34 (1H, д, J=6,3 Гц), 4,40 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,54-4,70 (4H, м), 6,24 (2H, ушир.с), 6,92 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,48 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,3, 8,5 Гц), 9,02 (2H, с), 9,14 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 16a
RP 205	ESI+: 416 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,11-0,24 (2H, м), 0,43-0,58 (2H, м), 0,98-1,08 (1H, м), 1,46-1,52 (1H, м), 1,80-1,87 (1H, м), 2,11 (3H, с), 4,19 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,33 (1H, д, J=6,2 Гц), 4,39 (1H, д, J=6,9 Гц), 4,51 (1H, д, J=9,0 Гц), 4,58-4,63 (2H, м), 4,65-4,69 (1H, м), 6,25 (2H, ушир.с), 6,87 (1H, д, J=8,5 Гц), 7,41 (1H, д, J=2,3 Гц), 7,51 (1H, дд, J=2,3, 8,5 Гц), 7,95 (1H, дд, J=1,9, 2,2 Гц), 8,52 (1H, д, J=1,9 Гц), 8,71 (1H, д, J=2,2 Гц) соединение, полученное из контрольного примера 16a
RP 206	ESI+: 359
RP 207	ESI+: 379 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,24-0,33 (2H, м), 0,44-0,50 (1H, м), 0,56-0,62 (1H, м), 1,09-1,19 (1H, м), 1,69-1,75 (1H, м), 2,30-2,37 (1H, м), 4,05-4,12 (2H, м), 4,15-4,18 (1H, м), 4,25 (1H, д, J=5,5 Гц), 4,30 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,39 (1H, д, J=6,6 Гц), 4,55 (1H, д, J=5,5 Гц), 6,43 (2H, ушир.с), 6,91 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,46 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,57 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 8,99 (2H, с), 9,13 (1H, с) соединение, полученное из контрольного примера 16b
RP 208	ESI+: 359
RP 209	ESI+: 364 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 1,80-1,95 (2H, м), 2,13-2,24 (1H, м), 2,24-2,34 (1H, м), 2,37-2,48 (1H, м), 2,94-3,04 (1H, м), 4,07-4,15 (1H, м), 4,15-4,23 (2H, м), 4,47-4,54 (2H, м), 4,66 (1H, д, J=5,2 Гц), 6,40 (2H, ушир.с), 6,92 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,28 (1H, с), 7,44-7,50 (2H, м), 7,90 (1H, д, J=7,6 Гц), 8,52 (1H, д, J=4,8 Гц), 8,73 (1H, с)
RP 210	ESI+: 414
RP 211	ESI+: 414
RP 212	ESI+: 432
RP 213	ESI+: 361
RP 214	ESI+: 323, 325
RP 215	ESI+: 323 ЯМР-ДМСО-d ₆ : 0,20-0,24 (1H, м), 0,42-0,54 (2H, м), 0,95-0,98 (1H, м), 3,51 (1H, д, J=11,6 Гц), 3,73 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,84 (1H, д, J=11,4 Гц), 3,97 (1H, д, J=15,6 Гц), 4,13 (1H, д, J=15,6 Гц), 4,61 (1H, дд, J=1,8, 11,6 Гц), 5,69 (2H, ушир.с), 6,89 (1H, д, J=8,4 Гц), 7,31 (1H, д, J=2,4 Гц), 7,53 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 8,99 (2H, с), 9,12 (1H, с)
RP 216	ESI+: 359, 361
RP 217	ESI+: 337, 339

218	ESI+: 429, 431 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 1,18 (3H, c), 1,73 (3H, c), 4,13-4,19 (2H, м), 4,30-4,32 (2H, м), 4,36 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,33 (2H, c), 6,66 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,57 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,13 (1H, дд, J=8,5, 0,8 Гц), 8,18 (1H, дд, J=8,5, 2,3 Гц), 8,75 (1H, дд, J=2,4, 0,7 Гц), 10,52 (1H, c). Точка плавления: 165°C (температура в начале дифференциальной сканирующей калориметрии, Скорость нагревания: 10°C/минуту, в условиях потока N ₂ 50 мл/минуту) Кристаллы, имеющие характерные пики порошковой рентгеновской дифракции, показанные при углах 2θ(°) примерно 5,7, 9,6, 11,4, 12,3, 13,7, 15,7, 15,9 и 25,0. Это такое же соединение, как в примере 228b
219	ESI+: 473, 475 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 1,18 (3H, c), 1,73 (3H, c), 4,13-4,19 (2H, м), 4,30-4,32 (2H, м), 4,36 (1H, д, J=6,7 Гц), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,33 (2H, c), 6,66 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,57 (1H, дд, J=8,8, 2,6 Гц), 7,70 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,05 (1H, дд, J=8,4, 0,3 Гц), 8,29-8,32 (1H, м), 8,82-8,85 (1H, м), 10,52 (1H, c)
220	ESI+: 426 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 1,18 (3H, c), 1,73 (3H, c), 4,01 (3H, c), 4,14 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,17 (1H, д, J=8,8 Гц), 4,28-4,33 (2H, м), 4,35 (1H, д, J=6,8 Гц), 4,90 (1H, д, J=5,6 Гц), 6,32 (2H, c), 6,65 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,53 (1H, дд, J=2,6, 8,8 Гц), 7,72 (1H, д, J=2,5 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,87 (1H, д, J=1,4 Гц), 10,35 (1H, c). Это такое же соединение, как в примере 229b
221	ESI+: 413 ЯМР-CDCl ₃ : 0,42-0,55 (2H, м), 0,74-0,82 (1H, м), 1,18 (3H, c), 1,23-1,30 (1H, м), 1,33 (3H, c), 4,45 (ушир.с), 4,46 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,57 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,81 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,45 (1H, д, J=2,6 Гц), 7,60 (1H, дд, J=2,6, 8,8 Гц), 7,84 (1H, дд, J=2,4, 8,4 Гц), 8,20-8,24 (1H, м), 8,50-8,54 (1H, м), 9,69 (1H, ушир.с)
222	ESI+: 397 ЯМР-CDCl ₃ : 0,41-0,55 (2H, м), 0,73-0,82 (1H, м), 1,18 (3H, c), 1,23-1,30 (1H, м), 1,33 (3H, c), 4,45 (ушир.с), 4,46 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,57 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,81 (1H, д, J=8,8 Гц), 7,44-7,47 (1H, м), 7,52-7,63 (2H, м), 8,28-8,33 (1H, м), 8,41 (1H, д, J=2,8 Гц), 9,67 (1H, ушир.с)
223	ESI+: 410 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 0,23-0,32 (1H, м), 0,49-0,57 (1H, м), 0,59-0,68 (1H, м), 1,07-1,16 (1H, м), 1,11 (3H, c), 1,27 (3H, c), 4,01 (3H, c), 4,26 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,37 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,09 (2H, ушир.с), 6,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,53 (1H, дд, J=2,6, 8,7 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,29 (1H, c). Это такое же соединение, как в примере 230
224	ESI+: 430 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 0,24-0,32 (1H, м), 0,50-0,58 (1H, м), 0,60-0,68 (1H, м), 1,08-1,16 (1H, м), 1,12 (3H, c), 1,27 (3H, c), 4,27 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,38 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,11 (2H, ушир.с), 6,69 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,24 (1H, т, J=53,9 Гц), 7,59 (1H, дд, J=2,6, 8,7 Гц), 7,65 (1H, д, J=2,6 Гц), 9,06 (1H, c), 9,34-9,37 (1H, м), 10,71 (1H, c). Это соединение представляет свободную форму соединения примера 231
RP 225a	ESI+: 337, 339 Время удерживания ВЭЖХ: 4,5 минут (колодка CHIRALCELL OD-RH, MeCN:20 mM водный раствор KH ₂ PO ₄ =80:20; скорость потока 1,0 мл/минуту, выявленная абсорбцией УФ излучения с длиной волн 254 нм, 2-ой пик пары энантиомеров)
RP 225b	ESI+: 337, 339 Время удерживания ВЭЖХ: 2,4 минуты (колодка CHIRALCELL OD-RH, MeCN:20 mM водный раствор KH ₂ PO ₄ =80:20; скорость потока 1,0 мл/минуту, выявленная абсорбцией УФ излучения с длиной волн 254 нм, 1-ый пик пары энантиомеров)
RP 226	ESI+: 353, 355
227	ESI+: 426
228a	ESI+: 429, 431 Время удерживания сверхкритической флюидной хроматографии: 5,23 минуты: (элюент: сверхкритический CO ₂ /(EtOH с 0,1% диэтиламинол)=60:40; Колодка: CHIRALCELL OD-H колонка (10×250 мм); скорость потока 10 мл/минуту; температура колонки 40°C, 1-ый пик пары энантиомеров)
228b	ESI+: 429, 431 Время удерживания сверхкритической флюидной хроматографии: 8,16 минуты: (элюент: сверхкритический CO ₂ /(EtOH с 0,1% диэтиламинол)=60:40; колонка: CHIRALCELL OD-H (10×250 мм); скорость потока 10 мл/минуту; температура колонки 40°C, 2-ой пик пары энантиомеров). Это такое же соединение, как в примере 218

229a	ESI+: 426 Время удерживания сверхкритической флюидной хроматографии: 5,94 минуты: (элюент: сверхкритический CO ₂ /EtOH=60:40; колонка: CHIRALCELL OD-H колонка (4,6×250 мм); скорость потока 3 мл/минуту; температура колонки 40°C, 2-ой пик пары энантиомеров)
229b	ESI+: 426 Время удерживания сверхкритической флюидной хроматографии: 3,58 минуты: (элюент: сверхкритический CO ₂ /EtOH с 0,1% диэтиламино) =60:40; колонка: CHIRALCELL OD-H (4,6×250 мм); скорость потока 3 мл/минуту; температура колонки 40°C, 1-ый пик пары энантиомеров). Это такое же соединение, как в примере 220
230	ESI+: 410 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 0,23-0,32 (1H, м), 0,49-0,57 (1H, м), 0,59-0,68 (1H, м), 1,07-1,16 (1H, м), 1,11 (3H, с), 1,27 (3H, с), 4,01 (3H, с), 4,26 (1H, д, J=8,0 Гц), 4,37 (1H, д, J=8,0 Гц), 6,10 (2H, ушир.с), 6,66 (1H, д, J=8,7 Гц), 7,53 (1H, дд, J=2,6, 8,7 Гц), 7,61 (1H, д, J=2,6 Гц), 8,38 (1H, д, J=1,3 Гц), 8,86 (1H, д, J=1,3 Гц), 10,29 (1H, с). Точка плавления: 191°C (температура в начале дифференциальной сканирующей калориметрии, скорость нагревания: 10°C/минуту, в условиях потока N ₂ 50 мл/минуту). Кристаллы, имеющие характерные пики порошковой рентгеновской дифракции, показанные при углах 2θ(°) примерно 5,0, 7,9, 8,0, 8,8, 12,6, 15,2, 16,3, 17,7 и 20,2. Это такое же соединение, как в примере 223
231	ESI+: 430 ЯМР-ДМСO-d ₆ : 0,54-0,66 (1H, м), 0,76-0,92 (2H, м), 0,94-1,05 (1H, м), 1,18 (3H, с), 1,30 (3H, с), 5,07 (2H, с), 6,87 (1H, д, J=8,9 Гц), 7,26 (1H, т, J=53,9 Гц), 7,90 (1H, дд, J=2,4, 8,9 Гц), 7,98 (1H, д, J=2,4 Гц), 9,02-9,21 (2H, м), 9,37-9,41 (1H, м), 9,57 (1H, ушир.с), 10,55 (1H, с), 10,98 (1H, с). Точка плавления: 254°C (температура в начале дифференциальной сканирующей калориметрии, скорость нагревания: 10°C/минуту, в условиях потока N ₂ 50 мл/минуту). Кристаллы, имеющие характерные пики порошковой рентгеновской дифракции, показанные при углах 2θ(°) примерно 4,8, 6,5, 8,4, 12,8, 16,0, 17,4, 23,4, 26,6 и 27,6. Это такое же соединение, как в примере 224

Соединения, показанные ниже в таблице, можно получить, используя трет-бутил-(6'-аминоди-спиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4''-[1,3]оксазол-2''-ил)карбамат или трет-бутил-(6'-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3''-оксетан]-2-ил)карбамат в качестве исходного материала, таким же образом, как в способах, приведенных выше, примера получения 70 и контрольного примера 19 или примера 27. Структуры и способы получения соединений показаны ниже в табл. 6.

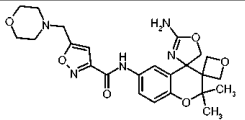
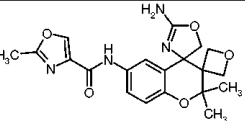
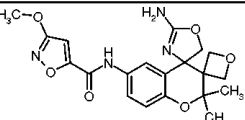
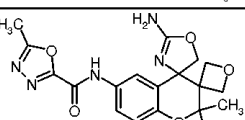
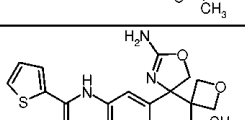
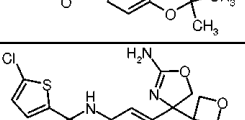
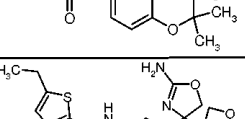
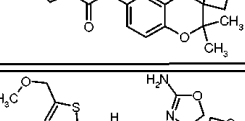
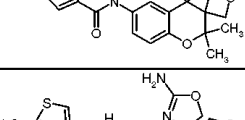
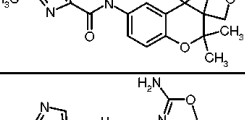
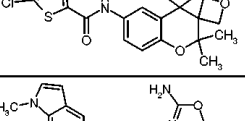
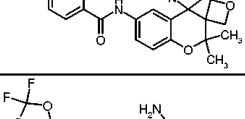
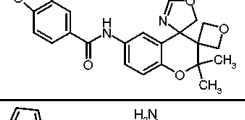
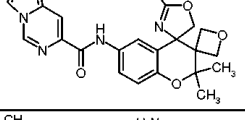
Таблица 6

№	Структура	1-ая стадия	2-ая стадия
P1		R70	E27
P2		R70	E27
P3		R70	E27
P4		R70	E27
P5		R70	E27
P6		R70	E27
P7		R70	E27

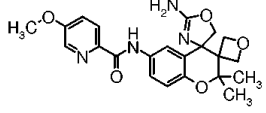
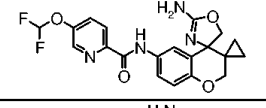
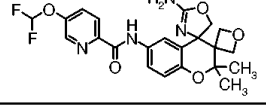
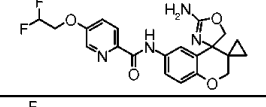
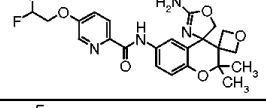
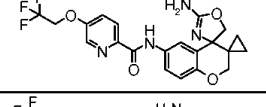
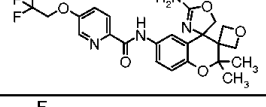
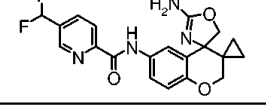
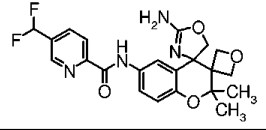
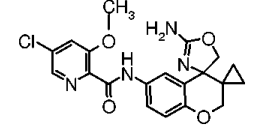
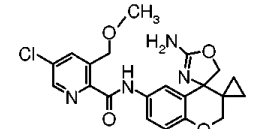
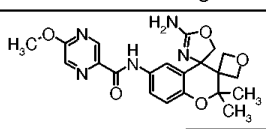
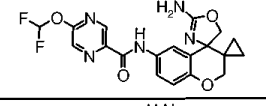
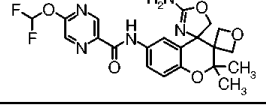
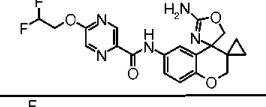
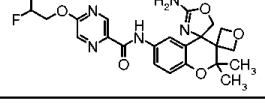
P8		R70	E27
P9		R70	E27
P10		R70	E27
P11		R70	E27
P12		R70	E27
P13		R70	E27
P14		R70	E27
P15		R70	E27
P16		R70	E27
P17		R70	E27
P18		R70	E27
P19		R70	E27
P20		R70	E27
P21		R70	E27

P22		R70	E27
P23		R70	E27
P24		R70	E27
P25		R70	E27
P26		R70	E27
P27		R70	E27
P28		R70	E27
P29		R70	E27
P30		R70	E27
P31		R70	E27
P32		R70	E27
P33		R70	E27
P34		R70	E27
P35		R70	E27

P36		R70	E27
P37		R70	E27
P38		R70	E27
P39		R70	E27
P40		R70	E27
P41		R70	E27
P42		R70	E27
P43		R70	E27
P44		R70	E27
P45		R70	E27
P46		R70	E27
P47		R70	E27
P48		R70	E27
P49		R70	E27
P50		R70	E27

P51		R70	E27
P52		R70	E27
P53		R70	E27
P54		R70	E27
P55		R70	E27
P56		R70	E27
P57		R70	E27
P58		R70	E27
P59		R70	E27
P60		R70	E27
P61		R70	E27
P62		R70	E27
P63		R70	E27
P64		R70	E27

P65		R70	E27
P66		R70	E27
P67		R70	E27
P68		R70	E27
P69		R70	E27
P70		R70	E27
P71		R70	E27
P72		R70	E27
P73		R70	E27
P74		R70	E27
P75		R70	E27
P76		R70	E27
P77		R70	E27
P78		R70	E27
P79		R70	E27
P80		R70	E27

P81		R70	E27
P82		R70	E27
P83		R70	E27
P84		R70	E27
P85		R70	E27
P86		R70	E27
P87		R70	E27
P88		R70	E27
P89		R70	E27
P90		R70	E27
P91		R70	E27
P92		R70	E27
P93		R70	E27
P94		R70	E27
P95		R70	E27
P96		R70	E27

P97		R70	E27
P98		R70	E27
P99		R70	E27
P100		R70	E27

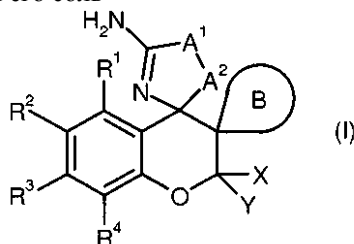
Положения всех ссылок, приведенных в настоящем описании, включены в него в полном объеме.

Промышленная применимость

Соединения формулы (I) или их соли обладают ингибиторной активностью в отношении бета-секретазы и поэтому могут применяться в качестве средства для профилактики или лечения состояний, связанных с и/или опосредованных активностью β -секретазы, гидролизом участка расщепления β -секретазы белка-предшественника амилоида и/или накоплением белка β -амилоида, таких как глаукома, MCI (легкое когнитивное нарушение) или болезнь Альцгеймера, главным образом, болезнь Альцгеймера или тому подобные.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы (I) или его соль



где

A^1 представляет O;

A^2 представляет $-C(R^{A21}R^{A22})-$ и

R^{A21} и R^{A22} представляют H;

B представляет содержащую кислород моноциклическую 3-8-членную насыщенную гетерокольцевую группу или C_{3-10} циклоалкил, где указанный C_{3-10} циклоалкил является незамещенным;

X представляет C_{1-6} алкил;

Y представляет C_{1-6} алкил;

R^1 и R^4 представляют H;

R^3 представляет H; и

R^2 представляет $-N(H)-C(O)-$ (гетерокольцевую группу), где указанная гетерокольцевая группа представляет собой:

(i) 3-8-членное моноциклическое кольцо, содержащее 1-4 гетероатомов, выбранных из кислорода, серы и азота, или

(ii) бициклическое кольцо, содержащее 1-5 гетероатомов, выбранных из кислорода серы и азота;

где указанная гетерокольцевая группа является незамещенной или замещена одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из

галогена,

C_{1-6} алкила, который является незамещенным или замещен галогеном,

-CN и

-O-(C_{1-6} алкила).

2. Соединение или его соль по п.1, где R^2 выбран из группы, состоящей из

-N(H)-C(O)- (пиридила), где указанный пиридил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из

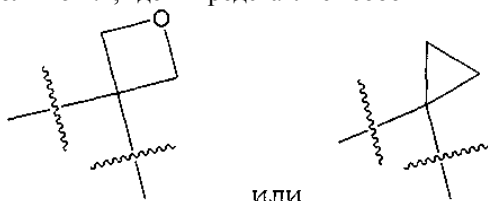
галогена,

- C_{1-6} алкила и
 $-CN$,
 $-N(H)-C(O)-$ (пиразинила), где указанный пиразинил является незамещенным или замещен
 $-O-(C_{1-6}$ алкилом), или
 C_{1-6} алкилом, который является незамещенным или замещен галогеном, и
 $-N(H)-C(O)-$ (пиримидинила), где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен га-
 логеном.
3. Соединение или его соль по п.2, где
 В представляет содержащую кислород моноциклическую 3-8-членную насыщенную гетерокольце-
 вую группу.
4. Соединение или его соль по п.3, где
 В представляет оксетанил;
 X представляет метил и
 Y представляет метил.
5. Соединение или его соль по п.4, где
 R^3 представляет H и
 R^2 представляет $-N(H)-C(O)-$ (пиридил), где указанный пиридил является незамещенным или заме-
 щен галогеном.
6. Соединение или его соль по п.2, где
 В представляет C_{3-10} циклоалкил, где указанный C_{3-10} циклоалкил является незамещенным или заме-
 щен галогеном.
7. Соединение или его соль по п.6, где
 В представляет циклопропил;
 X представляет метил и
 Y представляет метил.
8. Соединение или его соль по п.7, где
 R^3 представляет H и
 R^2 представляет $-N(H)-C(O)-$ (пиразинил), где указанный пиразинил является незамещенным или
 замещен $-O-(C_{1-6}$ алкилом), или
 C_{1-6} алкилом, который является незамещенным или замещен галогеном.
9. Соединение или его соль по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-хлорпиридин-}2\text{-}$
 карбоксамида,
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-фторпиридин-}2\text{-}$
 карбоксамида,
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-хлор-}3\text{-фторпи-}$
 ридин-2-карбоксамида,
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-бромпиримидин-}2\text{-}$
 карбоксамида,
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-хлор-}3\text{-метилпири-}$
 дин-2-карбоксамида,
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-цианопиридин-}2\text{-}$
 карбоксамида,
 $N-(2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-метоксипиразин-}2\text{-}$
 карбоксамида,
 $N-[(4S)\text{-}2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-хлорпиридин-}$
 2-карбоксамида,
 $N-[(4'R)\text{-}2''\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[\text{циклопропан-}1,3'\text{-хромен-}4',4''\text{-}[1,3]\text{оксазол}]-6'\text{-ил})-5\text{-меток-}$
 сипиразин-2-карбоксамида,
 $N-[(4'R)\text{-}2''\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[\text{циклопропан-}1,3'\text{-хромен-}4',4''\text{-}[1,3]\text{оксазол}]-6'\text{-ил})-5\text{-}(\text{ди-}$
 фторметил)пиразин-2-карбоксамида,
 $N-[(4S)\text{-}2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-метоксипира-}$
 зин-2-карбоксамида,
 $N-[(4S)\text{-}2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-бромпиридин-}$
 2-карбоксамида,
 $N-[(4'R)\text{-}2''\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[\text{циклопропан-}1,3'\text{-хромен-}4',4''\text{-}[1,3]\text{оксазол}]-6'\text{-ил})-5\text{-хлор-}$
 пиридин-2-карбоксамида и
 $N-[(4'R)\text{-}2''\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[\text{циклопропан-}1,3'\text{-хромен-}4',4''\text{-}[1,3]\text{оксазол}]-6'\text{-ил})-5\text{-фтор-}$
 пиридин-2-карбоксамида.
10. Соединение или его соль по п.1, которое выбрано из группы, состоящей из
 $N-[(4S)\text{-}2\text{-амино-}2',2'\text{-диметилдиспиро}[1,3\text{-оксазол-}4,4'\text{-хромен-}3',3''\text{-оксетан}]-6'\text{-ил})-5\text{-хлорпиридин-}$
 2-карбоксамида,

N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида и

N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамида.

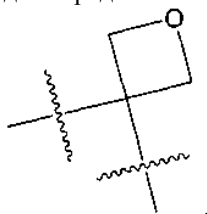
11. Соединение или его соль по п.1, где В представляет собой



или

12. Соединение или его соль по п.11, где R^2 выбран из группы, состоящей из
 -N(H)-C(O)-(пиридила), где указанный пиридил является незамещенным или замещен одним или несколькими заместителями, выбранными из группы, состоящей из галогена, C_{1-6} алкила и -CN;
 -N(H)-C(O)-(пиразинила), где указанный пиразинил является незамещенным или замещен
 -O-(C_{1-6} алкилом) или C_{1-6} алкилом, который является незамещенным или замещен галогеном; и
 -N(H)-C(O)-(пиримидинила), где указанный пиримидинил является незамещенным или замещен галогеном.

13. Соединение или его соль по п.12, где В представляет собой



14. Соединение или его соль по п.13, где

X представляет метил и

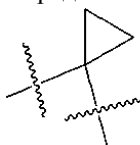
Y представляет метил.

15. Соединение или его соль по п.14, где

R^3 представляет H и

R^2 представляет -N(H)-C(O)-(пиридил), где указанный пиридил является незамещенным или замещен галогеном.

16. Соединение или его соль по п.12, где В представляет собой



17. Соединение или его соль по п.1, где указанное соединение представляет собой N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамида.

18. Соединение или его соль по п.1, где указанное соединение представляет собой N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида.

19. Соединение или его соль по п.1, где указанное соединение представляет собой N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамида.

20. Гидрат N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамида.

21. Гидрат по п.20, где порошковая рентгеновская дифракция для гидрата включает пики при углах 2 тета примерно 5,7°, 9,6°, 11,4°, 12,3°, 13,7°, 15,7°, 15,9° и 25,0°.

22. Фармацевтическая композиция, содержащая гидрат по п.20 или 21 и фармацевтически приемлемый носитель.

23. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-19 и фармацевтически приемлемый носитель.

24. Фармацевтическая композиция по п.23, где соединение представляет собой N-[(4S)-2-амино-2',2'-диметилдиспиро[1,3-оксазол-4,4'-хромен-3',3"-оксетан]-6'-ил]-5-хлорпиридин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль.

25. Фармацевтическая композиция по п.23, где соединение представляет собой N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-метоксипиразин-2-карбоксамида или его фармацевтически приемлемую соль.

26. Фармацевтическая композиция по п.23, где соединение представляет собой N-[(4'R)-2"-амино-2',2'-диметилдиспиро[циклопропан-1,3'-хромен-4',4"-[1,3]оксазол]-6'-ил]-5-(дифторметил)пиразин-2-карбоксамид или его фармацевтически приемлемую соль.

27. Фармацевтическая композиция для профилактики или лечения MCI (легкого когнитивного нарушения) или болезни Альцгеймера, содержащая соединение или его фармацевтически приемлемую соль по любому из пп.1-19 или гидрат по п.20 или 21.

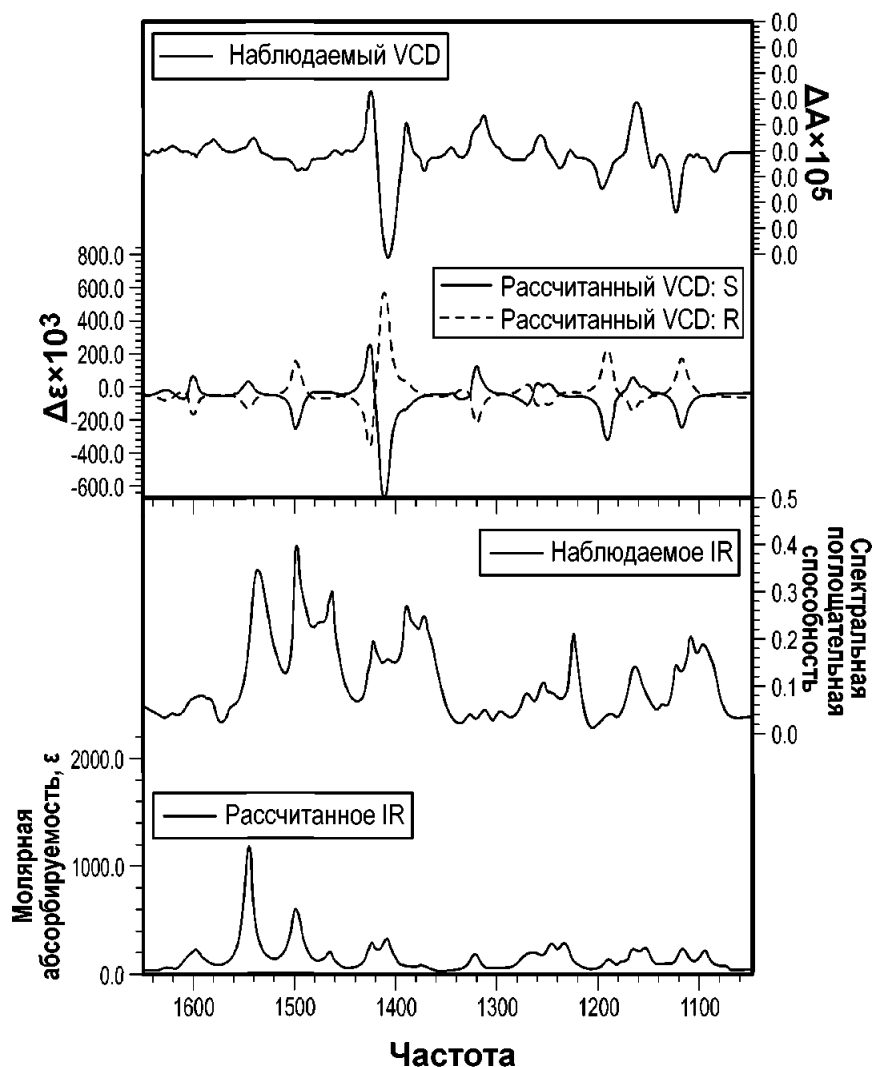
28. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1 или гидрата по п.20 или 21 для получения фармацевтической композиции для профилактики или лечения MCI (легкого когнитивного нарушения) или болезни Альцгеймера.

29. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 или гидрата по п.20 или 21 для профилактики или лечения MCI (легкого когнитивного нарушения) или болезни Альцгеймера.

30. Способ профилактики или лечения MCI (легкого когнитивного нарушения) или болезни Альцгеймера, включающий введение нуждающемуся в нем индивиду эффективного количества соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 или гидрата по п.20 или 21.

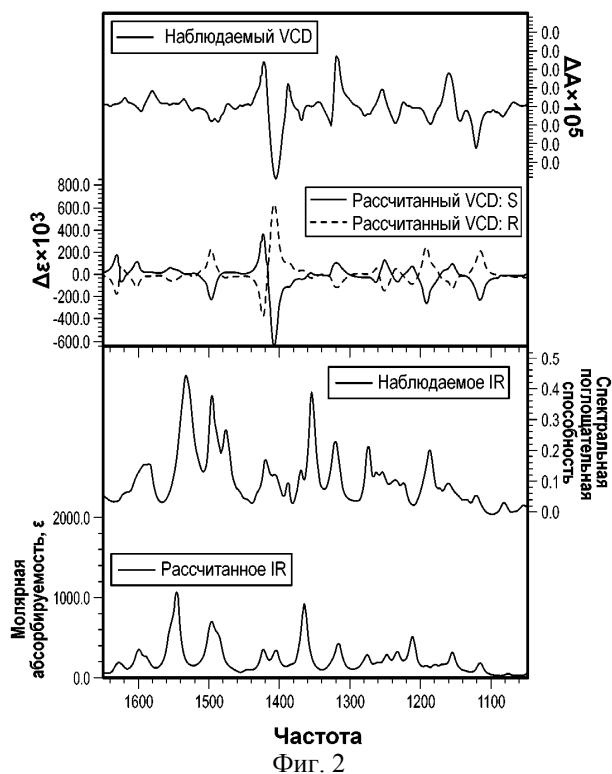
31. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-19 или гидрата по п.20 или 21 при профилактике или лечении MCI (легкого когнитивного нарушения) или болезни Альцгеймера.

Спектры VCD соединения примера 228b



Фиг. 1

Спектры VCD соединения примера 229b



Спектры VCD соединения контрольного примера 225a

