



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 108753

(13) C2

(51) МПК

C07D 265/30 (2006.01)

C07D 413/04 (2006.01)

A61K 31/535 (2006.01)

A61K 31/5355 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

A61P 25/16 (2006.01)

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 12485	(72) Винахідник(и):	Трабанко-Суарес Андрес Авеліно (ES), Ромбутс Фредерік Ян Ріта (BE), Тресадерн Гері Джон (GB/ES), ван Гоол Мішель Люк Марія (BE/ES), МакДональд Грегор Джеймс (GB/BE), Мартінес Ламенка Кароліна (ES/BE), Гійсен Хенрікус Якобус Марія (NL)
(22) Дата подання заявки:	08.06.2011	(73) Власник(и):	ЯНССЕН ФАРМАЦЕВТИКА НВ, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgium (BE)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.06.2015	(74) Представник:	Хазін Михайло Семенович, реєстр. №96
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	10165335.0, 11152314.8, 11157765.6, 11164999.2	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2006/034093 A2, 30.03.2006 US 2009/082560 A1, 26.03.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	09.06.2010, 27.01.2011, 10.03.2011, 05.05.2011		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, EP, EP, EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.04.2013, Бюл.№ 7		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.06.2015, Бюл.№ 11		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	PCT/EP2011/059441, 08.06.2011		

(54) ПОХІДНІ 5,6-ДИГІДРО-2Н-[1,4]ОКСАЗИН-3-ІЛАМІНУ, КОРИСНІ ЯК ІНГІБІТОРИ БЕТА-СЕКРЕТАЗИ (BACE)

(57) Реферат:

Даний винахід стосується нових похідних 5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіну як інгібіторів бета-секретази, також відомих як фермент, що розщеплює амілоїд у бета-ділянці, BACE, BACE1, Asp2 або мемапсин 2.

Винахід також стосується фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, способів отримання таких сполук і композицій, а також застосування таких сполук і композицій для запобігання і лікування порушень, в які залучена бета-секретаза, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірне когнітивне порушення, старість, деменція, деменція з тільцями Леві, синдром Дауна, деменція, що асоціюється з інсультом, деменція, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменція, що асоціюється з бета-амілоїдом.

UA 108753 C2

Область винаходу

Даний винахід відноситься до нових похідних 5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна як інгібіторів бета-секретази, також відомою як фермент, що розщеплює амілоїд по бета-ділянці, BACE, BACE1, Asp2 або мемапсин 2. Винахід також відноситься до фармацевтичних композицій, що містять такі сполуки, до способів отримання таких сполук і композицій для запобігання і лікування порушень, в які залучена бета-секретаза, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірне когнітивне порушення, старість, деменція, деменція з тільцями Леві, синдром Дауна, деменція, що асоціюється з інсультом, деменція, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменція, що асоціюється з бета-амілоїдом.

Рівень техніки, що передує винаходу

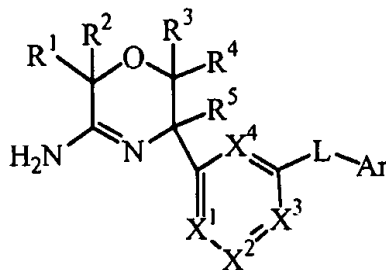
Хворобою Альцгеймера (AD) є захворювання, що асоціюється із старінням. Пацієнти з AD страждають на дефіцит когнітивних функцій і втрату пам'яті, а також поведінкові проблеми, такі як тривожність. Більше 90% з уражених AD мають спорадичну форму порушення, тоді як менше 10% випадків є родинними або успадкованими. У Сполучених Штатах Америки приблизно 1 з 10 людей у віці 65 років страждає на AD, тоді як у віці 85 років, AD уражений 1 з кожних двох індивідуумів. Середня прогнозована тривалість життя від первинного діагнозу складає 7-10 років, а пацієнти з AD вимагають інтенсивного догляду або в будинках для літніх людей, що є дуже дорого, або членів сім'ї. Кількість літніх людей, що збільшується, в популяції AD, є зростаючою медичною проблемою. Способи лікування AD, що існують на даний час, лише лікують симптоми захворювання і включають інгібітори ацетилхолінестерази для поліпшення когнітивних властивостей, а також анксиолітики і антипсихотичні засоби для контролю поведінкових проблем, що асоціюються з цим захворюванням.

Характерними патологічними ознаками в головному мозку пацієнтів з AD є нейрофібрилярні клубки, що утворюються внаслідок гіперфосфорилювання тау-білка, і амілоїдні бляшки, що формуються при агрегації пептиду бети-амілоїда 1-42 (Абета 1-42). Абета 1-42 формує олігомери, а потім фібрили і, нарешті, амілоїдні бляшки. Вважають, що олігомери і фібрили є особливо нейротоксичними і можуть викликати більшу частину неврологічного пошкодження, асоційованого з AD. Засоби, що запобігають утворенню Абета 1-42, мають потенціал стати засобами, що модифікують захворювання, для лікування AD. Абета 1-42 утворюється з білка-попередника амілоїда (APP), що містить 770 амінокислот. N-кінець Абета 1-42 відщеплюється бета-секретазою (BACE), а потім гамма-секретаза відщеплює C-кінець. Окрім Абета 1-42, гамма-секретаза також вивільняє Абета 1-40, що є переважаючим продуктом розщеплювання, а також Абета 1-38 і Абета 1-43. Ці форми Абета також можуть агрегувати з формуванням олігомерів і фібрил. Таким чином, можна очікувати, що інгібітори BACE запобігатимуть формуванню Абета 1-42, а також Абета 1-40, Абета 1-38 і Абета 1-43 і можуть бути потенційними терапевтичними засобами для лікування AD.

У WO-2011/009943 (Novartis) описані незаміщені і 2-заміщені похідні оксазина і їх застосування як інгібіторів BACE для лікування неврологічних порушень. У WO-2011/020806 (Hoffmann-LaRoche) описані похідні 2,6-незаміщеного 3-аміно-5-феніл-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазина з властивостями інгібування BACE1 та/або BACE2.

Суть винаходу

Даний винахід відноситься до похідних 5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна формули



і їх таутомерним і стереоізомерним формам, де

R¹, R², R³, R⁴ незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано, C₁₋₃-алкіла, моно- і полігалоген-C₁₋₃-алкіла і C₃₋₆-циклоалкіла; або

R¹ і R² або R³ і R⁴, взяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати C₃₋₆-циклоалкандіільне кільце;

R⁵ вибраний з групи, що складається з водню, C₁₋₃-алкіла, циклопропіла, моно- і полігалоген-C₁₋₃-алкіла, гомоарила і гетероарила;

X¹, X², X³, X⁴ незалежно є C(R⁶) або N, за умови, що не більше двох з них є N; кожен R⁶

вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, ціано, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;

L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем або C_{1-3} -алкілом;

Ar є гомоарилом або гетероарилом;

5 де гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піразиля, піридазиля, фураніля, тієніля, пірроліля, піразоліля, імідазоліля, триазоліля, тетразоліля, тiazоліля, ізотіазоліля, тіадіазоліля, оксазоліля, ізоксазоліля і оксадіазоліля, де кожен необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{2-3} -алкінілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси і C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілокси;

і їх солям приєднання і сольватам.

15 Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що містить фармацевтично прийнятний носій і будь-яку з описаних вище сполук. Ілюстрацією винаходу є фармацевтична композиція, що отримується за допомогою змішування будь-якої з описаних вище сполук і фармацевтично прийнятного носія. Ілюстрацією винаходу є спосіб отримання фармацевтичної композиції, що містить суміш будь-якої з описаних вище сполук і фармацевтично прийнятного носія.

20 Прикладами винаходу є способи лікування порушення, опосередкованого ферментом бета-секретазою, що включають введення індивідуумові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-яких описаних вище сполук або фармацевтичних композицій.

Додатковими прикладами винаходу є способи інгібування ферменту бета-секретази, що включають введення індивідуумові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-яких описаних вище сполук або фармацевтичних композицій.

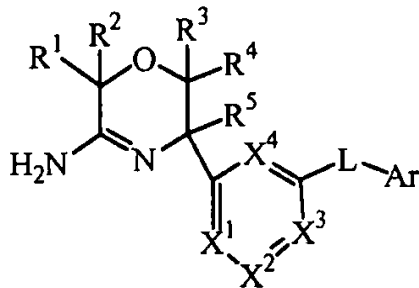
25 Прикладом винаходу є спосіб лікування порушення, вибраного з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, помірного когнітивного порушення, старості, деменції, деменції з тільцями Леві, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, бажано хворобою Альцгеймера, що включає введення індивідуумові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості будь-яких описаних вище сполук або фармацевтичних композицій.

Іншим прикладом винаходу є будь-яка з описаних вище сполук для застосування при лікуванні в індивідуума, що потребує цього: (a) хвороби Альцгеймера, (b) помірного когнітивного порушення, (c) старості, (d) деменції, (e) деменції з тільцями Леві, (f) синдрому Дауна, (g) деменції, що асоціюється з інсультом, (h) деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і (i) деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.

Детальний опис винаходу

Даний винахід відноситься до сполук формули (I), як визначено раніше в цьому документі, і до їх фармацевтично прийнятних солей. Сполуками формули (I) є інгібіторами ферменту бета-секретази (також відомою як фермент, що розщеплює ділянку бета, BACE, BACE1, Asp2 або мепасин 2) і придатні при лікуванні хвороби Альцгеймера, помірного когнітивного порушення, старості, деменції, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції з тільцями Леві, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, бажано хвороби Альцгеймера, помірного когнітивного порушення або деменції, бажаніше хвороби Альцгеймера.

Зокрема даний винахід відноситься до 6-заміщених похідних 5,6-дигідро-2H-[1,4]оксазин-3-іламіна формули (I)



і їх таутомерним і стереоізомерним формам, де

50 R^1 , R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу;

- R^4 є фтором або трифторметилом; або
 R^1 і R^2 або R^3 і R^4 , взяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати C_{3-6} -циклоалкандіїльне кільце;
 R^5 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-3} -алкіла, циклопропіла, моно- і полігалоген-
5 C_{1-3} -алкіла, гомоарила і гетероарила;
 X^1, X^2, X^3, X^4 незалежно є $C(R^6)$ або N, за умови, що не більше двох з них є N; кожен R^6 вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, ціано, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;
L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем або C_{1-3} -алкілом;
10 Ag є гомоарилем або гетероарилем;
де гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;
гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піразиля, піридазиля,
15 фураніла, тієніла, пірроліла, піразоліла, імідазоліла, триазоліла, тетразоліла, тіазоліла, ізотіазоліла, тіадіазоліла, оксазоліла, ізоксазоліла і оксадіазоліла, де кожен необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{2-3} -алкінілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси і C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілокси;
20 і до їх солей приєднання і сольватам.
Сполуки за винаходом, де R^4 є електронегативною групою, такою як фтор або трифторметил, легше затримуються в головному мозку, ніж сполуки у відомому рівні техніки з відсутністю таких електронегативних груп у 6 положенні оксазина, оскільки вони є слабкішими субстратами для глікопротеїну проникності (PGP), що виключає ксенобіотики з головного мозку.
25 В одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком.
У одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком, а Ag є фенілом; фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи галогену, ціано, трифторметилу, трифторметокси і C_{1-3} -алкілокси; піридиніла; піридиніла, заміщеного метилом, галогеном, метокси, етокси або ціано; або піримідинілом.
30 У одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком, X^1 є N, CH або CF, і X^2, X^3 і X^4 є CH.
У одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком, X^3 є N, X^1 є CH або CF, X^2 і X^4 є CH.
У одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком, R^5 є метилом.
У одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком, R^5 є циклопропілом.
У одному з варіантів здійснення L є прямим зв'язком, R^5 є етилом.
35 У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, і L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем.
У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом.
У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, X^2, X^3 і X^4 є CH, і X^1 є CH, CF або N.
40 У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag є піридилом або піразилом, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, ціано, метокси, трифторетокси і дифторметилу.
45 У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag є піридилом або піразилом, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, ціано, метокси, трифторетокси і дифторметилу, і обидва положення 5 і 6 дигідро-2H-[1,4]оксазинового кільця знаходяться в R-конфігурації.
50 У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом або циклопропілом, і Ag вибраний з групи, що складається з 5-метоксипіразиля, 5-етоксипіразиля, 5-(2,2,2-трифторетокси)піразиля, 5-ціанопіридин-2-іла, 5-хлорпіридин-2-іла, 3,5-дихлорпіридин-2-іла, 3-фтор-5-хлорпіридин-2-іла, 3-хлор-5-ціанопіридин-2-іла і 5-ціанопіридин-3-іла.
55 В одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, і L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем.
У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом.
У одному з варіантів здійснення винаходу R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, X^2, X^3 і X^4 є CH, і X^1 є CH,
60

CF або N.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 , R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag є піридилом або піразилом, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, ціано, метокси, трифторетокси і дифторметилу, і обидва положення 5 і 6 дигідро-2Н-[1,4]оксазинового кільця знаходяться в R-конфігурації.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 , R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем, R^5 є метилом або циклопропілом, і Ag вибраний з групи, що складається з 4-піримідила, 5-метоксипіразиля, 5-етоксипіразиля, 5-(2,2,2-трифторетокси)піразиля, 5-ціанопіридин-2-іла, 5-хлорпіридин-2-іла, 3,5-дихлорпіридин-2-іла, 3-фтор-5-хлорпіридин-2-іла, 3-хлор-5-ціанопіридин-2-іла, 5-метоксипіридин-3-іла і 5-ціанопіридин-3-іла.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 і R^2 є воднем, R^3 є фтором, R^4 є трифторметилом, і L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 і R^2 є воднем, R^3 є фтором, R^4 є трифторметилом, L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 і R^2 є воднем, R^3 є фтором, R^4 є трифторметилом, L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, X^2 , X^3 і X^4 є CH, і X^1 є CH, CF або N.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 і R^2 є воднем, R^3 є фтором, R^4 є трифторметилом, L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag є піридилом або піразилом, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, ціано, метокси, трифторетокси і дифторметилу, і обидва положення 5 і 6 дигідро-2Н-[1,4]оксазинового кільця знаходяться в R-конфігурації.

В одному з варіантів здійснення винаходу R^1 і R^2 є воднем, R^3 є фтором, R^4 є трифторметилом, L є -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag вибраний з групи, що складається з 4-піримідила, 5-метоксипіразиля, 5-етоксипіразиля, 5-(2,2,2-трифторетокси)піразиля, 5-ціанопіридин-2-іла, 5-хлорпіридин-2-іла, 3,5-дихлорпіридин-2-іла, 3-фтор-5-хлорпіридин-2-іла, 3-хлор-5-ціанопіридин-2-іла, 5-метоксипіридин-3-іла і 5-ціанопіридин-3-іла.

В одному з варіантів здійснення даного винаходу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкіла; або

R^1 і R^2 або R^3 і R^4 , узяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати C_{3-6} -циклоалкандіїльне кільце;

R^5 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-3} -алкілу, циклопропілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, гомоарилу і гетероарилу;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 незалежно є C(R^6) або N, за умови, що не більше двох з них є N; кожен R^6 вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, ціано, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;

L є зв'язком або -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем або C_{1-3} -алкілом;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила, піразиля, піридазиля, фураніла, тієніла, пірроліла, піразоліла, імідазоліла, триазоліла, тетразоліла, тіазоліла, ізотіазоліла, тіадіазоліла, оксазоліла, ізоксазоліла і оксадіазоліла, кожного необов'язково заміщеного одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу;

і їх солей приєднання і сольватів.

У одному з варіантів здійснення винаходу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано і полігалоген- C_{1-3} -алкіла; або R^1 і R^2 , узяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати C_{3-6} -циклоалкандіїльне кільце;

R^5 є C_{1-3} -алкілом, циклопропілом або трифторметилом;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 незалежно є C(R^6), де кожен R^6 вибраний з водню і галогену; також X^1 може бути N;

L є зв'язком або -N(R^7)CO-, де R^7 є воднем;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу і C_{1-3} -алкілокси;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила і піразиля, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси, полігалоген- C_{1-3} -алкілу і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси або їх солей приєднання або сольватів.

5 У одному з варіантів здійснення даного винаходу R^1 , R^2 , R^3 , R^4 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано і полігалоген- C_{1-3} -алкілу; або

R^1 і R^2 , узяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати C_{3-6} -циклоалкандіїльне кільце;

R^5 є C_{1-3} -алкілом;

10 X^1 , X^2 , X^3 , X^4 незалежно є $C(R^6)$, де кожен R^6 вибраний з водню і галогену;

L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу і C_{1-3} -алкілокси;

15 гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила і піразиля, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу і C_{1-3} -алкілокси; або

їх солей приєднання або сольватів.

20 У іншому варіанті здійснення даного винаходу R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано і трифторметилу; або R^1 і R^2 , узяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати циклопропільне кільце;

обидва, R^3 і R^4 є воднем;

R^5 є метилом;

X^1 і X^3 є CH або CF ;

25 X^2 і X^4 є CH ;

L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з хлору і ціано;

30 гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила і піразиля, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, фтору, ціано, метила і метокси; або

їх солей приєднання або сольватів.

35 У іншому варіанті здійснення даного винаходу R^1 і R^2 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано і трифторметилу; або R^1 і R^2 , узяті разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, можуть утворювати циклопропільне кільце;

R^3 і R^4 , обидва є воднем;

R^5 є метилом;

X^1 , X^2 , X^3 , X^4 є CH ;

40 L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з хлору і ціано;

45 гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила і піразиля, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, фтору, ціано, метилу і метокси; або

їх солей приєднання або сольватів.

У іншому варіанті здійснення даного винаходу R^1 і R^2 , обидва є воднем; R^3 і R^4 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору і трифторметилу;

50 R^5 є метилом;

X^1 і X^3 є CH або CF ;

X^2 і X^4 є CH ;

L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем;

Ag є гомоарилом або гетероарилом;

55 гомоарил є фенілом або фенілом, заміщеним одним або двома замісниками, вибраними з хлору і ціано;

гетероарил вибраний з групи, що складається з піридила, піримідила і піразиля, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з групи, що складається з хлору, фтору, ціано, метилу і метокси; або

60 їх солей приєднання або сольватів.

Визначення

"Галоген" означає фтор, хлор і бром; "C₁₋₃-алкіл" означає нерозгалужену або розгалужену насичену алкілну групу з 1, 2 або 3 атомами вуглецю, наприклад, метил, етил, 1-пропіл і 2-пропіл; "C₁₋₃-алкілокси" означає радикал простого ефіра, де C₁₋₃-алкіл є таким, як визначено раніше; "моно- і полігалоген-C₁₋₃-алкіл" означає C₁₋₃-алкіл, як визначено раніше, заміщений 1, 2, 3 або, коли можливо, більшою кількістю атомів галогенів, як визначено раніше; "моно- і полігалоген-C₁₋₃-алкілокси" означає радикал простого ефіру, де моно- і полігалоген-C₁₋₃-алкіл є таким, як визначено раніше; "C₃₋₆-циклоалкіл" означає циклопропіл, циклобутил, циклопентил і циклогексил; "C₃₋₆-циклоалкандііл" означає бівалентний радикал, такий як циклопропандііл, циклобутандііл, циклопентандііл і циклогександііл.

Як застосовують у даному документі, термін "індивідуум" відноситься до тварини, бажано ссавцеві, найбажаніше до людини, яка є або був об'єктом лікування, спостереження або експерименту.

Як застосовують у даному документі, термін "терапевтично ефективна кількість" означає таку кількість активної сполуки або фармацевтичного засобу, яка викликає в тканинній системі у тварини або людини бажаний дослідником, ветеринаром, лікарем або іншим клінічним працівником біологічну або медичну відповідь, яка включає полегшення симптомів захворювання або порушення, що піддається лікуванню.

Як застосовують у даному документі, термін "композиція" призначений для включення продукту, що містить вказані інгредієнти у вказаних кількостях, а також будь-який продукт, що є результатом безпосередніх або непрямих комбінацій вказаних інгредієнтів у вказаних кількостях.

Вище і далі у даному документі термін "сполука формули (I)" призначений для включення його солей приєднання, сольватів і стереоізомерів.

Вище або далі у даному документі терміни "стереоізомери" або "стереохімічно ізомерні форми" використовують взаємозамінно.

Винахід включає всі стереоізомери сполуки формули (I) у вигляді чистого стереоізомера або у вигляді суміші двох або більше стереоізомерів.

Енантіомерами є стереоізомери, які є неспівпадаючими при накладенні дзеркальними відображеннями один одного. Суміш пари енантіомерів 1:1 є рацематом або рацемічною сумішшю. Діастереомери (або діастереоізомери) є стереоізомерами, які не є енантіомерами, тобто вони не пов'язані як дзеркальні зображення. Якщо сполука містить подвійний зв'язок, замісники можуть знаходитися в E- або Z-конфігурації. Якщо сполука містить двозаміщену циклоалкілну групу, замісники можуть знаходитись у цис- або транс-конфігурації. Таким чином, винахід включає енантіомери, діастереомери, рацемати, E-ізомери, Z-ізомери, цис-ізомери, транс-ізомери і їх суміші.

Абсолютна конфігурація вказана за системою Кана-Інгольда-Прелога. Конфігурація в асиметричного атома вказана за допомогою R або S. Сполуки, що розділяються, абсолютна конфігурація яких невідома, можна позначати (+) або (-) залежно від напрямку, в якому вони обертають плоскополяризоване світло.

Коли вказаний конкретний стереоізомер, це означає, що вказаний стереоізомер є в значній мірі очищеним, тобто асоційований менше ніж з 50%, бажано менше ніж з 20%, бажаніше менше ніж з 10%, навіть бажаніше менше ніж з 5%, зокрема менше ніж з 2%, а найбажаніше менше ніж з 1% інших ізомерів. Таким чином, коли сполука формули (I) вказана, наприклад як (R), це означає, що сполука в значній мірі очищена від (S)-ізомера; коли сполука формули (I) вказана, наприклад як E, це означає, що сполука в значній мірі очищена від Z-ізомера; коли сполука формули (I) вказана, наприклад як цис, це означає, що сполука в значно мірі очищена від транс-ізомера.

Для застосування в медицині солі сполук за даним винаходом відносяться до нетоксичних "фармацевтично прийнятних солей". Проте інші солі можуть бути прийнятними для отримання сполук за даним винаходом або їх фармацевтично прийнятних солей. Прийнятні фармацевтично прийнятні солі сполук включають солі приєднання кислот, які можна отримувати, наприклад, змішуючи розчин сполуки з розчином фармацевтично прийнятною кислоти, такої як соляна кислота, сірчана кислота, фумарова кислота, малеїнова кислота, бурштинова кислота, оцтова кислота, бензойна кислота, лимонна кислота, винна кислота, вугільна кислота або фосфорна кислота. Крім того, коли сполуки за винаходом несуть кислотну групу, їх прийнятні фармацевтично прийнятні солі можуть включати солі лужних металів, наприклад, солі натрію або калію; солі лужноземельних металів, наприклад, солі кальцію або магнію; і солі, що формуються з прийнятними органічними лігандами, наприклад, четвертинні аммонійні солі.

Типові кислоти, які можна використовувати при отриманні фармацевтично прийнятних

селей, як необмежуючі приклади включають наступні: оцтову кислоту, 2,2-дихлороцтову кислоту, ацильовані амінокислоти, адіпінову кислоту, альгінову кислоту, аскорбінову кислоту, L-аспарагінову кислоту, бензолсульфонову кислоту, бензойну кислоту, 4-ацетамідобензойну кислоту, (+)-камфорну кислоту, камфарсульфонову кислоту, капринову кислоту, капроєву кислоту, каприлову кислоту, коричну кислоту, лимонну кислоту, цикламову кислоту, етан-1,2-дисульфонову кислоту, етансульфонову кислоту, 2-гідроксиетансульфонову кислоту, мурашину кислоту, фумарову кислоту, галактарову кислоту, гентизинову кислоту, глюкогептонову кислоту, D-глюконову кислоту, D-глюкуронову кислоту, L-глутамінову кислоту, бета-оксоглутарову кислоту, гліколеву кислоту, гіппурову кислоту, бромистоводневу кислоту, соляну кислоту, (+)-L-молочну кислоту, (±)-DL-молочную кислоту, лактобіонову кислоту, малеїнову кислоту, (-)-L-яблучну кислоту, малонову кислоту, (±)-DL-мигдалеву кислоту, метансульфонову кислоту, нафталін-2-сульфонову кислоту, нафталін-1,5-дисульфонову кислоту, 1-гідроксі-2-нафтойну кислоту, нікотинову кислоту, азотну кислоту, олеїнову кислоту, оротову кислоту, щавлеву кислоту, пальмітинову кислоту, памову кислоту, фосфорну кислоту, L-піроглутамінову кислоту, саліцилову кислоту, 4-аміносаліцилову кислоту, себацінову кислоту, стеаринову кислоту, бурштинову кислоту, сірчану кислоту, дубильну кислоту, (+) -L-винну кислоту, тіоціанову кислоту, п-толуолсульфонову кислоту, трифторметилсульфонову кислоту і ундеценову кислоту. Типові основи, які можна використовувати при отриманні фармацевтично прийнятних солей, як необмежуючі приклади включають наступні: аміак, L-аргінін, бенетамін, бензатин, гідроксид кальцію, холін, диметилетаноламін, діетаноламін, діетиламін, 2-(діетиламіно)етанол, етаноламін, етилендіамін, N-метилглюкамін, гідрабамін, 1H-імідазол, L-лізин, гідроксид магнію, 4-(2-гідроксиетил)морфолін, піперазин, гідроксид калія, 1-(2-гідроксиетил)пірролідін, вторинний амін, гідроксид натрію, триетаноламін, трометамін і гідроксид цинку.

Хімічні найменування сполук за даним винаходом отримували за правилами номенклатури, прийнятої в Chemical Abstracts Service.

Деякі із сполук за формулою (I) також можуть існувати в їх таутомерній формі. Такі форми, хоча вони явно не вказані в приведеній вище формулі, слід включати в обсяг даного винаходу.

Отримання сполук

Експериментальний спосіб 1

Кінцеві сполуки формули (I) можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (II) з прийнятним джерелом аміаку, наприклад, таким як хлорид аммонію або водний аміак, за схемою реакції (1), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як вода або метанол, у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 60°C, наприклад, протягом 6 годин. На схемі реакції (1) всі змінні визначені як у формулі (I).

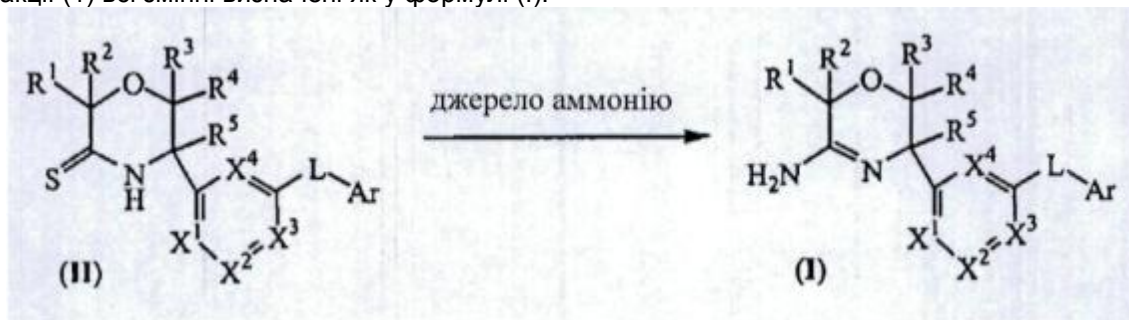


Схема реакції 1

Експериментальний спосіб 2

Кінцеві сполуки формули (I-a), де L є $-N(R^7)CO-$, можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (III-a) із сполукою формули (IV) за схемою реакції (2), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як N,N-диметилформамід, у присутності прийнятої основи, наприклад, такої як K_3PO_4 , мідного каталізатора, наприклад, такого як CuI, і діаміна, наприклад, такого як (1R,2R)-(-)-1,2-діаміноциклогексан, у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 180°C, наприклад, протягом 135 хвилин, при мікрохвильовому випромінюванні. На схемі реакції (2) всі змінні визначені як у формулі (I), а W є галогеном.

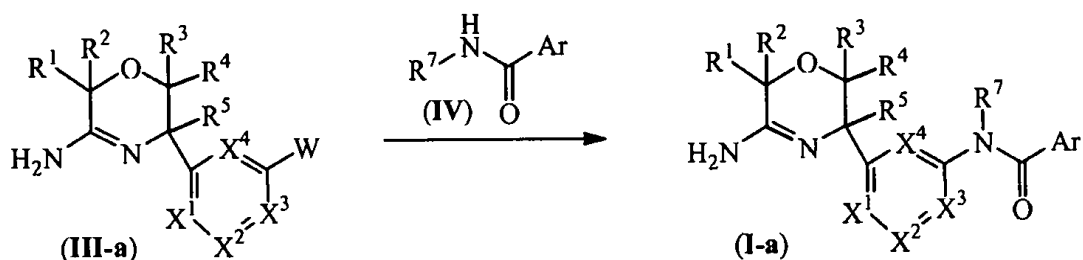


Схема реакції 2

Експериментальний спосіб 3

- Крім того, кінцеві сполуки формули (I-a) можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (III-b) із сполукою формули (V) за схемою реакції (3), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан, у присутності прийнятої основи, наприклад, такої як триетиламін, у присутності конденсуючого засобу, наприклад, такого як гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію [HATU, CAS 148893-10-1], у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 25°C, наприклад, протягом 2 годин. На схемі реакції (3) всі змінні визначені як у формулі (I).

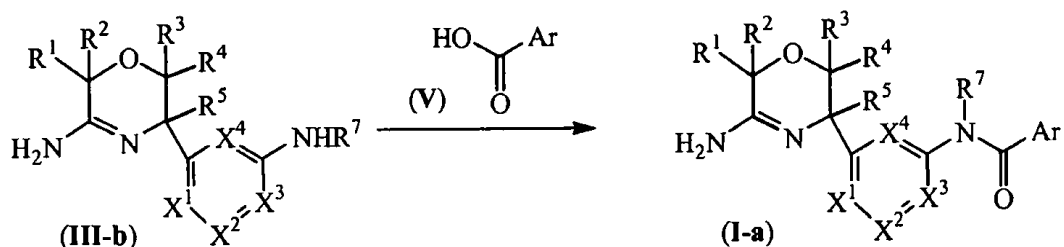


Схема реакції 3

Експериментальний спосіб 4

- Крім того, кінцеві сполуки формули (I-a) можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (III-b) із сполукою формули (VI) за схемою реакції (4), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан, у присутності прийнятої основи, наприклад, такої як піридин, при кімнатній температурі протягом 2 годин. На схемі реакції (4) всі змінні визначені як у формулі (I), а Y є галогеном.

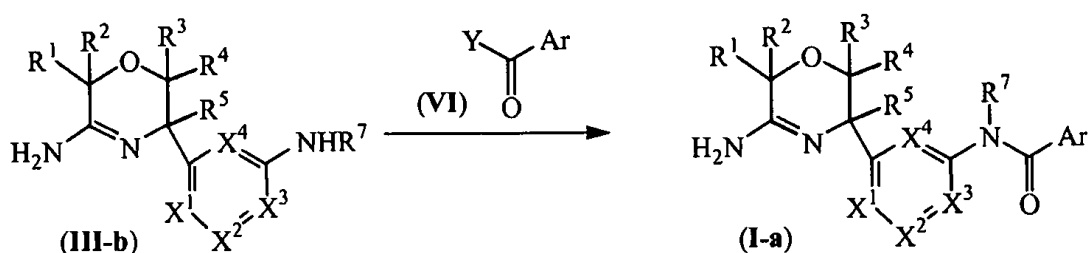
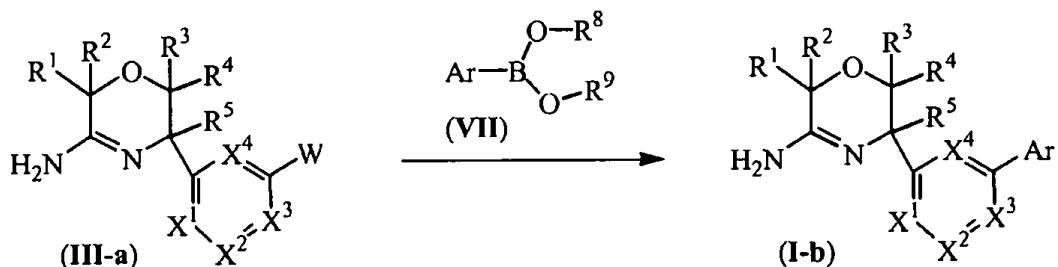


Схема реакції 4

Експериментальний спосіб 5

- Кінцеві сполуки формули (I-b), де L є зв'язком, можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (III-a) із сполукою формули (VII) за схемою реакції (5), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як етанол, або в сумішах інертних розчинників, наприклад, таких як 1,2-диметоксиетан/вода/етанол, у присутності прийнятої основи, наприклад, такої як водні K₃PO₄ або Cs₂CO₃, каталізатора комплексу Pd, наприклад, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпалладій(II) [CAS 72287-26-4] або діацетат транс-бісдициклогексиламінопалладію [DAPCu, CAS 628339-96-8], у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80°C, наприклад, протягом 20 годин, або наприклад, нагрівання реакційної суміші при 130°C, наприклад, протягом 10 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні. На схемі реакції (5) усі змінні визначені як у

формулі (I), а W є галогеном. R⁸ і R⁹ можуть бути воднем або алкілом, або, узяті разом, можуть утворювати, наприклад, бівалентний радикал формул -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- або -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.



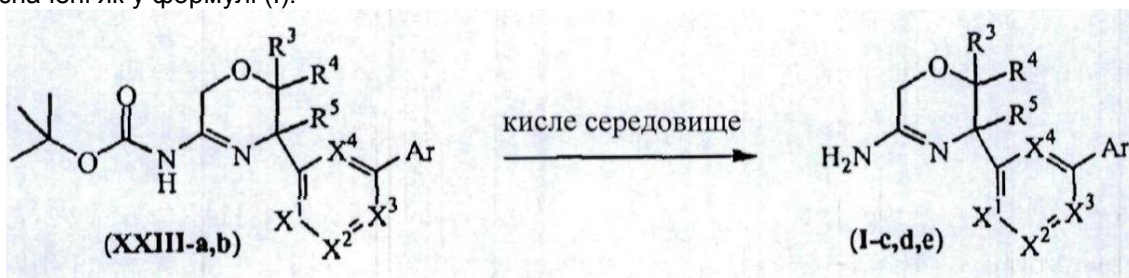
5

Схема реакції 5

Експериментальний спосіб 6

Проміжні сполуки формули (I-c), де R³ є фтором, а R⁴ є трифторметилом, формули (I-d), де R³ є фтором, а R⁴ є воднем, і формули (I-e), де R³ є воднем, а R⁴ є трифторметилом, можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XXIII-a) і (XXIII-b) за схемою реакції (6), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, дихлорметані, у присутності прийнятої кислоти, наприклад, трифтороцтової кислоти при кімнатній температурі, наприклад, протягом 2 годин. На схемі реакції (6) усі змінні визначені як у формулі (I).

10



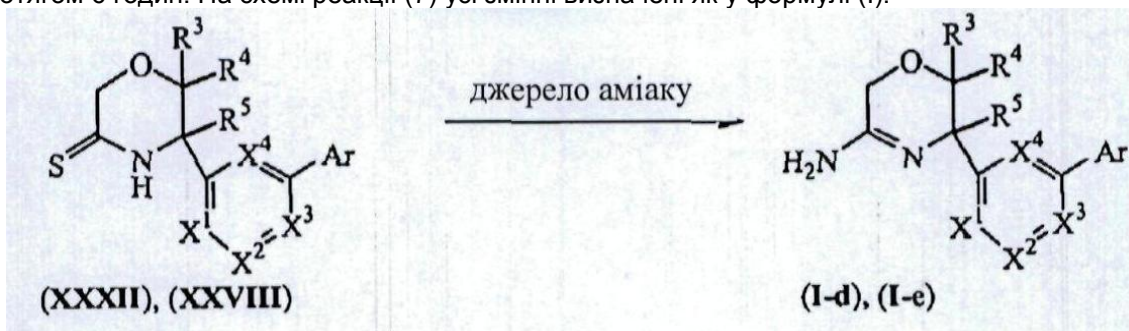
15

Схема реакції 6

Експериментальний спосіб 7

Кінцеві сполуки формули (I-d), де R³ є фтором, а R⁴ є воднем, і формули (I-e), де R³ є воднем, а R⁴ є трифторметилом, можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XXXII) і (XXVIII) із застосуванням прийнятого джерела аміаку, наприклад, такого як хлорид аммонію або водний аміак, за схемою реакції (7), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як вода або метанол, у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 60°C, наприклад, протягом 6 годин. На схемі реакції (7) усі змінні визначені як у формулі (I).

20



25

Схема реакції 7

Експериментальний спосіб 8

Кінцеві сполуки формули (I-f), де L є зв'язком, можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (XXV-b) із сполукою формули (VII) за схемою реакції (8), реакцією, яку проводять у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як, етанол, або в сумішах інертних розчинників, наприклад, таких як 1,2-диметоксиетан/вода/етанол, у присутності прийнятої основи, наприклад, такої як водні K₃PO₄ або Cs₂CO₃, каталізатора комплексу Pd, наприклад, такого як [1,1'-

30

- біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпалладій(II) [CAS 72287-26-4] або діацетат транс-бісдициклогексиламін)палладію [DAPCy, CAS 628339-96-8], у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80°C, наприклад, протягом 20 годин, або наприклад, нагрівання реакційної суміші при 130°C, наприклад, протягом 10 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні. На схемі реакції (8) усі змінні визначені як у формулі (I), а W є галогеном. R⁸ і R⁹ можуть бути воднем або алкілом, або, узяті разом, можуть утворювати, наприклад, бівалентний радикал формул -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂- або -C(CH₃)₂C(CH₃)₂-.

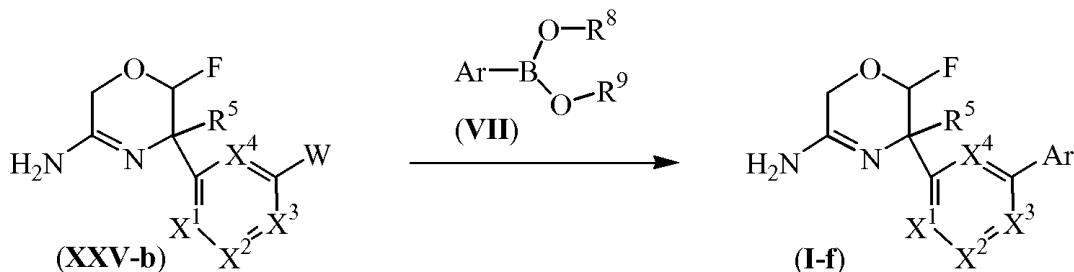


Схема реакції 8

- Ряд проміжних сполук і первинних речовин у вказаному вище отриманні є сполуками, які можна отримати відомими в даній галузі способами отримання вказаних або схожих сполук, а деякі проміжні сполуки є новими. Нижче в даному документі детальніше описаний ряд таких способів отримання.

Експериментальний спосіб 9

- Проміжні сполуки формули (II) можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (VIII) з реагентом-донором сірки, прийнятним для синтезу тіоамідів, наприклад, таким як пентасульфід фосфора або 2,4-дисульфід 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетана [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5], в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан, у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 50°C, наприклад, протягом 50 хвилин. На схемі реакції (9) усі змінні визначені як у формулі (I).

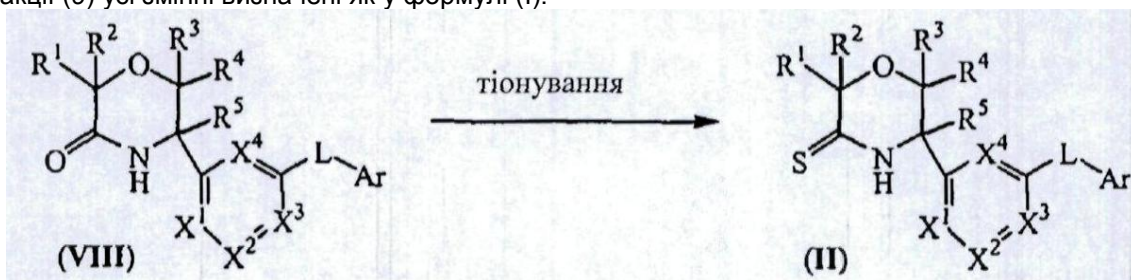


Схема реакції 9

Експериментальний спосіб 10

- Проміжні сполуки формули (VIII) можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (IX) з проміжною сполукою формули (X) у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, або суміші основ, таких як трет-бутоксид калію/N,N-діізопропілетиламін, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран, при температурі від -80 до 100°C, бажано від -15 до 25°C, протягом періоду від 30 хвилин до 100 годин, бажано від 1 до 24 годин. На схемі реакції (10) усі змінні визначені як у формулі (I), а галогеном є хлор або бром.

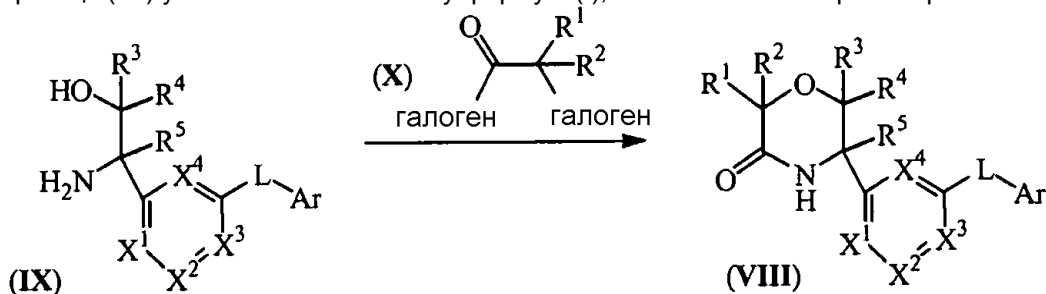
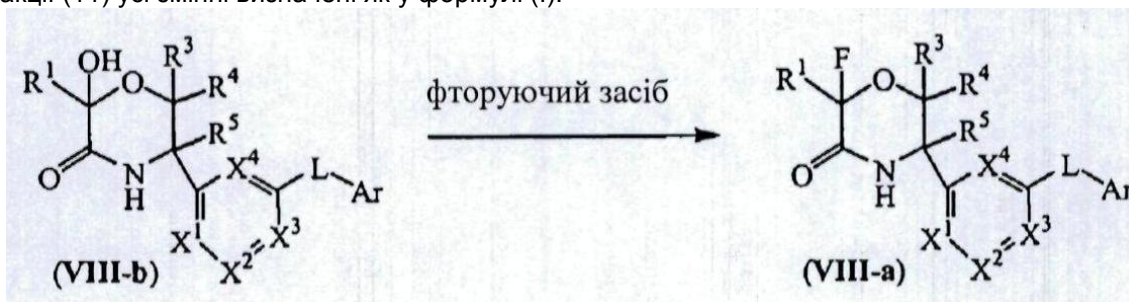


Схема реакції 10

Експериментальний спосіб 11

- Проміжні сполуки формули (VIII-a), де R² є фтором, можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (VIII-b), де R² є гідроксі, з фторуючим засобом, наприклад, таким як

трифторид (діетиламіно) сірки [DAST, CAS 38078-09-0], в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан, при температурі від -80 до 100°C, бажано від -15 до 25°C, протягом періоду від 30 хвилин до 100 годин, бажано від 1 до 24 годин. На схемі реакції (11) усі змінні визначені як у формулі (I).



5

Схема реакції 11

Експериментальний спосіб 12

Проміжні сполуки формули (VIII-b), де R² є гідроксі, можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (IX), з проміжною сполукою формули (XI) у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 70°C, наприклад, протягом 2 годин. На схемі реакції (12) усі змінні визначені як у формулі (I), а Alk є C₁₋₃-алкілом.

10

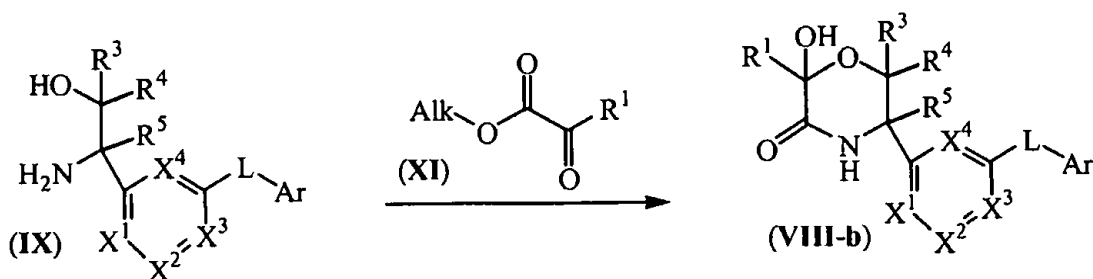


Схема реакції 12

Експериментальний спосіб 13

Проміжні сполуки формул (III-a) і (III-b) в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (13) нижче.

15

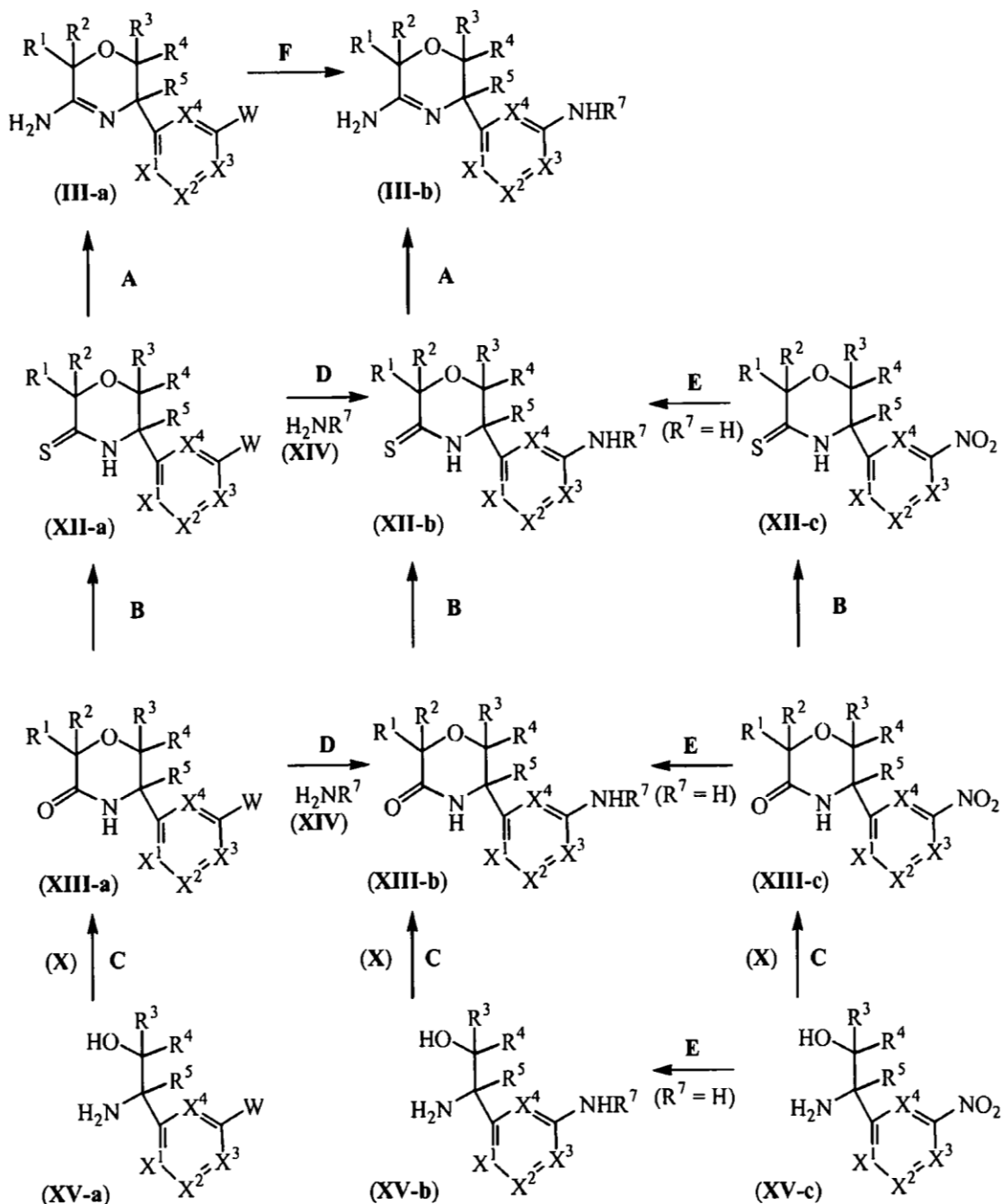


Схема реакції 13

A: перетворення тіоаміду в амідин

B: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)

5 C: замикання кільця

D: зв'язування типу Бухвальда-Хартвіга (коли W є галогеном)

E: відновлення нітро в аміно (коли R^7 є H)

F: перетворення бромо в амін (коли R^7 є H)

10 Амідінові похідні на наведеній вище схемі реакції можна прийнятним способом отримувати з відповідних тіоамідних похідних відомих в даній галузі способами перетворення тіоамідів в амідіни (етап реакції A). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних тіоамідів джерелом аміаку, наприклад, таким як хлорид аммонію або водний аміак, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як вода або метанол і тому подібне, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 60°C , наприклад, протягом 6 годин.

15 Альтернативно, проміжні сполуки формули (III-b), де R^7 на наведеній вище схемі реакції (13) є воднем, можна отримувати з відповідної проміжної сполуки формули (III-a) за допомогою типа

способу зв'язування, що каталізується міддю (етап реакції F). Вказане зв'язування можна проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формули (III-a) азидом натрію у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як ДМСО, у присутності суміші прийнятних основ, наприклад, таких як диметилетилендіамін і Na_2CO_3 , і

мідного каталізатора, такого як CuI , в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 110°C , до завершення реакції, наприклад, 1 години.

Тіоамідні похідні на наведеній вище схемі реакції (13) можна отримувати з амідних похідних описаними нижче відомими в даній галузі способами тїонування (етап реакції B). Вказане перетворення можна прийнятим способом проводити за допомогою обробки вказаних амідів тїонуючим засобом, наприклад, таким як пентасульфід фосфора або 2,4-дисульфід 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетана [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5], у інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан і тому подібне, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 50°C , наприклад, протягом 50 хвилин.

Амідні похідні на наведеній вище схемі реакції (13) можна отримувати з похідних бета-аміноспиртів формули (XV) і проміжної сполуки формули (X) описаними нижче відомими в даній галузі способами замикання кільця (етап реакції C). Вказане замикання кільця можна відповідним способом проводити за допомогою обробки вказаних бета-аміноспиртів проміжною сполукою формули (X) у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, або суміші основ, таких як трет-бутоксид калію/N,N-діізопропілетиламін, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран і тому подібне, при температурі від -80 до 100°C , бажано від -15 до 25°C протягом періоду від 30 хвилин до 100 годин, бажано від 1 до 24 годин.

Крім того, проміжні сполуки формул (XII-b) і (XIII-b) на наведеній вище схемі реакції (13) можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XII-a) і (XIII-a), описаними нижче відомими в даній галузі способами зв'язування типу Бухвальда-Хартвіга (етап реакції D). Вказане зв'язування можна проводити за допомогою обробки проміжних сполук формул (XII-a) і (XIII-a) проміжною сполукою формули (XIV) у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як етанол, або суміші інертних розчинників, наприклад, таких як 1,2-диметоксietан/вода/етанол, у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як водні K_3PO_4 або Cs_2CO_3 , каталізатора комплексу Pd, наприклад, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпалладій(II) [CAS 72287-26-4] або діацетат транс-біс(дициклогексиламін)палладію [DAPCy, CAS 628339-96-8], у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80°C , наприклад, протягом 20 годин, або, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 130°C , наприклад, протягом 10 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні.

Крім того, проміжні сполуки формул (XII-b) і (XIII-b) на наведеній вище схемі реакції (13), де $\text{R}^7 \in \text{H}$, можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XII-c) і (XIII-c) описаними нижче відомими в даній галузі способами відновлення нітро в аміно (етап реакції E). Вказане відновлення можна прийнятим способом проводити описаними нижче відомими в даній галузі способами каталітичного гідрування. Наприклад, вказане відновлення можна проводити, перемішуючи речовини, що беруть участь у реакції, в атмосфері водню і у присутності прийнятного каталізатора, наприклад, такого як палладій на вуглецї, платина на вуглецї, нікель Ренея і тому подібні каталізатори. Прийнятними розчинниками є, наприклад, вода, алканоли, наприклад, метанол, етанол і тому подібні, складні ефіри, наприклад, етилацетат і тому подібне. Для збільшення швидкості вказаної реакції відновлення бажаним може бути підвищення температури та/або тиску в реакційній суміші. Небажане додаткове гідрування певних функціональних груп у речовинах, що беруть участь у реакції, і продуктах реакції можна запобігати додаванням у реакційну суміш каталітичної отрути, наприклад, такої як тіофен і тому подібне.

Проміжні сполуки формули (IX), (XV-a), (XV-b) і (XV-c) в основному можна отримувати описаними нижче відомими в даній галузі способами за типом реакції Штрекера, описаними в літературі, з подальшими стандартними хімічними перетвореннями ціаногрупи.

Експериментальний спосіб 14

Проміжні сполуки формул (III-c) і (III-d), де R^1 і R^2 разом з атомом вуглецю, з яким вони пов'язані, об'єднані з формуванням C_{3-6} -циклоалкандіільного кільця, в основному можна отримувати, відповідно до етапів реакцій, представлених на схемах реакцій (14) і (15) нижче. Індекс n на них може позначати 1, 2, 3 або 4.

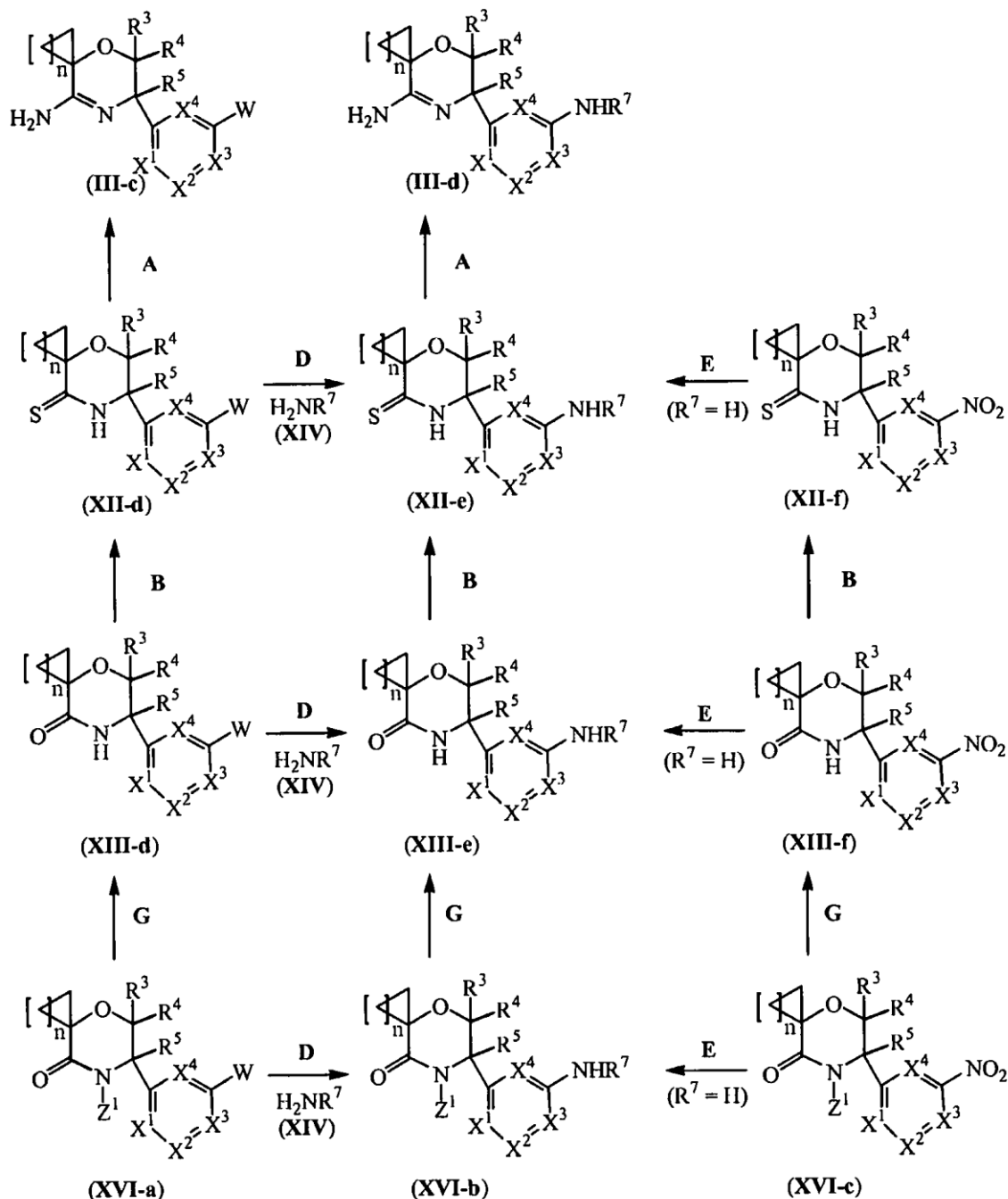


Схема реакції 14

A: перетворення тіоаміда в амідин

B: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)

5 D: зв'язування за типом Бухвальда-Хартвіга (коли W є галогеном)

E: відновлення нітро в аміно (якщо R⁷ є H)

G: зняття захисту з аміда

Амідинові похідні на наведеній вище схемі реакції можна прийнятним способом отримувати з відповідних тіоамідних похідних відомими в даній галузі способами перетворення тіоаміду в амідин (етап реакції A). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних тіоамідів джерелом аміаку, наприклад, таким як хлорид аммонію або водний аміак, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як вода або метанол і тому подібне, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 60°C, наприклад, протягом 6 годин.

15 Тіоамідні похідні на наведеній вище схемі реакції (14) можна отримувати з амідних похідних описаними нижче відомими в даній галузі способами тіонування (етап реакції B). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних амідів

тіонуючим засобом, наприклад, таким як пентасульфід фосфору або 2,4-дисульфід 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетана [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5], в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан і тому подібне, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 50°C, наприклад, протягом 50 хвилин.

Амідні похідні на наведеній вище схемі реакції (14) можна отримувати з N-захищених амідних похідних, де захисна група аміда може бути, наприклад, п-метоксибензильною групою, описаними нижче відомими у даній галузі способами зняття захисту з N-групи амідів (етап реакції G). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних N-заміщених амідів прийнятним засобом зняття захисту амідної функціональної групи, наприклад, таким як аммоній нітрату церію (IV), у суміші інертних розчинників, наприклад, таких як ацетонітрил/вода, при помірно високій температурі, наприклад, такий як 25°C, наприклад, протягом 4 годин.

Крім того, проміжні сполуки формул (XII-e), (XIII-e) і (XVI-b) на наведеній вище схемі реакції (14) можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XII-d), (XIII-d) і (XVI-a) описаними нижче відомими у даній галузі способами зв'язування типа Бухвальда-Хартвіга, такими як способи, описані на схемі реакції (13) (етап реакції D).

Крім того, проміжні сполуки формул (XII-e), (XIII-e) і (XVI-b) на наведеній вище схемі реакції (14), де R^7 є H, можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XII-f), (XIII-f) і (XVI-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами відновлення нітро в аміно, такими як способи, описані на схемі реакції (13) (етап реакції E).

Експериментальний спосіб 15

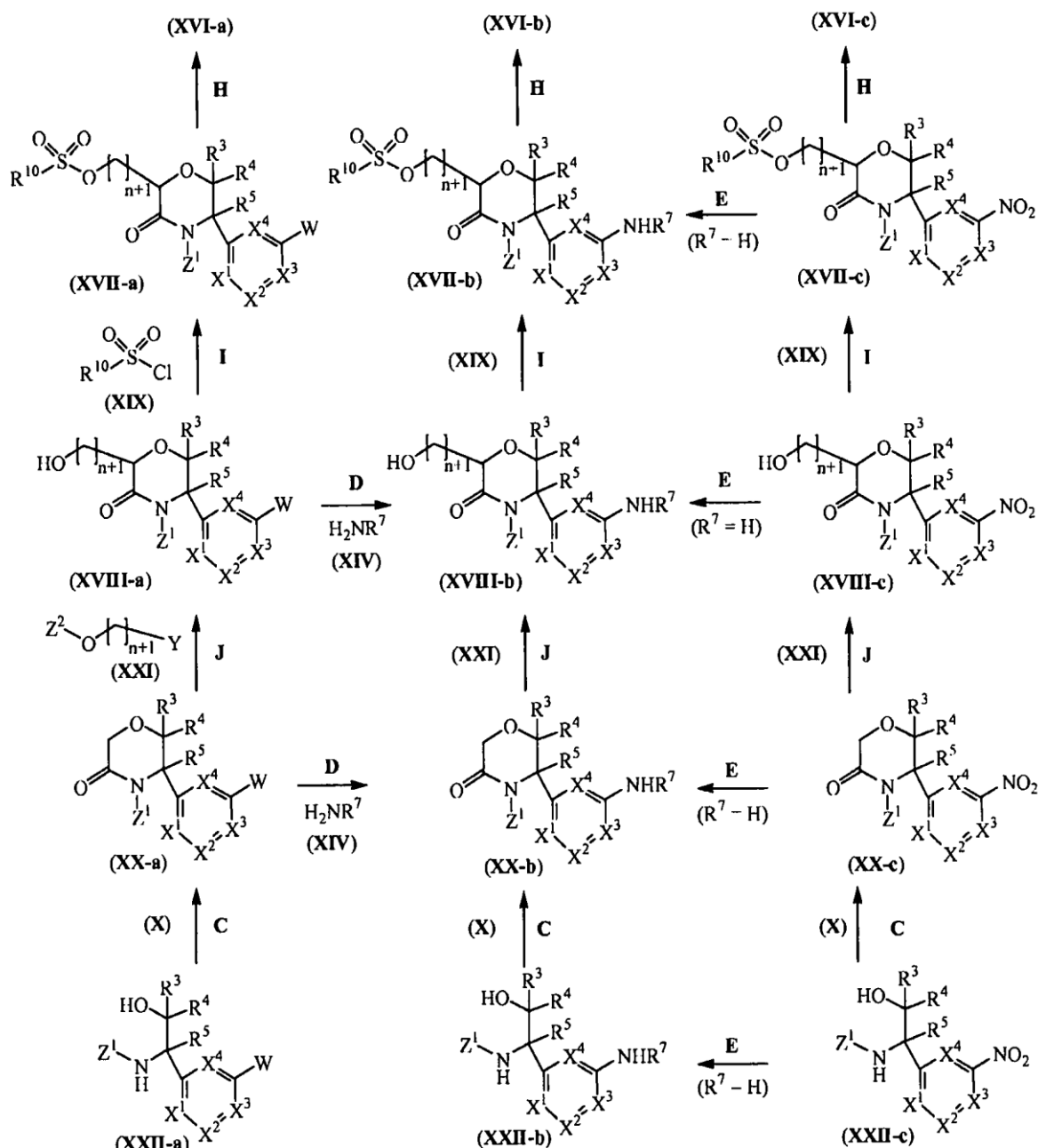


Схема реакції 15

C: замикання кільця

H: внутрішньомолекулярне замикання кільця

5 I: сульфонування спирта

J: C-алкілювання

Проміжні сполуки формул (XVI-a), (XVI-b) і (XVI-c) на наведений вище схемі реакції (15) можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XVII-a), (XVII-b) і (XVII-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами внутрішньомолекулярного замикання кільця (етап реакції H). Вказане внутрішньомолекулярне замикання кільця можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формул (XVII-a), (XVII-b) і (XVII-c) у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як діізопропіламід літію, в інертному розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран, при низькій температурі, наприклад, такий як 0°C, наприклад, протягом 30 хвилин.

15 Проміжні сполуки формул (XVII-a), (XVII-b) і (XVII-c) на наведений вище схемі реакції (15) можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XVIII-a), (XVIII-b) і (XVIII-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами сульфонування спиртів (етап реакції I). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формул (XVIII-a), (XVIII-b) і (XVIII-c) проміжною сполукою формули (XIX),

такою як, наприклад, метансульфонілхлорид або п-толуолсульфонілхлорид, у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як N,N-діізопропілетиламін, в інертному розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан, при низькій температурі, наприклад, такий як 0°C, наприклад, протягом 15 хвилин.

5 Проміжні сполуки формул (XVIII-a), (XVIII-b) і (XVIII-c) на наведеній вище схемі реакції (15) можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XX-a), (XX-b) і (XX-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами С-алкілювання (етап реакції J). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формул (XX-a), (XX-b) і (XX-c) проміжною сполукою формули (XXI), де Z^2 є прийнятною спиртовою захисною групою, наприклад, такою як тетрагідропіранільна група, а Y є галогеном, у
10 присутності прийнятної основи, наприклад, такої як діізопропіламід літію, в інертному розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран, при низькій температурі, наприклад, такий як 0°C, наприклад, протягом 2 годин.

Проміжні сполуки формул (XX-a), (XX-b) і (XX-c) на наведеній вище схемі реакції (15) можна
15 отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XXII-a), (XXII-b) і (XXII-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами замикання кільця (етап реакції C). Вказане замикання кільця можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формул (XXII-a), (XXII-b) і (XXII-c) проміжною сполукою формули (X) у присутності основи, такої як трет-бутоксид калію, або суміші основ, таких як трет-бутоксид калію/N,N-діізопропілетиламін, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран і тому
20 подібне, при температурі від -80 до 100°C, бажано від -78 до 25°C, протягом періоду від 30 хвилин до 100 годин, бажано від 1 до 24 годин.

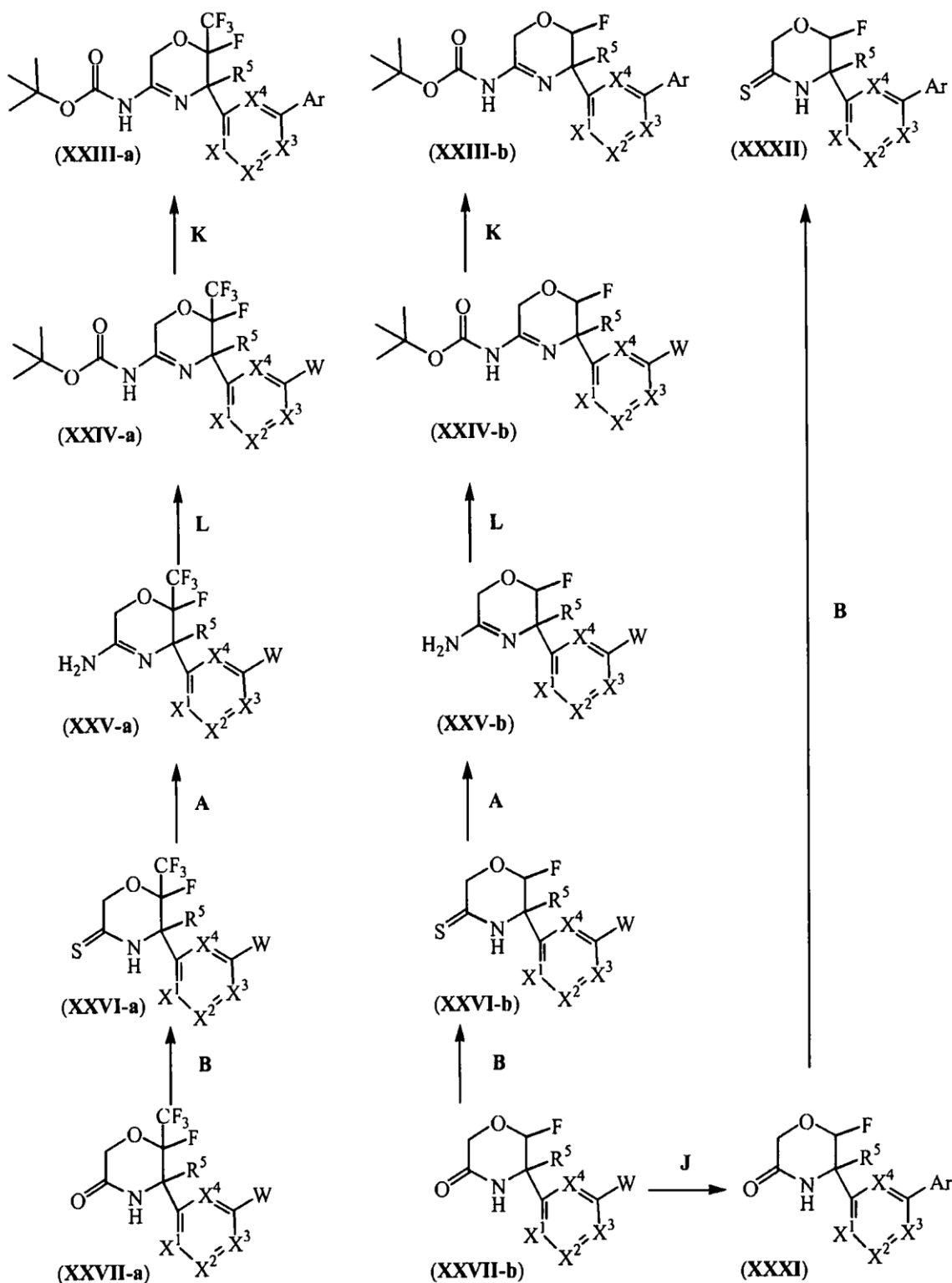
Крім того, проміжні сполуки формул (XVIII-b) і (XX-b) на схемі реакції (15) можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XVIII-a) і (XX-a), де W є галогеном, описаними нижче
25 відомими у даній галузі способами зв'язування типа Бухвальда-Хартвіга, такими як способи, описані на схемі реакції (13) (етап реакції D).

Крім того, проміжні сполуки формул (XVII-b), (XVIII-b) і (XX-b) на наведеній вище схемі реакції (15), де R^7 є H, можна отримувати з відповідних проміжних сполук формул (XVII-c), (XVIII-c) і (XX-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами відновлення нітро в аміно,
30 такими як способи, описані на схемі реакції (13) (етап реакції E).

Проміжні сполуки формул (XXII-a), (XXII-b) і (XXII-c), де Z^1 є прийнятною захисною групою N-групи, наприклад, таку як п-метоксибензильна група, в основному можна отримувати описаними нижче відомими у даній галузі способами за типом реакції Штрекера, описаними в літературі.

Експериментальний спосіб 16

35 Проміжні сполуки формул (XXIII-a), (XXIII-b) і (XXXII) в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (16) нижче.



A: перетворення тіоаміда в амідин

B: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)

K: зв'язування за типом Сузукі

L: захист N-Вос

Проміжні сполуки формули (XXIII-a) на наведений вище схемі реакції (16) можна отримувати взаємодією проміжної сполуки формули (XXIV-a) з прийнятим арилборонатом або арилбороною кислотою в реакції за типом Сузукі (етап реакції K). Таким чином, проміжні сполуки формули (XXIV-a) можуть вступати в реакцію у прийнятному інертному по відношенню

до реакції розчиннику, наприклад, такому як 1,4-діоксан, етанол, або в сумішах інертних розчинників, наприклад, таких як 1,2-диметоксиетан/вода/етанол, у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як водні K_3PO_4 , Na_2CO_3 або Cs_2CO_3 , каталізатора комплексу Pd, наприклад, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен] дихлорпалладій(II) [CAS 72287-26-4] або діацетат транс-біс(дициклогексиламін)палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8], або (тетракистрифенілфосфін)палладій [CAS 14221-01-3], у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80°C, наприклад, протягом періоду часу від 2 до 20 годин, або, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 130°C, наприклад, протягом 10 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні.

Амідинові похідні на наведеній вище схемі реакції (16) можна захищати захисною групою N-Вос, описаними нижче відомими у даній галузі способами захисту N-групи (етап реакції L). Указане перетворення можна прийнятим способом проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формули (XXV-a) ди-трет-бутилдикарбонатом, у присутності основи, наприклад, такої як діізопропілетиламін, у суміші інертних розчинників, наприклад, таких як 1,4-діоксан/вода, перемішуючи реакційну суміш при прийнятній температурі, наприклад, такій як 25°C, протягом потрібного для витривання первинної речовини періоду часу.

Тіоамідні похідні на наведеній вище схемі реакції (16) можна отримувати з амідних похідних описаними нижче відомими у даній галузі способами тіонування (етап реакції В). Вказане перетворення можна прийнятим способом проводити за допомогою обробки вказаних амідів тіонуючим засобом, наприклад, таким як пентасульфід фосфора або 2,4-дисульфід 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетана [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5], в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан і тому подібні, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при температурі від 50 до 70°C, наприклад, протягом 50-240 хвилин.

Амідинові похідні на наведеній вище схемі реакції можна прийнятим способом отримувати з відповідних тіоамідних похідних, описаними нижче відомими у даній галузі способами перетворення тіоаміда в амідин (етап реакції А). Вказане перетворення можна прийнятим способом проводити за допомогою обробки вказаних тіоамідів джерелом аміаку, наприклад, таким як, хлорид аммонію або водний аміак, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як вода або метанол і тому подібні, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при температурі від 60 до 80°C, наприклад, протягом 6-24 годин.

Експериментальний спосіб 17

Проміжні сполуки формули (XXVIII) в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (17) нижче.

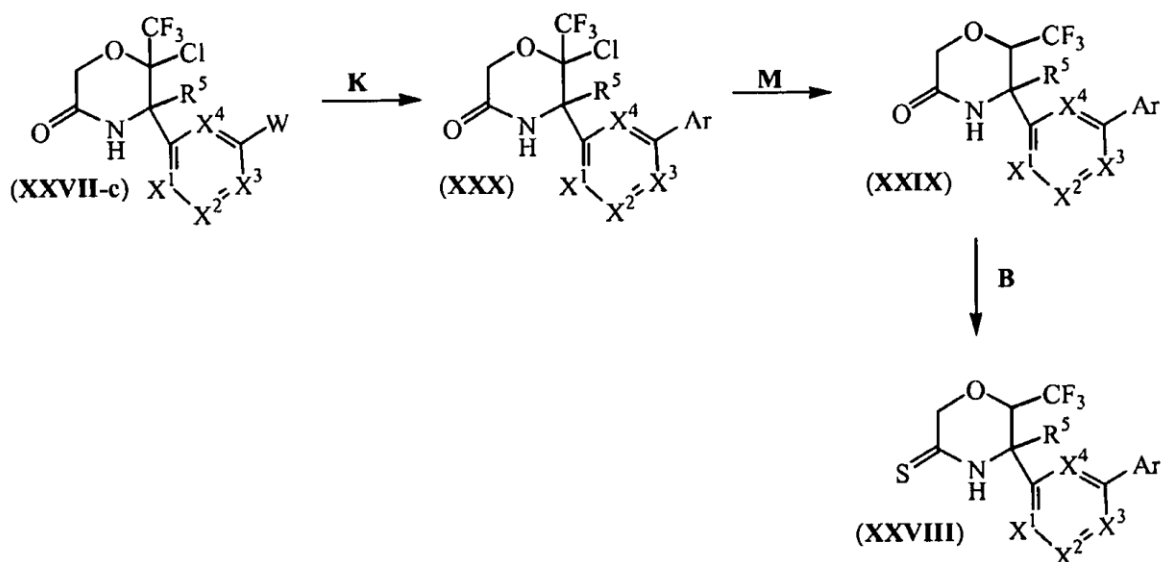


Схема реакції 17

В: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)

К: зв'язування за типом Сузукі

М: гідратування

Тіоамідні похідні на приведеній вище схемі реакції (17) можна отримувати з амідних

похідних описаними нижче відомими у даній галузі способами тіонування (етап реакції В). Вказане перетворення можна прийнятим способом проводити за допомогою обробки вказаних амідів тіонуючим засобом, наприклад, таким як пентасульфід фосфора або 2,4-дисульфід 2,4-біс-(4-метоксифеніл)-1,3-дитіа-2,4-дифосфетана [реагент Лоуссона, CAS 19172-47-5], у інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран або 1,4-діоксан і тому подібні, в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при температурі від 50 до 70°C, наприклад, протягом 50-240 хвилин.

Проміжні сполуки формули (XXIX) можна отримувати з проміжних сполук формули (XXVII-с) описаними нижче відомими у даній галузі способами гідрування (етап реакції М). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXX) воднем у присутності ацетату калію, каталізатора, наприклад, такого як Pd-C (10%), в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як метанол. Суміш перемішують в атмосфері водню при прийнятній температурі, як правило, кімнатній температурі, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, як правило, протягом 1 години.

Проміжні сполуки формули (XXX) на наведеній вище схемі реакції (17) можна отримувати реакцією проміжних сполук формули (XXX) з прийнятим арилборонатом або арилбороновою кислотою в реакції за типом Сузукі (етап реакції К). Таким чином, проміжні сполуки формули (XXVII-с) можуть взаємодіяти з арилборонатом або арилбороновою кислотою у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як 1,4-діоксан, етанол, або в суміші інертних розчинників, наприклад, таких як 1,2-диметоксиетан/вода/етанол, у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як водні K_3PO_4 , Na_2CO_3 або Cs_2CO_3 , каталізатора комплексу Pd, наприклад, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпалладій(II) [CAS 72287-26-4] або діацетат транс-біс(дициклогексиламін)палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8], або тетракіс(трифенілфосфін) палладій (0) [CAS 14221-01-3], у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80°C, наприклад, протягом періоду часу від 2 до 20 годин, або наприклад, нагрівання реакційної суміші при 130°C, наприклад, протягом 10 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні.

Експериментальний спосіб 18

Проміжні сполуки формул (XXVII-a), (XXVII-b) і (XXVII-с) в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (18) нижче.

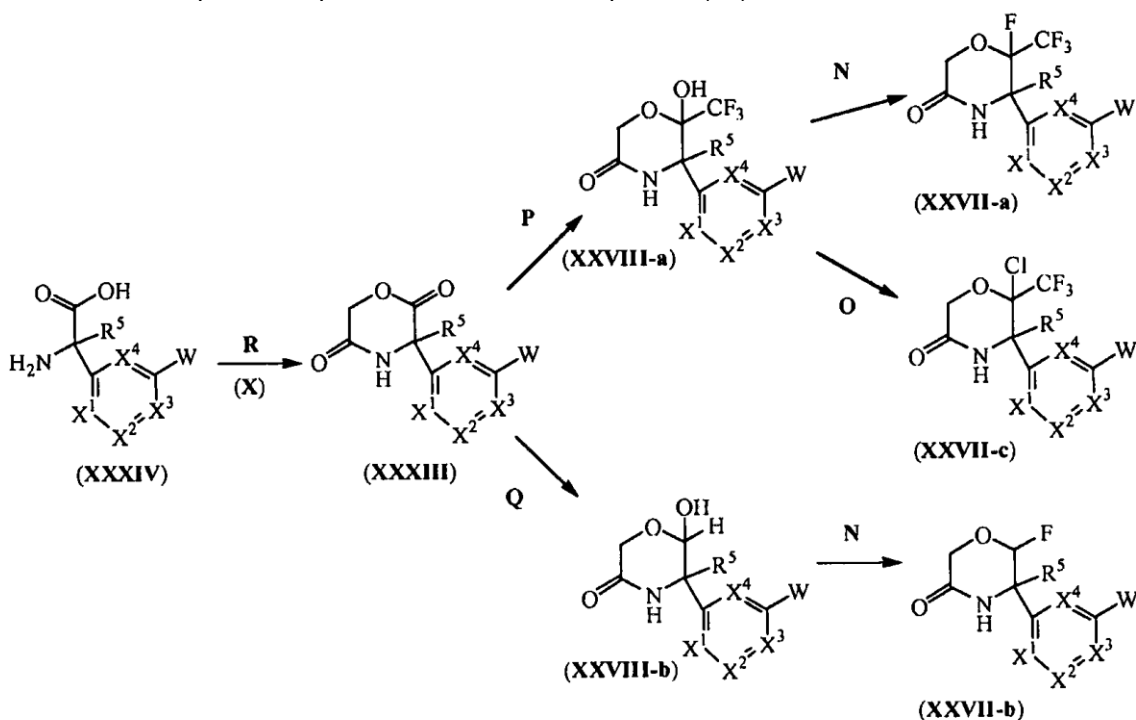


Схема реакції 18

N: фторування

O: хлорування

P: трифторметилування

Q: відновлення

R: замикання кільця

Проміжні сполуки формул (XXVII-a) і (XXVII-b) на наведеній вище схемі реакції (18) можна отримувати з проміжних сполук формул (XXVIII-a) і (XXVIII-b) описаними нижче відомими у даній галузі способами фторування (етап реакції N). Указане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжних сполук формул (XXVIII-a) і (XXVIII-b) у присутності фторуючого засобу, наприклад, такого як трифторид діетиламіносірки (DAST) у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад, 0°C, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 20-40 хвилин.

Проміжну сполуку формули (XXVII-c) на наведеній вище схемі реакції (18) можна отримувати з проміжних сполук формули (XXVIII-a) описаними нижче відомими у даній галузі способами хлорування (етап реакції O). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXVII-a) прийнятним хлоруючим засобом, наприклад, таким як тіонілхлорид, у присутності основи, наприклад, такої як піридин, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад, 0°C, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 30-60 хвилин.

Проміжні сполуки формули (XXVIII-a) на наведеній вище схемі реакції (18) можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXIII) описаними нижче відомими у даній галузі способами трифторметилування (етап реакції P). Указане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXIII) у присутності фториду тетрабутиламмонію (TBAF), трифторметилуючим засобом, наприклад, таким як (трифторметил)триметилсилан, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад, кімнатній температурі, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, двох годин.

Проміжні сполуки формули (XXVIII-b) на наведеній вище схемі реакції (18) можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXIII) описаними нижче відомими у даній галузі способами відновлення (етап реакції Q). Указане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXIII) відновником, наприклад, таким як гідрид діізобутилалюмінію, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, як правило, від -78°C до кімнатної температури, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, двох годин.

Проміжні сполуки формули (XXXIII) на наведеній вище схемі реакції (18) можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXIV) описаними нижче відомими у даній галузі способами двохетапного замикання кільця (етап реакції R). Указане перетворення можна проводити спочатку за допомогою обробки проміжних сполук формули (XXXIV) проміжною сполукою формули (X), наприклад, такою як хлорацетилхлорид, у присутності основи, наприклад, такої як NaOH, у прийнятній суміші інертних розчинників, наприклад, таких як вода і 1,4-діоксан або вода і ТГФ. рН реакційної суміші доводять до прийнятного значення рН, наприклад, 10-11, додаючи прийнятну основу, наприклад, таку як NaOH. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад, від 0 до 25°C, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 1-4 годин. Потім отриманий неочищений осад можна перетворювати в цикл, отримуючи проміжну сполуку (XXXIII), додаючи прийнятну основу, наприклад, таку як K₂CO₃, Cs₂CO₃, N,N-діізопропілетиламін або NaHCO₃, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як ацетонітрил або ДМФА. Реакційну суміш перемішують в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при температурі від 25 до 80°C протягом 2-24 годин або, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 140°C протягом 15-30 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні. Це перетворення також можна проводити при відсутності основи у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як ацетонітрил або ДМФА, при прийнятній температурі, як правило, від 40 до 110°C, протягом періоду, наприклад, 24-48 годин.

Експериментальний спосіб 19

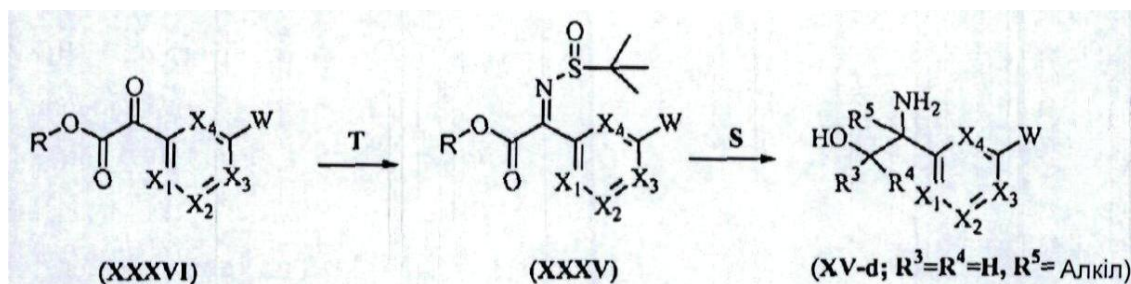


Схема реакції 19

T: формування сульфоніліміно

S: приєднання по Гриньяру з подальшим відновленням

Проміжну сполуку формули (XV-d) на наведеній вище схемі реакції (19), де R^3 і R^4 є H, а R^5 є C_{1-3} -алкілом або циклопропілом, можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXV), де R є C_{1-4} -алкілом, за допомогою приєднання по Гриньяру з подальшим відновленням карбоксильної групи до відповідної спиртної функціональної групи (етап реакції S). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXV) відповідним реактивом Гриньяра, наприклад, таким як бромід метилмагнію, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як ТГФ. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад -10°C , протягом періоду часу, потрібного для витрачання первинної речовини, наприклад, одну годину. Потім додають відновник, наприклад, такий як гідрид алюмінію літію, і реакційну суміш повільно нагрівають до 0°C і перемішують протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції відновлення, як правило, 1 годину.

Проміжні сполуки формули (XXXV) на приведеній вище схемі реакції (19) можна отримувати взаємодією між проміжною сполукою формули (XXXVI) і трет-бутилсульфінамідом (етап реакції T) у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як гептан, у присутності тетраетоксида титана в таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 80°C , наприклад, протягом періоду 2 годин.

На схемі реакції (19) R визначений як C_{1-4} -алкіл, а всі інші змінні визначені як у формулі (I), R^3 і R^4 є H, R^5 є C_{1-3} -алкілом або циклопропілом, а W є галогеном.

Проміжні сполуки формули (XXXVI) є комерційно доступними або їх можна синтезувати відомими у даній галузі реакційними способами.

Експериментальний спосіб 20

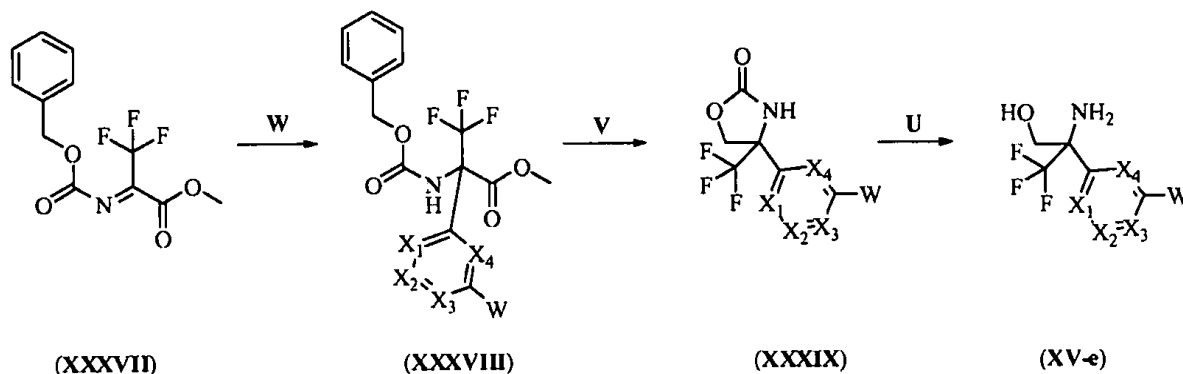


Схема реакції 20

U: гідроліз

V: формування оксазолідинона

W: приєднання по Гриньяру

Проміжні сполуки формули (XV-e) на наведеній вище схемі реакції (20), де R^3 і R^4 є воднем, а R^5 є CF_3 , можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXIX) відомими у даній галузі реакціями гідролізу карбаматної функціональної групи (етап реакції U). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXIX) водною основою, наприклад, такою як гідроксид натрію (50% у воді), в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як етанол, при прийнятній температурі, як правило, при кип'ятінні із зворотним холодильником протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 24 години.

Проміжні сполуки формули (XXXIX) на наведеній вище схемі реакції (20), де R^5 є CF_3 , можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXVIII) за допомогою відновлення ефіру карбонової

кислоти з подальшим замиканням кільця в основних умовах (етап реакції V). Указане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXVIII) відновником, наприклад, таким як гідрид алюмінію літію, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як ТГФ. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад, 0°C, протягом періоду часу, потрібного для витрачання первинної речовини, наприклад, 24 години. Потім, після виділення продукту реакції, неочищену речовину повторно розчиняють в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як етанол, і гідролізують водною неорганічною основою, такою як гідроксид натрію, при прийнятній температурі, як правило, при кип'ятинні із зворотним холодильником, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, як правило, протягом 1 години.

Проміжні сполуки формули (XXXVIII) на наведеній вище схемі реакції (20) можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXVII) відомими у даній галузі реакціями приєднання Грин'єра (етап реакції W). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXVII) прийнятим арильним реактивом Грин'єра, наприклад, таким як бромід 3-хлорфенілмагнію, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як тетрагідрофуран. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, як правило, від -78°C до кімнатної температури, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, двох годин.

На схемі реакції (20) усі змінні визначені як у формулі (I), R^3 і R^4 є H, R^5 є CF_3 , а W є галогеном.

Проміжні сполуки формули (XXXVII) є комерційно доступними (наприклад, CAS 128970-26-3) або їх можна синтезувати описаними нижче відомими у даній галузі способами з літератури.

Експериментальний спосіб 21

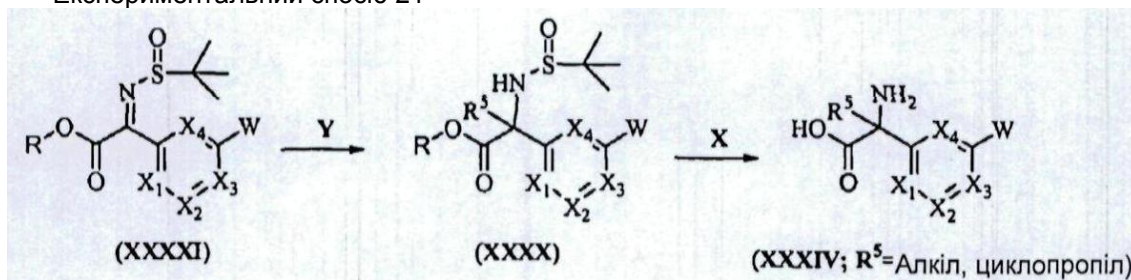


Схема реакції 21

X: гідроліз складного ефіру і видалення сульфінільної групи

Y: приєднання по Грин'єру

Проміжну сполуку формули (XXXIV) на наведеній вище схемі реакції (21), де R^5 є C_{1-3} -алкіл або циклопропіл, можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXX), де R визначений як C_{1-4} -алкіл, відомими у даній галузі реакціями гідролізу функціональної групи ефіру карбонової кислоти, з подальшим видаленням сульфінільної групи (етап реакції X). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXX) водною основою, наприклад, такою як гідроксид натрію (1M у воді), в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як метанол, при прийнятній температурі, як правило, при кип'ятинні із зворотним холодильником протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 4 годин. Потім проводять видалення сульфінільної групи за допомогою додавання прийнятного інертного розчинника, наприклад, такого як 1,4-діоксан, у присутності прийнятної кислоти, наприклад, такої як соляна кислота, при кімнатній температурі протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 30 хвилин.

Проміжну сполуку формули (XXXX) на наведеній вище схемі реакції (21), де R^5 є C_{1-3} -алкілом або циклопропілом, можна отримувати з проміжних сполук формули (XXXXI) за допомогою приєднання по Грин'єру (етап реакції Y). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXXI) прийнятим реактивом Грин'єра, наприклад, таким як бромід циклопропілмагнію, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, наприклад, -40°C, протягом періоду часу, потрібного для витрачання первинної речовини, наприклад, однієї години.

На схемі реакції (21) R визначений як C_{1-4} -алкіл, а всі інші змінні визначені як у формулі (I), R^5 є C_{1-3} -алкілом або циклопропілом, а W є галогеном.

Проміжні сполуки формули (XXXXI) можна синтезувати відомими у даній галузі способами, такими як способи, описані на схемі реакції (19) (етап реакції T).

Експериментальний спосіб 22

Сполуки формули (I-b) в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (22) нижче.

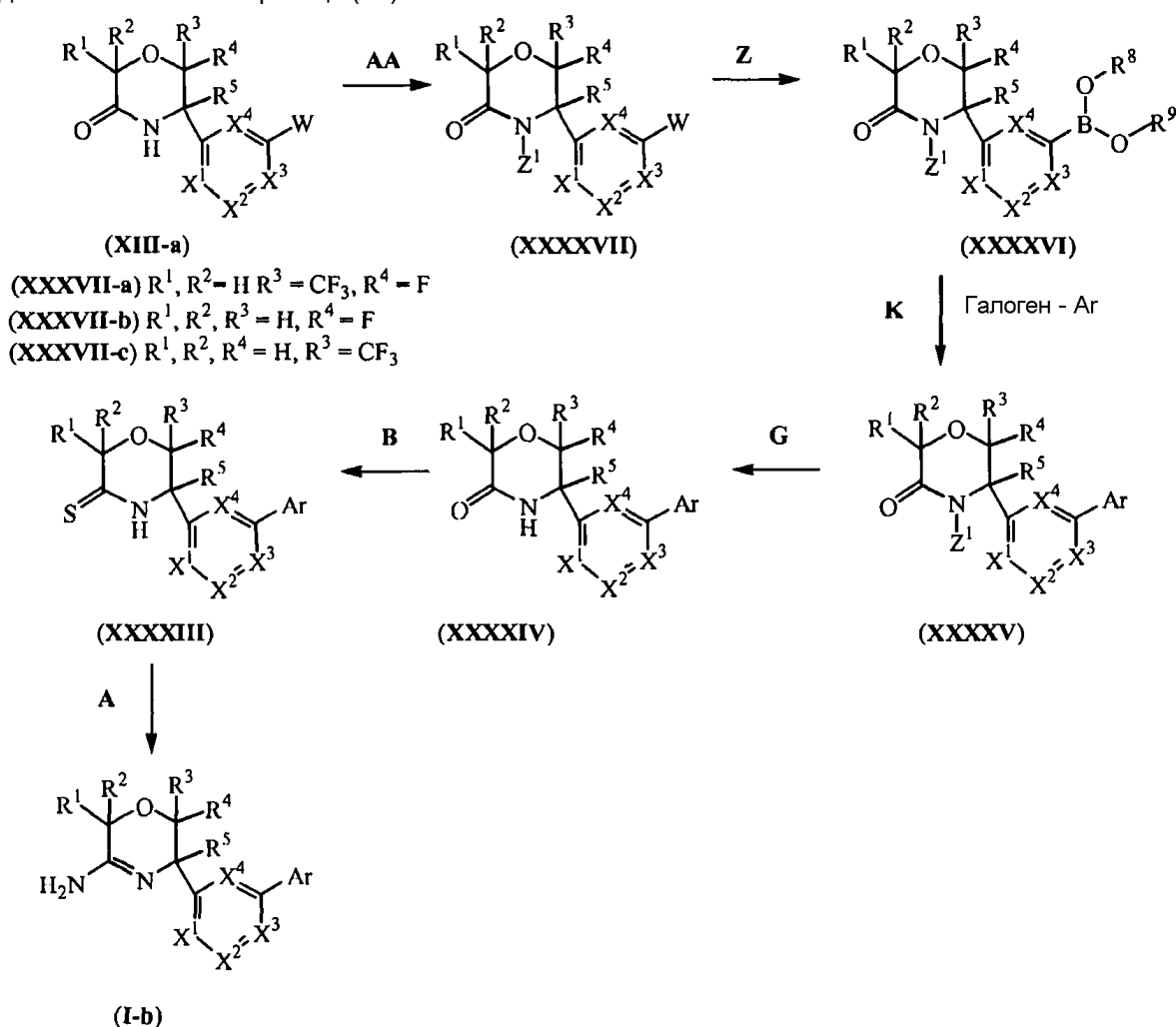


Схема реакції 22

- 5 А: перетворення тіоаміда в амідин
 В: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)
 Г: зняття захисту з аміда
 К: зв'язування за типом Сузукі
 Z: перетворення галогеніду в складний боронатний ефір
 10 AA: захист аміда

Сполуки формули (I-b) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXIV) способом з двома етапами (етапи А і В), як описано в експериментальних способах 9 (етап В) і 1 (етап А).

Проміжні сполуки формули (XXXXIV) на наведеній вище схемі реакції (22) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXV), де Z^1 є прийнятною захисною групою аміду, наприклад, таку як п-метоксибензильна група, описаними нижче відомими у даній галузі способами зняття захисту з N-групи амідів такими, як способи, описані на схемі реакції (14) (етап реакції Г).

Проміжні сполуки формули (XXXXV) на наведеній вище схемі реакції (22) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXVI) з використанням прийнятного арилгалогеніда описаними нижче відомими у даній галузі способами зв'язування за типом Сузукі, такими як способи, описані на схемі реакції (16) (етап реакції К).

Проміжні сполуки формули (XXXXVI) на наведеній вище схемі реакції (22) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXVII) описаними нижче відомими у даній галузі способами перетворення галогеніда в складний боронатний ефір (етап реакції Z). Указане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXXVII), наприклад, тетра(алкокс)дибором, наприклад, таким як біс(пинаколато)дибор [CAS 73183-34-3], у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як 1,4-діоксан, або в суміші інертних розчинників, наприклад, таких як ДМФА і 1,4-діоксан, у присутності

прийнятної основи, наприклад, такого як KOAc, каталізатора комплексу Pd, наприклад, такого як [1,1'-біс(дифенілфосфіно) фероцен]дихлорпалладій(II) [CAS 72287-26-4] у таких температурних умовах, як, наприклад, нагрівання реакційної суміші при 150°C, наприклад, протягом 20 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні.

Проміжні сполуки формули (XXXXVII) на наведеній вище схемі реакції (22), де Z¹ є прийнятною захисною групою аміда, наприклад, таку як п-метоксибензильна група, можна отримувати з проміжних сполук формул (XIII-a), (XXXVII-a), (XXXVII-b) або (XXVII-c) описаними нижче відомими у даній галузі способами захисту аміда амідів (етап реакції AA). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XIII-a) захисною групою N-PMB, наприклад, такою як 4-метоксибензилхлорид, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як ДМФА, у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як гідрид натрію, при кімнатній температурі протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 3 годин.

На схемі реакції (22) всі змінні визначені, як у формулі (I), R⁵ є C₁₋₃-алкілом або циклопропілом, а W є галогеном.

Експериментальний спосіб 23

Проміжну сполуку формули (XXXIII), де X² і X⁴ є CH, і де один з X¹ або X³ є N, а інший є CH, так звану проміжну сполуку формули (XXXXVII), в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (23) нижче.

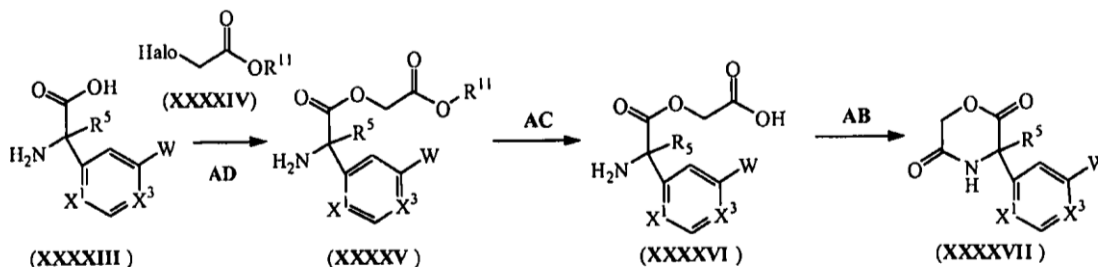


Схема реакції 23

AB: замикання кільця

AC: гідроліз

AD: алкілювання

Проміжну сполуку формули (XXXXVII) на наведеній вище схемі реакції (23) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXVI) описаними нижче відомими у даній галузі способами замикання кільця (етап реакції AB). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXXVI) прийнятним конденсуючим засобом, наприклад, таким як гексафторфосфат О-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію [HATU, CAS 148893-10-1] або хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфоліна [DMTMM, CAS 3945-69-5], у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як диметилформамід, у присутності прийнятної основи, наприклад, такої як діізопропілетиламін, при відповідній температурі, як правило, при кімнатній температурі, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 15-60 хвилин.

Проміжну сполуку формули (XXXXVI) на наведеній вище схемі реакції (23), де один з X¹ або X³ є N, а інший є CH, можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXV), де R¹¹ визначений як алкільна або бензильна група, наприклад, така як трет-бутильна група, описаними нижче відомими у даній галузі способами гідролізу складноефірної функціональної групи (етап реакції AC). Указане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXXV) прийнятною кислотою, наприклад, такою як трифтороцтова кислота, в інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як дихлорметан, при прийнятній температурі, як правило, при кімнатній температурі, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції, наприклад, 15-60 хвилин.

Проміжну сполуку формули (XXXXV) на наведеній вище схемі реакції (23), де один з X¹ або X³ є N, а інший є CH, можна отримувати з відповідної проміжної сполуки формули (XXXXIII) описаними нижче відомими у даній галузі способами алкілювання кислотної функціональної групи (етап реакції AD). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXXIII) проміжною сполукою формули (XXXXIV), наприклад, такою як трет-бутилхлорацетат у присутності основи, наприклад, такої як K₂CO₃ або Cs₂CO₃, і прийнятного інертного по відношенню до реакції розчинника, наприклад, такого як ацетонітрил або ДМФА. Реакційну суміш перемішують при прийнятній температурі, як правило, при кімнатній температурі, протягом періоду часу, потрібного для завершення реакції,

наприклад, 2-6 годин.

На схемі реакції (23) всі змінні визначені як у формулі (I), і один з X^1 або X^3 є N, а інший є CH. R^{11} може бути C_{1-6} -алкілом або бензілом.

Експериментальний спосіб 24

- 5 Сполуки формули (LVI), де один з X^1 або X^3 є N, а інший є CH, в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (24) нижче.

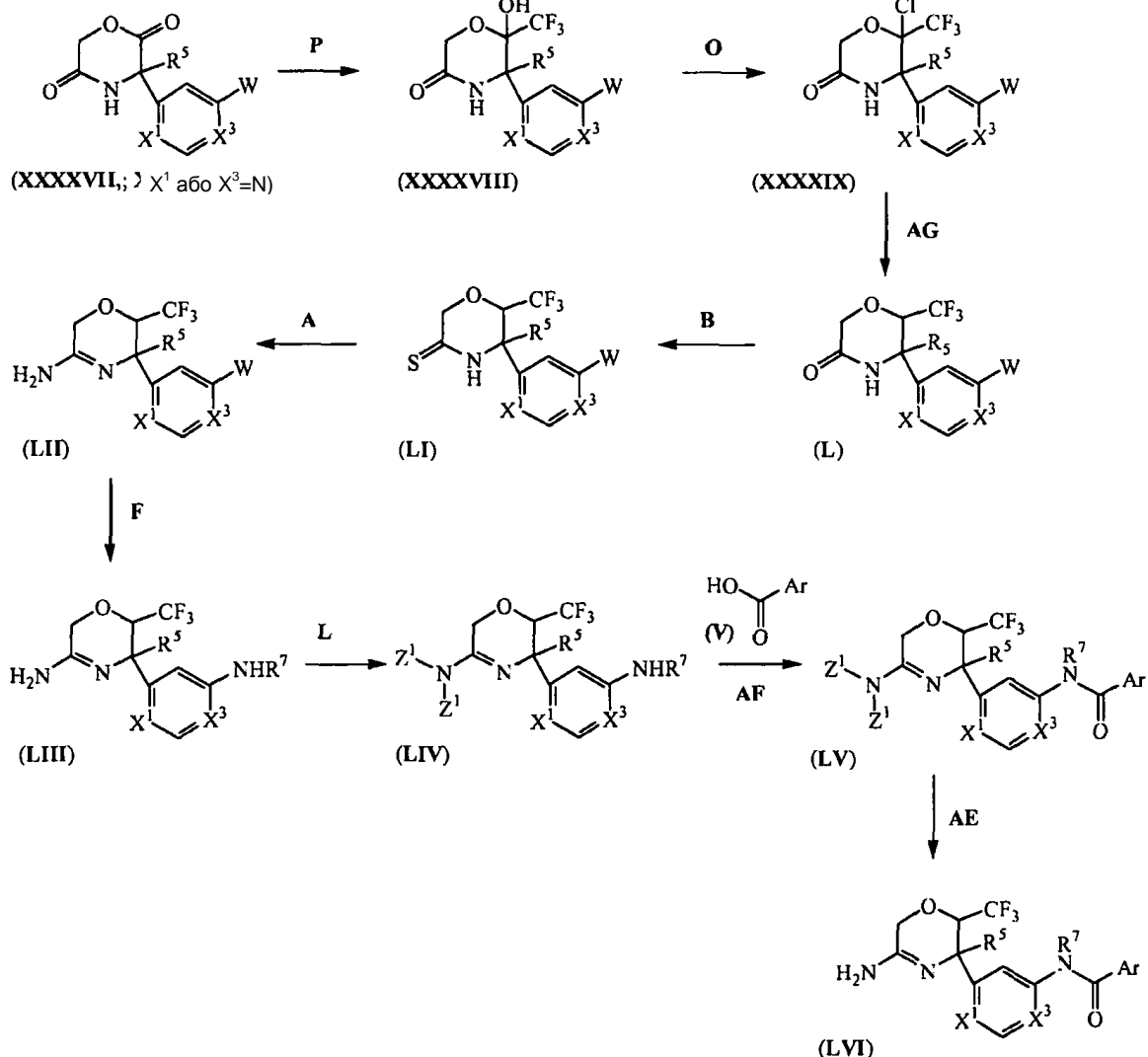


Схема реакції 24

А: перетворення тіоаміду в амідин

АЕ: зняття захисту N-Вос

АF: зв'язування аміда

АG: відновне дегалогенування

Ф: перетворення галогена в амін (коли R^7 є Н, W є галогеном)

В: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)

Л: захист N-Вос

Р: трифторметилування

О: хлорування

Сполуки формули (LVI) на наведеній вище схемі реакції (24) можна отримувати з проміжної сполуки формули (LV), де Z^1 є прийнятною амідиновою захисною групою, наприклад, такою як група N-Вос, описаними нижче відомими у даній галузі способами зняття захисту з N-групи (етап реакції АЕ). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (LV) у присутності прийнятої кислоти, наприклад, такої як трифтороцтова кислота, у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, дихлорметані, при кімнатній температурі, наприклад, протягом періоду від 15 хвилин до 2 годин.

Проміжну сполуку формули (LV) на наведеній вище схемі реакції (24) можна отримувати з

проміжної сполуки формули (LIV), описаними нижче відомими у даній галузі способами зв'язування (етап реакції AF). Указане перетворення можна відповідним способом проводити взаємодією проміжної сполуки формули (LIV) з проміжною сполукою формули (V) у прийнятному інертному по відношенню до реакції розчиннику, наприклад, такому як метанол, у присутності конденсуючого засобу, наприклад, такого як хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфоліна [DMTMM, CAS 3945-69-5], при прийнятній температурі, наприклад, такій як 25°C, протягом періоду часу, потрібного для витрачання первинної речовини, наприклад, 2-6 годин.

Проміжне сполуки формули (LIV) на наведеній вище схемі реакції (24), де Z^1 є прийнятною амідиновою захисною групою, наприклад, такою як група N-Вос, можна отримувати з проміжних сполук формули (LIII) описаними нижче відомими у даній галузі способами захисту N-групи (етап реакції L). Вказане перетворення можна прийнятним способом проводити за допомогою обробки вказаних проміжних сполук формули (LIII) прийнятною захисною групою для N-групи, наприклад, такою як ди-трет-бутилдикарбонат, у присутності основи, наприклад, такої як діізопропілетиламін або триетиламін, у прийнятному інертному розчиннику, такому як ТГФ, перемішуючи реакційну суміш при прийнятній температурі, наприклад, такій як 25°C, протягом періоду часу, потрібного для витрачання первинної речовини.

Проміжну сполуку формули (LIII) на наведеній вище схемі реакції (24) можна отримувати з проміжної сполуки формули (L), де W є галогеном, триетапним (етапи F, A і B) способом, як описано в експериментальних способах 13 (етап F), 9 (етап B) і 1 (етап A).

Проміжні сполуки формули (L) на наведеній вище схемі реакції (24) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXIX) описаними нижче відомими у даній галузі способами відновного дегалогенування (етап реакції AG). Вказане перетворення можна проводити за допомогою обробки проміжної сполуки формули (XXXXIX) прийнятним відновником, наприклад, таким як цинковий пил і оцтова кислота, при прийнятній температурі, наприклад, 80°C, протягом періоду часу, потрібного для досягнення завершення часу реакції, наприклад, 1-12 годин.

Проміжну сполуку формули (XXXXIX) на наведеній вище схемі реакції (24) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXVII) двоетапним (етапи P і O) способом, як описано в експериментальному способі 17 (етапи P і O).

На схемі реакції (24) всі змінні визначені як у формулі (I), і один з X^1 або X^3 є N, а інший є CH.

Експериментальний спосіб 25

Сполуки формули (LXIV), де один з X^1 або X^3 є N, а інший є CH, в основному можна отримувати відповідно до етапів реакцій, представлених на схемі реакції (25) нижче.

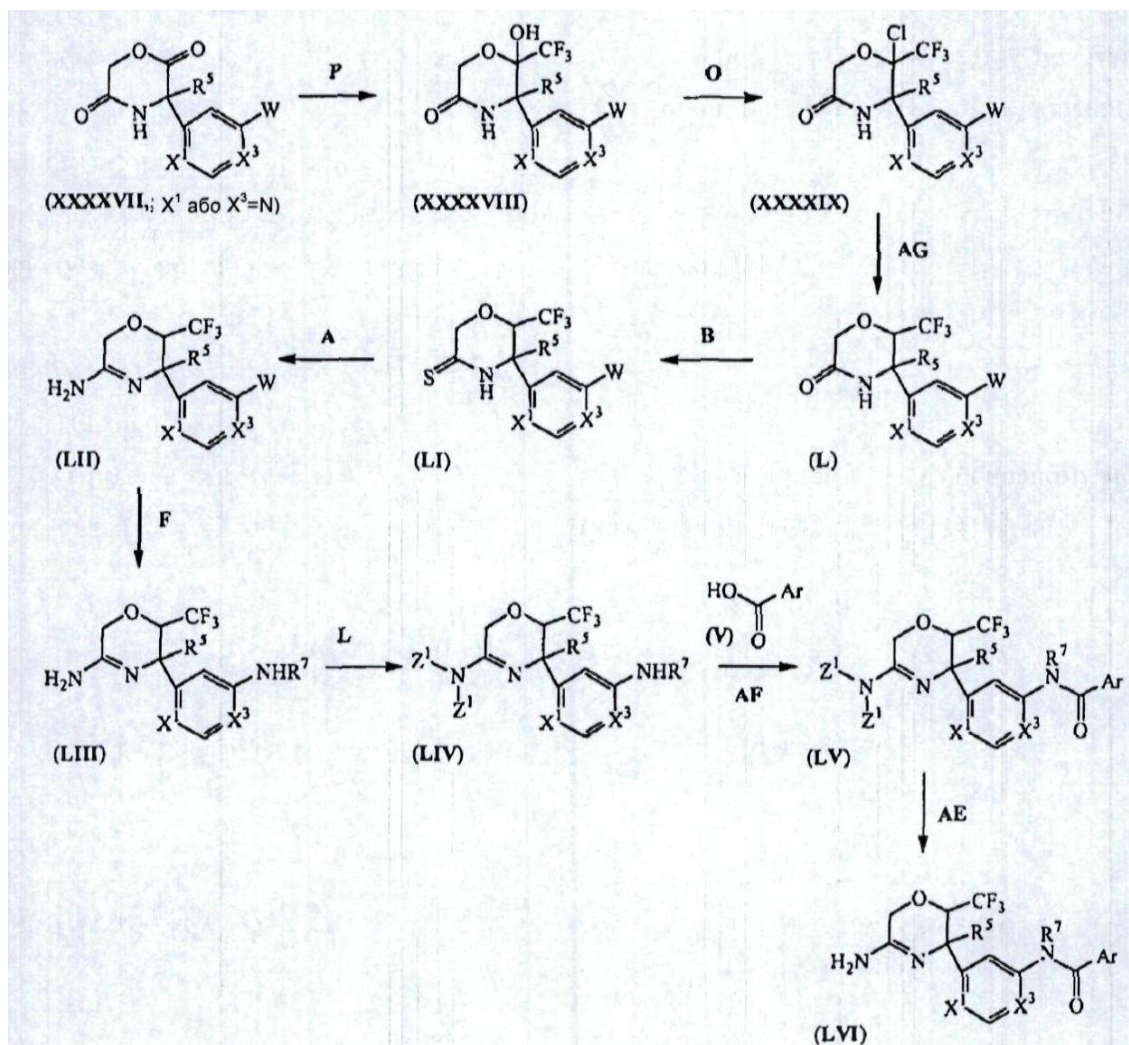


Схема реакції 25

A: перетворення тіоаміда в амідин

AE: зняття захисту N-Вос

AF: зв'язування аміда

F: перетворення галогена в амін (коли R⁷ є H, W є галогеном)

B: перетворення аміда в тіоамід (тіонування)

L: захист N-Вос

N: фторування

Q: відновлення

Сполуки формули (LXIV) на наведеній вище схемі реакції (25) можна отримувати з проміжної сполуки формули (LXI) триетапним способом (етапи AD, AE і L), як описано в експериментальному способі 24 (етапи AE, AF і L).

Проміжну сполуку формули (LXI) на наведеній вище схемі реакції (25) можна отримувати з проміжної сполуки формули (LVIII), де W є галогеном триетапним (етапи F, A і B) способом, як описано в експериментальних способах 13 (етап F), 9 (етап B) і 1 (етап A).

Проміжну сполуку формули (LVIII) на наведеній вище схемі реакції (25) можна отримувати з проміжної сполуки формули (XXXXVIII) двоетапним (етапи N і Q) способом, як описано в експериментальному способі 18 (етапи N і Q).

На схемі реакції (25) всі змінні визначені як у формулі (I), і один з X¹ або X³ є N, а інший є CH.

Фармакологія

Сполуки за даним винаходом і їх фармацевтично прийнятні композиції інгібують BACE, і таким чином, вони можуть бути придатними при лікуванні або запобіганні хворобі Альцгеймера (AD), помірного когнітивного порушення (MCI), старості, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.

Винахід відноситься до сполуки загальної формули (I), до форми її стереоізомера або до її

фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот або основ або сольватам для застосування як лікарського засобу.

Винахід також відноситься до сполуки загальної формули (I), до форми її стереоізомера або до її фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот або основ або сольватам для застосування в лікуванні або запобіганні захворюванням або станам, вибраним з групи, що складається з AD, MCI, старості, деменції, деменції з тільцями Леві, церебральної амілоїдної ангіопатії, мультиінфарктної деменції, синдрому Дауна, деменції, асоційованої з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.

Винахід також відноситься до застосування сполуки загальної формули (I), форми її стереоізомера або фармацевтично прийнятних солей приєднання кислот або основ або сольватів для отримання лікарського засобу для лікування або запобігання будь-якого з хворобливих станів, вказаних вище в цьому документі.

Зважаючи на корисність сполуки формули (I), наданий спосіб лікування теплокровних тварин, включаючи людей, страждаючих на будь-яке з захворювань, вказаних вище в цьому документі, або спосіб запобігання у теплокровних тварин, включаючи людей, захворюванню на будь-яке з захворювань, вказаних вище в цьому документі.

Вказані способи включають введення, тобто системне або місцеве введення, бажане пероральне введення, ефективної кількості сполуки формули (I), форми її стереоізомера, її фармацевтично прийнятних солей приєднання або сольватів, теплокровній тварині, включаючи людину.

Спосіб лікування також може включати введення активного інгредієнта за схемою лікування від одного до чотирьох прийомів на добу. У цих способах лікування сполуки за винаходом бажано формулюють до введення. Як описано в цьому документі нижче, прийнятні фармацевтичні складки отримують відомими способами з використанням добре відомих і легкодоступних інгредієнтів.

Сполуки за даним винаходом, які можуть бути прийнятними для лікування або запобігання хворобі Альцгеймера або її симптомів, можна вводити окремо або в комбінації з одним або декількома додатковими терапевтичними засобами. Комбіноване лікування включає введення одного фармацевтичного лікарського препарату, що містить сполуку формули (I) і одного або декількох додаткових терапевтичних засобів, а також введення сполуки формули (I) і кожного з додаткових терапевтичних засобів у його власному окремому фармацевтичному лікарському препараті. Наприклад, сполука формули (I) і терапевтичний засіб можна вводити пацієнтові разом в одній пероральній композиції, такий як пігулка або капсула, або кожен засіб можна вводити в окремих пероральних лікарських препаратах.

Фармацевтичні композиції

Даний винахід також відноситься до композиції для запобігання або лікування захворювань, при яких сприятливим є інгібування бета-секретази, таких як хвороба Альцгеймера (AD), помірне когнітивне порушення, старість, деменція, деменція з тільцями Леві, синдром Дауна, деменція, що асоціюється з інсультом, деменція, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменція, що асоціюється з бета-амілоїдом. Указані композиції містять терапевтично ефективну кількість сполуки формули (I) і фармацевтично прийнятний носій або розчинник.

Хоча активний інгредієнт можна вводити окремо, його бажано надавати у вигляді фармацевтичної композиції. Таким чином, даний винахід додатково відноситься до фармацевтичної композиції, що містить сполуку за даним винаходом разом з фармацевтично прийнятним носієм або розчинником. Носій або розчинник має бути "прийнятним" у сенсі сумісності з іншими інгредієнтами композиції і відсутності шкоди для його реципієнтів.

Фармацевтичні композиції за даним винаходом можна отримувати будь-якими способами, добре відомими в області фармації. Терапевтично ефективну кількість конкретної сполуки у формі основи або у формі солі приєднання, як активний інгредієнт комбінують в однорідній суміші з фармацевтично прийнятним носієм, який може приймати широку різноманітність форм залежно від форми препарату, бажаної для введення. Ці фармацевтичні композиції бажані в стандартній лікарській формі, бажано прийнятній для системного введення, такого як пероральне, черезшкірне або парентеральне введення; або місцевого введення, такого як за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуню або т.п. Наприклад, при отриманні композиції в пероральній лікарській формі можна використовувати будь-які із загальноприйнятих фармацевтичних середовищ, наприклад, таких як вода, гліколі, масла, спирти і тому подібні, у разі рідких пероральних препаратів, таких як суспензії, сиропи, еліксири і розчини; або твердих носіїв, таких як крохмалі, цукри, каолін, змашувальні засоби, зв'язуючі засоби, дезінтегруючі засоби і тому подібні в разі порошків, пілюль, капсул і пігулок. Унаслідок простоти їх введення, пігулки і капсули є найбільш бажаною

пероральною стандартною лікарською формою, в разі чого, очевидно, використовують тверді фармацевтичні носії. Для парентеральних композицій, носій, як правило, включає стерильну воду, щонайменше в більшій частині, хоча можуть бути включені інші інгредієнти, наприклад, для сприяння розчинності. Наприклад, можна отримувати розчини, що ін'єктуються, в яких носій містить фізіологічний розчин, розчин глюкози або суміш фізіологічного розчину і розчину глюкози. Також можна отримувати суспензії, що ін'єктуються, в разі чого можна використовувати прийнятні рідкі носії, суспендуючі засоби і тому подібні. У композиціях, прийнятих для черезшкірного введення носій необов'язково містить засіб, що збільшує проникність, та/або прийнятний змочуючий засіб, необов'язково комбіновані з прийнятними добавками будь-якої природи в незначних пропорціях, які не спричиняють якої-небудь значної шкідливої дії на шкіру. Вказані добавки можуть полегшувати введення в шкіру та/або можуть бути корисними для отримання бажаних композицій. Ці композиції можна вводити різними способами, наприклад, у вигляді трансдермального пластиру, у вигляді засобу для точкового нанесення або у вигляді мазі.

Для простоти введення і одноманітності дозування особливо бажано формулювати вказані вище фармацевтичні композиції в стандартну лікарську форму. Як застосовують в описі і формулі винаходу цього документа, стандартна лікарська форма відноситься до фізично дискретних одиниць, прийнятих як одиничні дози, де кожна одиниця містить зумовлену кількість активного інгредієнта, розраховану так, щоб надавати бажану терапевтичну дію, в асоціації з необхідним фармацевтичним носієм. Прикладами таких стандартних лікарських форм є пігулки (включаючи пігулки з насічками або покриті пігулки), капсули, пілюлі, пакети з порошками, пластинки, розчини, що ін'єктуються, або суспензії, чайні ложки, столові ложки і тому подібні, і їх роздільні багатократні дози.

Як добре відомо фахівцям у даній галузі, точна доза і частота введення залежить від конкретної сполуки формули (I), що використовується, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси, статі, міри порушення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також іншого лікарського засобу, який може приймати індивідуум. Крім того, очевидно, що вказану ефективну добову кількість можна зменшувати або збільшувати залежно від реакції індивідуума, який піддається лікуванню та/або залежно від оцінки лікаря, який лікує і прописує сполуки за даним винаходом.

Залежно від способу введення фармацевтичні композиції містять від 0,05 до 99% по масі, бажано від 0,1 до 70% по масі, бажаніше від 0,1 до 50% по масі активного інгредієнта, і від 1 до 99,95% по масі, бажано від 30 до 99,9% по масі, бажаніше від 50 до 99,9% по масі фармацевтично прийнятного носія, де всі відсотки вказані від загальної маси композиції.

Сполуки за даним винаходом можна використовувати для системного введення, такого як пероральне, черезшкірне або парентеральне введення; або місцевого введення, оскільки за допомогою інгаляції, назального спрею, очних крапель або за допомогою крему, гелю, шампуню або т.п. Сполуки бажано вводити перорально. Як добре відомо фахівцям у даній галузі, точна доза і частота введення залежать від конкретної сполуки формули (I), що використовується, конкретного стану, що піддається лікуванню, важкості стану, що піддається лікуванню, віку, маси, статі, важкості порушення і загального фізичного стану конкретного пацієнта, а також іншого лікарського засобу, який може приймати індивідуум. Крім того, очевидно, що вказану ефективну добову кількість можна зменшувати або збільшувати залежно від реакції індивідуума, який піддається лікуванню, і залежно від оцінки лікаря, який лікує, прописуючи сполуки за даним винаходом.

Кількість сполуки формули (I), яку можна комбінувати з речовиною носія для отримання одиничної лікарської форми, варіює залежно від захворювання, що піддається лікуванню, виду ссавця і конкретного способу введення. Проте як загальне правило, прийнятні стандартні дози для сполук за даним винаходом, наприклад, можуть бажано містити від 0,1 мг до приблизно 1000 мг активної сполуки. Бажана стандартна доза складає від 1 мг до приблизно 500 мг. Бажаніша стандартна доза складає від 1 мг до приблизно 300 мг. Ще бажаніша стандартна доза складає від 1 мг до приблизно 100 мг. Такі стандартні дози можна вводити більше одного разу на добу, наприклад, 2, 3, 4, 5 або 6 раз на добу, але бажано 1 або 2 рази на добу так, щоб загальна доза для дорослого масою 70 кг знаходилась у діапазоні від 0,001 до приблизно 15 мг на кг маси індивідуума на введення. Бажана доза складає від 0,01 до приблизно 1,5 мг на кг маси індивідуума на введення, і таке лікування можна продовжувати протягом декількох тижнів або місяців, і в деяких випадках, років. Проте слід розуміти, що вказаний рівень дозування для кожного конкретного пацієнта залежить від безлічі чинників, включаючи активність конкретної сполуки, що використовується; вік, масу тіла, загальний стан здоров'я, стать і дієту індивідуума, який піддається лікуванню; часу і шляху введення; швидкості виведення; інших лікарських

засобів, які вводили раніше; і важкості конкретного захворювання, що піддається лікуванню, як добре зрозуміло фахівцям у даній галузі.

Типова доза може бути пігулкою від 1 мг до приблизно 100 мг або від 1 мг до приблизно 300 мг, що приймається один раз на добу або кілька разів на добу, або одну капсулу або пігулку із затриманим вивільненням, що приймаються один раз на добу і що містять пропорційно вищу кількість активного інгредієнта. Ефект затриманого вивільнення можна отримувати за допомогою речовин для капсул, які розчиняються при різних значеннях pH, за допомогою капсул з повільним вивільненням унаслідок осмотичного тиску, або за допомогою будь-яких інших відомих засобів контрольованого вивільнення.

Як розуміють фахівці у даній галузі, в деяких випадках необхідним може бути використання доз поза цими діапазонами. Крім того, слід зазначити, що клініцист або лікар, який лікує, повинні знати як і коли починати, переривати, регулювати або припиняти лікування залежно від індивідуальної реакції пацієнта.

Для композицій, способів і наборів, наданих вище, фахівцеві у даній галузі зрозуміло, що бажаними сполуками для застосування в кожній із них є сполуки, що відмічені як бажані вище. Додатковими бажаними сполуками для композицій, способів і наборів є сполуки, надані в необмежуваних прикладах нижче.

Експериментальна частина

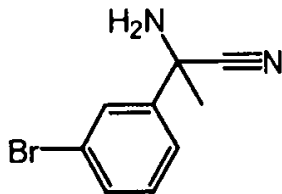
Далі в цьому документі термін "т.пл." означає температуру плавлення, "водн." означає водний, "реакц. суміш" означає реакційну суміш, "кімн. темп." означає кімнатну температуру, "DIPEA" означає N,N-діізопропілетиламін, "DIPE" означає діізопропіловий ефір, "ТГФ" означає тетрагідрофуран, "ДМФА" означає диметилформамід, "ДХМ" означає дихлорметан, "EtOH" означає етанол, "EtOAc" означає етилацетат, "AcOH" означає оцтову кислоту, "iPrOH" означає ізопропанол, "iPrNH₂" означає ізопропіламін, "MeCN" означає ацетонітрил, "MeOH" означає метанол, "Pd(OAc)₂" означає діацетат палладію(II), "рац" означає рацемічний, "насич." означає насичений, "SFC" означає хроматографію в суперкритичній рідині, "SFC/MC" означає хроматографію в суперкритичній рідині/мас-спектрометрію, "PX/MC" означає рідинну хроматографію/мас-спектрометрію, "ГХ/MC" означає газову хроматографію/мас-спектрометрію, "ВЕРХ" означає високоефективну рідинну хроматографію, "RP" означає обернену фазу, "НЕРХ" означає недефективну рідинну хроматографію, "R_t" означає час утримання (у хвиликах) "[M+H]⁺" означає масу протонованої вільної основи сполуки, "DAST" означає трифторид діетиламіносірки, "DMTMM" означає хлорид 4-(4,6-диметокси-1,3,5-триазин-2-іл)-4-метилморфоліна, "HATU" означає гексафторфосфат O-(7-азабензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуронію, "ксантфос" означає (9,9-диметил-9H-ксантен-4,5-дііл)біс[дифенілфосфін], "ТВАТ" означає тетрабутиламмонійтрифенілдіфторсилікат, "TFA" означає трифтороцтову кислоту, "Et₂O" означає діетиловий ефір, "DMCO" означає диметилсульфоксид.

Для ключових проміжних сполук, а також для деяких кінцевих сполук, встановлювали абсолютну конфігурацію хіральних центрів (вказану як R та/або S), порівнюючи із зразком з відомою конфігурацією або використовуючи аналітичні способи, прийнятні для визначення абсолютної конфігурації, таких як VCD (коливальний круговий дихроїзм) або рентгеноструктурну кристалографію.

А. Отримання проміжних сполук

Приклад А1

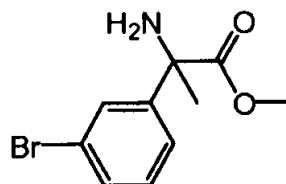
Отримання проміжної сполуки 1: рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонітрила



До перемішаного розчину 3-бромацетофенона (20 г, 100 ммоль) і NH₄Cl (11 г, 200 ммоль) у NH₃/MeOH (400 мл) додавали триметилсиліліціанід (20 г, 200 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 діб. Потім розчинник випаровували у вакуумі і залишок поміщали в EtOAc (100 мл). Тверду речовину фільтрували і фільтрат випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 1 (20 г, вихід 86%), яку використовували на наступному етапі без додаткового очищення.

Приклад А2

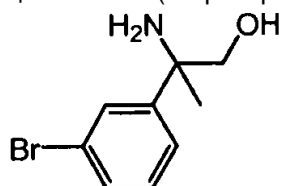
Отримання проміжної сполуки 2: рац-(метилового ефіра 2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонової кислоти)



Проміжну сполуку 1 (20 г, 88,9 ммоль) розчиняли в HCl/MeOH (500 мл) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 4 діб. Після охолодження до кімнатної температури, додавали EtOAc (100 мл) і воду (100 мл) і суміш екстрагували EtOAc (2x100 мл). Підвищували основність об'єднаних водних шарів водним розчином аміаку до pH 8 і екстрагували EtOAc (5x100 мл). Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом рац-промжної сполуки 2 (10,6 г, вихід 46%) у вигляді масла.

Приклад A3

Отримання проміжної сполуки 3: рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ола



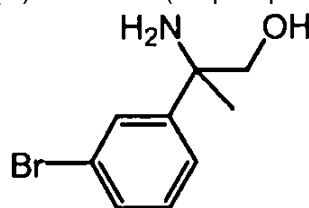
10

До перемішаного розчину проміжної сполуки 2 (7,5 г, 29,1 ммоль) у ТГФ (200 мл) при -15°C по краплях додавали гідрид алюмінію літію (1 М у ТГФ; 22 мл, 22 ммоль). Суміш залишали повільно нагріватись до 0°C протягом 1 години. Потім додавали ще ТГФ (150 мл) і по краплях додавали насичений Na₂SO₄ до припинення виділення водню. Потім додавали безводний Na₂SO₄ і залишали перемішуватись протягом ночі при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через діатомову землю, промивали ТГФ і розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 3 (5,70 г, вихід 85%) у вигляді масла.

20

Приклад A4

Отримання проміжної сполуки 4: (R)-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропан-1-ола



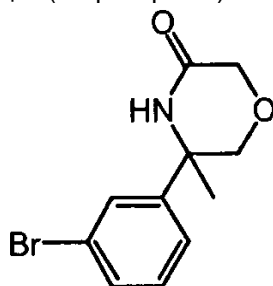
25

Зразок проміжної сполуки 3 (15,4 г) розділяли на відповідні енантіомери за допомогою препаративної SFC на (Chiralpak® Daicel AD x 250 мм). У рухомій фазі (CO₂, MeOH з 0,2% iPrNH₂) отримували проміжну сполуку 4 (7,21 г, вихід 40%).

α_D : -14,9° (589 нм, кінц. 0,2946 мас./об.%, MeOH, 20°C).

Приклад A5

Отримання проміжної сполуки 5: рац-5-(3-бромфеніл)-5-метилморфолін-3-она



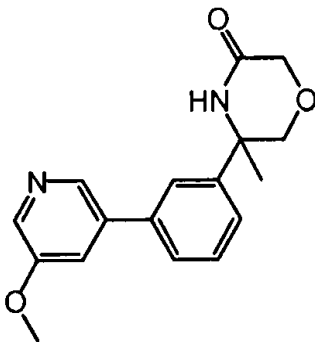
30

До перемішаного розчину проміжної сполуки 3 (1,6 г, 6,95 ммоль) у ТГФ (60 мл) і діізопропілетиламіні (1,44 мл, 8,34 ммоль) при -78°C по краплях додавали хлорацетилхлорид (0,55 мл, 6,95 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C. Потім додавали

- трет-бутоксид калію (1,95 г, 17,38 ммоль) і суміш перемішували при -15°C і залишали нагріватись до 0°C протягом 90 хвилин. Суміш розбавляли насиченими NH₄Cl і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт розтирали з Et₂O, фільтрували і сушили з виходом проміжної сполуки 5 (1,65 г, вихід 88%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад А6

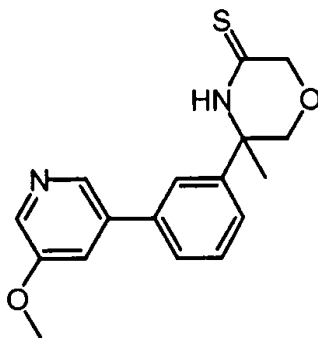
Отримання проміжної сполуки 6: рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-метилморфолін-3-она



- До суміші проміжної сполуки 5 (0,5 г, 1,85 ммоль), 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридина (0,87 г, 3,70 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)палладію (0,214 г, 0,185 ммоль) додавали 1,4-діоксан (15 мл) і насичений водний Na₂CO₃ (5 мл). Суміш перемішували і протягом декількох хвилин продували N₂, а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 6 (0,51 г, вихід 92%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад А7

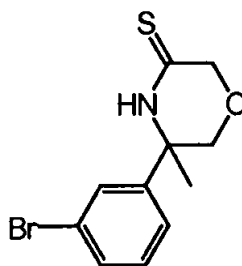
Отримання проміжної сполуки 7: рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-метилморфолін-3-тіона



- До суміші проміжної сполуки 6 (0,5 г, 1,56 ммоль) і пентасульфїда фосфора (0,3 г, 1,35 ммоль) при кімнатній температурі додавали ТГФ (15 мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 60 хвилин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали піридин (10 мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 5 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через бавовну, твердий залишок розтирали з сумішшю ДХМ і MeOH і фільтрували через бавовну. Об'єднані органічні шари випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; MeOH/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 7 (0,4 г, вихід 82%) у вигляді твердої речовини.

Приклад А8

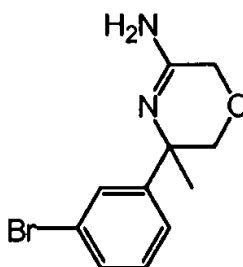
Отримання проміжної сполуки 8: рац-5-(3-бромфеніл)-5-метилморфолін-3-тіона



До суміші проміжної сполуки 5 (1,14 г, 3,92 ммоль) і пентасульфіда фосфору (0,704 г, 3,17 ммоль) при кімнатній температурі додавали ТГФ (40 мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 50 хвилин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через бавовну і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; ДХМ). Бажані фракції збирали і випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 8 (1,05 г, вихід 93%) у вигляді жовтої твердої речовини.

Приклад А9

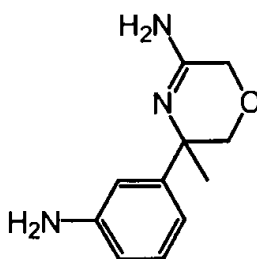
Отримання проміжної сполуки 9: трифторацетатної солі рац-5-(3-бромфеніл)-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



Проміжну сполуку 8 (0,205 г, 0,716 ммоль) і 32% водний розчин аміаку (12 мл) перемішували в герметично закритій пробірці при 60°C протягом 4 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі. Додавали ДХМ (15 мл) і TFA (0,25 мл), перемішували і випаровували. До цього залишку додавали Et_2O і гептан і випаровували. Додавали DIPE, обробляли ультразвуком, а потім перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Білий осад фільтрували і промивали DIPE і сушили з виходом проміжної сполуки 9 (0,19 г, вихід 69%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад А10

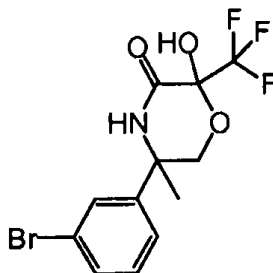
Отримання проміжної сполуки 10: рац-5-(3-амінофеніл)-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



До суміші проміжної сполуки 9 (0,05 г, 0,13 ммоль), трис(добензиліденацетон) дипалладію(0) (0,012 г, 0,013 ммоль), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтила (0,024 г, 0,04 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,031 г, 0,326 ммоль) у герметично закритій пробірці і в атмосфері азота при кімнатній температурі додавали толуол (1,5 мл). Суміш протягом декількох хвилин продували азотом, а потім додавали бензофенонімін (0,028 мл, 0,17 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 7 годин. Після охолодження додавали суміш 1 н. HCl /ТГФ (1/1,4 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш розбавляли водою і промивали EtOAc . Підвищували основність водного шару насиченим Na_2CO_3 і екстрагували ДХМ/ EtOH 9/1 (10 разів). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 8/92). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 10 (0,012 г, вихід 45%) у вигляді масла.

Приклад А11

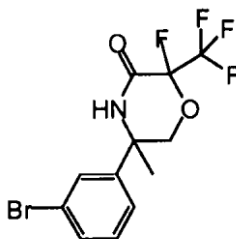
Отримання проміжної сполуки 11: рац-5-(3-бромфеніл)-2-гідрокси-5-метил-2-трифторметилморфолін-3-она



До перемішаного розчину проміжної сполуки 4 (1,33 г, 5,77 ммоль) у DIPE (5 мл) при 0°C додавали етилтрифторпіруват (0,59 мл, 4,48 ммоль). Суміш перемішували протягом 2 годин при 70°C з отриманням напівкристалічного продукту. Додавали DIPE (15 мл) і суміш перемішували протягом ночі при кімнатній температурі. Тверду речовину, що осадилась, фільтрували і сушили у вакуумі з виходом проміжної сполуки 11 (1,083 г, вихід 68%) у вигляді білих кристалів.

Приклад А12

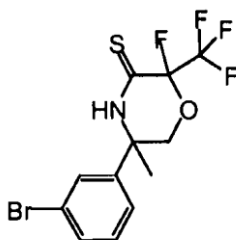
Отримання проміжної сполуки 12: рац-5-(3-бромфеніл)-2-фтор-5-метил-2-трифторметилморфолін-3-она



До перемішаної суспензії проміжної сполуки 11 (1,08 г, 3,05 ммоль) у ДХМ (8 мл) при 0°C додавали трифторид діетиламіносірки (0,45 мл, 3,66 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, а потім виливали в суміш криги і насиченого NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ (3x25 мл). Об'єднані органічні шари відмивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 12 (0,91 г, вихід 85%) у вигляді бежевих кристалів.

Приклад А13

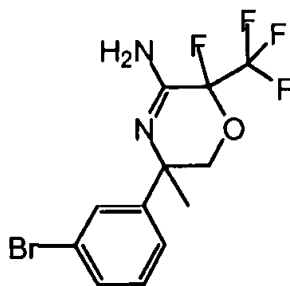
Отримання проміжної сполуки 13: рац-5-(3-бромфеніл)-2-фтор-5-метил-2-трифторметилморфолін-3-тіона



До перемішаної суспензії проміжної сполуки 12 (0,9 г, 2,53 ммоль) у толуолі (10 мл) при -78°C додавали реагент Лоуссона (1,23 г, 3,03 ммоль). Потім суміші дозволяли нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 30 хвилин. Суміш випаровували у вакуумі і залишок розбавляли в ДХМ і промивали насиченим NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ (2x5 мл). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 13 (1,35 г, вихід 99%) у вигляді жовтого скла.

Приклад А14

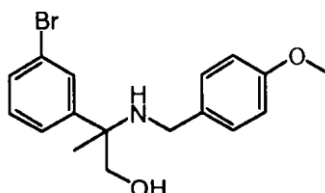
Отримання проміжної сполуки 14: рац-5-(3-бромфеніл)-2-фтор-5-метил-2-трифторметил-5,6-дигідро-2[1,4]оксазин-3-іламіна



Розчин проміжної сполуки 13 (1,35 г, 2,50 ммоль) в EtOH (25 мл) і гідроксиді аммонію (40 мл) перемішували протягом 48 годин при 40°C. Потім додавали ДХМ (100 мл). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ (3x20 мл). Об'єднані органічні шари відмивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ 0,5/99,5). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок знову очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ 0,5/99,5). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 14 (0,72 г, вихід 81%) у вигляді жовтих кристалів.

Приклад A15

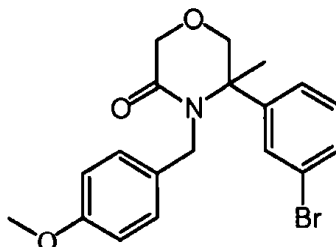
Отримання проміжної сполуки 15: рац-2-(3-бромфеніл)-2-(4-метоксибензиламіно)пропан-1-ол



Суміш проміжної сполуки 3 (9,66 г, 41,97 ммоль) і п-анісальдегіда (5,11 мл, 41,97 ммоль) у сухому MeOH (84 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом ночі. Суміш охолоджували до 0°C і обережно порційно додавали борогідрид натрію (1,59 г, 41,97 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин, гасили 1 н. HCl, підвищували основність 50% NaOH і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; MeOH у ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок поміщали в суміш толуолу і 32% HCl. Водний шар відокремлювали і органічний шар екстрагували 32% HCl (5x150 мл). Об'єднані водні шари охолоджували на сухій кризі/ацетоні і повільно додавали 50% NaOH до pH 10. Водний шар насичували NaCl і екстрагували ДХМ (3x250 мл). Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 15 (9,10 г, вихід 62%) у вигляді безбарвного масла.

Приклад A16

Отримання проміжної сполуки 16: рац-5-(3-бромфеніл)-4-(4-метоксибензил)-5-метилморфолін-3-она

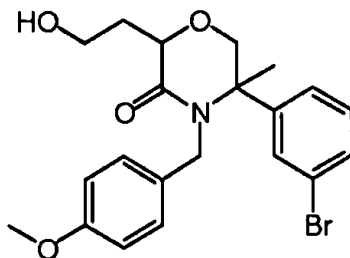


До перемішаного розчину проміжної сполуки 15 (4,20 г, 12 ммоль) і DIPEA (2,48 мл, 14,4 ммоль) у сухому ТГФ (137 мл) при -78°C по краплях додавали хлорацетилхлорид (0,96 мл, 12 ммоль). Суміш перемішували при -78°C протягом 30 хвилин. Потім додавали трет-бутоксид калію (3,37 г, 30 ммоль) і суміші дозволяли нагріватись до кімнатної температури. Суміш розбавляли 1 н. HCl і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали і промивали

насиченим NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 16 (3,96 г, вихід 85%) у вигляді безбарвного масла, яке кристалізувалось при відстоюванні.

Приклад А17

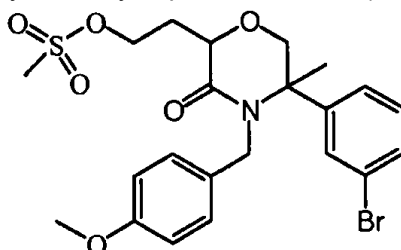
Отримання проміжної сполуки 17: рац-5-(3-бромфеніл)-2-(2-гідроксиетил)-4-(4-метоксибензил)-5-метилморфолін-3-она



До розчину проміжної сполуки 16 (3 г, 7,69 ммоль) у сухому ТГФ (100 мл) при 0°C додавали діізопропіламід літію (2М у ТГФ/гептан/етілбензол) (11,53 мл, 23,06 ммоль). Після перемішування протягом 30 хвилин, додавали 2-(2-брометокси)тетрагідро-2Н-піран (1,63 мл, 11,53 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин, гасили 1 н. HCl (100 мл) і перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш екстрагували ДХМ (3x100 мл). Об'єднані органічні шари відмивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 17 (2,10 г, вихід 63%) у вигляді жовтого масла.

Приклад А18

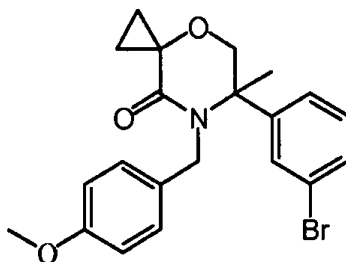
Отримання проміжної сполуки 18: рац-(2-[5-(3-бромфеніл)-4-(4-метоксибензил)-5-метил-3-оксоморфолін-2-іл]етилового ефіру метансульфонової кислоти)



До суміші проміжної сполуки 17 (2,02 г, 2,32 ммоль) і DIPEA (1,20 мл, 6,98 ммоль) і ДХМ (50 мл) при 0°C додавали метансульфонілхлорид (0,27 мл, 3,49 ммоль). Суміш перемішували протягом 15 хвилин, гасили 1 н. HCl (100 мл) і екстрагували ДХМ (3x100 мл). Об'єднані органічні шари відмивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 18 (1,01 г, вихід 42%) у вигляді безбарвного масла.

Приклад А19

Отримання проміжної сполуки 19: рац-6-(3-бромфеніл)-7-(4-метоксибензил)-6-метил-4-окса-7-азаспіро[2,5]октан-8-она

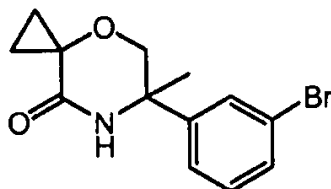


До розчину проміжної сполуки 18 (1,01 г, 0,985 ммоль) у ТГФ (19 мл) при 0°C повільно

додавали діізопропіламід літію (2М у циклогексані/етилбензолі/ТГФ) (1,48 мл, 2,95 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин, гасили 1 н. НСІ і екстрагували ДХМ (3x50 мл). Об'єднані органічні шари відмивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі із отриманням безбарвного масла, що кристалізується з DIPE. Матковий розчин декантували, і тверду речовину промивали гептаном з виходом проміжної сполуки 19 (0,51 г, вихід 62%) у вигляді білих кристалів.

Приклад A20

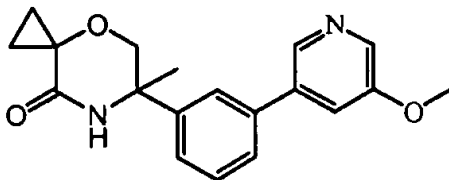
Отримання проміжної сполуки 20: рац-6-(3-бромфеніл)-6-метил-4-окса-7-азаспіро[2,5]октан-8-она



До суміші проміжної сполуки 19 (0,25 г, 0,60 ммоль) у суміші ацетонітрила/води 1/1 (5 мл) додавали аммоній нітрату церію (IV) (0,99 г, 1,80 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 4 годин. Неочищену речовину обробляли насиченими Na₂CO₃ (розчин ставав каламутним) і екстрагували ДХМ (3x50 мл). Об'єднані органічні шари відмивали насиченим сольовим розчином. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; MeOH/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 20 (0,17 г, вихід 94%) у вигляді безбарвного масла.

Приклад A21

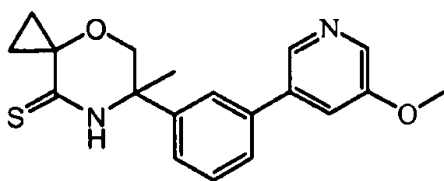
Отримання проміжної сполуки 21: рац-6-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-6-метил-4-окса-7-азаспіро[2,5]октан-8-она



Розчин проміжної сполуки 20 (0,17 г, 0,56 ммоль), пінаколового ефіру (3-метоксипіридин-5-іл)боронової кислоти (0,265 г, 1,13 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін) палладію(0) (0,065 г, 0,056 ммоль) у насиченому Na₂CO₃ (2 мл) і 1,4-діоксані (14 мл) протягом декількох хвилин продували азотом, а потім перемішували при 80°C протягом 4 годин. Потім додавали воду (50 мл) і ДХМ (50 мл). Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ (3x50 мл). Об'єднані органічні шари відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували Et₂O з виходом проміжної сполуки 21 (0,175 г, вихід 96%) у вигляді жовтих кристалів.

Приклад A22

Отримання проміжної сполуки 22: рац-6-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-6-метил-4-окса-7-азаспіро[2,5]октан-8-тіона

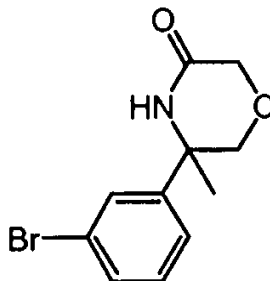


До розчину проміжної сполуки 21 (0,17 г, 0,52 ммоль) у суміші толуолу (5 мл) і ТГФ (5 мл) додавали реагент Лоуссона (0,25 г, 0,63 ммоль). Суміш перемішували при 85°C протягом 5 годин. Розчинник випаровували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на

випарній колонці (силікагель; ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і неочищений продукт знову очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 22 (0,18 г, вихід 88%) у вигляді жовтого масла.

5 Приклад A23

Отримання проміжної сполуки 23: (R)-5-(3-бромфеніл)-5-метилморфолін-3-она

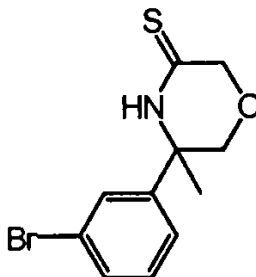


10 До перемішаного розчину проміжної сполуки 4 (1,9 г, 8,26 ммоль) у ТГФ (70 мл) і діізопропілетиламіні (1,71 мл, 9,91 ммоль) при -78°C по краплях додавали хлорацетилхлорид (0,66 мл, 8,26 ммоль). Суміш перемішували протягом 20 хвилин при -78°C. Потім додавали трет-бутоксид калію (2,32 г, 20,64 ммоль) і суміш перемішували при -15°C і залишали нагріватись до 0°C протягом 60 хвилин. Суміш розбавляли насиченим NH₄Cl і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на
15 випарній колонці (силікагель; MeOH/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Потім до залишку додавали Et₂O і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 23 (1,93 г, вихід 86%) у вигляді білої твердої речовини.

α_D : -71,6° (589 нм, конц. 0,62 мас./об.%, ДМФА, 20°C)

Приклад A24

20 Отримання проміжної сполуки 24: (R)-5-(3-бромфеніл)-5-метилморфолін-3-тіона

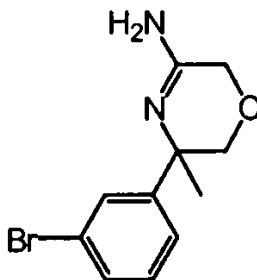


25 До суміші проміжної сполуки 23 (1,9 г, 7,03 ммоль) і пентасульфиду фосфору (1,25 г, 5,62 ммоль) при кімнатній температурі додавали ТГФ (70 мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 60 хвилин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через бавовну і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; ДХМ). Бажані фракції збирали і випаровували у вакуумі. До залишку додавали гептан і ДХМ і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 24 (1,89 г, вихід 94%) у вигляді білої в'язкої піни.

α_D : -190° (589 нм, конц. 0,6 мас./об.%, ДМФА, 20°C)

30 Приклад A25

Отримання проміжної сполуки 25: (R)-5-(3-бромфеніл)-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



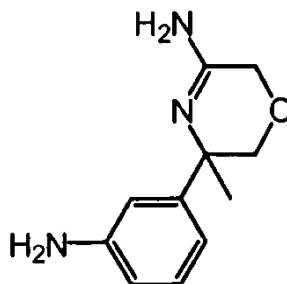
До проміжної сполуки 24 (1,86 г, 6,50 ммоль) додавали 32% водний розчин аміаку (30 мл) і суміш перемішували в герметично закритій пробірці при 60°C протягом 1 години. Після охолодження до 0°C додавали 7 н. аміак у МЕОН (10 мл) і суміш перемішували при 60°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ від 0/100 до 5/95, а потім 7 М розчином аміаку в метанолі/ДХМ 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної

сполуки 25 (1,45 г, вихід 83%) у вигляді в'язкого масла.

α_D : -112,6° (589 нм, конц. 0,662 мас./об.%, ДМФА, 20°C)

Приклад А26

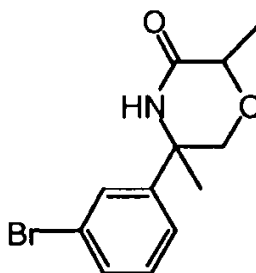
Отримання проміжної сполуки 26: (R)-5-(3-амінофеніл)-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



До суміші проміжної сполуки 25 (1 г, 3,72 ммоль), трис(добензиліденацетон) дипалладію(0) (0,34 г, 0,37 ммоль), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтила (0,69 г, 1,12 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,54 г, 5,57 ммоль) у герметично закритій пробірці і в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали толуол (30 мл). Суміш протягом декількох хвилин продували азотом, а потім додавали бензофенонімін (0,81 мл, 4,83 ммоль) і суміш перемішували при 70°C протягом 18 годин. Після охолодження додавали суміш 1 н. HCl (20 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли водою і промивали EtOAc . Підвищували основність водного шару насиченим водним Na_2CO_3 і екстрагували ДХМ/ EtOH 9/1 (10 разів). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 26 у вигляді в'язкої білої твердої речовини.

Приклад А27

Отримання проміжної сполуки 27: транс-рац-5-(3-бромфеніл)-2,5-диметилморфолін-3-она

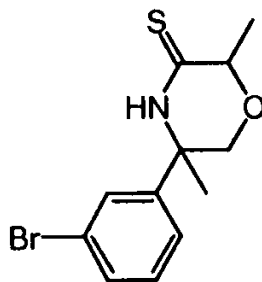


До перемішуваного розчину проміжної сполуки 3 (2,0 г, 8,69 ммоль) у ТГФ (70 мл) і діізопропілетиламіні (1,80 мл, 10,43 ммоль) при -78°C по краплях додавали 2-хлорпропіонілхлорид (0,84 мл, 8,69 ммоль). Суміш перемішували протягом 90 хвилин при -78°C. Потім додавали трет-бутоксид калію (2,44 г, 21,73 ммоль) і суміш перемішували при 0°C протягом 2 годин. Суміш розбавляли насиченим водним NH_4Cl і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт (суміш цис/транс-діастереоізомерів приблизно 1:1) очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ від 0/100 до 2/98). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 27 (2,05 г, вихід 83%, транс) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад А28

Отримання проміжної сполуки 28: цис/транс-рац-5-(3-бромфеніл)-2,5-диметилморфолін-3-

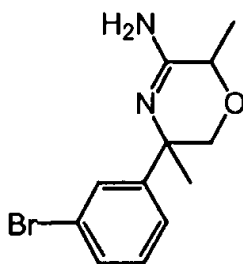
тіона



До суміші проміжної сполуки 27 (2,0 г, 7,04 ммоль) і пентасульфіда фосфору (1,25 г, 5,63 ммоль) при кімнатній температурі додавали ТГФ (70 мл). Суміш перемішували при 50°C протягом 3 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і фільтрували через бавовну і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; ДХМ). Бажані фракції збирали і випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 28 у вигляді суміші діастереоізомерів 1:1 (1,81 г, вихід 86%, суміш цис/транс-діастереоізомерів приблизно 1:1) у вигляді прозорого в'язкого продукту.

Приклад А29

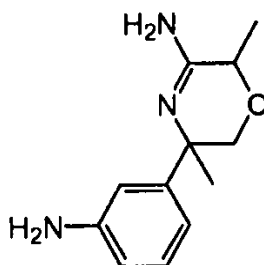
Отримання проміжної сполуки 29: транс-рац-5-(3-бромфеніл)-2,5-диметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна, проміжної сполуки 30: цис-рац-5-(3-бромфеніл)-2,5-диметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна, і проміжної сполуки 31: суміші транс/цис-рац-5-(3-бромфеніл)-2,5-диметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



До суміші проміжної сполуки 28 (1,8 г, 6,00 ммоль) і 32% водного розчину аміаку (30 мл) у герметично закритій пробірці додавали 7 н. аміак у MeOH (10 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 6 годин. Після охолодження до кімнатної температури, суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 29 (0,23 г, вихід 14%, транс), проміжної сполуки 30 (0,41 г, вихід 24%, цис) і проміжної сполуки 31 (0,60 г, вихід 35%, суміш цис/транс-діастереоізомерів приблизно 1:1) у вигляді в'язких білих продуктів.

Приклад А30

Отримання проміжної сполуки 32: цис/транс-рац-5-(3-амінофеніл)-2,5-диметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна

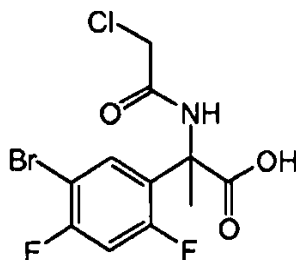


До проміжної сполуки 31 (0,59 г, 2,08 ммоль), трис(добензиліденацетон) дипалладію(0) (0,19 г, 0,21 ммоль), рац-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтилу (0,39 г, 0,63 ммоль) і трет-бутоксиду натрію (0,36 г, 3,75 ммоль) у герметично закритій пробірці і в атмосфері азоту при кімнатній температурі додавали толуол (15 мл). Суміш протягом декількох хвилин продували азотом, а потім додавали бензофенонімін (0,7 мл, 4,17 ммоль) і суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Після охолодження додавали суміш 1 н. HCl/ТГФ (20/20 мл) і суміш перемішували при

кімнатній температурі протягом 1 години. Суміш розбавляли водою і промивали EtOAc. Підвищували основність водного шару насиченим водним Na_2CO_3 і екстрагували ДХМ/EtOH 9/1 (10 разів). Об'єднані органічні шари сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розтирали з гептаном з виходом проміжної сполуки 32 (0,21 г, вихід 45%, суміш цис/транс-діастереоізомерів приблизно 1:1) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Приклад А31

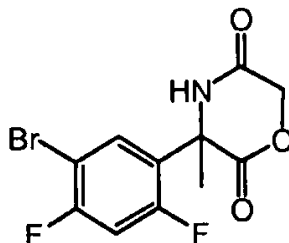
Отримання проміжної сполуки 33: рац-2-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-2-(2-хлорацетиламіно)пропіонової кислоти



До охолодженого розчину рац-2-аміно-2-(5-бром-2,4-дифторфеніл)пропіонової кислоти (2 г, 7,14 ммоль) у NaOH (1 М у H_2O , 8,57 мл) по краплях додавали розчин хлорацетилхлорида (0,625 мл, 7,85 ммоль) в 1,4-діоксані (4 мл). Одночасно додавали NaOH (5 М в H_2O , 1,43 мл) для доведення рН до 10-11. Потім додавали додатковий 1,4-діоксан (20 мл) і отриману суміш енергійно перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували Et_2O . Потім водний шар підкислювали HCl (6 М, у H_2O) до рН 2. Отриману білу тверду речовину збирали за допомогою фільтрації, промивали H_2O і сушили з виходом проміжної сполуки 33 (1,7 г, 66,7%).

Приклад А32

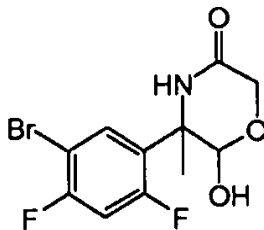
Отримання проміжної сполуки 34: рац-3-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-3-метилморфолін-2,5-діона



Проміжне сполуки 33 (1 г, 2,8 ммоль) розчиняли в ДМФА (37 мл) і реакційну суміш перемішували при 110°C протягом 48 годин. Суміш охолоджували і потім розбавляли водою і екстрагували EtOAc, органічні шари відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Потім отриману тверду речовину промивали DIPE з виходом проміжної сполуки 34, яке без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції (1 г, 65,5%)

Приклад А33

Отримання проміжної сполуки 35: цис/транс-рац-5-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-гідрокси-5-метилморфолін-3-она

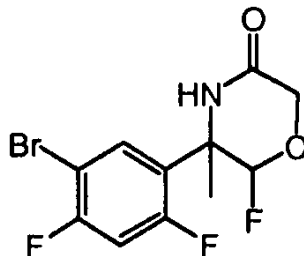


Розчин проміжної сполуки 34 (1,5 г, 4,7 ммоль) у ТГФ (23 мл) охолоджували до -78°C у атмосфері N_2 . Потім повільно додавали гідрид діізобутилалюмінію (9,5 мл, 9,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, дозволяючи їй повільно нагріватись до

кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили повільним додаванням води (1 мл). Потім суміш екстрагували EtOAc, органічні шари відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 35 (1 г, вихід 65,4%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

5 Приклад А34

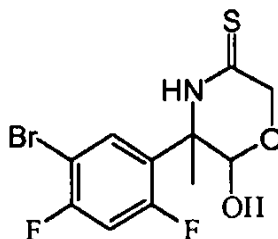
Отримання проміжної сполуки 36: цис/транс-рац-5-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-фтор-5-метилморфолін-3-она



10 Проміжну сполуку 35 (1 г, 3,1 ммоль) суспендували в ДХМ (7,7 мл) і реакційну суміш охолоджували до 0°C. Потім по краплях додавали DAST (0,45 мл, 3,7 ммоль). Через 20 хвилин при 0°C реакційну суміш гасили водними NaHCO₃ (насичений розчин), потім екстрагували ДХМ. Органічні шари відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 36 (1 г, кількісний вихід), яке без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

15 Приклад А35

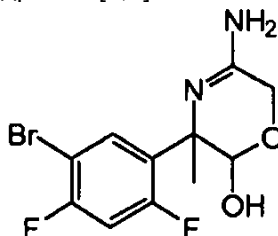
Отримання проміжної сполуки 37: цис/транс-рац-5-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-фтор-5-метилморфолін-3-тіона



20 Проміжну сполуку 36 (1 г, 3,1 ммоль) розчиняли в ТГФ (30 мл), а потім при кімнатній температурі додавали P₂S₅ (0,686 г, 3,1 ммоль). Суміш перемішували при 70°C протягом 1 години. Потім її охолоджували до кімнатної температури, твердий залишок фільтрували і органічний розчинник випаровували насуху із отриманням проміжної сполуки 37, яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції (кількісний вихід).

Приклад А36

25 Отримання проміжної сполуки 38: цис-рац-5-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна, і проміжної сполуки 39: транс-рац-5-(5-бром-2,4-дифторфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна

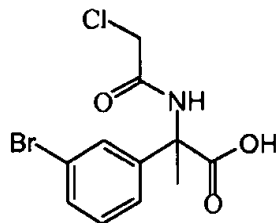


30 Проміжну сполуку 35 (1,3 г, 3,83 ммоль) розчиняли в 7 н. аміаку в MeOH (13 мл) і реакційну суміш перемішували при 60°C протягом 20 годин. Додавали додатковий 7 н. аміак у MeOH (8 мл) і суміші перемішували при 60°C протягом додаткових 8 годин. Потім розчинник випаровували і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (сілікагель; елюенти: 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 39 (0,423 г, вихід 34%) і проміжної сполуки 38 (0,405 г, вихід 33%).

Приклад А37

Отримання проміжної сполуки 40: рац-2-(3-бромфеніл)-2-(2-хлорацетиламіно)пропіонової

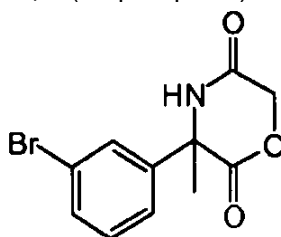
КИСЛОТИ



Проміжну сполуку 40 синтезували тим же самим способом, що описаний у прикладі A31. Починаючи від рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)пропіонової кислоти (12 г, 50 ммоль), отримували проміжну сполуку 40 (12 г, вихід 75%).

Приклад A38

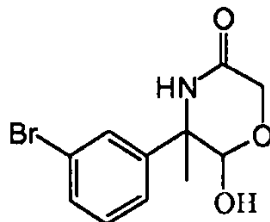
Отримання проміжної сполуки 41: рац-3-(3-бромфеніл)-3-метилморфолін-2,5-діона



Проміжну сполуку 40 (2,4 г, 7,54 ммоль) розчиняли в ДМФА (58 мл), а потім додавали K_2CO_3 (1,04 г, 7,54 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 3 діб при кімнатній температурі. Потім суміш охолоджували в крижаній бані і розбавляли водою і екстрагували EtOAc, органічні шари відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 41 у вигляді білої твердої речовини (1,77 г, вихід 83%).

Приклад A39

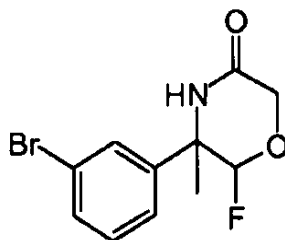
Отримання проміжної сполуки 42: цис/транс-рац-5-(3-бромфеніл)-6-гідрокси-5-метилморфолін-3-она



Проміжну сполуку 42 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A33. Починаючи від проміжної сполуки 41 (2,95 г, 10,38 ммоль) отримували проміжну сполуку 42 (2,9 г, кількісний вихід; суміш діастереоізомерів 69/31).

Приклад A40

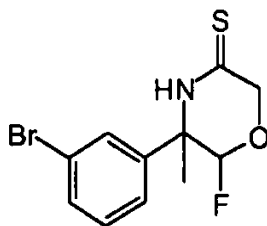
Отримання проміжної сполуки 43: цис/транс-рац-5-(3-бромфеніл)-6-фтор-5-метилморфолін-3-она



Проміжну сполуку 43 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A34. Починаючи від проміжної сполуки 42 (3,2 г, 11,18 ммоль), отримували проміжну сполуку 43 у вигляді твердої речовини (3,2 г, кількісний вихід).

Приклад A41

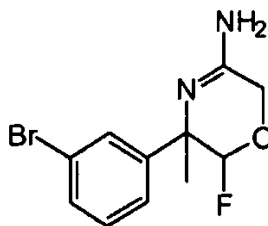
Отримання проміжної сполуки 44: цис/транс-рац-5-(3-бромфеніл)-6-фтор-5-метилморфолін-3-тіона



Проміжну сполуку 44 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі А35. Починаючи від проміжної сполуки 43 (6,84 г, 23,7 ммоль), отримували проміжну сполуку 44 у вигляді білої твердої речовини (6 г, вихід 83%)

5 Приклад А42

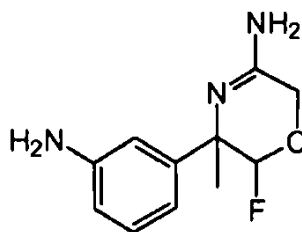
Отримання проміжної сполуки 45: цис-рац-5-(3-бромфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна, і проміжної сполуки 46: транс-рац-5-(3-бромфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



10 Проміжну сполуку 45 і проміжну сполуку 46 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі А36. Починаючи від проміжної сполуки 44 (6 г, 19,72 ммоль) отримували проміжну сполуку 45 (0,33 г, вихід 6%) і проміжну сполуку 46 (1,9 г, вихід 35%).

Приклад А43

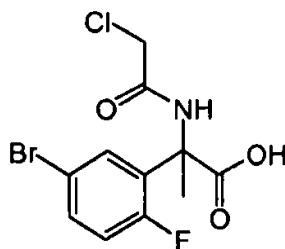
15 Отримання проміжної сполуки 47: транс-рац-5-(3-амінофеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



Проміжне сполуки 46 (0,32 г, 1,12 ммоль) комбінували з NaN₃ (0,182, 2,8 ммоль), CuI (0,266 г, 1,4 ммоль) і Na₂CO₃ (0,237 г, 2,43 ммоль) у ДМСО (16 мл) і реакційній суміші дегазували. Після цього додавали N,N'-диметилетилендіамін (0,211 мл, 1,96 ммоль) і суміш нагрівали при 110°C до завершення реакції, приблизно 1 годину. Реакційну суміш фільтрували і осад на фільтрі промивали водою. Додавали EtOAc і воду і суміш підкислювали, додаючи HCl (1М в H₂O). Потім органічний шар відокремлювали і водний шар промивали EtOAc. Потім підвищували основність водного шару NaOH (1М в H₂O) і знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 47, яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції (0,5 г, забруднення розчинником ДМСО).

Приклад А44

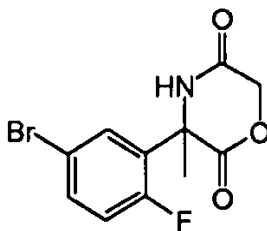
Отримання проміжної сполуки 48: рац-2-(5-бром-2-фторфеніл)-2-(2-хлорацетиламіно)пропіонової кислоти



Проміжну сполуку 48 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A31. Починаючи від рац-2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіонової кислоти (6 г, 22,9 ммоль), отримували проміжну сполуку 48 (6,6 г, вихід 85%).

Приклад A45

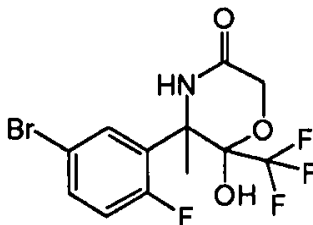
5 Отримання проміжної сполуки 49: рац-3-(5-бром-2-фторфеніл)-3-метилморфолін-2,5-діона



Проміжну сполуку 49 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A38. Починаючи від проміжної сполуки 48 (6,6 г, 19,5 ммоль), отримували проміжну сполуку 49 (5,6 г, вихід 95%).

10 Приклад A46

Отримання проміжної сполуки 50: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-6-гідрокси-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-она

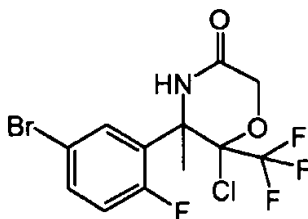


15 До розчину проміжної сполуки 49 (0,5 г, 1,65 ммоль) у ТГФ (10 мл) додавали (трифторметил)триметилсилан (1,95 мл, 13,2 ммоль), а потім повільно TBAF (1 М розчин у ТГФ, 0,083 мл, 0,083 ммоль). Початково жовта реакційна суміш змінювала колір на темно-помаранчевий. Потім реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили водними NaCl, екстрагували EtOAc, органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO₄) і концентрували у вакуумі. Отримане масло очищали за допомогою

20 хроматографії на колонці (силікагель; 7 М розчин NH₃ в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95) із отриманням проміжної сполуки 50 у вигляді твердої речовини (0,52 г, вихід 84%).

Приклад A47

Отримання проміжної сполуки 51: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-6-хлор-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-она



25

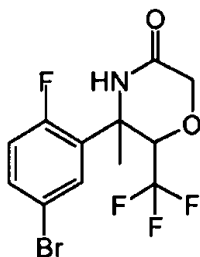
Проміжну сполуку 50 (1 г, 2,68 ммоль) розчиняли в ДХМ (13,5 мл) і охолоджували до 0°C, а потім по краплях додавали тіонілхлорид (0,294 мл, 4,03 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C, а потім додавали піридин (0,324 мл, 4,03 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш гідролізували HCl (1 М в H₂O), а потім екстрагували ДХМ. Органічні шари відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 2/98) з виходом проміжної сполуки 51 (0,54 г, вихід 51,5%).

30

Приклад A48

Отримання проміжної сполуки 52: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-она

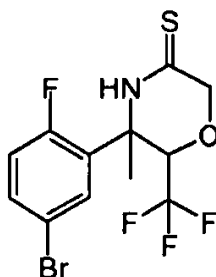
35



До розчину проміжної сполуки 51 (0,9 г, 2,3 ммоль) в оцтовій кислоті (41 мл) додавали цинк (0,376 г, 5,76 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 80°C протягом 12 годин, після чого реакційну суміш фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ і промивали насиченим водним розчином NaHCO_3 , органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO_4) і розчинник концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97) з виходом проміжної сполуки 52 (0,75 г, вихід 91%).

Приклад A49

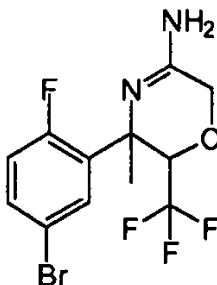
Отримання проміжної сполуки 53: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-тіона



До розчину проміжної сполуки 52 (0,85 г, 2,38 ммоль), розчиненому в ТГФ (10 мл), при кімнатній температурі додавали реагент Лоуссона (0,96 г, 2,38 ммоль). Суміш перемішували при 60°C протягом 4 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і органічний розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; гептан/ДХМ від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали і випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 53 (0,63 г, вихід 71%) у вигляді масла.

Приклад A50

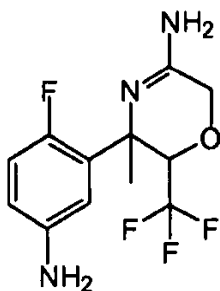
Отримання проміжної сполуки 54: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-5-метил-6-трифторметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



Проміжну сполуку 54 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A36. Починаючи від проміжної сполуки 53 (0,63 г, 1,69 ммоль), отримували проміжну сполуку 54 (0,5 г, вихід 83%).

Приклад A51

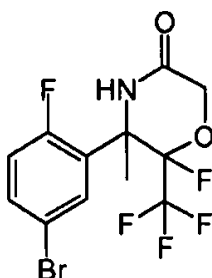
Отримання проміжної сполуки 55: цис/транс-рац-5-(5-аміно-2-фторфеніл)-5-метил-6-трифторметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



Проміжну сполуку 55 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A43. Починаючи від проміжної сполуки 54 (0,2 г, 0,56 ммоль), отримували проміжну сполуку 55 (0,15 г, вихід 91%).

5 Приклад A52

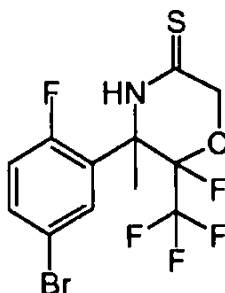
Отримання проміжної сполуки 56: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-6-фтор-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-она



10 Проміжну сполуку 50 (3,72 г, 10 ммоль) суспендували в ДХМ (25 мл) і після охолодження реакційної суміші при 0°C по краплях додавали DAST (1,47 мл, 12 ммоль). Реакційну суміш перемішували при 0°C протягом 1 години, а потім гасили насиченим водним NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 56 (3,7 г, вихід 99%) у вигляді твердої сполуки.

15 Приклад A53

Отримання проміжної сполуки 57: цис/транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-6-фтор-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-тіона

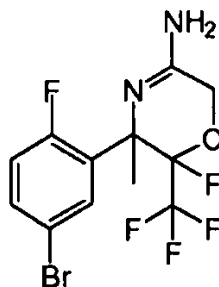


20 Проміжну сполуку 57 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A49. Починаючи від проміжної сполуки 56 (4,27 г, 11,41 ммоль), отримували проміжну сполуку 57 у вигляді білої твердої речовини (3,17 г, вихід 71%).

Приклад A54

Отримання проміжної сполуки 58: цис-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-6-фтор-5-метил-6-трифторметил-5,6-дигідро-2H-[1,4]оксазин-3-іламіна, і проміжної сполуки 59: транс-рац-5-(5-бром-2-фторфеніл)-6-фтор-5-метил-6-трифторметил-5,6-дигідро-2H-[1,4]оксазин-3-іламіна

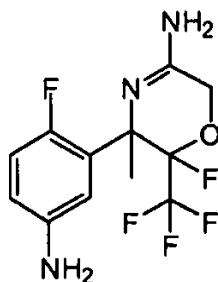
25



Проміжну сполуку 58 і проміжну сполуку 59 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A36. Починаючи від проміжної сполуки 57 (0,5 г, 1,28 ммоль) отримували проміжну сполуку 58 (0,035 г, вихід 7%) і проміжну сполуку 59 (0,145 г, вихід 30%).

5 Приклад A55

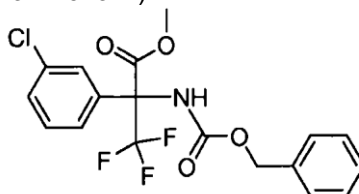
Отримання проміжної сполуки 60: транс-рац-5-(5-аміно-2-фторфеніл)-6-фтор-5-метил-6-трифторметил-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



10 Проміжну сполуку 60 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A43. Починаючи від проміжної сполуки 59 (0,56 г, 1,5 ммоль), отримували проміжну сполуку 60 (0,487 г, кількісний вихід)

Приклад A56

Отримання проміжної сполуки 61: рац-(метилового ефіру 2-бензилоксикарбоніламіно-2-(3-хлорфеніл)-3,3,3-трифторпропіонової кислоти)



15

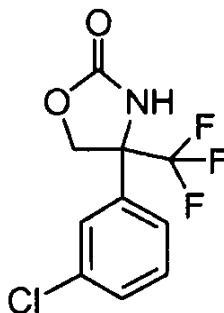
До суміші 2-бензоксикарбоніліміно-3,3,3-трифторпропіоната [(CAS 128970-26-3), 8 г, 27,66 ммоль] у ТГФ (50 мл) при -78°C по краплях додавали бромід 3-хлорфенілмагнію (0,5 М у ТГФ, 66,4 мл, 33,2 ммоль). Реакційну суміш перемішували при цій температурі протягом 2 годин, а потім 2 додаткових години при кімнатній температурі. Реакційну суміш охолоджували до -20°C і гасили, додаючи HCl (1М в H₂O). Реакційну суміш розділяли між EtOAc і водою. Органічні шари відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) і розчинник концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку очищали за допомогою хроматографії (сілікагель; ДХМ/гептан від 0/100 до 10/90), збирали бажані фракції і розчинник концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 61 у вигляді безбарвного масла (6,7 г, вихід 60%).

20

25

Приклад A57

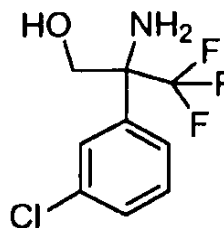
Отримання проміжної сполуки 62: рац-4-(3-хлорфеніл)-4-трифторметилоксазолідин-2-она



До суміші проміжної сполуки 61 (6,7 г, 16,67 ммоль) у ТГФ (400 мл) при 0°C додавали гідрид алюмінію літію (1М в ТГФ, 25 мл, 25 ммоль). Реакційній суміші дозволяли повільно нагріватись до кімнатної температури і її додатково перемішували при цій температурі протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і обробляли (обережно) насиченим водним розчином винної кислоти (40 мл) і ДХМ (100 мл). Суміш перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Органічну фазу відокремлювали і розчинник випаровували у вакуумі з отриманням в'язкого масла, яке розчиняли в EtOH (10 мл) і обробляли NaOH (50% в H₂O). Цю реакційну суміш нагрівали при кип'ятинні із зворотним холодильником протягом 1 години. Розчинник випаровували у вакуумі, додавали воду (40 мл) і ДХМ (40 мл) і водну фазу відокремлювали і підкислювали HCl (2 М в H₂O) з досягненням pH 3. Цю водну фазу екстрагували ДХМ і органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) і випаровували насухо з отриманням прозорого масла, яке розтирали з Et₂O з отриманням проміжної сполуки 62 у вигляді білої твердої речовини (2,7 г, вихід 61%).

Приклад A58

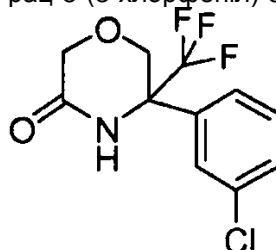
Отримання проміжної сполуки 63: рац-2-аміно-2-(3-хлорфеніл)-3,3,3-трифторпропан-1-ола



До суміші проміжної сполуки 62 (1,2 г, 4,51 ммоль) в EtOH (7,2 мл) при кімнатній температурі додавали NaOH (50% в H₂O). Реакційну суміш перемішували при кип'ятинні із зворотним холодильником протягом 24 годин. Потім розчинник випаровували і неочищену суміш розділяли між EtOAc і водою. Органічну фазу відокремлювали, сушили (Na₂SO₄) і розчинник випаровували у вакуумі із отриманням проміжної сполуки 63 у вигляді безбарвного масла (0,8 г, вихід 74%).

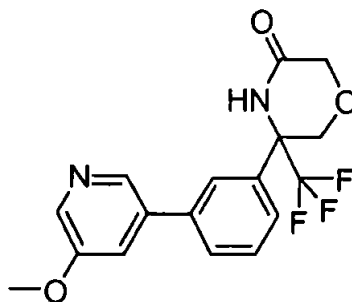
Приклад A59

Отримання проміжної сполуки 64: рац-5-(3-хлорфеніл)-5-трифторметилморфолін-3-она



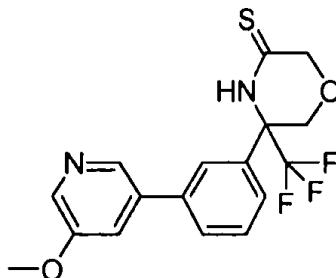
До перемішаного розчину проміжної сполуки 63 (0,8 г, 3,33 ммоль) у ТГФ (32 мл) і DIPEA (0,69 мл, 4 ммоль) при -78°C по краплях додавали хлорацетилхлорид (0,266 мл, 3,33 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 30 хвилин, потім додавали KOtBu (0,937 г, 8,34 ммоль) і суміші дозволяли нагріватися до кімнатної температури, протягом 20 хвилин. Після цього температуру піднімали до 50°C і реакційної суміші перемішували протягом додаткових 2 годин. Суміш розбавляли насиченим водним NH₄Cl і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Отриманий залишок відмивали сумішшю EtOH/Et₂O із отриманням проміжної сполуки 64 у вигляді білої твердої речовини (0,8 г, вихід 86%).

Приклад А60
Отримання проміжної сполуки 65: рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-трифторметилморфолін-3-она



5 До розчину $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (0,006 г, 0,007 ммоль), 3-метокси-5-(4,4,5,5-тетраметил-[1,3,2]діоксаборолан-2-іл)піридину (0,12 г, 0,78 ммоль), трициклогексилфосфіну (0,004 г, 0,017 ммоль) в 1,4-діоксані (4,5 мл) додавали проміжну сполуку 64. Суміш перемішували і протягом декількох хвилин продували N_2 , а потім додавали розчин K_3PO_4 (0,258 г, 1,2 ммоль) в H_2O (2 мл). Реакційну суміш нагрівали при 100°C протягом 18 годин. Після охолодження до кімнатної температури суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; EtOAc). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 65 у вигляді білої твердої речовини (0,13 г, вихід 51,5%).

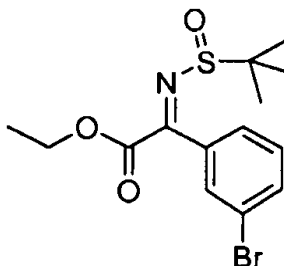
15 Приклад А61
Отримання проміжної сполуки 66: рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-трифторметилморфолін-3-тіона



20 Проміжну сполуку 66 синтезували способом, схожим із способом, описаним в прикладі А7, з тією відмінністю, що ТГФ як розчинник замінювали на піридин. Таким чином, починаючи від проміжної сполуки 65 (0,13 г, 0,343 ммоль), отримували бажаний продукт проміжної сполуки 66 у вигляді масла (0,08 г, вихід 63%).

Приклад А62

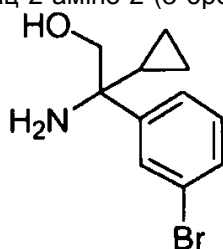
25 Отримання проміжної сполуки 67: рац-(етилового ефіру (3-бромфеніл)-(2-метилпропан-2-сульфініліміно)оцтової кислоти)



30 До перемішуваної суміші етилового ефіру (3-бромфеніл)оксооцтової кислоти [(CAS 81316-36-1), 1 г, 4,11 ммоль] і 2-метил-2-пропансульфінаміда (0,598 г, 4,9 ммоль) у гептані (40 мл) додавали етоксид титану (IV) (1,32 мл, 6,17 ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 2 годин. Потім її охолоджували до кімнатної температури, розбавляли гептаном і додавали твердий Na_2SO_4 . Тверді речовини фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Отриманий таким чином залишок очищали за допомогою хроматографії на короткій відкритій колонці (діоксид кремнію; ДХМ/гептан від 50/50 до 0/100; потім EtOAc у ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 67 у вигляді жовтого масла (1,3 г, вихід 87%).

Приклад А63

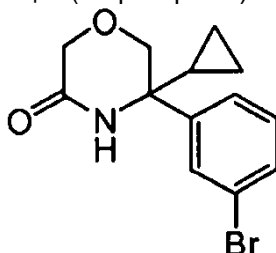
Отримання проміжної сполуки 68: рац-2-аміно-2-(3-бромфеніл)-2-циклопропілетанола



До перемішаного розчину проміжної сполуки 67 у ТГФ (3 мл) при -10°C по краплях додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 М, 5 мл, 2,5 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 1 години, а потім до суміші додавали гідрид алюмінію літію (1М у ТГФ, 10 мл, 122,8 ммоль) і перемішували протягом додаткової 1 години при повільному нагріванні до 0°C . До суміші додавали твердий декагідрат Na_2SO_4 до тих пір, поки не переставали спостерігати утворення газу. Суміш перемішували протягом 1 додаткової години при кімнатній температурі. Суміш фільтрували через шар діатомової землі і промивали ТГФ. Зібраний органічний шар випаровували насуху у вакуумі і додавали MeOH (10 мл) з подальшою конц. HCl (0,5 мл). Потім суміш перемішували протягом 1 години при 40°C . Розчинник частково випаровували і підвищували основність суміші насиченим Na_2CO_3 . Неорганічну фазу екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 н. NH_3 в MeOH/ДХМ від 0/100 до 2/98). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 68 у вигляді прозорого масла, що частково отверджувалось при відстоюванні (0,11 г, вихід 39,6%).

Приклад А64

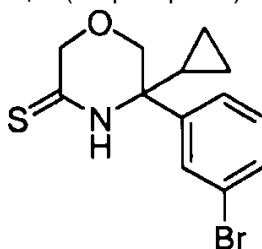
Отримання проміжної сполуки 69: рац-5-(3-бромфеніл)-5-циклопропілморфолін-3-она



Проміжну сполуку 69 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі А59. Таким чином, починаючи з проміжної сполуки 68 (0,11 г, 0,43 ммоль), отримували бажану сполуку, проміжну сполуку 69, у вигляді в'язкої твердої речовини (0,115 г, вихід 90%).

Приклад А65

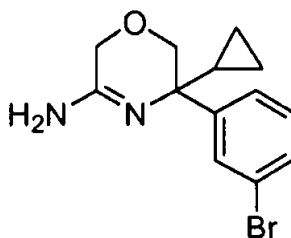
Отримання проміжної сполуки 70: рац-5-(3-бромфеніл)-5-циклопропілморфолін-3-тіона



Проміжне сполуки 70 синтезували способом, схожим із способом, описаним в прикладі А7. Таким чином, починаючи з проміжної сполуки 69 (0,115 г, 0,338 ммоль), отримували бажаний продукт, проміжне сполуки 70, у вигляді білої твердої речовини (0,09 г, вихід 73%).

Приклад А66

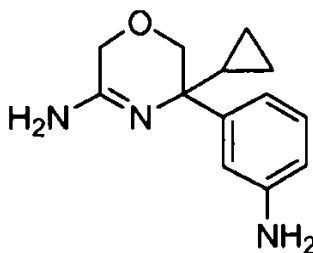
Отримання проміжної сполуки 71: рац-5-(3-бромфеніл)-5-циклопропіл-5,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іламіна



Проміжну сполуку 71 синтезували способом, схожим із способом, описаним у прикладі A29. Таким чином, починаючи з проміжної сполуки 70 (0,09 г, 0,28 ммоль), отримували бажаний продукт, проміжну сполуку 71, у вигляді білої твердої речовини (0,05 г, вихід 60%).

5 Приклад A67

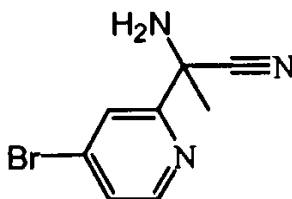
Отримання проміжної сполуки 72: рац-5-(3-амінофеніл)-5-циклопропіл-5,6-дигідро-2H-[1,4]оксазин-3-іламіна



10 Проміжну сполуку 72 синтезували способом, схожим із способом, описаним у прикладі A43. Таким чином, починаючи з проміжної сполуки 71 (0,3 г, 1,01 ммоль), отримували бажаний продукт, проміжну сполуку 72, у вигляді жовтої твердої речовини (0,084 г, вихід 36%).

Приклад A68

Отримання проміжної сполуки 73

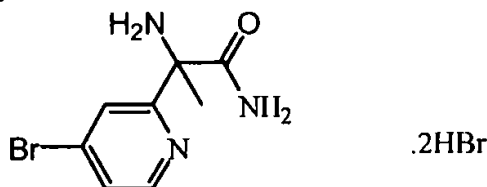


15 До перемішаного розчину 1-(4-бром-2-піридиніл)етанона (18 г, 90 ммоль) і NH₄Cl (14,5 г, 270 ммоль) у 4 н. NH₃/MeOH (1000 мл) додавали триметилсилілціанід (26,8 г, 270 ммоль). Суміш перемішували при 12°C протягом 4 діб. Потім розчинник випаровували у вакуумі і залишок поміщали в ДХМ (500 мл). Тверду речовину фільтрували і фільтрат випаровували у вакуумі з виходом неочищеної проміжної сполуки 73, яку очищали за допомогою хроматографії на колонці (діоксид кремнію; простій петролейний ефір/EtOAc 50/50). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 73 (11 г, вихід 54%).

20

Приклад A69

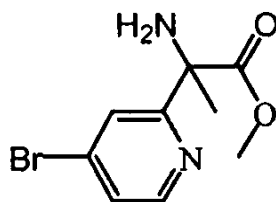
Отримання проміжної сполуки 74



25 Проміжну сполуку 73 (23 г, 101,7 ммоль) розчиняли в 48% розчині HBr в оцтовій кислоті (200 мл) і суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 12 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали EtOAc (40 мл) і осад фільтрували і промивали EtOAc (100 мл), потім сушили з отриманням рац-проміжної сполуки 74 (25 г, вихід 61%).

Приклад A70

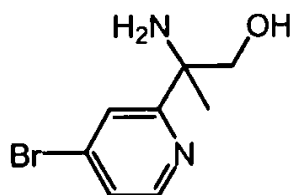
30 Отримання проміжної сполуки 75



Суміш проміжної сполуки 74 (25 г, 61,6 ммоль) у розчині 10% H_2SO_4 в метанолі (50 мл) кип'ятили із зворотним холодильником протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між EtOAc (1000 мл) і водою (400 мл). Водний шар промивали EtOAc (1000 мл) і pH розчину доводили до pH=7. Потім водний шар екстрагували EtOAc (1000 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену проміжну сполуку 75 без додаткової обробки використовували на наступному етапі (13 г, вихід 82%).

Приклад A71

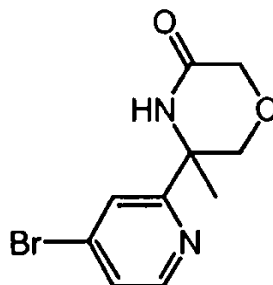
Отримання проміжної сполуки 76



Суміш NaBH_4 (3,8 г, 100 ммоль) і проміжної сполуки 75 (13 г, 50 ммоль) в етанолі (250 мл) перемішували при 14°C протягом 24 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між EtOAc і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі. Неочищену рац-проміжну сполуку 76 без додаткової обробки використовували на наступному етапі (10,2 г, вихід 88%).

Приклад A72

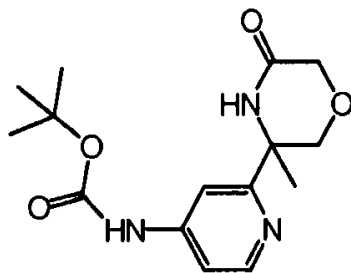
Отримання проміжної сполуки 77



До перемішаного розчину проміжної сполуки 76 (2 г, 8,66 ммоль) у ТГФ (84 мл) і діізопропілетиламіні (1,79 мл, 10,4 ммоль) при -78°C по краплях додавали хлорацетилхлорид (0,69 мл, 8,66 ммоль). Суміш перемішували протягом 30 хвилин при -78°C . Потім додавали трет-бутоксид калію (2,23 г, 19,9 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 хвилин. Суміш розбавляли насиченими NH_4Cl і водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 н. NH_3 в MeOH/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом рац-проміжної сполуки 77 (1,8 г, вихід 77%).

Приклад A73

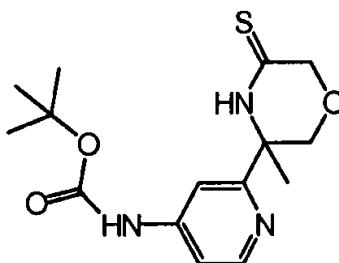
Отримання проміжної сполуки 78



Суміш проміжної сполуки 77 (0,55 г, 2,03 ммоль), трет-бутилового ефіру карбамінової
кислоти (0,309 г, 2,64 ммоль), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,046 г, 0,2 ммоль), ксантфоса (0,176 г, 0,3 ммоль) і
5 Cs_2CO_3 (0,99 г, 3 ммоль) у діоксані (10 мл) нагрівали в атмосфері азоту при 90°C протягом 1
години. Після охолодження тверді речовини фільтрували і промивали ДХМ. Фільтрат
концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці
(діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і
концентрували у вакуумі з виходом рац-промжної сполуки 78 (0,55 г, вихід 88%).

Приклад А74

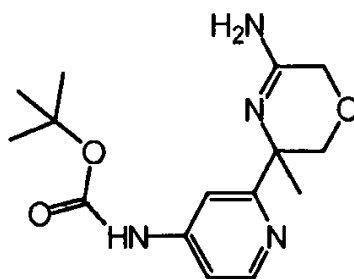
Отримання проміжної сполуки 79



До суміші проміжної сполуки 78 (0,53 г, 1,72 ммоль) і пентасульфїда фосфору (0,7 г, 3,15
ммоль) при кімнатній температурі додавали піридин (16 мл). Суміш перемішували при 90°C
протягом 5 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури і концентрували у
15 вакуумі. Залишок розділяли між водою і ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили
(Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за
допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 н. NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ від 0/100 до
1/99). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ і толуолі,
потім знову концентрували у вакуумі з виходом рац-промжної сполуки 79 (0,46 г, вихід 82%).

Приклад А75

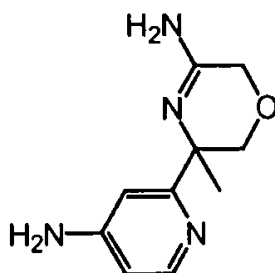
Отримання проміжної сполуки 80



До суміші проміжної сполуки 79 (0,45 г, 1,39 ммоль) у 7 н. NH_3/MeOH (8 мл) додавали 32%
водний розчин аміаку (10 мл) і реакційну суміш перемішували в герметично закритій пробірці
25 при 70°C протягом 2 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і водним розчином
 Na_2CO_3 , потім екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4),
фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою
хроматографії на випарній колонці (діоксид кремнію; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від
0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом рац-промжної
30 сполуки 80 (0,4 г, вихід 94%).

Приклад А76

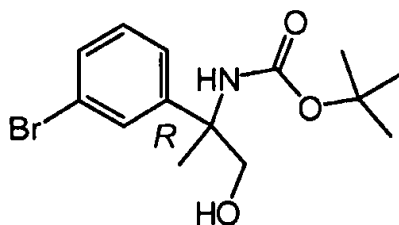
Отримання проміжної сполуки 81



До суміші проміжної сполуки 80 (0,395 г, 1,29 ммоль) у ДХМ (8 мл) додавали TFA (2 мл) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш концентрували у вакуумі і додавали 7 н. розчин NH_3/MeOH (3 мл). Суміш знову концентрували у вакуумі і залишок розчиняли в MeOH , потім очищали за допомогою іонообмінної хроматографії з використанням картриджа ISOLUTE® SCX2, елюент MeOH . Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом рац-проміжної сполуки 81 (0,25 г, вихід 94%).

Приклад A77

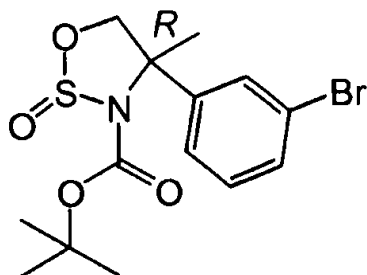
Отримання проміжної сполуки 82: трет-бутилового ефіру (R)-[1-(3-бромфеніл)-2-гідрокси-1-метилетил]карбамінової кислоти



До перемішаного розчину проміжної сполуки 4(R) (11,6 г, 50,4 ммоль) у суміші насиченого розчину NaHCO_3 (100 мл) і ТГФ (100 мл) при 0°C порційно додавали ди-трет-бутилдикарбонат (19,8 г, 90,7 ммоль). Суміш перемішували при 0°C протягом 10 хвилин і при кімнатній температурі протягом 15 годин. Суміш охолоджували на крижаній бані і підкислювали з перемішуванням до рН 1-2 NaHSO_4 . Органічний шар відокремлювали і водний шар додатково екстрагували EtOAc . Об'єднані органічні шари відокремлювали, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на короткій колонці (силікагель; $\text{EtOAc}/\text{ДХМ}$ від 0/100 до 20/80). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 82 (16,47 г, вихід 99%) у вигляді безбарвного масла, яке отверджувалось при відстоюванні.

Приклад 78

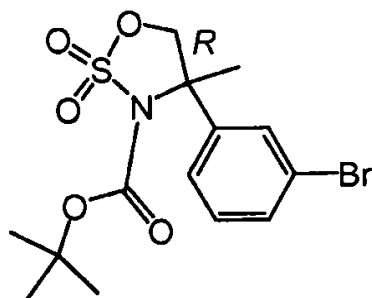
Отримання проміжної сполуки 83: (R)-[3-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2-оксида



Розчин проміжної сполуки 82 (14,3 г, 43,3 ммоль) у сухому MeCN (80 мл) по краплях додавали до перемішаного розчину тіонілхлорида (7,9 мл, 108,3 ммоль) у сухому MeCN (226 мл), охолоджували до -40°C і в атмосфері азоту. Перед додаванням піридину (17,4 мл, 216,5 ммоль) реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при -40°C . Реакційній суміші дозволяли нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 64 годин. Розчинники випаровували у вакуумі. Залишок обробляли Et_2O . Тверді речовини фільтрували і фільтрат концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 83 (15,5 г, вихід 95%) у вигляді червоного масла. Продукт використовували на наступній реакції без додаткового очищення.

Приклад 79

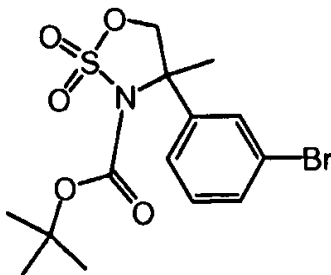
Отримання проміжної сполуки 84: (R)-[3-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2,2-діоксида



До розчину проміжної сполуки 83 (15,3 г, 40,8 ммоль) у суміші MeCN і H₂O (1:1) (438 мл) при 0°C додавали хлорид рутенію (III) (0,085 г, 0,41 ммоль) з подальшим додаванням перйодату натрію (13,1 г, 61,2 ммоль). Реакційній суміші дозволяли нагріватись до кімнатної температури і перемішували протягом 2 годин. Суміш фільтрували через діатомову землю і промивали EtOAc (125 мл). До фільтрату додавали H₂O (125 мл) і EtOAc (250 мл). Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; ДХМ). Бажані фракції збирали і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 84 (14,4 г, вихід 90%) у вигляді білої твердої речовини. Т.пл. 133,1°C.

Приклад 80

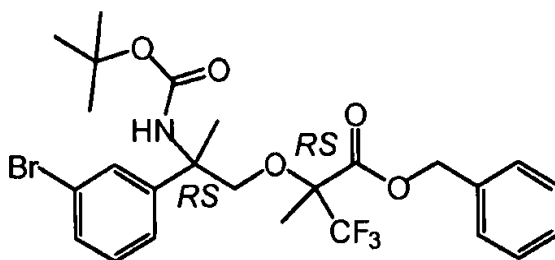
Отримання проміжної сполуки 85: рац-[3-(трет-бутилоксикарбоніл)-4-(3-бромфеніл)-4-метил-[1,1,3]оксатіазолідин-2,2-діоксида



Рацемічну проміжну сполуку 85 отримували, починаючи з рацемічної проміжної сполуки 3, способами, описаними в прикладах 77-79 для проміжної сполуки 84.

Приклад 81

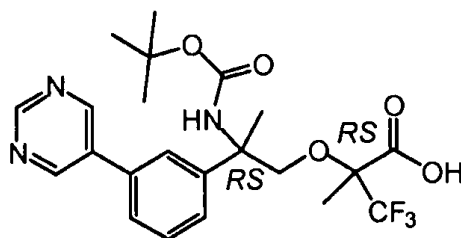
Отримання проміжної сполуки 86



До суміші фенілметилового ефіру (RS)-3,3,3-трифтор-2-гідрокси-2-метилпропіонової кислоти в ДМФА (120 мл) при кімнатній температурі додавали NaN (60% у мінеральному маслі, 0,48 г, 12 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім додавали проміжну сполуку 85 (4,71 г, 12 ммоль) і суміш нагрівали при 100°C протягом 1 години. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між водою і ДХМ. Органічні шари відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти н-гептан/ДХМ від 50/50 до 0/100). Бажані фракції збирали і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 86 (3,59 г, вихід 53%).

Приклад A82

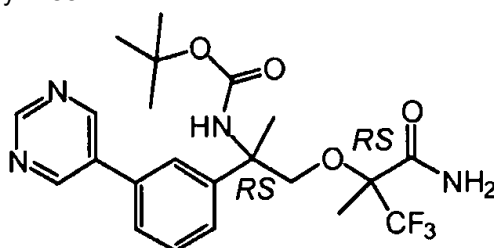
Отримання проміжної сполуки 87



До суміші проміжної сполуки 86 (3,59 г, 6,4 ммоль), піримідин-5-боронової кислоти (1,59 г, 12,8 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)палладію (0,74 мг, 0,64 ммоль) додавали 1,4-діоксан (66 мл) і насичений водний Na_2CO_3 (19 мл). Суміш перемішували і протягом декількох хвилин продували N_2 , а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і промивали ДХМ. Водний шар підкислювали лимонною кислотою, а потім екстрагували ДХМ. Цей органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 87 (0,89 г, вихід 30%).

Приклад A83

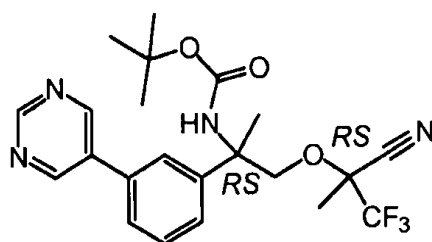
Отримання проміжної сполуки 88



Суміш проміжної сполуки 87 (0,85 г, 1,81 ммоль), розчин NH_3 в діоксані (0,5М, 10,8 мл, 5,4 ммоль), DIPEA (0,624 мл, 3,62 ммоль) у ДХМ (11,6 мл) перемішували при кімнатній температурі і додавали HATU (1,03 г, 2,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім суміш концентрували у вакуумі. Залишок розділяли між ДХМ і 1 н. водним розчином NaOH . Цей органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 88 (0,94 г, кількісний вихід), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі.

Приклад A84

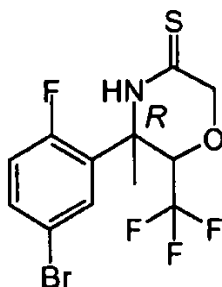
Отримання проміжної сполуки 89



До розчину проміжної сполуки 88 (0,1 г 91% чистоти, 0,194 ммоль) і піридину (0,31 мл) в ацетонітрилі (2 мл) при кімнатній температурі додавали POCl_3 (0,036 мл, 0,388 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом ночі, а потім додавали крижану воду і 10% водний розчин Na_2CO_3 (5 мл). Суміш екстрагували ДХМ і об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти ДХМ/метанол від 100/0 до 90/10). Бажані фракції збирали і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 89 (0,058 г, вихід 66%).

Приклад A85

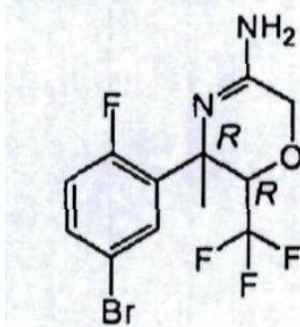
Отримання проміжної сполуки 90: цис/транс-5R-5-(5-бром-2-фторфеніл)-5-метил-6-трифторметилморфолін-3-тіона



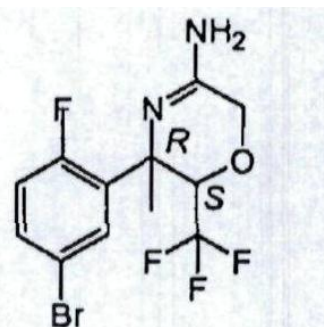
Проміжну сполуку 90 отримували тими ж реакційними способами, як описано для рацемічної проміжної сполуки 53 в прикладах A44-A49, починаючи від (2R)-2-аміно-2-(5-бром-2-фторфеніл)пропіонової кислоти (CAS 1213204-93-3).

5 Приклад A86

Отримання проміжної сполуки 91 і проміжної сполуки 92



Проміжна сполука 91

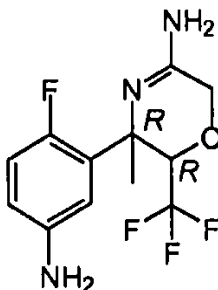


Проміжна сполука 92

10 Проміжну сполуку 90 (6 г, 16,1 ммоль) розчиняли в 7 н. аміаку в MeOH (97 мл) і реакційній суміші перемішували при 80°C протягом 24 годин. Потім розчинник випаровували і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель; елюенти: 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 2/98). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 91 (3,4 г, вихід 59%) і фракції, що містить суміш проміжних сполук 91 і 92 (0,75 г, вихід 13%).

Приклад A87

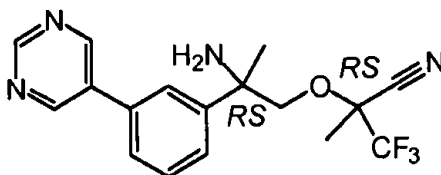
15 Отримання проміжної сполуки 93



20 Проміжну сполуку 91 (3,4 г, 9,6 ммоль) комбінували з NaN₃ (1,56 г, 24 ммоль), CuI (2,28 г, 12 ммоль) і Na₂CO₃ (2,03 г, 19,1 ммоль) у ДМСО (137 мл) і реакційну суміш дегазували. Після цього додавали N,N'-диметилетилендіамін (1,8 мл, 16,8 ммоль) і суміш нагрівали при 110°C до завершення реакції, приблизно 1 годину. Реакційну суміш фільтрували і осад на фільтрі відмивали EtOAc. До фільтрату додавали воду і EtOAc і суміш підкислювали, додаючи HCl (1M у H₂O). Потім органічний шар відокремлювали і водний шар промивали EtOAc. Потім підвищували основність водного шару водним розчином аміаку і знову екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 93 (2,5 г, вихід 90%). Обертання площини поляризації: [α]_D^{20°C} = -94,9° (0,393 г/100 мл, метанол).

Приклад A88

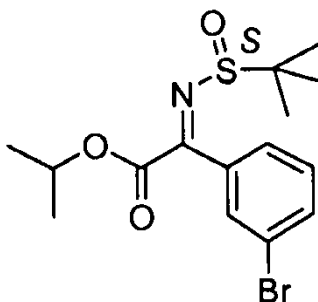
Отримання проміжної сполуки 94



До проміжної сполуки 89 (0,058 г) додавали TFA (1,07 мл) і отриману суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі, і залишок розділяли між ДХМ і насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти ДХМ/7 н. аміак у метанолі від 100/0 до 93/7). Бажані фракції збирали і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 94 (0,03 г).

Приклад A89

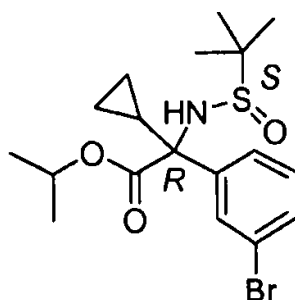
Отримання проміжної сполуки 95: ізопропілового ефіру (S)-(3-бромфеніл)-(2-метилпропан-2-сульфініліміно)оцтової кислоти



До перемішуваної суміші етилового ефіру (3-бромфеніл)оксооцтової кислоти [(CAS 81316-36-1), 40 г, 155 ммоль] і (S)-2-метил-2-пропансульфаміда (22,6 г, 187 ммоль) у н-гептані (1000 мл) додавали ізопропоксид титана (IV) (69,8 мл, 233 ммоль). Суміш перемішували при 80°C протягом 24 годин. Суміш частково концентрували у вакуумі, потім розбавляли EtOAc. Суміш охолоджували до кімнатної температури і додавали воду. Отриману суміш фільтрували через шар діатомової землі і промивали EtOAc і водою. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти н-гептан/EtOAc від 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 95 (41,8 г вихід 72%).

Приклад A90

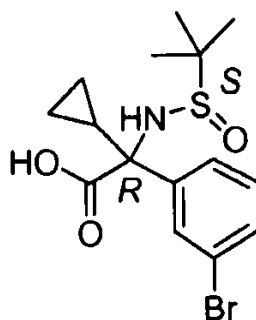
Отримання проміжної сполуки 96



До перемішуваного розчину проміжної сполуки 95 у ДХМ (333 мл) при -40°C по краплях додавали бромід циклопропілмагнію (0,5 M, 214 мл, 107 ммоль). Суміш перемішували при цій температурі протягом 40 хвилин, а потім реакційну суміш гасили за допомогою додавання насиченого водного розчину NH₄Cl з подальшою водою. Суміш екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Залишок, що містить в основному проміжну сполуку 96 (20 г), без додаткової обробки використовували на наступному етапі.

Приклад A91

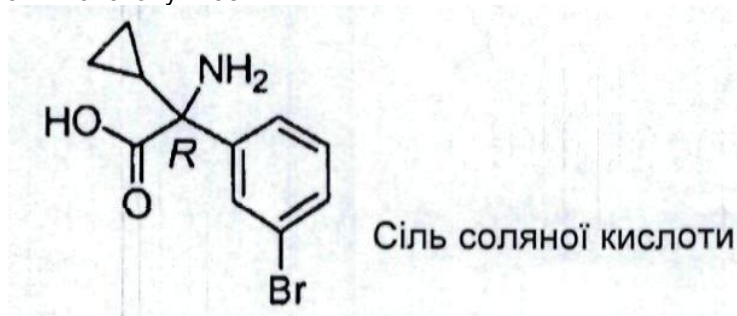
Отримання проміжної сполуки 97



До розчину неочищеної проміжної сполуки 96 (20 г) у MeOH (95 мл) додавали 1 М водний розчин NaOH (110 мл, 110 ммоль). Отриману суміш перемішували при кип'ятинні із зворотним холодильником протягом 4 годин. Суміш охолоджували до кімнатної температури, а потім розділяли між водою і EtOAc. Водний шар відокремлювали і нейтралізували за допомогою додавання 1 М водного розчину HCl (110 мл), а потім екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE/MeCN, і отримані тверді речовини фільтрували і сушили у вакуумі з виходом проміжної сполуки 97 (9,8 г, 49% від проміжної сполуки 95). Обертання площини поляризації: $[\alpha_D] +36,4^\circ$ (589 нм, конц. 0,695 мас./об.%, MeOH, 20°C). Абсолютну конфігурацію визначали за допомогою рентгенодифракції.

Приклад A92

Отримання проміжної сполуки 98

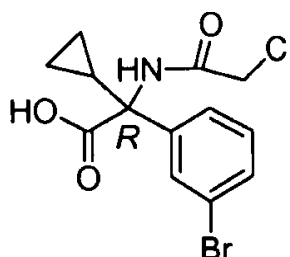


Розчин проміжної сполуки 97 (20,2 г, 54 ммоль) у 4 М розчині HCl у діоксані (100 мл) перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. До отриманої суспензії додавали DIPE і осад фільтрували і сушили у вакуумі з виходом проміжної сполуки 98 (20 г).

α_D : $-68,89^\circ$ (589 нм, конц. 0,646 мас./об.%, MeOH, 20°C).

Приклад A93

Отримання проміжної сполуки 99

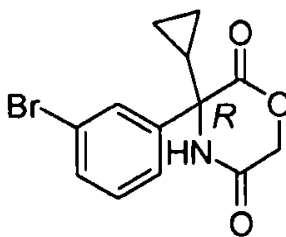


До розчину проміжної сполуки 98 (20 г з попереднього етапу) додавали 1 М водний розчин NaOH (116,6 мл, 116,6 ммоль) і суміш охолоджували на крижаній бані. До цієї суміші при 15°C по краплях додавали розчин хлорацетилхлориду (11,6 мл, 148 ммоль) у ТГФ (179 мл) при одночасному додаванні 25% водного розчину NaOH з підтримкою рН приблизно 10-11. Потім реакційну суміш підкислювали до рН 2 за допомогою додавання концентрованого водного розчину HCl. Суміш частково концентрували у вакуумі і отриманий осад фільтрували, промивали DIPE і сушили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 99 (21 г).

α_D : $-6,49^\circ$ (589 нм, конц. 0,5855 мас./об.%, MeOH, 20°C).

Приклад A94

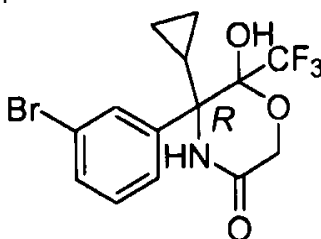
Отримання проміжної сполуки 100



Проміжну сполуку 99 (0,7 г, 2,02 ммоль) і NaHCO_3 (0,34 г, 4,04 ммоль) розчиняли в ДМФА (17 мл) і реакційній суміші перемішували при 80°C протягом 2 годин. Суміш частково концентрували при зниженому тиску, охолоджували до кімнатної температури, а потім фільтрували через діатомову землю. Фільтрат концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти н-гептан/ EtOAc 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 100 (0,54 г, вихід 86%). Обертання площини поляризації: $[\alpha] -15,68^\circ$ (589 нм, конц. 0,37 мас./об.%, MeOH , 20°C).

Приклад A95

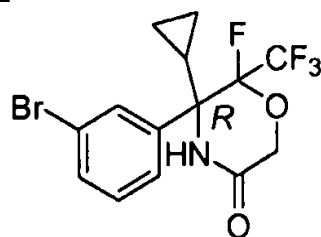
Отримання проміжної сполуки 101



До розчину проміжної сполуки 100 (4,2 г, 13,54 ммоль) у ТГФ (55 мл) додавали ТВАТ (0,73 г, 1,35 ммоль). Потім по краплях додавали (трифторметил)триметилсилан (4,0 мл, 27 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Суміш гасили водним NaCl , екстрагували EtOAc , органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO_4) і концентрували у вакуумі. Отримане масло очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель; елюенти ДХМ/ EtOAc від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 101 (3 г, вихід 58%) у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, які без додаткової обробки використовували на наступному етапі.

Приклад A96

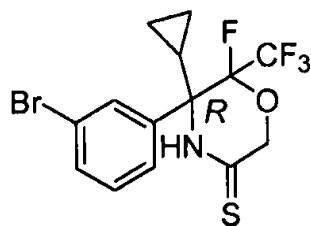
Отримання проміжної сполуки 102



Проміжну сполуку 101 (3 г, 7,9 ммоль) розчиняли в ДХМ (20 мл) і при кімнатній температурі по краплях додавали DAST (1,16 мл, 9,5 ммоль). Реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 години, а потім реакційну суміш концентрували при зниженому тиску. Залишок розділяли між ДХМ і насиченим водним розчином NaHCO_3 . Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти н-гептан/ EtOAc від 100/0 до 0/100). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 102 (2 г, вихід 66%) у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі.

Приклад A97

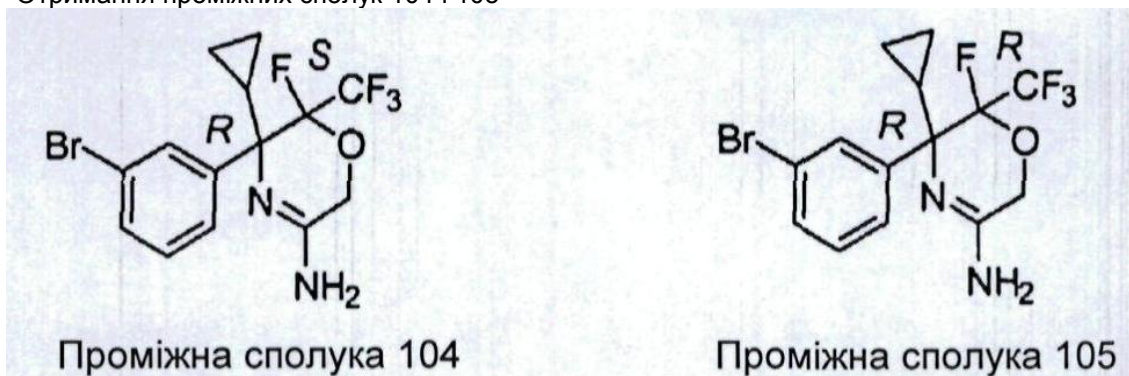
Отримання проміжної сполуки 103



До розчину проміжної сполуки 102 (2 г, 5,23 ммоль) у ТГФ (43 мл) при кімнатній температурі додавали P_2S_5 (1,16 г, 5,23 ммоль). Суміш перемішували при 70°C протягом 3 годин. Потім суміш охолоджували до кімнатної температури, фільтрували і органічний розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; н-гептан/ДХМ від 80/100 до 0/100). Бажані фракції збирали і випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 103 (1,6 г, вихід 77%) у вигляді суміші цис- і транс-ізомерів, яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі.

Приклад A98

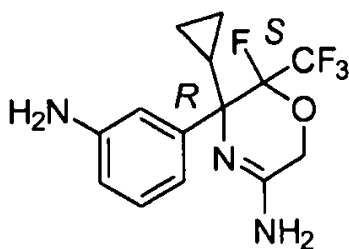
Отримання проміжних сполук 104 і 105



Проміжну сполуку 103 (4,2 г, 10,55 ммоль) додавали до суміші 7 н. аміаку в MeOH (16 мл) і водного розчину NH_4OH (40 мл) і реакційну суміш перемішували при 140°C протягом 1 години при мікрохвильовому випромінюванні. Потім розчинник випаровували і залишок розчиняли в ДХМ, сушили ($MgSO_4$), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; елюенти н-гептан/EtOAc 100/0 до 50/50). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 104 (2,44 г, вихід 61%) і проміжної сполуки 105 (0,7 г, вихід 17%).

Приклад A99

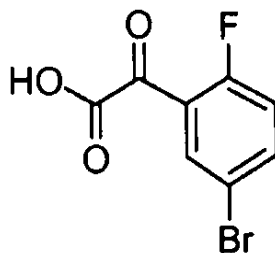
Отримання проміжної сполуки 106



Проміжну сполуку 104 (2,44 г, 6,4 ммоль) комбінували з NaN_3 (1,04 г, 16 ммоль), CuI (1,52 г, 8,0 ммоль) і Na_2CO_3 (1,357 г, 12,8 ммоль) у ДМСО (92 мл) і реакційну суміш дегазували. Після цього додавали N,N' -диметилетилендіамін (1,2 мл, 11,2 ммоль) і суміш нагрівали при 110°C до завершення реакції, приблизно 6 годин. Реакційну суміш виливали в ДХМ. Додавали гідроксид аммонію (28% у воді) і органічний шар відокремлювали і три рази промивали гідроксидом аммонію. Потім органічний шар сушили (Mg_2SO_4), фільтрували і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 106 (2 г, вихід 98%).

Приклад A100

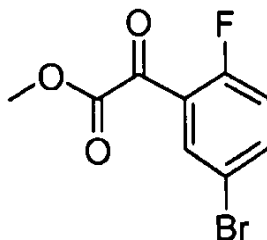
Отримання проміжної сполуки 107



5-бром-2-фторбензальдегід [(CAS 93777-26-5), 70 г, 322 ммоль] і оксид селену (71,6 г, 645 ммоль) розчиняли в піридині (520 мл). Реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 2 годин. Розчинник випаровували і додавали 1 н. водний розчин HCl. Водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Mg₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 107 (62 г, вихід 78%), яку без додаткової обробки застосовували у наступній реакції.

Приклад A101

Отримання проміжної сполуки 108



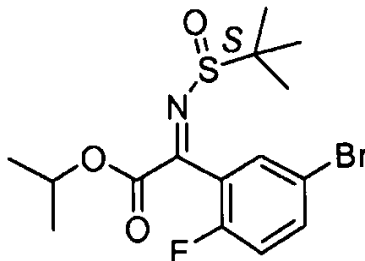
10

До перемішаного розчину проміжної сполуки 107 (42 г, 170 ммоль) у MeOH (456 мл) при 0°C по краплях додавали тіонілхлорид (37 мл, 510 ммоль). Суміш кип'ятили із зворотним холодильником протягом 18 годин. Розчинники випаровували у вакуумі і залишок розділяли між насиченим Na₂CO₃ і ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Mg₂SO₄), фільтрували і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 108 (30 г, вихід 68%) у вигляді жовтого масла.

15

Приклад A102

Отримання проміжної сполуки 109: ізопропіловий ефір (S) -(5-бром-2-фторфеніл) -(2-метилпропан-2-сульфініліміно)оцтової кислоти



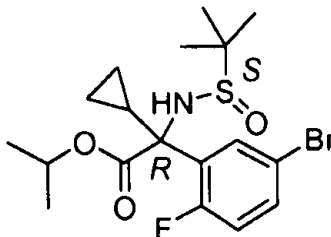
20

Проміжну сполуку 109 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A89. Починаючи від проміжної сполуки 108 (30 г, 115 ммоль), отримували проміжну сполуку 109 у вигляді жовтого масла (40 г, вихід 89%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

25

Приклад A103

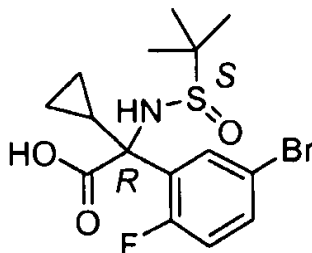
Отримання проміжної сполуки 110



етапі реакції.

Приклад A104

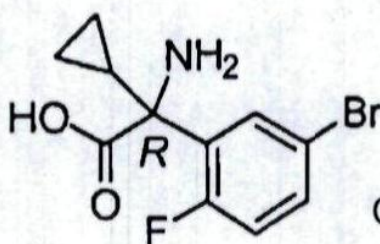
Отримання проміжної сполуки 111



- 5 Проміжне сполуки 111 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A91. Починаючи від проміжної сполуки 110 (21 г, 48 ммоль), отримували проміжну сполуку 111 (15,5 г, вихід 82%) і без додаткової обробки використовували наступному етапі реакції.

Приклад A105

Отримання проміжної сполуки 112



Сіль соляної кислоти

10

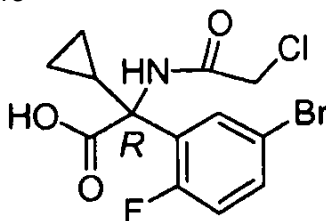
Проміжну сполуку 112 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A92. Починаючи від проміжної сполуки 111 (15,5 г, 39,5 ммоль), отримували проміжну сполуку 112 у вигляді твердої речовини (10 г, вихід 88%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

15

α_D : -65,45° (589 нм, конц. 0,631 мас./об.%, MeOH, 20°C).

Приклад A106

Отримання проміжної сполуки 113



20

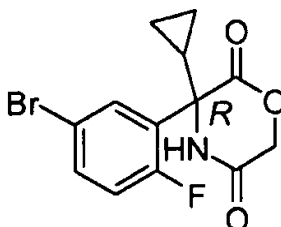
Проміжну сполуку 113 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A93. Починаючи від проміжної сполуки 112 (10 г, 27,7 ммоль), отримували проміжну сполуку 113 у вигляді твердої речовини (10 г, вихід 99%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

α_D : -76,4° (589 нм, конц. 0,5275 мас./об.%, MeOH, 20°C).

Приклад A107

25

Отримання проміжної сполуки 114

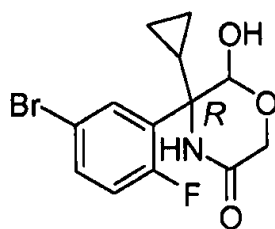


Проміжну сполуку 114 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A94. Починаючи від проміжної сполуки 113 (10 г, 27,4 ммоль), отримували проміжну сполуку 114 (7,4 г, вихід 82%).

30

Приклад A108

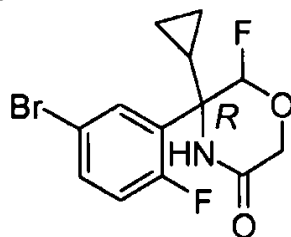
Отримання проміжної сполуки 115



Розчин проміжної сполуки 114 (7,20 г, 21,94 ммоль) у ТГФ (107 мл) охолоджували до -78°C у атмосфері N_2 . Потім повільно додавали гідрид діізобутилалюмінію (25,6 мл, 30,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, дозволяючи їй повільно нагріватись до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили повільним додаванням води (8 мл). Потім суміш екстрагували EtOAc , органічні шари відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 115 (6,5 г, вихід 90%, суміш діастереоізомерів 60/40), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

Приклад A109

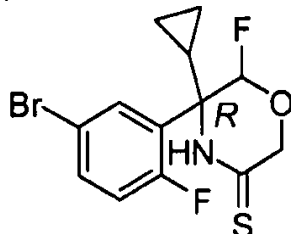
Отримання проміжної сполуки 116



Проміжне сполуки 116 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A96. Починаючи від проміжної сполуки 115 (6,5 г, 19,69 ммоль), отримували проміжну сполуку 116 у вигляді твердої речовини (6 г, вихід 92%; суміш діастереоізомерів 63/37), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

Приклад A110

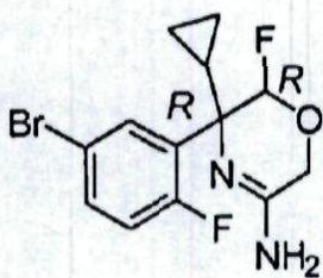
Отримання проміжної сполуки 117



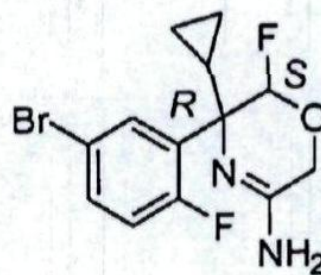
Проміжну сполуку 117 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A97. Починаючи від проміжної сполуки 116 (3 г, 9,0 ммоль), отримували проміжну сполуку 117 у вигляді білої твердої речовини (2,8 г, вихід 89%).

Приклад A111

Отримання проміжних сполук 118 і 119



Проміжна сполука 118



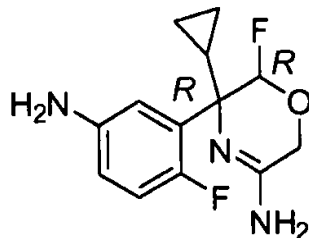
Проміжна сполука 119

Проміжну сполуку 117 (6 г, 17,23 ммоль) розчиняли в 7 н. аміаку в MeOH (277 мл) і реакційну

- суміш перемішували при 60°C протягом 3 годин. Розчинник випаровували і додатково додавали 7 н. аміак у MeOH (277 мл) і суміш перемішували при 60°C протягом додаткових 18 годин. Потім розчинник випаровували і неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на колонці (силікагель; елюенти: 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 118 (2,1 г, вихід 37%) і проміжної сполуки 119 (2,5 г, вихід 44%).

Приклад A112

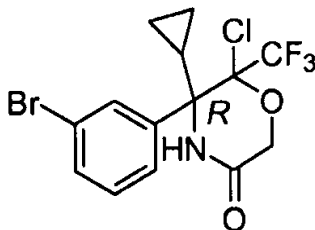
Отримання проміжної сполуки 120



- Проміжну сполуку 120 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A99. Починаючи від проміжної сполуки 118 (1,7 г, 5,133 ммоль), отримували проміжну сполуку 120 у вигляді масла (0,81 г, вихід 59%).

Приклад A113

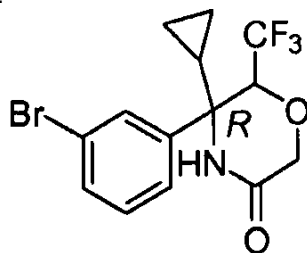
Отримання проміжної сполуки 121



- Проміжну сполуку 101 (5,5 г, 14,47 ммоль) розчиняли в ДХМ (65 мл) і охолоджували до 0°C, а потім по краплях додавали тіонілхлорид (1,58 мл, 21,7 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 30 хвилин при 0°C, а потім додавали піридин (1,75 мл, 21,7 ммоль). Через 30 хвилин реакційну суміш гідролізували 1 н. водним розчином HCl, а потім екстрагували ДХМ. Органічні шари відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і випаровували у вакуумі. Неочищений продукт суспендували в гептані, фільтрували і сушили при 50°C у вакуумі з виходом проміжної сполуки 121 (4,5 г, вихід 78%; суміш діастереоізомерів 3/1).

Приклад A114

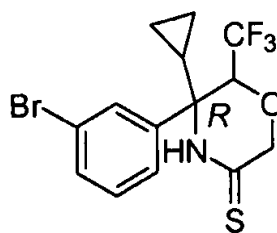
Отримання проміжної сполуки 122



- До розчину проміжної сполуки 121 (4 г, 10,03 ммоль) в оцтовій кислоті (178 мл) додавали цинк (3,28 г, 50,17 ммоль). Потім реакційну суміш перемішували при 100°C протягом 1 години, фільтрували і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ і промивали насиченим водним розчином NaHCO₃, органічну фазу відокремлювали, сушили (MgSO₄) і розчинник концентрували у вакуумі. Неочищену сполуку очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 1/99) з виходом проміжної сполуки 122 у вигляді твердої речовини (2,5 г, вихід 68%).

Приклад A115

Отримання проміжної сполуки 123

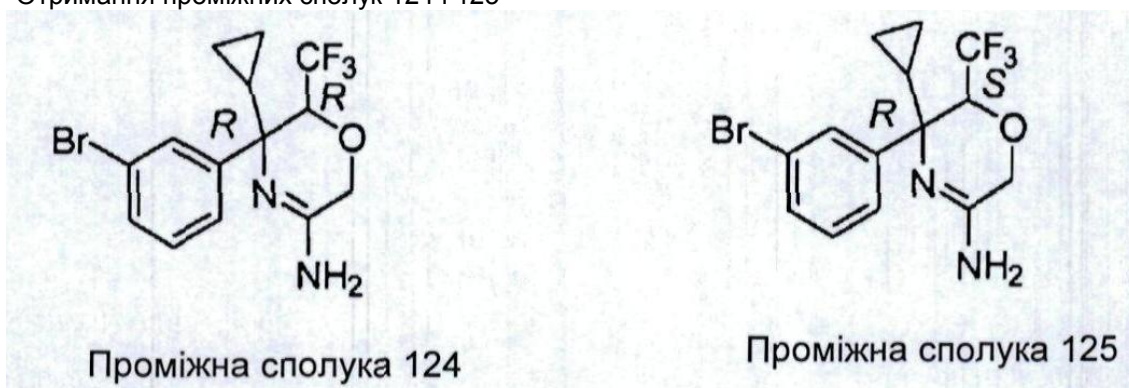


Проміжну сполуку 123 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A97. Починаючи від проміжної сполуки 122 (2,2 г, 6,04 ммоль), отримували проміжну сполуку 123 у вигляді білої твердої речовини (1,8 г), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

5

Приклад A116

Отримання проміжних сполук 124 і 125

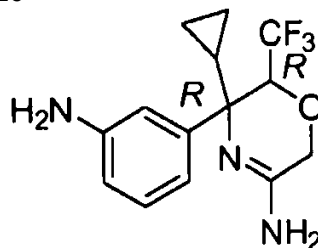


Проміжну сполуку 124 і проміжну сполуку 125 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A98. Починаючи від проміжної сполуки 123 (1,5 г, 3,95 ммоль), отримували проміжну сполуку 124 (0,4 г, вихід 28%) і проміжну сполуку 125 (0,53 г, вихід 37%).

10

Приклад A117

Отримання проміжної сполуки 126



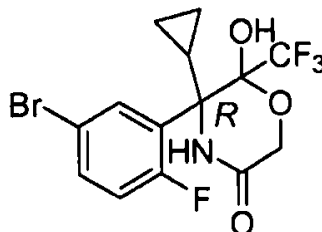
15

Проміжну сполуку 126 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A99. Починаючи від проміжної сполуки 124 (0,6 г, 1,652 ммоль), отримували проміжну сполуку 126 у вигляді масла (0,35 г, вихід 71%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

Приклад A118

20

Отримання проміжної сполуки 127

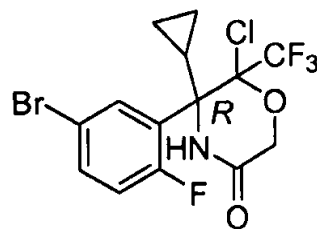


Проміжне сполуки 127 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A95. Починаючи від проміжної сполуки 114 (5 г, 15,2 ммоль), отримували проміжну сполуку 127 у вигляді масла (4 г, вихід 66%).

25

Приклад A119

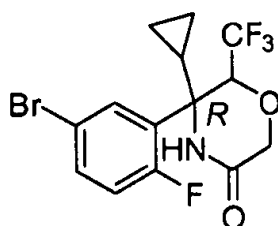
Отримання проміжної сполуки 128



Проміжну сполуку 128 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A113. Починаючи від проміжної сполуки 127 (6,5 г, 16,3 ммоль), отримували проміжну сполуку 128 (6 г, вихід 88%).

5 Приклад A120

Отримання проміжної сполуки 129

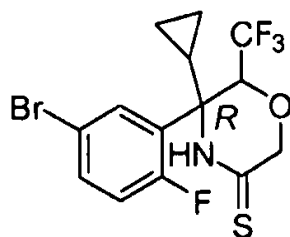


Проміжне сполуки 129 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A114. Починаючи від проміжної сполуки 128 (6,4 г, 15,3 ммоль), отримували проміжну сполуку 129 (4,1 г) і без додаткової обробки використовували у наступній реакції.

10

Приклад A121

Отримання проміжної сполуки 130

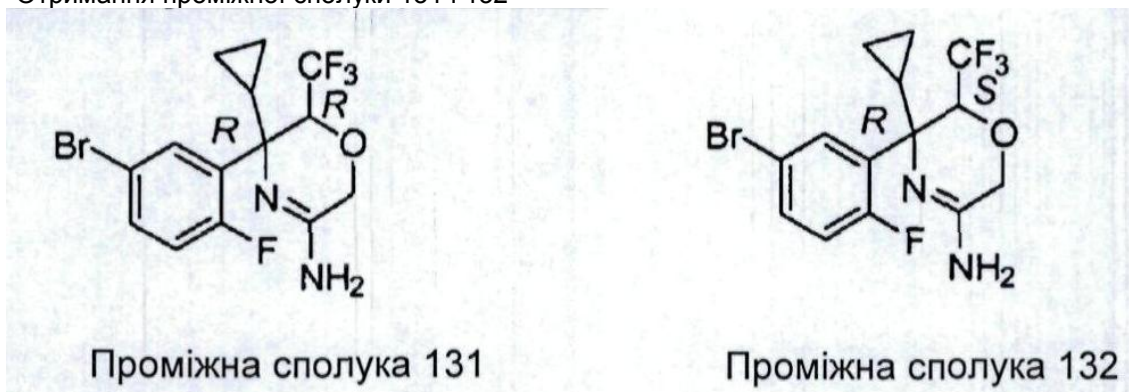


Проміжну сполуку 130 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A97. Починаючи від проміжної сполуки 129 (4,1 г, 10,7 ммоль), отримували проміжну сполуку 130 у вигляді білої твердої речовини (4 г, вихід 93%).

15

Приклад A122

Отримання проміжної сполуки 131 і 132

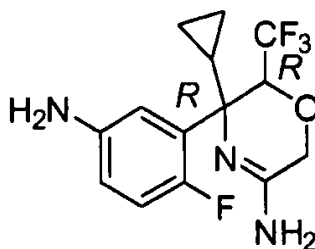


Проміжну сполуку 131 і проміжну сполуку 132 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A111. Починаючи від проміжної сполуки 130 (4 г, 10 ммоль) отримували проміжну сполуку 131 (2,5 г, вихід 65%) і проміжну сполуку 132 (1 г, вихід 26%).

20

Приклад A123

Отримання проміжної сполуки 133

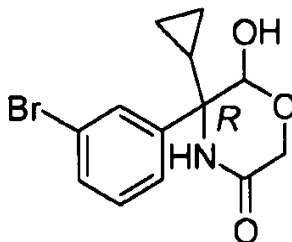


Проміжну сполуку 133 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A99. Починаючи від проміжної сполуки 131 (2,5 г, 6,6 ммоль), отримували проміжну сполуку 133 у вигляді масла (2 г, вихід 96%).

5

Приклад A124

Отримання проміжної сполуки 134

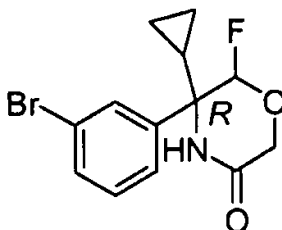


Проміжну сполуку 134 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A108. Починаючи від проміжної сполуки 100 (23,3 г, 75 ммоль), отримували проміжну сполуку 134 (19 г, вихід 81%; суміш діастереоізомерів 55/45), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

10

Приклад A125

Отримання проміжної сполуки 135

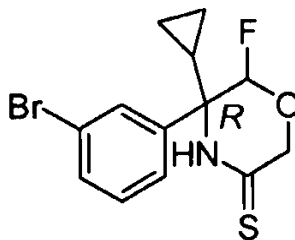


Проміжну сполуку 135 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A96. Починаючи від проміжної сполуки 134 (19 г, 60,9 ммоль), отримували проміжну сполуку 135 (15,6 г, вихід 82%; суміш діастереоізомерів 72/28).

15

Приклад A126

Отримання проміжної сполуки 136



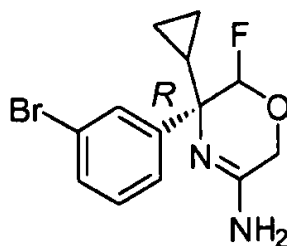
Проміжну сполуку 136 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A97. Починаючи від проміжної сполуки 135 (5,3 г, 16,87 ммоль), отримували проміжну сполуку 136 (4,5 г, вихід 81%) у вигляді суміші діастереоізомерів.

20

Приклад A127

Отримання проміжної сполуки 137

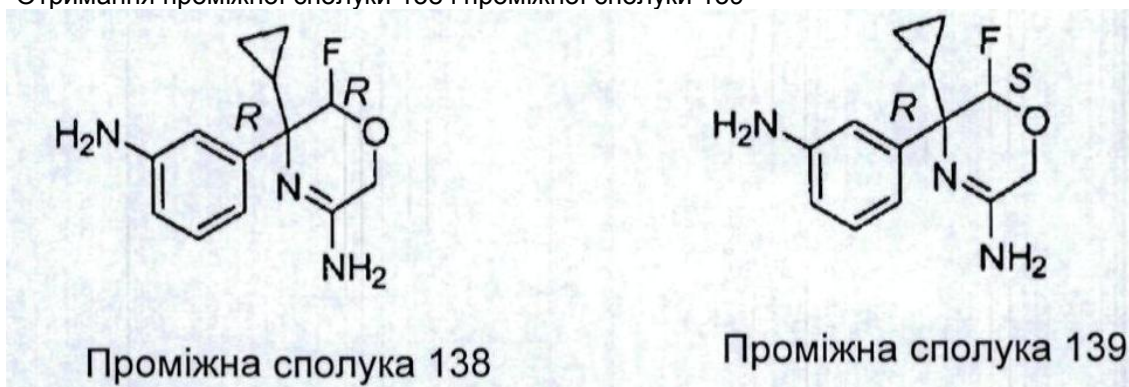
25



Проміжну сполуку 137 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A111. Починаючи від проміжної сполуки 136 (4 г, 12,1 ммоль), отримували проміжну сполуку 137 (3,44 г, вихід 91%) у вигляді суміші діастереомерів.

5 Приклад A128

Отримання проміжної сполуки 138 і проміжної сполуки 139

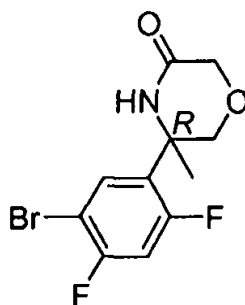


Проміжну сполуку 138 і проміжну сполуку 139 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A99. Починаючи від проміжної сполуки 137 (3 г, 9,56 ммоль), отримували проміжну сполуку 138 (0,16 г, вихід 7%) і фракцію, що містить суміш проміжних сполук 138 і 139 (1 г, вихід 42%; суміш діастереоізомерів).

10

Приклад A129

Отримання проміжної сполуки 140

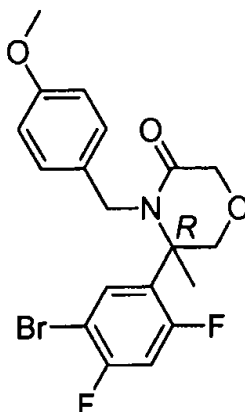


15

Проміжну сполуку 140 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A5. Починаючи від (2R)-2-аміно-2-(5-бром-2,4-дифторфеніл)пропан-1-ола (7,6 г, 28,6 ммоль), отримували проміжну сполуку 140 (8 г, вихід 96%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад A130

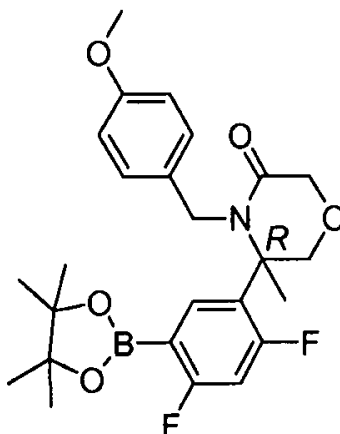
Отримання проміжної сполуки 141



До розчину проміжної сполуки 140 (2 г, 6,5 ммоль) у ДМФА (40 мл) при 0°C додавали NaN (60% у мінеральному маслі, 0,3 г, 7,84 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім при 0°C додавали 4-метоксибензилхлорид (1,23 г, 7,84 ммоль) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Реакційну суміш виливали в крижану воду і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; MeOH/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 141 (2,6 г, вихід 93%).

Приклад A131

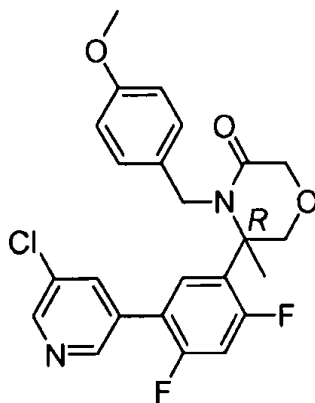
Отримання проміжної сполуки 142



До розчину проміжної сполуки 141 (2,6 г, 6,1 ммоль) в 1,4-діоксані (3 мл) і ДМФА (0,8 мл) додавали біс(пінаcolato)дибор (1,86 г, 7,32 ммоль), біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпалладій (II) (0,178 г, 0,244 ммоль) і ацетат калію (1,8 г, 18,3 ммоль). Потім реакційну суміш піддавали мікрохвильовій обробці при 150°C протягом 20 хвилин. Реакційну суміш розбавляли водою і екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 142 (2,2 г, вихід 76%), яку без додаткової обробки застосовували у наступній реакції.

Приклад A132

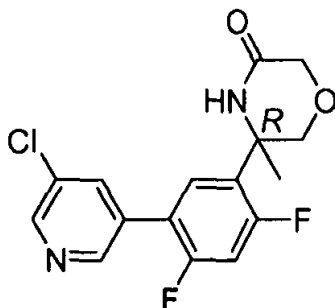
Отримання проміжної сполуки 143



Проміжну сполуку 142 (1 г, 2,1 ммоль), 3-бром-5-хлорпіридин (0,41 г, 2,1 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)палладій (0,24 мг, 0,21 ммоль) розчиняли в 1,4-діоксані (10 мл) і насиченому водному NaHCO_3 (10 мл). Суміш перемішували і продували N_2 протягом декількох хвилин, а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і ДХМ. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 н. NH_3 в $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 143 (0,8 г, вихід 83%).

Приклад A133

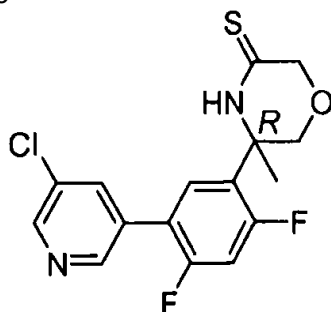
Отримання проміжної сполуки 144



Проміжну сполуку 144 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A20. Починаючи від проміжної сполуки 143 (0,8 г, 1,7 ммоль), отримували проміжну сполуку 144 (0,35 г, вихід 59%).

Приклад A134

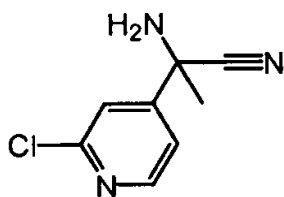
Отримання проміжної сполуки 145



Проміжну сполуку 145 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A7. Починаючи від проміжної сполуки 144 (0,35 г, 1,03 ммоль), отримували проміжну сполуку 145 (0,37 г, вихід 100%).

Приклад A135

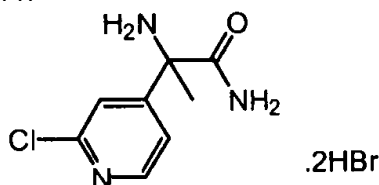
Отримання проміжної сполуки 146



Проміжну сполуку 146 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A68. Починаючи від 4-ацетил-2-хлорпіридина (10 г, 64,27 ммоль), отримували проміжну сполуку 146 (11,4 г, вихід 98%) у вигляді жовтої твердої речовини.

5 Приклад A136

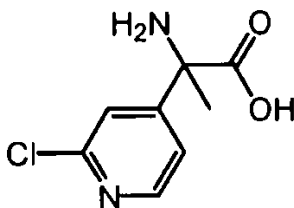
Отримання проміжної сполуки 147



10 Проміжну сполуку 146 (6 г, 33,04 ммоль) розчиняли в HCl (1M в AcOH, 165 мл) і HBr (33% в AcOH, 25 мл) і суміш перемішували при 75°C протягом 3 годин. Після охолодження до кімнатної температури, додавали EtOAc (250 мл) і осад фільтрували, промивали EtOAc (100 мл) і сушили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 147 (9,7 г, вихід 81%).

Приклад A136

Отримання проміжної сполуки 148

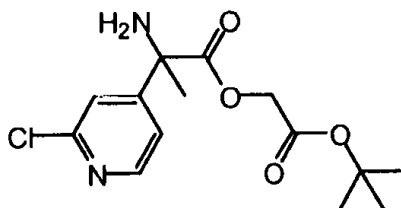


15 Проміжну сполуку 147 (9,7 г, 26,84 ммоль) розчиняли в NaOH (1M в H₂O, 134 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 60 годин. Реакційну суміш концентрували у вакуумі до половини об'єму, а потім охолоджували на крижаній бані. pH розчину доводили до pH=7, додаючи HCl (1 н. у H₂O), і осаджували білу тверду речовину. Осад фільтрували, промивали Et₂O і сушили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 148 (5,48 г, кількісний вихід) у вигляді білої твердої речовини.

20

Приклад A137

Отримання проміжної сполуки 149

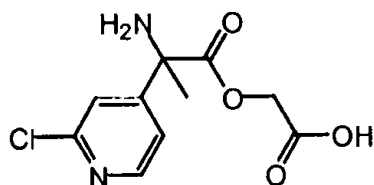


25 До розчину проміжної сполуки 148 (5,29 г, 26,36 ммоль) і карбонату цезію (12,89 г, 39,54 ммоль) у ДМФА (200 мл) додавали трет-бутилхлорацетат (3,77 мл, 26,36 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 годин. Суміш розбавляли водою і ДХМ і органічний шар відокремлювали. Водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі із отриманням проміжної сполуки 149 (5,38 г, вихід 65%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

30

Приклад A138

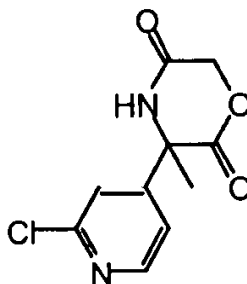
Отримання проміжної сполуки 150



Проміжну сполуку 149 (5,38 г, 17,09 ммоль) розчиняли в TFA (100 мл) і суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Розчинник випаровували у вакуумі, отримуючи брудно-білу тверду речовину, яку розтирали в Et₂O, фільтрували і сушили у вакуумі з отриманням проміжної сполуки 150 (6,12 г, вихід 96%) у вигляді трифторацетатної солі.

Приклад A139

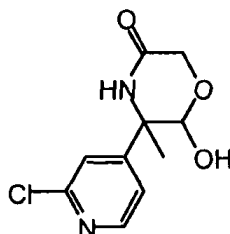
Отримання проміжної сполуки 151



До перемішаного розчину проміжної сполуки 150 (6 г, 23,2 ммоль) і DIPEA (12 мл, 69,6 ммоль) у ДМФА (250 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (9,7 г, 25,5 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 15 хвилин. Потім розчинник випаровували у вакуумі і залишок розділяли між ДХМ і насиченим водним розчином NaHCO₃. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; EtOAc/ДХМ). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 151 (1,1 г, вихід 19%) у вигляді білих кристалів.

Приклад A140

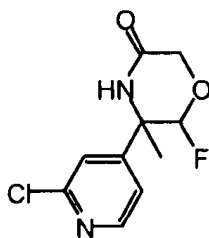
Отримання проміжної сполуки 152



Розчин проміжної сполуки 151 (0,25 г, 1,04 ммоль) у ТГФ (5 мл) охолоджували до -78°C в атмосфері N₂. Потім повільно додавали гідрид діізобутилалюмінію (1М у ДХМ, 3,12 мл, 3,12 ммоль). Реакційну суміш перемішували протягом 2 годин, дозволяючи їй повільно нагріватись до кімнатної температури. Реакційну суміш знову охолоджували до -78°C і додавали додатковий гідрид діізобутилалюмінію (1М у ДХМ, 1,04 мл, 1,04 ммоль). Реакційну суміш повільно нагрівали до кімнатної температури. Реакційну суміш охолоджували до 0°C і гасили повільним додаванням лимонної кислоти до кислого pH. Після фільтрування водний шар екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 152 (0,265 г, вихід 68%) у вигляді прозорого масла, яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

Приклад A141

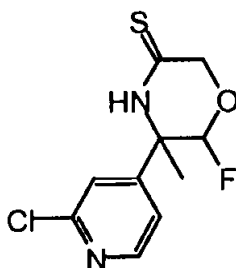
Отримання проміжної сполуки 153



Проміжну сполуку 153 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A96. Починаючи від проміжної сполуки 152 (0,265 г, 0,71 ммоль), отримували проміжну сполуку 153 (0,164 г, вихід 94%; суміш діастереоізомерів).

5 Приклад A142

Отримання проміжної сполуки 154

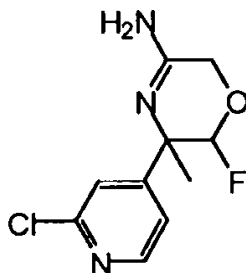


Проміжне сполуки 154 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A97. Починаючи від проміжної сполуки 153 (0,374 г, 1,53 ммоль), отримували проміжну сполуку 154 (0,389 г, вихід 98%; суміш діастереоізомерів).

10

Приклад A143

Отримання проміжної сполуки 155

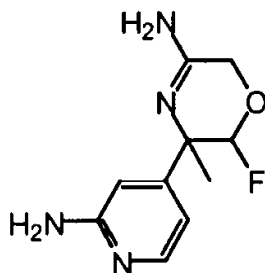


Проміжну сполуку 155 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі A111. Починаючи від проміжної сполуки 154 (0,389 г, 1,49 ммоль), отримували проміжну сполуку 155 (0,25 г, вихід 69%).

15

Приклад A144

Отримання проміжної сполуки 156



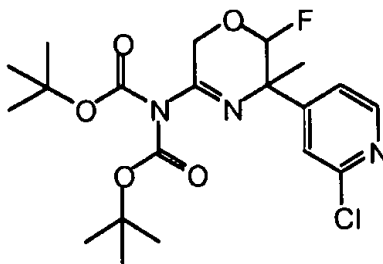
Проміжну сполуку 155 (0,1 г, 0,41 ммоль) комбінували з NaN₃ (0,067 г, 1,03 ммоль), CuI (0,098 г, 0,51 ммоль) і Na₂CO₃ (0,087 г, 0,82 ммоль) у ДМСО (6 мл) і реакційну суміш дегазували. Після цього, додавали N,N'-диметилетилендіамін (0,077 мл, 0,72 ммоль) і суміш нагрівали при 110°C до завершення реакції, приблизно 24 години. Реакційну суміш фільтрували через бавовняну вату і концентрували у високому вакуумі з виходом проміжної сполуки 156, яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

20

25

Приклад A145

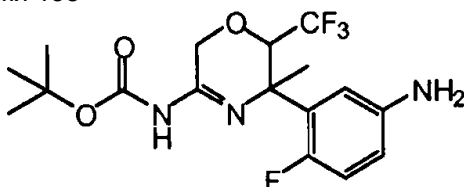
Отримання проміжної сполуки 157



До перемішаного розчину проміжної сполуки 155 (0,12 г, 0,49 ммоль), триетиламіну (0,08 мл, 0,59 ммоль) і 4-диметиламінопіридина (0,006 г, 0,05 ммоль) у ТГФ (1 мл) при кімнатній температурі протягом трьох годин порційно додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,215 г, 0,985 ммоль). Суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 157 (0,185 г, вихід 85%), яку без додаткової обробки використовували на наступному етапі реакції.

Приклад A146

Отримання проміжної сполуки 158

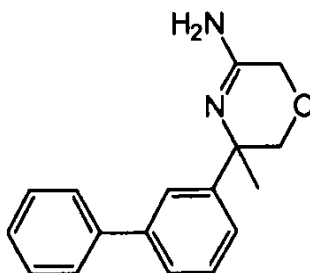


До перемішаного розчину проміжної сполуки 55 (0,1 г, 0,343 ммоль) у ДХМ (2 мл) при кімнатній температурі порційно додавали ди-трет-бутилдикарбонат (0,089 г, 0,412 ммоль) і реакційну суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 20 годин. Суміш гасили насиченим водним розчином NaHCO_3 . Водний шар екстрагували EtOAc. Органічний шар сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; EtOAc/ДХМ від 0/100 до 50/50). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом проміжної сполуки 158 (0,025 г, вихід 20%).

Отримання кінцевих сполук

Приклад B1

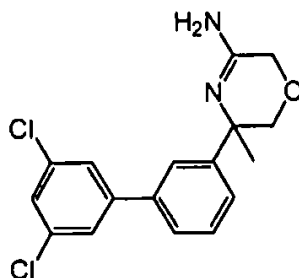
Отримання сполуки 1: трифторацетатної солі рац-5-біфеніл-3-іл-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



До суспензії проміжної сполуки 9 (0,2 г, 0,52 ммоль), діацетату транс-(бісдициклогексиламін)палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8] (0,006 г, 0,010 ммоль), фенілборонової кислоти (0,076 г, 0,626 ммоль) і фосфату калію (0,44 г, 2,08 ммоль) додавали MeOH (4 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 18 годин, а потім при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ і перетворювали на трифторацетатну сіль. Розчинники випаровували у вакуумі і продукт розтирали з DIPE з виходом сполуки 1 (0,12 г, вихід 62%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад B2

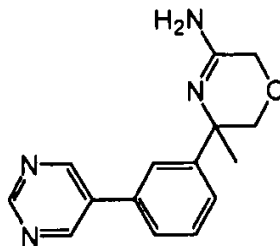
Отримання сполуки 2: рац-5-(3',5'-дихлорбіфеніл-3-іл)-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



До суспензії проміжної сполуки 9 (0,25 г, 0,65 ммоль), діацетату транс-(бісдициклогексиламін)палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8] (0,038 г, 0,065 ммоль), фосфату калію (0,69 г, 3,26 ммоль) і 2,3-дихлорфенілборонової кислоти (0,19 г, 0,98 ммоль) додавали EtOH (5 мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 3 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18 XBridge 19 x 100 5 мкм), рухома фаза (градієнт від 80% 0,1% розчину NH₄CO₃H/NH₄OH з рН 9 у воді, 20% CH₃CN до 0% 0,1% розчину NH₄CO₃H/NH₄OH з рН 9 у воді, 100% CH₃CN), і повторно очищали в інших умовах рухомої фази (градієнт від 80% 0,1% розчину NH₄CO₂CH₃ у воді, 20% CH₃CN до 0% 0,1% розчину NH₄CO₂CH₃ у воді, 100% CH₃CN) із отриманням сполуки 2 (0,031 г, вихід 14%) у вигляді твердої речовини.

Приклад В3

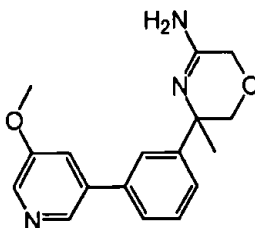
Отримання сполуки 3: трифторацетатної солі рац-5-метил-5-(3-піримідин-5-ілфеніл)-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



До суміші проміжної сполуки 9 (0,135 г, 0,352 ммоль), піримідин-5-боронової кислоти (0,052 г, 0,423 ммоль), [1,1'-біс(дифенілфосфіно)фероцен]дихлорпалладію (II) (0,026 г, 0,035 ммоль) і карбонату цезію (0,34 г, 1,06 ммоль) у герметично закритій пробірці і в атмосфері азоту додавали 1,2-диметоксиетан (3 мл), воду (1,5 мл) і EtOH (0,5 мл). Суміш перемішували при 130°C протягом 10 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні. Після охолодження суміш розбавляли водою і насиченим водним Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (5 мл) і додавали TFA (0,2 мл). Суміш добре перемішували і розчинники випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; MeOH/1% розчин TFA в ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і продукт розтирали з Et₂O і промивали EtOAc з виходом сполуки 3 (0,022 г, вихід 16%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В4

Отримання сполуки 4: рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



Спосіб А

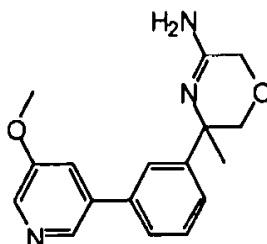
До суспензії проміжної сполуки 9 (0,25 г, 0,65 ммоль), діацетату транс-(бісдициклогексиламін)палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8] (0,038 г, 0,065 ммоль), фосфату калію (0,69 г, 3,26 ммоль) і піналового ефіру 3-метокси-5-піридинборонової кислоти (0,23 г, 0,98 ммоль) додавали EtOH (5 мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 22 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і насиченим водним Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок розчиняли в ДХМ (4 мл) і додавали TFA (0,2 мл). Суміш добре перемішували і розчинники випаровували у вакуумі. Залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; MeOH/1% розчин TFA в ДХМ від 0/100 до 7/93). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Продукт розчиняли в ДХМ і промивали насиченим водним Na₂CO₃. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі і продукт розтирали з гептаном з виходом сполуки 4 (0,056 г, вихід 29%) у вигляді брудно-білої твердої речовини.

Спосіб В

До перемішуваної суміші проміжної сполуки 7 (0,4 г, 1,27 ммоль) і 32% водного аміаку (10 мл) додавали розчин 7 н. NH₃ в MeOH (10 мл). Суміш перемішували при 60°C протягом 6 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і насиченим водним Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 8/92). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою кругової хроматографії (силікагель; MeOH/ДХМ від 1/99 до 10/90, а потім 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 4 (0,25 г, вихід 66%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В5

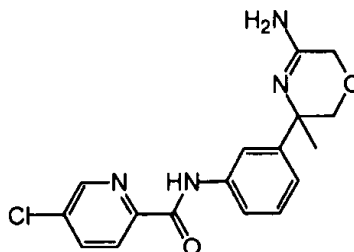
Отримання сполуки 8: (R)-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



Зразок сполуки 4 (0,237 г) розділяли на відповідні енантіомери (R) і (S) за допомогою препаративної SFC на (Chiralpak® Daicel ADx250 мм). Рухома фаза (CO₂, MeOH з 0,2% iPrNH₂) з виходом сполуки 8 (0,095 г) у вигляді прозорого скла, що кристалізується за допомогою обробки ультразвуком у гептані (5 мл) з двома краплями DIPE.

Приклад В6

Отримання сполуки 5: рац-N-[3-(5-аміно-3-метил-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл) феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда

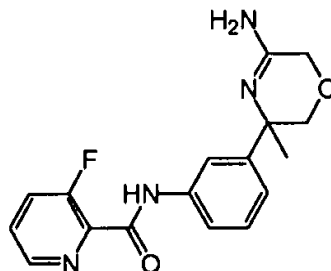


До перемішуваного розчину проміжної сполуки 10 (0,012 г, 0,058 ммоль) і 5-хлор-2-піридинкарбонової кислоти (0,010 г, 0,064 ммоль) у ДХМ (1 мл) при кімнатній температурі додавали HATU (0,024 г, 0,064 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Потім додавали Et₃N (0,010 мл, 0,070 ммоль) і суміш перемішували протягом додаткових 15 хвилин. Суміш розбавляли водою і насиченим водним Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на

випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою ВЕРХ з виходом сполуки 5 (0,0065 г, вихід 31%).

Приклад В7

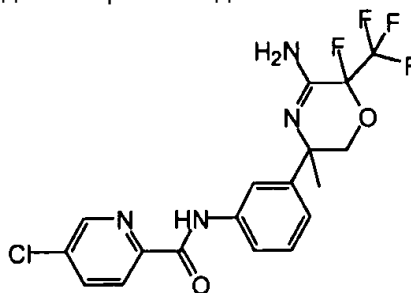
- 5 Отримання сполуки 6: рац-N-[3-(5-аміно-3-метил-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл) феніл]-3-фторпіридин-2-карбоксаміда



- До перемішаного розчину проміжної сполуки 10 (0,125 г, 0,609 ммоль) у ДХМ (5 мл) при кімнатній температурі додавали 3-фторпіридин-2-карбонову кислоту (0,120 г, 0,853 ммоль). Потім додавали N,N-диметиланілін (0,108 мл, 0,853 ммоль) і після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин додавали НАТУ (0,301 г, 0,792 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 18 годин. Суміш розбавляли водою і насиченим водним Na_2CO_3 і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок розтирали з DIPE з виходом сполуки 6 (0,133 г, вихід 66%) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В8

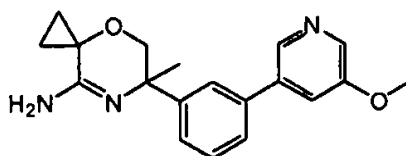
- 20 Отримання сполуки 9: рац-N-{3-[5-аміно-6-фтор-3-метил-6-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]феніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда



- До перемішаного розчину проміжної сполуки 14 (0,1 г, 0,28 ммоль) і 5-хлор-2-піридинкарбоксаміда (0,044 г, 0,28 ммоль) у дегазованому ДМФА (1 мл) у герметично закритій пробірці і в атмосфері азоту додавали триосновний фосфат калію (безводий) (0,12 г, 0,56 ммоль), йодид міді (І) (0,003 г, 0,014 ммоль) і (1R,2R)-(-)-1,2-діаміноциклогексан (0,003 г, 0,028 ммоль). Суміш перемішували при 180°C протягом 135 хвилин при мікрохвильовому випромінюванні. Суміш розбавляли водою (10 мл), насиченим водним NH_4OH (20 мл), ДХМ (50 мл) і перемішували протягом 1 години при кімнатній температурі. Органічний шар відокремлювали і водний шар екстрагували ДХМ. Об'єднані органічні шари сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ 0,5/99,5). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували Et_2O (0,5 мл). Потім додавали гептан (2 мл) і отриману суміш перемішували в герметично закритій посудині протягом 2 годин при 60°C. Після охолодження до кімнатної температури кристали фільтрували і сушили у вакуумі з виходом одного діастереоізомера сполуки 9 (0,015 г, вихід 13%) у вигляді білих кристалів.

Приклад В9

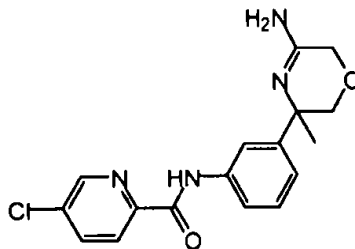
Отримання сполуки 16: рац-6-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-6-метил-4-окса-7-азаспіро[2,5]окт-7-ен-8-аміна



Суміш проміжної сполуки 22 (0,023 г, 0,068 ммоль) і 2 М NH_3 в MeOH (5 мл) нагрівали в герметично закритій пробірці при 120°C протягом 7 діб. Потім розчинник випаровували у вакуумі і залишок очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 16 (0,009 г, вихід 40%) у вигляді жовтого скла.

Приклад В10

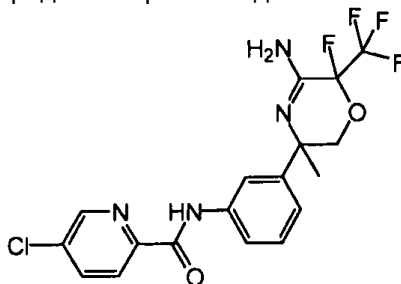
Отримання сполуки 12: (R)-N-[3-(5-аміно-3-метил-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл) феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда



До перемішаного розчину проміжної сполуки 26 (0,235 г, 1,145 ммоль) у ДХМ (10 мл) при кімнатній температурі додавали 5-хлор-2-піридинкарбову кислоту (0,27 г, 1,717 ммоль). Потім додавали N,N-диметиланілін (0,218 мл, 1,717 ммоль) і після перемішування протягом 5 хвилин при кімнатній температурі додавали HATU (0,500 г, 1,317 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш розбавляли водою і насиченим водним Na_2CO_3 і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Отриманий продукт розтирали з DIPE, фільтрували і сушили. Продукт знову очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/EtOAc від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 12 (0,16 г, вихід 41%).

Приклад В11

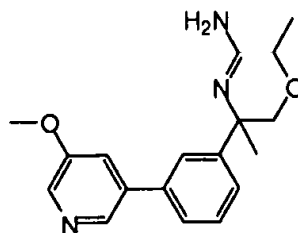
Отримання сполуки 15: (R*,R*)-N-[3-[5-аміно-6-фтор-3-метил-6-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда



Зразок сполуки 9 (0,01 г) розділяли на відповідні енантіомери (R,R) і (S,S) за допомогою препаративної SFC (Chiralpak® Daicel OD 20x250 мм, рухома фаза CO_2 , iPrOH з 0,2% iPrNH₂) з виходом сполуки 15 (0,0038 г) у вигляді білих кристалів.

Приклад В12

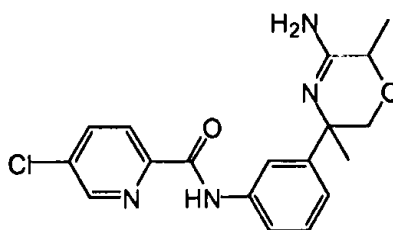
Отримання сполуки 18: транс-рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-2,5-диметил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна, і сполуки 19: цис-рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл) феніл]-2,5-диметил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



До суспензії проміжної сполуки 30 (0,1 г, 0,25 ммоль), діацетату транс-(бісдициклогексиламін)палладію [DAPCu, CAS 628339-96-8] (0,015 г, 0,025 ммоль), фосфату калію (0,27 г, 1,26 ммоль) і пінаколового ефіру 3-метокси-5-піридинборонової кислоти (0,077 г, 0,50 ммоль) додавали EtOH (3 мл). Суміш перемішували при 80°C протягом 18 годин. Після охолодження суміш розбавляли водою і насиченим водним Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (C18 XBridge 19x100 5 мкм), рухома фаза (градієнт від 80% 0,1% розчину NH₄CO₃H/NH₄OH з pH 9 у воді, 20% CH₃CN до 0% 0,1% розчину NH₄CO₃H/NH₄OH з pH 9 у воді, 100% CH₃CN) з виходом сполуки 18 (0,0046 г, вихід 6%; транс-ізомер) у вигляді білої твердої речовини. Фракції, що залишились, об'єднували і повторно очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (умови такі ж, як попередні) з виходом залишку, який додатково розбавляли водою і насиченим Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинник випаровували у вакуумі з виходом сполуки 19 (0,011 г, вихід 14%; цис-ізомер) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В13

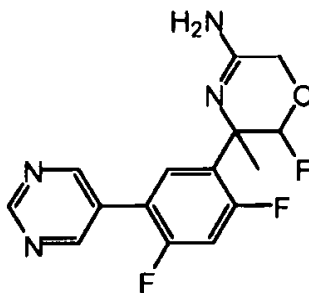
Отримання сполуки 20: транс-рац-N-[3-(5-аміно-3,6-диметил-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда, і сполуки 151: цис-рац-N-[3-(5-аміно-3,6-диметил-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда



До перемішаного розчину проміжної сполуки 32 (0,2 г, 0,91 ммоль) у ДХМ (8 мл) при кімнатній температурі додавали 5-хлор-2-піридинкарбонову кислоту (0,180 г, 1,14 ммоль). Потім додавали N,N-диметиланілін (0,15 мл, 1,19 ммоль) і після перемішування при кімнатній температурі протягом 5 хвилин додавали НАТУ (0,382 г, 1 ммоль). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 5 годин. Суміш розбавляли водою і насиченим водним Na₂CO₃ і екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 4/96). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі і залишок розтирали з гептаном з виходом сполуки 20 (0,129 г, вихід 39%; транс-ізомер) у вигляді білої твердої речовини. Фракції, що залишились, об'єднували і повторно очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 151 (0,049 г, вихід 15%; цис-ізомер) у вигляді білої твердої речовини.

Приклад В14

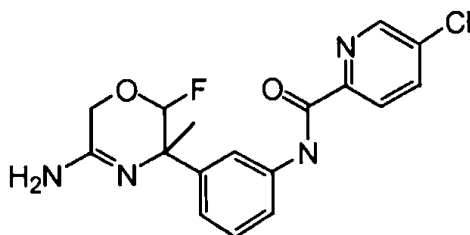
Отримання сполуки 82: (S*,S*)-5-(2,4-дифтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна, і сполуки 148: (R*,R*)-5-(2,4-дифтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна, і сполуки 83: транс-рац-5-(2,4-дифтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



Проміжну сполуку 39 (0,25 г, 0,774 ммоль), 5-піримідинілборонову кислоту (0,143 г, 1,16 ммоль) і тетракіс(трифенілфосфін)палладій(0) (0,089 г, 0,077 ммоль) розчиняли в суміші 1,4-діоксану (11 мл) і водного NaHCO_3 (насичений розчин, 7,5 мл). Отриману суміш продували N_2 , а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розбавляли водою, а потім екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 83 (0,18 г, 72%). Потім цю рацемічну сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на Chiralpak Diacel AD (30x250 мм), рухома фаза (CO_2 , iPrOH з 0,2% iPrNH₂) з виходом сполуки 82 і сполуки 148 (0,050 г, вихід 20%) у вигляді чистих енантіомерів (обидва у вигляді твердих сполук).

Приклад В15

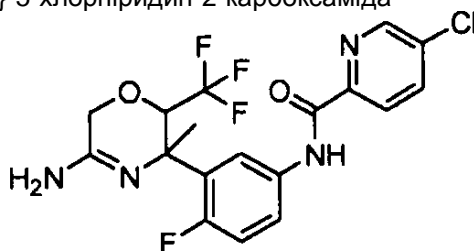
Отримання сполуки 91: транс-рац-N-[3-(5-аміно-2-фтор-3-метил-3,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда, і сполуки 85: (S^*, S^*)-N-[3-(5-аміно-2-фтор-3-метил-3,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда, і сполуки 86: (R^*, R^*)-N-[3-(5-аміно-2-фтор-3-метил-3,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда



5-хлор-2-піридинкарбонову кислоту (0,176 г, 1,12 ммоль) розчиняли в MeOH (5 мл) і додавали DMTMM (0,37 г, 1,34 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 47 (0,25 г, 1,12 ммоль) у MeOH (5 мл) і суміші перемішували протягом додаткових 16 годин. Після цього реакційну суміш гасили NaOH (1M у H_2O) при 0°C , а потім екстрагували EtOAc. Органічний шар промивали насиченим сольовим розчином, потім відокремлювали, сушили (MgSO_4) і розчинник випаровували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95), збирали бажані фракції і розчинник випаровували у вакуумі з отриманням сполуки 91 (0,215 г, 53%). Потім сполуки 91 очищали за допомогою препаративної SFC на Chiralpak Diacel AD (20x250 мм), рухома фаза (CO_2 , iPrOH з 0,2% iPrNH₂), збирали бажані фракції, випаровували, розчиняли в MeOH і знову випаровували з виходом сполуки 85 (0,061 г, вихід 15%) і сполуки 86 (0,064 г, вихід 15,8%) у вигляді чистих енантіомерів (обидва у вигляді твердих сполук).

Приклад В16

Отримання сполуки 107: транс-рац-N-{3-[5-аміно-3-метил-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда

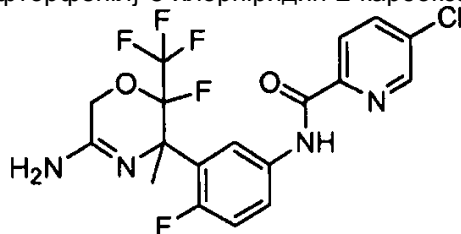


Сполуки з прикладу В16, синтезували тим же способом, що описаний у прикладі В15.

Починаючи від проміжної сполуки 55 (0,2 г, 0,24 ммоль), отримували сполуку 107 (0,085 г, вихід 82%) у вигляді твердої сполуки.

Приклад В17

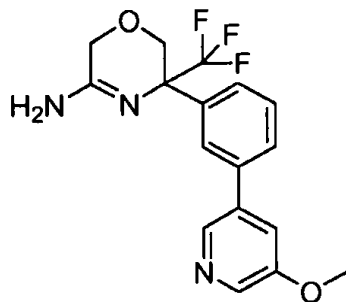
- Отримання транс-рац-N-{3-[5-аміно-2-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда, і сполуки 110: (2S*,3R*)-N-{3-[5-аміно-2-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда, і сполуки 109: (2R*,3S*)-N-{3-[5-аміно-2-фтор-3-метил-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл}-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда



- Сполуку 110 і сполуку 109 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі В15. Починаючи від проміжної сполуки 60 (0,465 г; 1,5 ммоль) отримували похідне [3-(5-аміно-2-фтор-3-метил-2-трифторметил-3,6-дигідро-2Н-[1,4]оксазин-3-іл)-4-фторфеніл]аміда транс-рац-5-хлорпіридин-2-карбонової кислоти (0,55 г, 79%). Потім цю рацемічну сполуку додатково очищали за допомогою препаративної SFC на Chiralpak Diacel AD (20x250 мм), рухома фаза (CO₂, iPrOH з 0,2% iPrNH₂), з виходом сполуки 110 (0,2 г, 29,5%) і сполуки 109. Це останнє похідне потім розчиняли в Et₂O і перетворювали на сіль соляної кислоти, додаючи HCl (1М в Et₂O, 1 мл). Розчинник випаровували з виходом сполуки 109 у вигляді солі соляної кислоти (0,19 г, вихід 24%).

Приклад В18

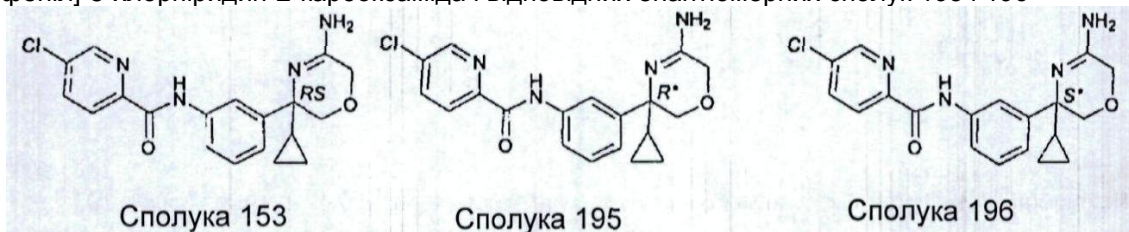
- Отримання сполуки 152: рац-5-[3-(5-метоксипіридин-3-іл)феніл]-5-(трифторметил)-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



- Сполуку 152 синтезували тим же способом, що описаний у способі В прикладу В4. Таким чином, починаючи з проміжної сполуки 66 (0,08 г, 0,217 ммоль), отримували сполуку 152 у вигляді білої твердої речовини (0,06 г, вихід 78,6%).

Приклад В19

Отримання сполуки 153: рац-N-[3-(5-аміно-3-циклопропіл-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлорпіридин-2-карбоксаміда і відповідних енантіомерних сполук 195 і 196



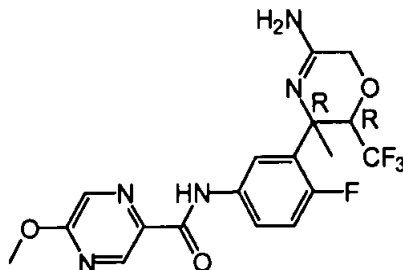
- Сполуку 153 синтезували тим же способом, що описаний у прикладі В15. Таким чином, починаючи з проміжної сполуки 72 (0,09 г, 0,385 ммоль), отримували сполуку 153 у вигляді білої твердої речовини (0,067 г, вихід 47,4%).

- Потім цю рацемічну сполуку очищали за допомогою препаративної SFC на Chiralpak Daicel OD-H5 мкМ (20x250 мм), рухома фаза (CO₂, EtOH з 0,3% iPrNH₂) з виходом двох енантіомерно чистих фракцій (0,027 г кожна). Обидві фракції додатково очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції для кожного енантіомера збирали і концентрували у вакуумі з виходом після розтирання

з н-гептана сполуки 195 (0,015 г) і сполуки 196 (0,013 г).

Приклад B21

Отримання сполуки 166: (2R,3R)-N-(3-[5-аміно-3-метил-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксаміда



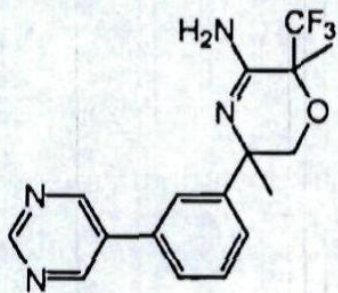
5

5-метоксипіразин-2-карбонову кислоту (0,106 г, 0,69 ммоль) розчиняли в MeOH (14 мл) і додавали DMTMM (0,24 г, 0,82 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин, при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 93 (0,20 г, 0,687 ммоль) у MeOH (14 мл) і суміш перемішували протягом додаткових 6 годин. Розчинник випаровували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95), збирали бажані фракції і розчинник випаровували у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE з отриманням сполуки 166 (0,190 г, вихід 65%).

Приклад B22

Отримання сполуки 161: транс-рац-2,5-диметил-5-(3-піримідин-5-ілфеніл)-2-(трифторметил)-5,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-аміна, і сполуки 162: цис-рац-2,5-диметил-5-(3-піримідин-5-ілфеніл)-2-(трифторметил)-5,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-аміна

15



Сполука 161: рацемічна цис
Сполука 161: рацемічна транс

До перемішаного розчину проміжної сполуки 94 (0,03 г, 0,084 ммоль) у толуолі (1,5 мл) при 0°C додавали 2 М розчин триметилалюмінію в толуолі (42 мкл, 0,084 ммоль). Суміш нагрівали при 100°C протягом 1 години, потім охолоджували до кімнатної температури. Додавали насичений водний розчин Na_2CO_3 , суміш фільтрували і фільтрат екстрагували EtOAc. Об'єднані органічні шари відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (RP Sunfire Prep C18 OBD-10 мкм 30x150 мм), рухома фаза (градієнт від 0,5% розчину NH_4OAc у воді +10% MeCN до MeCN). Кожну з двох фракцій, що містять сполуки 161 і 162, відповідно, додатково очищали за допомогою препаративної ВЕРХ (RP Sunfire Prep C18 OBD-10 мкм 30x150 мм), рухома фаза (градієнт від 0,25% розчину NH_4HCO_3 у воді до MeCN) з виходом сполуки 161 (0,011 г, вихід 38%) і сполуки 162 (0,013 г, вихід 44%).

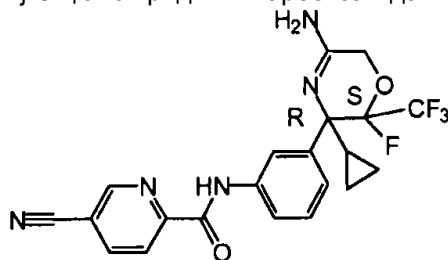
20

25

30

Приклад B23

Отримання сполуки 199: (2S,3R)-N-(3-[5-аміно-3-циклопропіл-2-фтор-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2H-1,4-оксазин-3-іл]феніл)-5-ціанопіридин-2-карбоксаміда



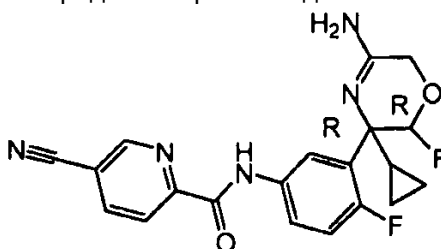
35

5-ціанопіридин-2-карбонову кислоту (0,182 г, 1,23 ммоль) розчиняли в MeOH (24 мл) і

додавали DMTMM (0,435 г, 1,48 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 106 (0,39 г, 1,23 ммоль) у MeOH (24 мл) і суміш перемішували протягом додаткових 4 годин. Суміш розділяли між ДХМ і насиченим водним розчином Na₂CO₃. Об'єднані органічні шари відокремлювали, сушили (MgSO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; метанол/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з DIPE з виходом сполуки 199 (0,235 г, вихід 43%).

Приклад B24

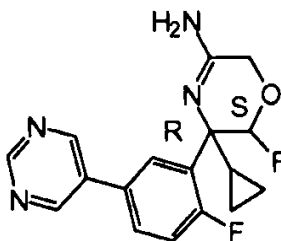
Отримання сполуки 214: (2R,3R)-N-[3-(5-аміно-3-циклопропіл-2-фтор-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл)-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміда



5-ціанопіридин-2-карбонову кислоту (0,088 г, 0,6 ммоль) розчиняли в MeOH (25 мл) і додавали DMTMM (0,211 г, 0,718 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 120 (0,160 г, 0,6 ммоль) у MeOH (10 мл) і суміш перемішували протягом додаткових 6 годин. Розчинник випаровували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95), збирали бажані фракції і розчинник випаровували у вакуумі. Залишок розтирали з DIPE із отриманням сполуки 214 (0,05 г, вихід 21%).

Приклад B25

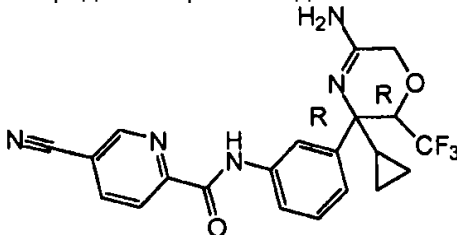
Отримання сполуки 224: (5R,6S)-5-циклопропіл-6-фтор-5-(2-фтор-5-піримідин-5-ілфеніл)-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна



Проміжну сполуку 119 (0,3 г, 0,906 ммоль), 5-піримідинілборонову кислоту (0,168 г, 1,36 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,104 г, 0,091 ммоль) розчиняли в суміші 1,4-діоксану (13 мл) і водного NaHCO₃ (насичений розчин, 1 мл). Отриману суміш продували N₂, а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розбавляли водою, а потім екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na₂SO₄), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 3/97). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 224 (0,15 г, вихід 50%).

Приклад B26

Отримання сполуки 225: (2R,3R)-N-(3-[5-аміно-3-циклопропіл-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]феніл)-5-ціанопіридин-2-карбоксаміда

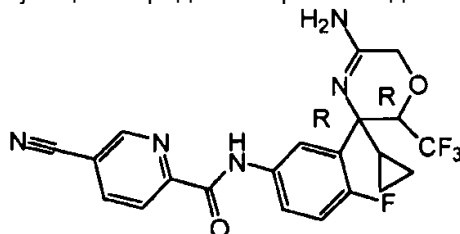


5-ціано-2-піридинкарбонову кислоту (0,413 г, 1,169 ммоль) розчиняли в MeOH (46 мл) і додавали DMTMM (0,413 г, 1,4 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 126 (0,35 г, 1,169 ммоль) у MeOH (15 мл) і суміші

перемішували протягом додаткових 4 годин. Розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; метанол/ДХМ від 0/100 до 2/98). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Потім залишок розчиняли в Et₂O і перетворювали на сіль HCl, додаючи HCl (1М в Et₂O). Розчинник випаровували і отриману тверду речовину кристалізували з Et₂O з виходом сполуки 225 (0,1 г, вихід 18%) у вигляді солі соляної кислоти.

Приклад B27

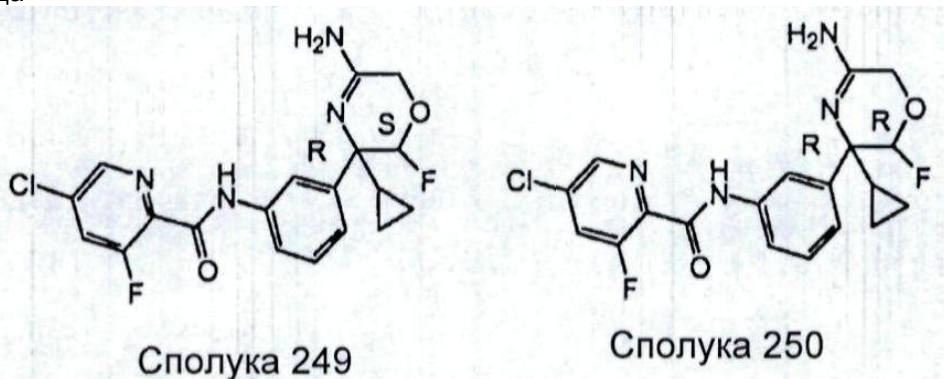
Отримання сполуки 229: (2R,3R)-N-(3-[5-аміно-3-циклопропіл-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл]-5-ціанопіридин-2-карбоксаміда



5-ціано-2-піридинкарбову кислоту (0,102 г, 0,693 ммоль) розчиняли в MeOH (28 мл) і додавали DMTMM (0,245 г, 0,832 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 133 (0,22 г, 0,693 ммоль) у MeOH (10 мл) і суміш перемішували протягом додаткових 4 годин. Розчинник випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; метанол/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі. Залишок кристалізували з DIPE з виходом сполуки 229 (0,17 г, вихід 54%).

Приклад B28

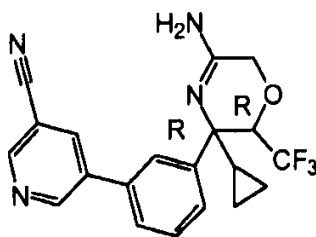
Отримання сполуки 249: (2S,3R)-N-[3-(5-аміно-3-циклопропіл-2-фтор-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлор-3-фторпіридин-2-карбоксаміда, і сполуки 250: (2R,3R)-N-[3-(5-аміно-3-циклопропіл-2-фтор-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл)феніл]-5-хлор-3-фторпіридин-2-карбоксаміда



5-хлор-3-фторпіридин-2-карбову кислоту (0,253 г, 1,444 ммоль) розчиняли в MeOH (49 мл) і додавали DMTMM (0,461 г, 1,564 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин при 0°C додавали розчин суміші проміжних сполук 138 і 139 (0,3 г, 0.1.2 ммоль) у MeOH (20 мл) і суміші перемішували протягом додаткових 6 годин. Розчинник випаровували у вакуумі. Неочищену речовину очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 5/95). Бажані фракції кожного діастереомера збирали і розчинник випаровували у вакуумі з виходом сполуки 249 (0,03 г, вихід 6%) і сполуки 250 (0,082 г, вихід 18%) у вигляді твердих речовин після осадження в DIPE.

Приклад B29

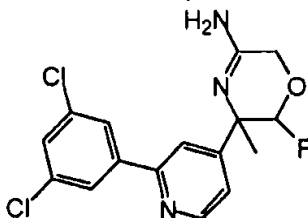
Отримання сполуки 253: (5R,6R)-5-{3-[5-аміно-3-циклопропіл-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]феніл}піридин-3-карбонітрила



Проміжну сполуку 124 (0,1 г, 0,275 ммоль), 5-ціано-3-піридинілборонову кислоту (0,061 г, 0,41 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,048 г, 0,041 ммоль) розчиняли в суміші 1,4-діоксану (4 мл) і водного NaHCO_3 (насичений розчин, 0,5 мл). Отриману суміш продували N_2 , а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розбавляли водою, а потім екстрагували ДХМ. Органічний шар відокремлювали, сушили (Na_2SO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; 7 М розчин аміаку в метанолі/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом сполуки 253 (0,025 г, вихід 24%).

Приклад В30

Отримання сполуки 277: (5R*,6R*)-5-[2-(3,5-дихлорфеніл)піридин-4-іл]-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна, сполуки 278: (5S*,6S*)-5-[2-(3,5-дихлорфеніл) піридин-4-іл]-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна, і сполуки 279: цис-рац-5-[2-(3,5-дихлорфеніл)піридин-4-іл]-6-фтор-5-метил-5,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-аміна

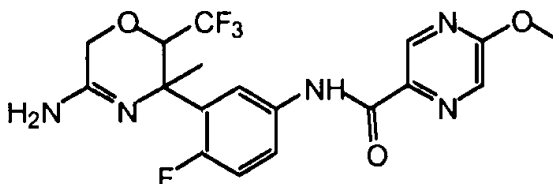


Проміжну сполуку 157 (0,073 г, 0,212 ммоль), 3,5-дихлорфенілборонову кислоту (0,082 г, 0,425 ммоль) і тетракис(трифенілфосфін)палладій(0) (0,024 г, 0,021 ммоль) розчиняли в суміші 1,4-діоксану (4 мл) і водного NaHCO_3 (насичений розчин, 2 мл). Отриману суміш продували N_2 , а потім нагрівали при 80°C протягом 2 годин. Потім реакційну суміш розбавляли водою, а потім екстрагували ДХМ. Об'єднаний органічний шар відмивали насиченим сольовим розчином, сушили (MgSO_4), фільтрували і розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в ДХМ (5 мл) і додавали TFA (0,8 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випаровували у вакуумі. Неочищений продукт очищали за допомогою хроматографії на випарній колонці (силікагель; метанол/ДХМ від 0/100 до 10/90). Бажані фракції збирали і концентрували у вакуумі з виходом масла, яке кристалізували в DIPE у вигляді брудно-білої твердої речовини (0,025 г, вихід 33%).

Потім цю рацемічну суміш діастереомерів очищали за допомогою препаративної SFC на Chiralpak Diacel OD-H5 мкМ (20x250 мм), рухома фаза (CO_2 , iPrOH з 0,2% iPrNH₂), збирали бажані фракції і випаровували з виходом сполуки 278 (0,0074 г, вихід 10%), сполуки 277 (0,008 г, вихід 11%) і сполуки 279 (0,0072 г, вихід 9,6%).

Приклад В31

Отримання сполуки 166:: (2R,3R)-N-(3-[5-аміно-3-метил-2-(трифторметил)-3,6-дигідро-2Н-1,4-оксазин-3-іл]-4-фторфеніл)-5-метоксипіразин-2-карбоксаміда




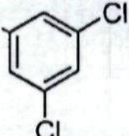

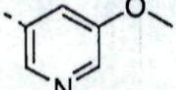
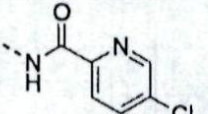
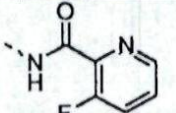
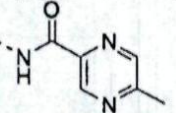
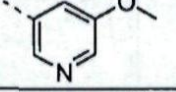
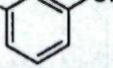
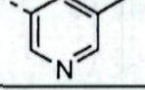
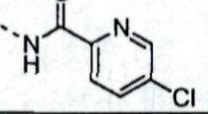
5-метоксипіразин-2-карбонову кислоту (0,009 г, 0,05 ммоль) розчиняли в MeOH (2 мл) і додавали DMTMM (0,018 г, 0,06 ммоль). Після перемішування суміші протягом 5 хвилин, при 0°C додавали розчин проміжної сполуки 158 (0,02 г, 0,05 ммоль) у MeOH (1 мл) і суміші перемішували протягом додаткових 20 годин. Суміш концентрували у вакуумі. Неочищений продукт розчиняли в ДХМ (1 мл) і додавали TFA (0,1 мл). Суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 годин. Розчинники випаровували у вакуумі з виходом сполуки 166 (0,02

г, вихід 84%).

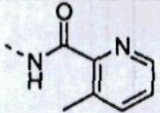
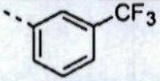
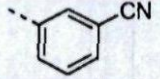
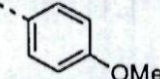
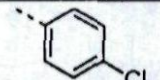
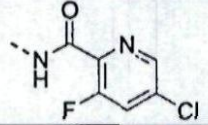
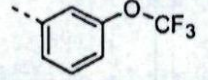
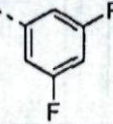
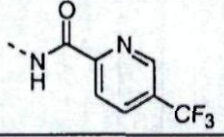
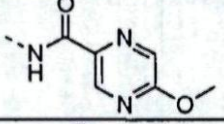
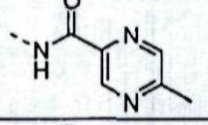
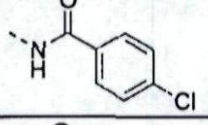
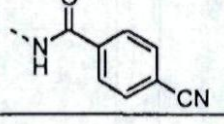
Сполуки 1-280 в таблицях 1-13 є переліком сполук, які отримували по аналогії з одним з наведених вище прикладів. У тому випадку, коли не вказана форма солі, сполуки отримували у вигляді вільної основи. "№ прикладу" відноситься до номера прикладу, відповідно до протоколу якого синтезували сполуку. "№ сполуки" означає номер сполуки.

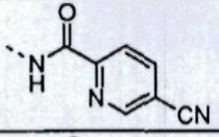
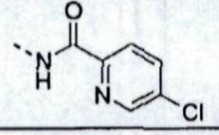
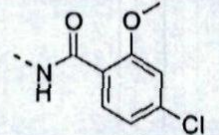
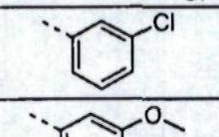
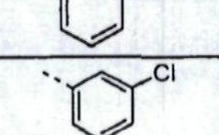
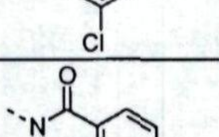
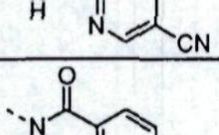
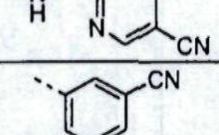
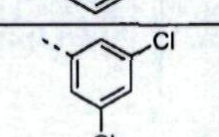
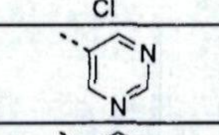
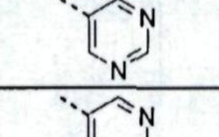
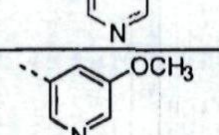
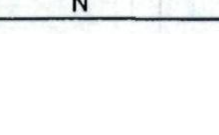

5

Таблиця 1

№ сполуки	№ приклада	X ¹	X ³	---L-Ar	Сtereохімія C ₅
1	B1	CH	CH		RS TFA сіль
2	B2	CH	CH		RS
3	B3	CH	CH		RS TFA сіль
4	B4	CH	CH		RS
5	B6	CH	CH		RS
6	B7	CH	CH		RS
7	B7	CH	CH		RS
8	B5	CH	CH		R*
10	B1	CH	CH		RS
11	B1	CH	CH		RS
12	B10	CH	CH		R HCl сіль

№ сполуки	№ приклада	X ¹	X ³	---L-Ar	Стереохімія C ₅
13	B7	CF	CF		RS
14	B7	CH	CH		RS
17	B7	CF	CH		RS
21	B15	CF	CH		R
22	B15	CF	CH		R
23	B2	CF	CF		R
24	B15	CF	CH		R
25	B15	CF	CH		R
26	B15	CF	CH		R
27	B15	CF	CH		R HCl сіль
28	B15	CF	CH		R
29	B15	CF	CH		R

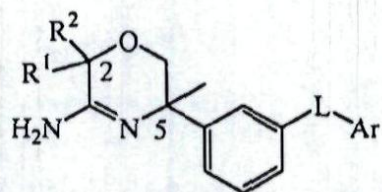
№ сполуки	№ приклада	X ¹	X ³	---L-Ar	Стереохімія C ₅
30	B3	CF	CH		R
31	B3	CF	CF		R
32	B3	CF	CF		R
33	B3	CF	CF		R
34	B3	CF	CF		R
35	B15	CF	CH		R
36	B3	CF	CF		R HCl сіль
37	B3	CF	CF		R
38	B15	CF	CH		R
39	B15	CF	CH		R
40	B15	CF	CH		R
41	B15	CF	CH		R
42	B15	CH	CH		RS HCl сіль

№ сполуки	№ приклада	X ¹	X ³	---L-Ar	Стереохімія C ₅
43	B15	CF	CH		R
44	B15	CF	CH		R
45	B15	CF	CH		R
46	B3	CF	CF		R
47	B3	CF	CF		R
48	B3	CF	CF		R
49	B15	CH	CH		S*
50	B15	CH	CH		R*
51	B4 (спосіб B)	CH	CH		R
52	B4 (спосіб B)	CH	CH		R
53	B3	CF	CH		S*
54	B3	CF	CH		R*
55	B3	CF	CF		R*
56	B3	CF	CH		R*

№ сполуки	№ приклада	X ¹	X ³	---L-Ar	Стереохімія C ₅
57	B7	CF	CH		RS
58	B3	CF	CH		RS
59	B3	CF	CF		RS
60	B3	CF	CF		RS
61	B7	CF	CH		S*
62	B7	CF	CH		R
63	B3	CF	CH		RS
64	B7	CH	CH		RS
65	B7	CF	CH		RS
66	B4 (спосіб B)	CF	CF		RS
67	B3	CH	CH		RS
68	B15	CF	CH		R HCl сіль
143	B15	CF	CH		R

№ сполуки	№ приклада	X ¹	X ³	---L-Ar	Стереохімія C ₅
144	B15	CF	CH		R
145	B4 (спосіб B)	CF	CF		R HCl сіль
146	B15	CH	CH		R
147	B15	CF	CH		R
155	B3	CF	CF		S
156	B3	CF	CH		R*

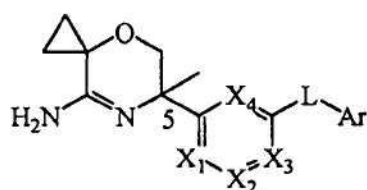
Таблиця 2



№ сполуки	№ приклада	R ¹	R ²	---L-Ar	Стереохімія
9	B8	F			C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (транс)
15	B11	F			C ₂ (R*);C ₅ (R*) Один діастереоізомер Чистий енантіомер
18	B12	CH ₃	H		C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (транс)

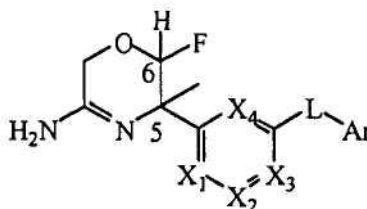
№ сполуки	№ приклада	R^1	R^2	$---L-Ar$	Стереохімія
19	B12	H	CH ₃		C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (цис)
20	B13	CH ₃	H		C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (транс)
69	B15	F			C ₂ (R*);C ₅ (R*) Чистий енантіомер
70	B15	F			C ₂ (R*);C ₅ (R*) Чистий енантіомер
71	B15	F			C ₂ (S*);C ₅ (R*) Чистий енантіомер
151	B13	H	CH ₃		C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (цис)
154	B11	F			C ₂ (S*);C ₅ (S*) Один діастереоізомер Чистий енантіомер
157	B15	F			C ₂ (S*);C ₅ (S*) Чистий енантіомер
158	B15	F			C ₂ (S*);C ₅ (S*) Чистий енантіомер
161	B22	CH ₃			C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (цис)
162	B22	CH ₃			C ₂ (RS);C ₅ (RS) Один діастереоізомер (транс)

Таблиця 3

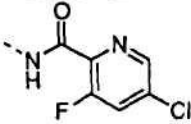
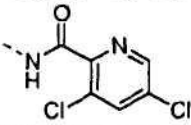
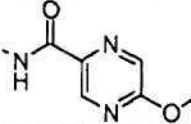
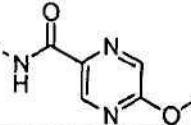
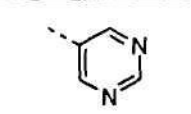
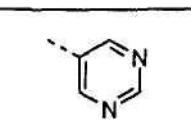
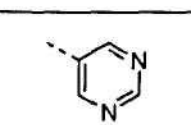
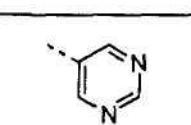
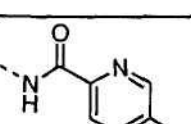
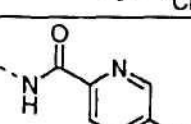
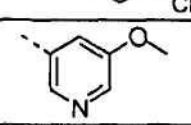
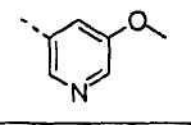


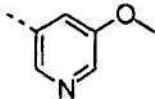
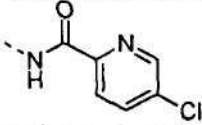
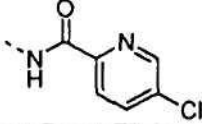
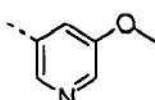
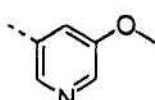
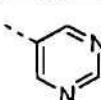
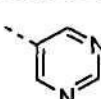
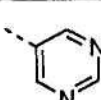
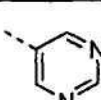
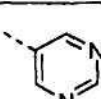
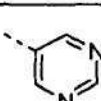
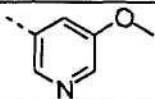
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія- C_5
16	B9	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		RS
72	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		RS
73	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		R
74	B9	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		R Сіль фумарової кислоти
149	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		S
150	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		R

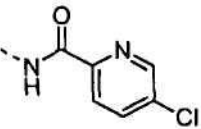
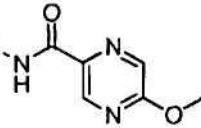
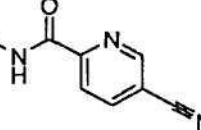
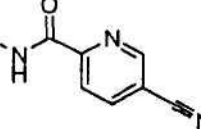
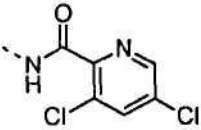
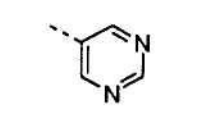
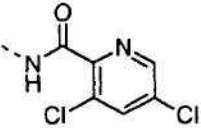
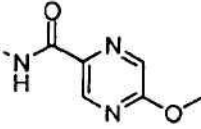
Таблиця 4

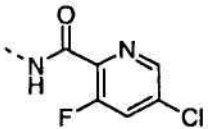
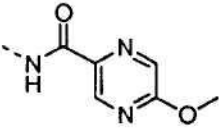
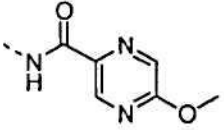
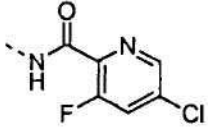
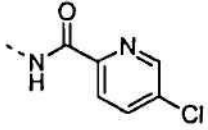
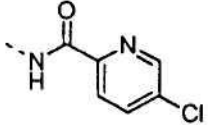
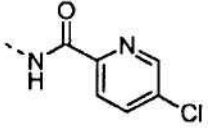
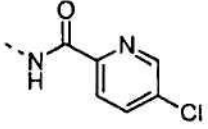


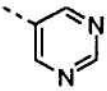
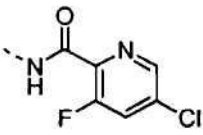
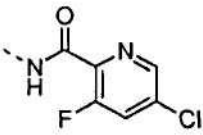
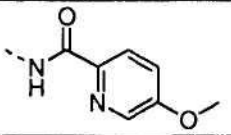
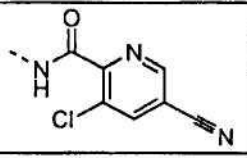
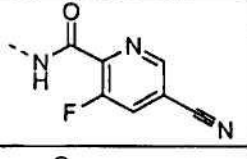
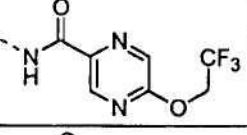
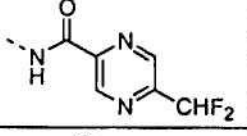
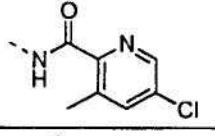
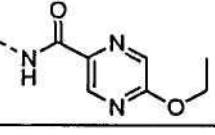
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
75	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*); C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
76	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS); C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
77	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
78	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
79	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
80	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (Транс)
81	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
82	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
83	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
84	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
85	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
86	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
87	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$
88	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
89	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
90	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
91	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (Транс)
92	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
93	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
94	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
95	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
96	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
97	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
98	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
99	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (Цис)
100	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$

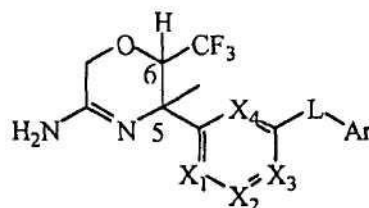
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Сtereохімія
122	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Цис) Чистий енантіомер
123	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
124	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
125	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
126	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
127	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ (Цис) Один діастереоізомер Чистий енантіомер
128	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
129	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
130	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
131	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
132	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
133	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
134	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
135	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
136	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Цис) Чистий енантіомер
137	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Цис) Чистий енантіомер

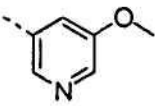
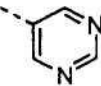
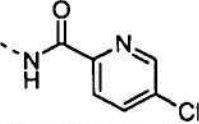
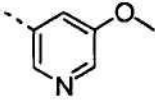
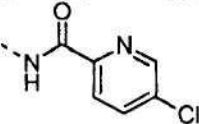
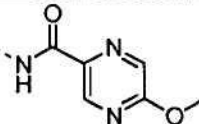
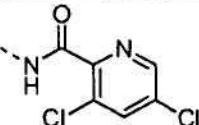
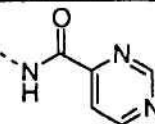
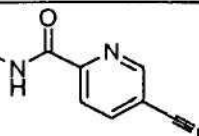
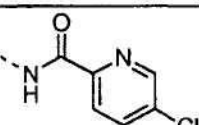
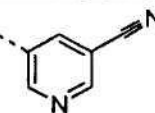
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	---L-Ar	Стереохімія
148	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
163	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
164	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (Транс) Чистий енантіомер
208	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
209	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
330	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
331	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
332	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
333	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
371	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

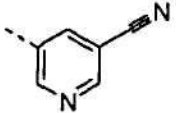
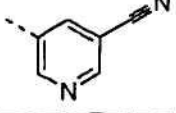
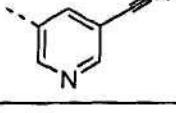
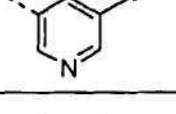
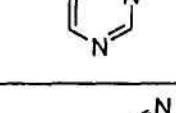
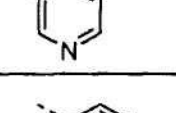
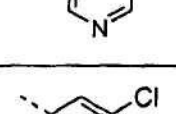
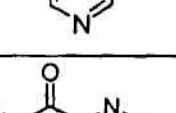
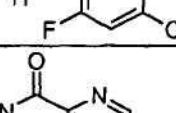
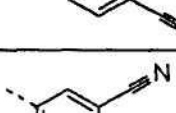
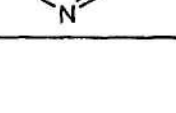
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Сtereохімія
380	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
397	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
402	B15	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
404	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

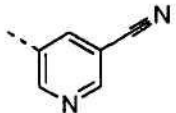
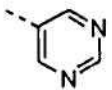
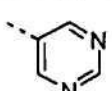
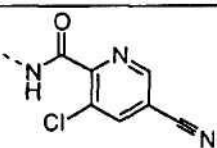
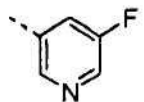
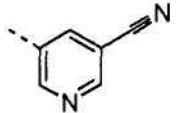
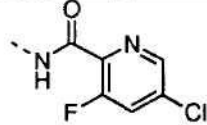
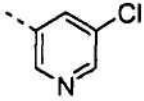
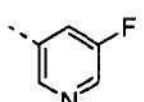
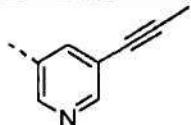
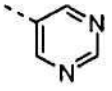
Таблиця 5

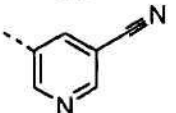
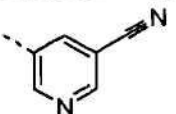
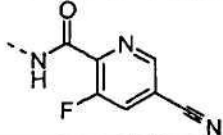
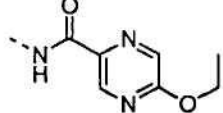
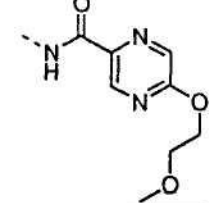
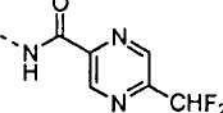
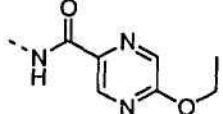
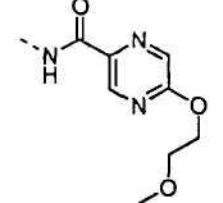
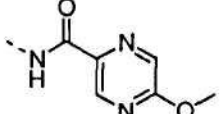
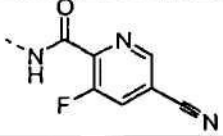


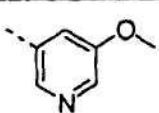
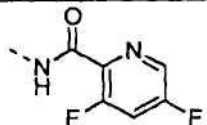
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Сtereохімія
101	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
102	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
103	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
104	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
105	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
106	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
107	B16	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
108	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
165	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
166	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
167	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
168	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
169	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
170	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
171	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)

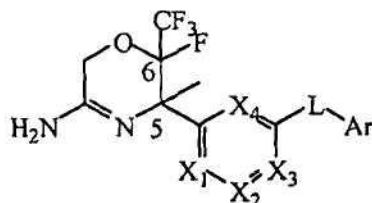
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
204	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис)
205	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис)
206	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс)
207	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (транс)
238	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
239	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
254	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
255	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
260	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
261	B21	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
265	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис)

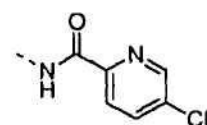
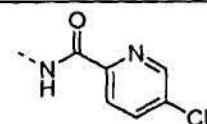
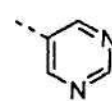
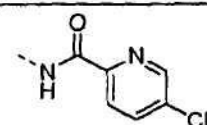
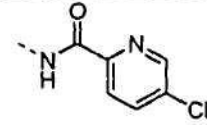
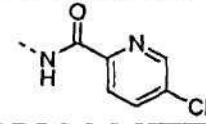
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
266	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис)
267	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис)
268	B14	$X_3=CF$ $X_1=X_2=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис)
308	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
316	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
317	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
339	B21	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
340	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
341	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
342	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
343	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

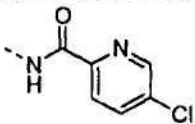
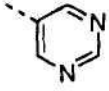
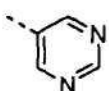
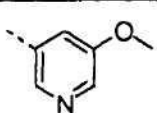
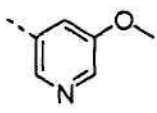
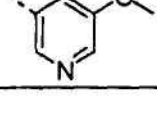
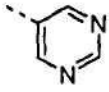
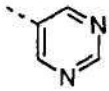
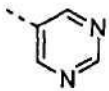
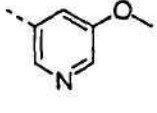
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
350	B14	$X_1 = X_3 = CF$ $X_2 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
351	B14	$X_1 = X_3 = CF$ $X_2 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
357	B21	$X_1 = CF$ $X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
372	B21	$X_1 = CF$ $X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
373	B21	$X_1 = CF$ $X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
374	B21	$X_1 = CF$ $X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
375	B21	$X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
376	B21	$X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
377	B21	$X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
378	B21	$X_1 = X_2 = X_3 = X_4 = CH$		$C_5(R); C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

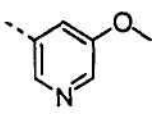
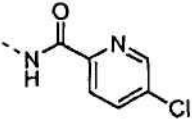
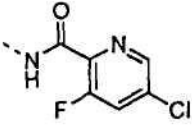
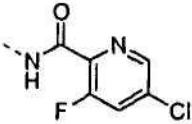
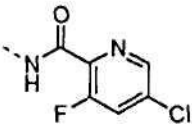
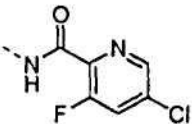
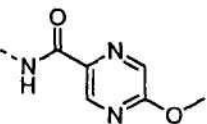
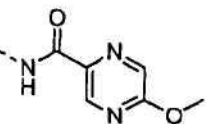
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
379	B14	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
403	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

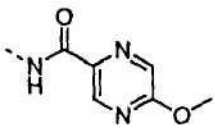
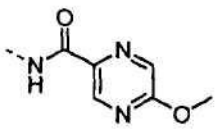
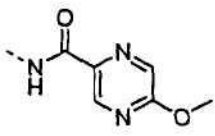
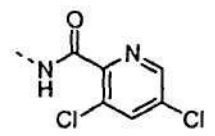
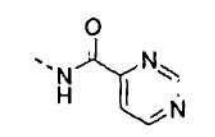
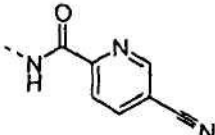
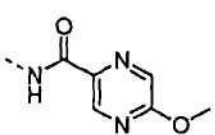
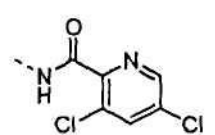
Таблиця 6

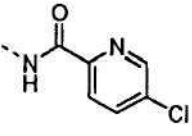
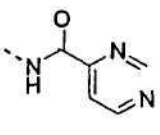
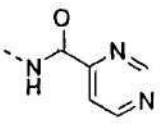
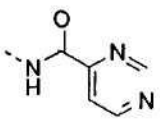
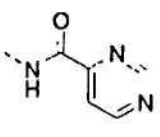
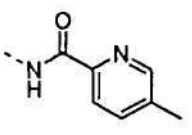
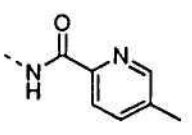
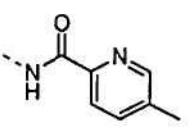


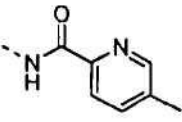
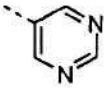
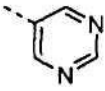
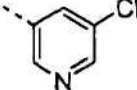
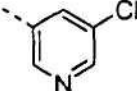
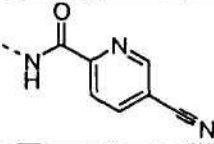
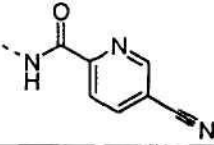
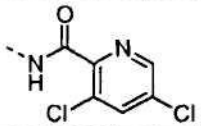
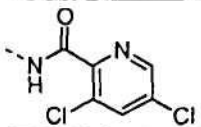
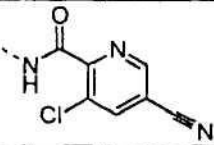
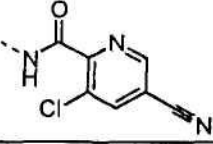
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
109	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер Сіль 2HCl
110	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
111	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
112	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
113	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
114	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

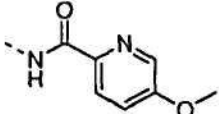
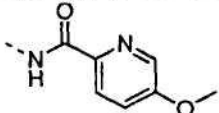
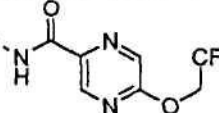
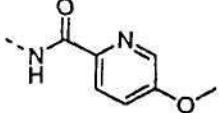
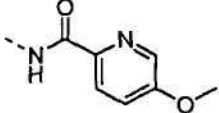
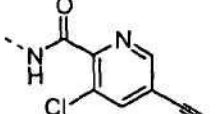
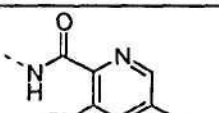
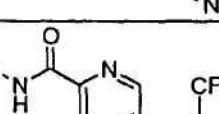
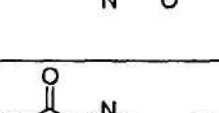
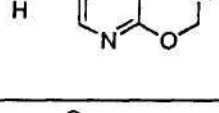
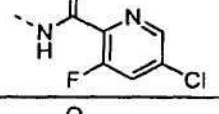
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
115	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
116	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
117	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
118	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
119	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
120	B3	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(RS);C_6(RS)$
138	B14	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
139	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
140	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
141	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
142	B4	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
159	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер Сіль 2HCl
172	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
173	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
174	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
175	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
176	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
177	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер

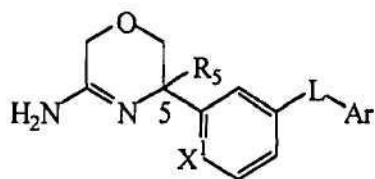
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
178	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
179	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
180	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
181	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
182	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
183	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
184	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
185	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
186	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
187	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
188	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
189	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
190	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
191	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
192	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(S^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер
193	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер (транс) Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
194	B17	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер (цис) Чистий енантіомер
210	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
211	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
212	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
213	B14	$X_1=X_3=CF$ $X_2=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
240	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
241	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
242	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
243	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
245	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
246	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

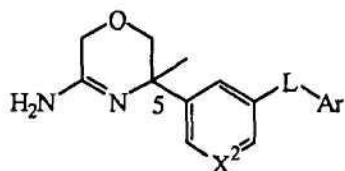
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Сtereохімія
247	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
248	B15	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
263	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(RS)$ Два діастереоізомера
304	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
305	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
306	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
307	B17	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
318	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
319	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
355	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
356	B21	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

Таблиця 7



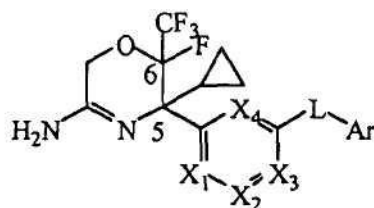
№ сполуки	№ приклада	R_5	X^1	$---L-Ar$	Сtereохімія- C_5
152	B18	--CF ₃	$X^1=H$		RS
153	B19		$X^1=H$		RS
195	B19		$X^1=H$		R* Чистий енантіомер
196	B19		$X^1=H$		S* Чистий енантіомер
299	B23		$X^1=F$		R Чистий енантіомер

Таблиця 8



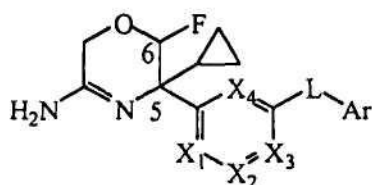
№ сполуки	№ приклада	X^2	$---L-Ar$	Сtereохімія- C_5
197	B15	C-CF ₃		RS

Таблиця 9



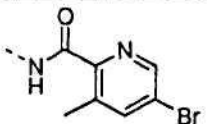
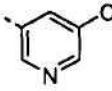
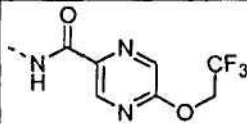
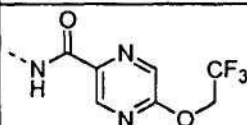
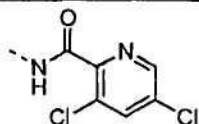
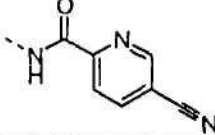
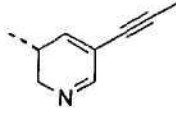
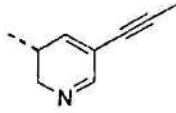
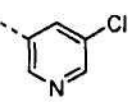
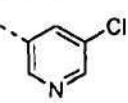
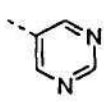
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$--L-Ar$	Стереохімія
198	B23	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
199	B23	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
202	B23	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
203	B23	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер Сіль HCl
262	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
271	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
312	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

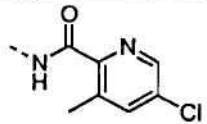
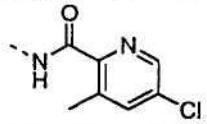
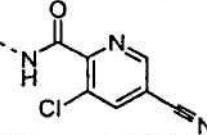
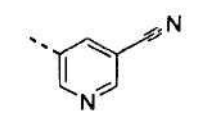
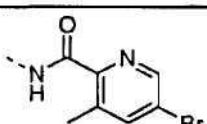
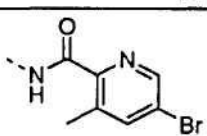
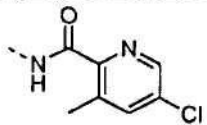
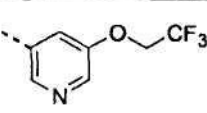
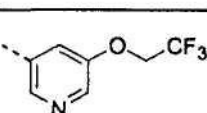
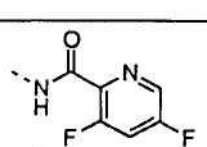
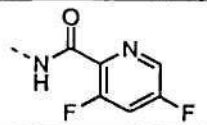
Таблиця 10

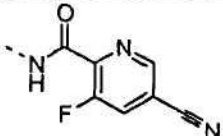
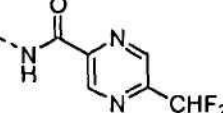
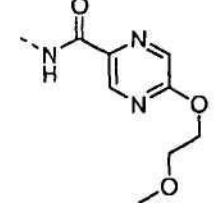
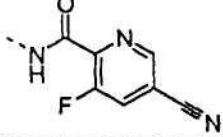
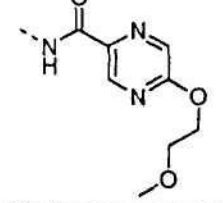
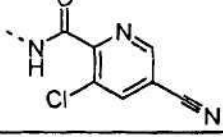
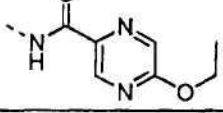
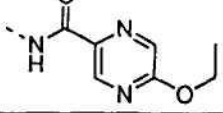
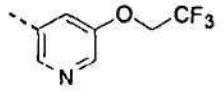
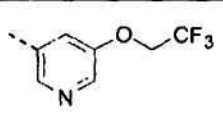


№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
214	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
215	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
216	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
217	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
218	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
219	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
220	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
221	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
222	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

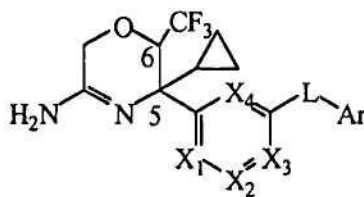
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	---L-Ar	Стереохімія
223	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
224	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
244	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер Сіль HCl
249	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
250	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
251	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
256	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
257	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
258	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
259	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
264	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

№ сполвки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
272	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
273	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
274	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
275	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
276	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
280	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
292	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
293	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
294	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
295	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
296	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

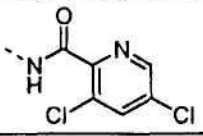
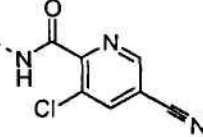
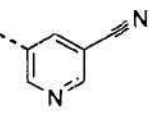
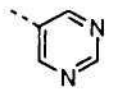
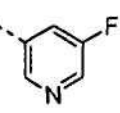
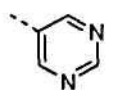
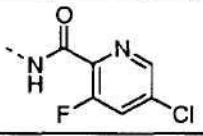
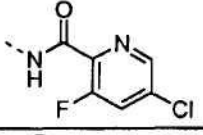
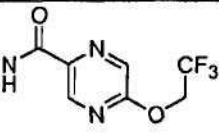
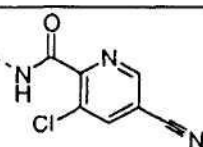
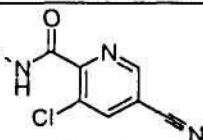
№ сполвки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Сtereохімія
297	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
298	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
309	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
311	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
313	B28	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
314	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
315	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
321	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
322	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
325	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
326	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

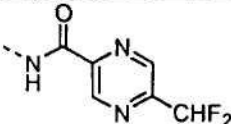
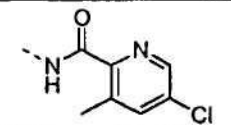
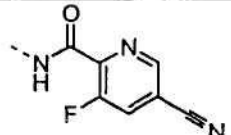
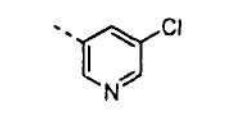
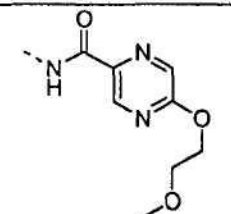
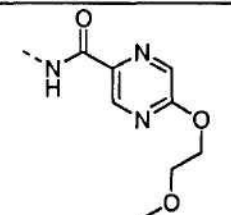
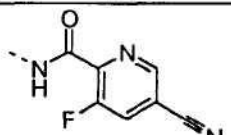
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
327	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
337	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
344	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
345	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
347	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
348	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
349	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
370	B24	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
406	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
407	B25	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

Таблиця 11

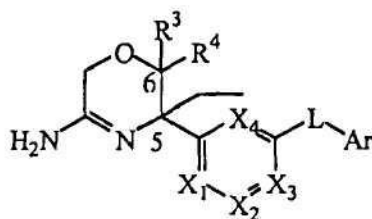


№ сполівки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
225	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер Сіль HCl
226	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
227	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
228	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
229	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
230	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
231	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
232	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
233	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

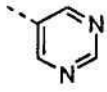
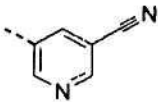
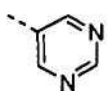
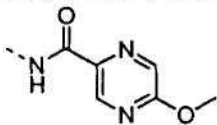
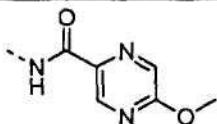
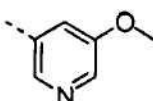
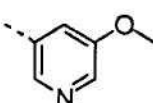
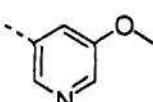
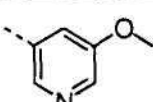
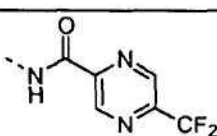
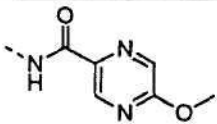
№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
234	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
235	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
253	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
269	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
270	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
286	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
287	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
288	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
289	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
290	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
291	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_2, X_3, X_4	$---L-Ar$	Стереохімія
323	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
324	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
328	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
329	B29	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
338	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
346	B27	$X_1=CF$ $X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
405	B26	$X_1=X_2=X_3=X_4=CH$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

Таблиця 12

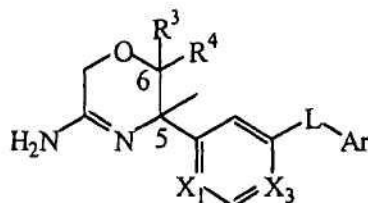


№ сполуки	№ прикладу	X ₁ , X ₂ , X ₃ , X ₄	R ³ , R ⁴	---L-Ar	Стереохімія
252	B23	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (транс)
281	B24	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (транс)
282	B24	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)
283	B24	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (транс)
284	B27	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)
285	B27	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)
300	B23	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)
301	B23	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (транс)
302	B25	X ₁ =CF X ₂ =X ₃ = X ₄ =CH	R ³ =CF ₃ R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)

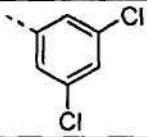
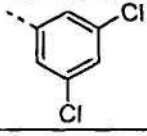
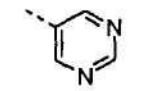
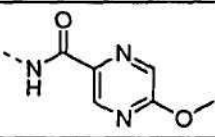
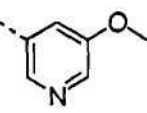
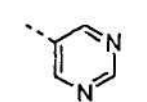
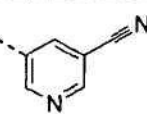
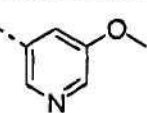
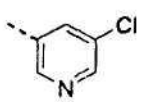
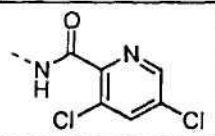
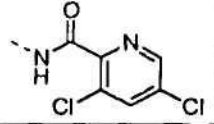
№ сполуки	№ прикладу	$X_1, X_2,$ X_3, X_4	R^3, R^4	$---L-Ar$	Стереохімія
303	B25	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=CF_3$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
310	B29	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
320	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
334	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
359	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
360	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер (цис)
361	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер (транс)
362	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер (цис)
363	B14	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер (транс)
364	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
365	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(S)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

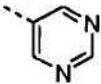
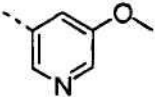
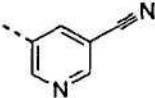
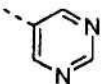
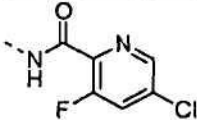
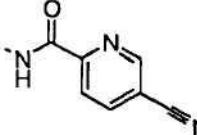
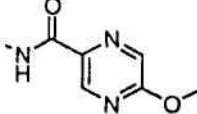
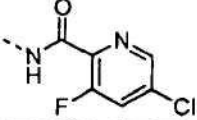
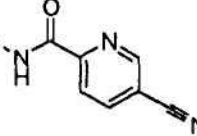
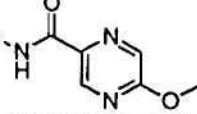
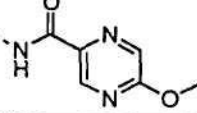
№ сполуки	№ прикладу	$X_1, X_2,$ X_3, X_4	R^3, R^4	$---L-Ar$	Стереохімія
366	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
368	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
369	B25	$X_1=X_2=$ $X_3=X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(R);C_6(R)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
395	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
396	B23	$X_1=CF$ $X_2=X_3=$ $X_4=CH$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)

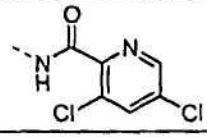
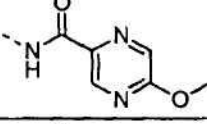
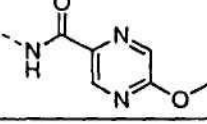
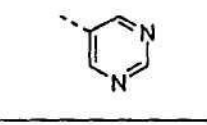
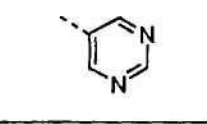
Таблиця 13



№ сполуки	№ прикладу	X_1, X_3	R^3, R^4	$---L-Ar$	Стереохімія
121	B4 (способ В)	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=R^4=H$		RS
277	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(R^*);C_6(R^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_3	R^3, R^4	$---L-Ar$	Стереохімія
278	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(S^*);C_6(S^*)$ Один діастереоізомер Чистий енантіомер
279	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
335	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
336	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
352	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=CF_3$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
353	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=CF_3$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
354	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=CF_3$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
358	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
367	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=CF_3$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один диастереоізомер (транс)
381	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один диастереоізомер (транс)
382	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)

№ сполуки	№ приклада	X_1, X_3	R^3, R^4	---L-Ar	Стереохімія
383	B30	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
384	B30	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
385	B30	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
386	B30	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (цис)
387	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
388	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
389	B31	$X_1=CH$ $X_3=N$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
390	B31	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
391	B31	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
392	B31	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)
393	B31	$X_1=N$ $X_3=CH$	$R^3=H$ $R^4=F$		$C_5(RS);C_6(RS)$ Один діастереоізомер (транс)

№ сполуки	№ приклада	X ₁ , X ₃	R ³ , R ⁴	---L-Ar	Стереохімія
394	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =F		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (транс)
398	B31	X ₁ =CH X ₃ =N	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)
399	B31	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)
400	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (транс)
401	B30	X ₁ =N X ₃ =CH	R ³ =H R ⁴ =CF ₃		C ₅ (RS);C ₆ (RS) Один діастереоізомер (цис)

С. Аналітична частина

PX/MC

- 5 Для характеристики сполук за даним винаходом за допомогою PX/MC використовували описані нижче способи.

Загальний спосіб А

- Виміри ВЕРХ проводили з використанням системи HP 1100 (Agilent Technologies), що містить насос (четверний або подвійний) з дегазатором, автодозатор, термостат для колонки, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як вказано у відповідних способах. MC-детектор конфігурували з джерелом іонізації розпилюванням в електричному полі або з подвійним джерелом іонізації ESCI (іонізація розпилюванням, комбінована з хімічною іонізацією при атмосферному тиску). Як розпилюючий газ використовували азот. Температуру джерела підтримували при 140 або 100°C. Збір даних проводили за допомогою програмного забезпечення MassLynx-Openlynx або за допомогою програмного забезпечення Chemsation-Agilent Data Browser.

Загальний спосіб В

- Виміри НЕРХ (надефективна рідинна хроматографія) проводили з використанням системи Acquity UPLC (Waters), що містить організатор зразків, подвійний насос з дегазатором, чотири термостати для колонок, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як вказано у відповідних способах. MC-детектор конфігурували з подвійним джерелом іонізації ESCI (іонізація розпилюванням комбінована з хімічною іонізацією під атмосферним тиском). Як розпилюючий газ використовували азот. Температуру джерела підтримували при 140°C. Збір даних проводили за допомогою програмного забезпечення MassLynx-Openlynx.

Загальний спосіб С

- Виміри РХ проводили з використанням системи Acquity UPLC (Waters), що містить подвійний насос, організатор зразків, нагрівач колонки (встановлений на 55°C), детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як вказано у відповідних способах нижче. Потік з колонки розділяли на MC-спектрометрі. MC-детектор конфігурували з джерелом іонізації розпилюванням в електричному полі. Мас-спектри отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,18 секунди з використанням часу витримки 0,02 секунди. Напруга голки капіляра складала 3,5 кВ і температуру джерела підтримували при 140°C. Як розпилюючий газ використовували азот. Збір даних проводили з використанням системи аналізу даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Загальний спосіб D

- Виміри РХ проводили з використанням системи НЕРХ (надефективна рідинна хроматографія) Acquity (Waters), що містить подвійний насос з дегазатором, автодозатор, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як вказано у відповідних способах нижче, колонку

підтримували при температурі 40°C. Потік з колонки направляли на МС-детектор. МС-детектор конфігурували з джерелом іонізації розпилюванням в електричному полі. Напруга голки капіляра складала 3 кВ і температуру джерела підтримували при 130°C на Quattro (мас-спектрометр з потрійним квадруполем Waters). Як розпилюючий газ використовували азот. Збір даних проводили з використанням системи аналізу даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Загальний спосіб Е

Виміри ВЕРХ проводили з використанням системи Alliance HT 2790 (Waters), що містить четвертий насос з дегазатором, автодозатор, термостат для колонки (встановлений на 40°C, якщо не вказано інакше), детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як вказано у відповідних способах нижче. Потік з колонки розділяли на МС-спектрометрі. МС-детектор конфігурували з джерелом іонізації розпилюванням в електричному полі. Мас-спектри отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 1 секунду з використанням часу витримки 0,1 секунди. Напруга голки капіляра складала 3 кВ і температуру джерела підтримували при 140°C. Як розпилюючий газ використовували азот. Збір даних проводили з використанням системи аналізу даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Загальний спосіб F

Виміри РХ проводили з використанням системи НЕРХ (надефективна рідинна хроматографія) Acquity (Waters), що містить подвійний насос з дегазатором, автодозатор, детектор на діодній матриці (DAD) і колонку, як вказано у відповідних способах нижче, колонку підтримували при температурі 40°C. Потік з колонки направляли на МС-детектор. МС-детектор конфігурували з джерелом іонізації розпилюванням в електричному полі. Напруга голки капіляра складала 3 кВ і температуру джерела підтримували при 130°C на Quattro (мас-спектрометр з потрійним квадруполем Waters). Як розпилюючий газ використовували азот. Збір даних проводили з використанням системи аналізу даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Спосіб 1

На додаток до основного способу А: проводили ВЕРХ з оберненою фазою на колонці Gemini-NX-C18 (3,0 мкм, 2,0x30 мм) з Phenomenex із швидкістю потоку 1,0 мл/хв, при 60°C. Використані умови градієнта складали: від 95% А (розчин бікарбонату аммонію 1 г/л+5% ацетонітрила), 5% В (ацетонітрил/метанол 1/1) до 100% В і врівноважували до первинних умов проходом до 9 хвилин, з 2 мкл об'єму вприскування. Мас-спектри високого дозволу (час прольоту, детектор TOF) отримували за допомогою сканування від 100 до 750 за 0,5 секунди з використанням часу витримки 0,3 секунди. Напруга голки капіляра складала 2,5 кВ для режиму іонізації позитивними іонами і 2,9 кВ для режиму іонізації негативними іонами. Напруга на конусі складала 20 В для обох режимів іонізації позитивними і негативними іонами. Стандартною речовиною, використаною для калібрування фіксованої маси, був лейцин-енкефалін.

Спосіб 2

На додаток до основного способу А: проводили ВЕРХ з оберненою фазою на колонці ACE-C18 (3,0 мкм, 4,6x30 мм) з Advanced Chromatography Technologies із швидкістю потоку 1,5 мл/хв при 60°C. Використані умови градієнта складали: від 80% А (розчин бікарбонату аммонію 1 г/л), 10% В (ацетонітрил), 10% С (метанол) до 50% В і 50% С за 6,5 хвилин, до 100% В за 7 хвилин і врівноважуючи до первинних умов при від 7,5 хвилин до 9,0 хвилини. Зсув перед проходом 1,03 хвилини і через 1 хвилину для врівноваження системи за первинних умов. Об'єм уприскування 5 мкл. Мас-спектри високого дозволу (час прольоту, детектор TOF) отримували лише в режимі іонізації позитивними іонами за допомогою сканування від 100 до 750 за 0,5 секунди з використанням часу витримки 0,1 секунди. Напруга голки капіляра складала 2,5 кВ для режиму іонізації позитивними іонами і напруга на конусі складала 20 В. Стандартною речовиною, використаною для калібрування фіксованої маси, був лейцин-енкефалін.

Спосіб 3

На додаток до основного способу А: проводили ВЕРХ з оберненою фазою на колонці Eclipse Plus-C18 (3,5 мкм, 2,1x30 мм) з Agilent із швидкістю потоку 1,0 мл/хв при 60°C без розділення на МС-детекторі. Використані умови градієнта складали: від 95% А (розчин ацетату аммонію 0,5 г/л+5% ацетонітрила), 5% В (суміш ацетонітрила/метанола, 1/1), до 100% В за 5,0 хвилин, утримуючи до 5,15 хвилини і врівноважуючи до первинних умов при від 5,30 хвилини до 7,0 хвилини. Об'єм уприскування 2 мкл. Мас-спектри низького дозволу (один квадруполь, детектор SQD) отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,1 секунди з використанням міжканальної затримки 0,08 секунди. Напруга голки капіляра складала 3 кВ. Напруга на конусі складала 20 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 4

На додаток до основного способу А: проводили ВЕРХ з оберненою фазою на колонці

Xbridge-C18 (5,0 мкм, 4,6x100 мм) з Waters із швидкістю потоку 1,2 мл/хв при кімнатній температурі. Використані умови градієнта складали: від 80% А (бікарбонат аммонію, 1 г/л), 20% В (метанол) до 100% В при 6,0 хвилин, утримували до 6,5 хвилини і врівноважуючи до первинних умов при від 7,0 хвилин до 9,0 хвилин, об'єм уприскування 5 мкл. Мас-спектри низького дозволу (один квадруполь детектор MSD) отримували в режимі іонізації розпилюванням за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,99 секунди, величини кроку 0,30 і ширині піку 0,10 хвилини. Напруга голки капіляра складала 1,0 кВ і напруга фрагментора складала 70 В для обох режимів іонізації позитивними і негативними іонами.

Спосіб 5

На додаток до основного способу В: проводили НЕРХ з оберненою фазою на колонці ВЕН-C18 (1,7 мкм, 2,1x50 мм) з Waters із швидкістю потоку 1,0 мл/хв при 50°C без розділення на МС-детекторі. Використані умови градієнта складали: від 95% А (розчин ацетату аммонію 0,5 г/л+5% ацетонітрил), 5% В (ацетонітрил) до 40% А, 60% В за 3,8 хвилини, до 5% А, 95% В за 4,6 хвилини, утримували до 5,0 хвилин. Об'єм уприскування 2 мкл. Мас-спектри низького дозволу (один квадруполь, детектор SQD) отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,1 секунди з використанням міжканальної затримки 0,08 секунди. Напруга голки капіляра складала 3 кВ. Напруга на конусі складала 25 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 6

На додаток до основного способу С: проводили НЕРХ (надефективну рідинну хроматографію) з оберненою фазою на колонці С18 з гібридом із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію (1,7 мкм, 2,1x50 мм; Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 0,1% мурашина кислота в Н₂О/метанол 95/5; рухома фаза В: метанол) для здійснення умов градієнта від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В за 1,3 хвилини і підтримці протягом 0,2 хвилини. Використовували об'єм уприскування 0,5 мкл. Напруга на конусі складала 10 В для режиму іонізації позитивними іонами і 20 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 7

На додаток до основного способу С: проводили НЕРХ (надефективну рідинну хроматографію) з оберненою фазою на колонці С18 з гібридом із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію (1,7 мкм, 2,1x50 мм; Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (25 мМ ацетат аммонію в Н₂О/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В за 1,3 хвилини і підтримці протягом 0,7 хвилини. Використовували об'єм уприскування 0,75 мкл.

Напруга на конусі складала 10 В для режиму іонізації позитивними іонами і 20 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 8

На додаток до основного способу С: проводили НЕРХ (надефективну рідинну хроматографію) з оберненою фазою на колонці С18 з гібридом із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію (1,7 мкм, 2,1x50 мм; Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (25 мМ ацетат аммонію в Н₂О/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В за 1,3 хвилини і підтримці протягом 0,3 хвилини. Використовували об'єм уприскування 0,5 мкл.

Напруга на конусі складала 30 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 9

Використовували такий же самий градієнт, як в способі 5; використана колонка: RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 мкм, 2,1x50 мм) з Agilent.

Спосіб 10

На додаток до основного способу D: проводили НЕРХ з оберненою фазою на фенілгексильній колонці Waters Acquity ВЕН (гібрид із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію) (1,7 мкм, 2,1x100 мм) із швидкістю потоку 0,343 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммонію/5% ацетонітрил; рухома фаза В: 100% ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 84,2% А і 15,8% В (підтримували протягом 0,49 хвилини) до 10,5% А і 89,5% В за 2,18 хвилин, підтримку протягом 1,94 хвилини, і повертаючи до первинних умов за 0,73 хвилини, підтримку протягом 0,73 хвилини. Використовували об'єм уприскування 2 мл. Напруга на конусі для режимів іонізації позитивними і негативними іонами складала 20 В. Мас-спектри отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,2 секунди з використанням затримки між скануваннями 0,1 секунди.

Спосіб 11

На додаток до основного способу В: проводили НЕРХ з оберненою фазою на колонці ВЕН-C18 (1,7 мкм, 2,1х50 мм) з Waters із швидкістю потоку 1,0 мл/хв при 50°C без розділення на МС-детекторі. Використані умови градієнта складали: 95% А (розчин гідрокарбонату аммонію 0,50 г/л+5% ацетонітрил), 5% В (ацетонітрил) до 40% А, 60% В за 3,8 хвилин, до 5% А, 95% В за 4,6 хвилини, утримуючи до 5,0 хвилин. Об'єм уприскування 2,0 мкл. Мас-спектри низького дозволу (один квадруполь, детектор SQD) отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,1 секунди з використанням міжканальної затримки 0,08 секунди. Напруга голки капіляра складала 3 кВ. Напруга на конусі складала 25 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 12

На додаток до основного способу: проводили ВЕРХ з оберненою фазою на колонці Xterra MS C18 (3,5 мкм, 4,6х100 мм) із швидкістю потоку 1,6 мл/хв. Використовували три рухомі фази (рухома фаза А: 95% 25 мМ ацетату аммонію+5% ацетонітрил; рухома фаза В: ацетонітрил; рухома фаза С: метанол) для здійснення умов градієнта від 100% А до 50% В і 50% С за 6,5 хвилин, до 100% В за 0,5 хвилини, 100% В протягом 1 хвилини і врівноважуючи 100% А протягом 1,5 хвилини. Використовували об'єм уприскування 10 мкл.

Напруга на конусі складала 10 В для режиму іонізації позитивними іонами і 20 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 13

На додаток до основного способу С. Проводили НЕРХ (надефективну рідинну хроматографію) з оберненою фазою на колонці C18 з гібридом із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію (1,7 мкм, 2,1х50 мм; Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (10 мМ ацетат аммонію в H₂O/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В за 1,3 хвилини і підтримці протягом 0,3 хвилини. Використовували об'єм уприскування 0,5 мкл.

Напруга на конусі складала 10 В для режиму іонізації позитивними іонами і 20 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 14

На додаток до основного способу С. Проводили НЕРХ (надефективну рідинну хроматографію) з оберненою фазою на колонці C18 з гібридом із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію (1,7 мкм, 2,1х50 мм; Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (10 мМ ацетат аммонію в H₂O/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В за 1,3 хвилини і підтримці протягом 0,3 хвилини. Використовували об'єм уприскування 0,5 мкл.

Напруга на конусі складала 30 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 15

На додаток до основного способу В: проводили НЕРХ з оберненою фазою на RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 мкм, 2,1х50 мм) з Agilent із швидкістю потоку 1,0 мл/хв при 50°C без розділення на МС-детекторі. Використані умови градієнта складали: від 95% А (розчин ацетату аммонію 0,5 г/л+5% ацетонітрил), 5% В (ацетонітрил) до 40% А, 60% В за 1,2 хвилини до 5% А, 95% В за 1,8 хвилини, підтримка до 2,0 хвилин. Об'єм уприскування 2,0 мкл. Мас-спектри низького дозволу (один квадруполь, детектор SQD) отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,1 секунди з використанням міжканальної затримки 0,08 секунд. Напруга голки капіляра складала 3 кВ. Напруга на конусі складала 25 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 16

На додаток до основного способу В: проводили НЕРХ з оберненою фазою на RRHD Eclipse Plus-C18 (1,8 мкм, 2,1х50 мм) з Agilent із швидкістю потоку 1,0 мл/хв при 50°C без розділення на МС-детекторі. Використані умови градієнта складали: від 95% А (розчин ацетату аммонію 0,5 г/л+5% ацетонітрил), 5% В (ацетонітрил) до 40% А, 60% В за 3,8 хвилини, до 5% А, 95% В за 4,6 хвилини, підтримка до 5,0 хвилини. Об'єм уприскування 2,0 мкл. Мас-спектри низького дозволу (один квадруполь, детектор SQD) отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,1 секунди з використанням міжканальної затримки 0,08 секунд. Напруга голки капіляра складала 3 кВ. Напруга на конусі складала 25 В для режиму іонізації позитивними іонами і 30 В для режиму іонізації негативними іонами.

Спосіб 17

На додаток до основного способу VDR2: проводили НЕРХ з оберненою фазою на колонці C18 Waters Acquity ВЕН (гібрид із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію) (1,7

мкм, 2,1x100 мм) із швидкістю потоку 0,343 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (рухома фаза А: 95% 7 мМ ацетат аммонію/5% ацетонітрил; рухома фаза В: 100% ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 84,2% А і 15,8% В (підтримуваних протягом 0,49 хвилини) до 10,5% А і 89,5% В за 2,18 хвилини, підтримка протягом 1,94 хвилини і повертаючи до первинних умов за 0,73 хвилини, підтримка протягом 0,73 хвилини. Використовували об'єм уприскування 2 мкл. Напруга на конусі складала 20 В для режимів іонізації позитивними і негативними іонами. Мас-спектри отримували за допомогою сканування від 100 до 1000 за 0,2 секунди з використанням затримки між скануваннями 0,1 секунди.

Спосіб 18

На додаток до основного способу С: проводили НЕРХ (надефективну рідинну хроматографію) з оберненою фазою на колонці С18 з гібридом із сполучених містками етилсилоксана/діоксида кремнію (1,7 мкм, 2,1x50 мм; Waters Acquity) із швидкістю потоку 0,8 мл/хв. Використовували дві рухомі фази (10 мМ ацетат аммонію в H₂O/ацетонітрил 95/5; рухома фаза В: ацетонітрил) для здійснення умов градієнта від 95% А і 5% В до 5% А і 95% В за 1,3 хвилини і підтримці протягом 0,3 хвилини. Використовували об'єм уприскування 0,5 мкл.

Напруга на конусі складала 10 В для режиму іонізації позитивними іонами і 20 В для режиму іонізації негативними іонами.

Температура плавлення

Значеннями є або пікові значення, або діапазони плавлення, і їх отримують з похибкою експерименту, яка зазвичай пов'язана з цим аналітичним способом.

Пристрій Mettler FP62 (вказаний у таблиці 11 як FP62)

Для ряду сполук температуру плавлення визначали у відкритих капілярних трубках на пристрої Mettler FP62 apparatus. Температуру плавлення вимірювали з градієнтом температури 1, 3, 5 або 10°C/хвилину. Максимальна температура складала 300°C. Температуру плавлення зчитували з цифрового дисплею.

Mettler FP 81HT/FP90 apparatus (вказаний у таблиці 11 як FP90)

Для ряду сполук температуру плавлення визначали у відкритих капілярних трубках на пристрої Mettler FP81HT/FP90. Температуру плавлення вимірювали з градієнтом температури 1, 3, 5 або 10°C/хвилину. Максимальна температура складала 300°C. Температуру плавлення зчитували з цифрового дисплею.

DSC823e (вказаний у таблиці 11 як DSC)

Для ряду сполук температуру плавлення визначали з використанням DSC823e (Mettler-Toledo). Температуру плавлення вимірювали з градієнтом температури 30°C/хвилину. Максимальна температура складала 400°C.

Таблиця 14

Дані аналізу – R_t означає час утримання (у хвиликах, $[M+H]^+$ означає протоновану масу сполуки, спосіб відноситься до способу, що застосовується для РХМС

№ сполуки	R_t	$[M+H]^+$	Спосіб	Температура плавлення
1	1.66	267	5	217.2 °C (FP90)
2	6.79	335	4	197 °C (FP90)
3	0.49	269	5	н.о.
4	1.03	298	5	150 °C (FP90)
5	1.43	345	5	н.о.
6	0.81	329	5	155.6 °C (FP90)
7	1.87	326	1	171.8 °C (FP90)
8	0.62	298	6	79.5 °C (DSC)
9	1.02	431	6	193.3 °C (DSC)
10	1.38	292	5	н.о.
11	1.05	282	5	64.9 °C (FP90)
12	2.74	345	3	н.о.
13	2.95	415	2	н.о.
14	2.41	379	3	138.1 °C (FP90)
15	1.06	431	8	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
16	0.67	324	8	н.о.
17	1.5	363	5	185.8 °C (FP90)
18	2.03	312	3	н.о.
19	2	312	3	н.о.
20	1.57	359	5	173.2 °C (FP90)
21	1.50	397	5	154.4 °C (FP90)
22	0.74	398	8	139.8 °C (DSC)
23	0.74	338	8	221.4 °C (DSC)
24	1.42	343	5	97.7 °C (FP90)
25	1.26	347	5	171.4 °C (FP90)
26	0.76	398	7	156.8 °C (DSC)
27	0.75	380	8	152.7 °C (FP90)
28	3.27	330	12	н.о.
29	0.75	368	8	н.о.
30	1.25	343	5	96.4 °C (FP90)
31	2.41	371	5	98 °C (FP90)
32	1.70	328	5	70.1 °C (FP90)
33	1.89	333	5	н.о.
34	2.22	337	5	н.о.
35	1.29	381	5	152.7°C (FP90)
36	2.4	387	5	н.о.
37	2.04	339	5	н.о.
38	1.73	397	5	160.9°C (FP90)
39	1.18	360	5	178.8°C (FP90)
40	0.94	344	5	159.2 °C (FP90)
41	1.55	362	5	108.0 °C (FP90)
42	0.70	335	7	н.о.
43	1.12	354	5	163.5 °C (FP90)
44	1.51	363	5	149.5 °C (FP90)
45	1.81	392	5	107.5 °C (FP90)
46	1.14	431	8	140.4 °C (FP90)
47	1.88	333	5	100.8 °C (FP90)

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
48	2.82	371	11	130.3 °C (FP90)
49	0.61	336	8	н.о.
50	3.56	336	12	116.3 °C (DSC)
51	1.4	292	5	н.о.
52	2.35	335	5	н.о.
53	1.39	287	10	н.о.
54	1.41	287	10	н.о.
55	1.62	305	10	104.3
56	1.95	316	10	н.о.
57	1.15	360	5	190.8 °C (FP90)
58	0.64	287	5	178.3 °C (FP90)
59	1.82	305	1	164 °C (FP90)
60	1.80	381	5	н.о.
61	2.21	363	10	142.3 °C (FP90)
62	0.72	363	8	н.о.
63	1.21	316	5	167.0 °C (FP90)
64	1.01	336	5	н.о.
65	1.50	363	5	185.8 °C (FP90)
66	2.13	334	3	169.6 °C (FP90)
67	0.48	191	8	131.8 °C (DSC)
68	0.75	380	8	н.о.
69	0.99	428	8	н.о.
70	1.07	431	8	170 °C (DSC)
71	1.14	431	8	н.о.
72	0.63	331	7	213.1 °C (DSC)
73	4.61	371	12	н.о.
74	0.55	295	8	193.3 °C (DSC)
75	0.7	305	8	227.7 °C (DSC)
76	1.65	372	9	н.о.
77	1.83	399	9	н.о.
78	2.01	415	9	н.о.
79	1.68	378	9	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
80	1.31	360	5	н.о.
81	0.76	323	8	н.о.
82	0.7	323	7	н.о.
83	0.72	323	7	н.о.
84	0.78	323	7	195.3 °C (DSC)
85	1.0	363	6	160.8 °C (DSC)
86	0.79	363	7	157.7 °C (DSC)
87	0.67	316	8	139.23
88	3.97	316	12	н.о.
89	3.96	316	12	н.о.
90	4.48	363	12	178.6 °C (DSC)
91	0.8	363	7	н.о.
92	0.67	316	8	н.о.
93	0.67	316	8	н.о.
94	0.53	287	8	115.4 °C (DSC)
95	0.53	287	8	115.4 °C (DSC)
96	0.56	287	8	н.о.
97	0.56	287	8	н.о.
98	0.54	287	8	189.3 °C (DSC)
99	0.55	287	8	204.3 °C (DSC)
100	0.68	316	8	139.2 °C (DSC)
101	0.77	366	8	н.о.
102	0.78	366	8	н.о.
103	0.8	366	8	н.о.
104	0.77	366	8	н.о.
105	0.89	384	8	196.9 °C(DSC)
106	0.76	355	8	173.8 °C (DSC)
107	0.99	431	7	277.6 °C (DSC)
108	0.78	366	8	н.о.
109	1.05	449	8	н.о.
110	1.06	449	7	н.о.
111	0.82	373	8	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
112	1.03	431	8	207.3 °C (DSC)
113	1.02	431	8	н.о.
114	1.03	431	8	н.о.
115	1.04	431	8	н.о.
116	0.81	355	8	н.о.
117	0.80	355	8	н.о.
118	0.92	384	8	н.о.
119	0.93	384	8	н.о.
120	0.82	355	8	228.5°C (DSC)
121	2.0	336	9	158.1 °C (FP90)
122	4.49	363	12	178.2°C (DSC)
123	1.72	378	9	н.о.
124	1.63	372	9	223.4 °C (FP90)
125	1.63	372	9	227.7 °C (FP90)
126	2.01	415	9	94.6 °C (FP90)
128	2.03	415	9	93.3 °C (FP90)
129	1.69	378	9	210.6 °C (FP90)
130	1.84	399	9	116.4 °C (FP90)
131	1.36	360	9	н.о.
132	1.36	360	9	н.о.
133	1.86	399	9	н.о.
134	0.84	381	8	227.7 °C (DSC)
135	0.84	381	8	227.2 °C (DSC)
136	0.75	381	8	н.о.
137	0.75	381	8	н.о.
138	0.82	373	8	н.о.
139	0.81	355	8	н.о.
140	0.81	355	8	н.о.
141	0.92	384	8	н.о.
142	0.93	384	8	н.о.
143	0.77	377	8	149.7 °C (DSC)
144	0.6	364	7	215.1 °C (DSC)

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
145	0.79	334	8	н.о.
146	0.72	380	8	118.5 °C (DSC)
147	0.74	398	8	139.8 °C (DSC)
148	0.69	323	8	186.2 °C (DSC)
149	0.62	331	7	187.4 °C (DSC)
150	0.6	331	8	н.о.
151	1.63	359	9	180 °C (FP90)
152	1.86	352	5	202.5°C (FP90)
153	1.78	371	5	161.5 °C (FP90)
154	1.1	431	8	н.о.
155	1.60	305	10	н.о.
156	1.9	316	10	н.о.
157	1.10	431	8	168.1 °C (FP90)
158	1.05	449	8	н.о.
159	1.05	449	8	н.о.
161	0.78	351	14	150.57 °C (DSC)
162	0.8	351	14	174.75 °C (DSC)
163	0.69	381	13	н.о.
164	0.73	381	14	н.о.
165	0.97	431	14	218.30 °C (DSC)
166	0.88	428	14	252.48 °C (DSC)
167	0.97	465	14	214.23 °C (DSC)
168	0.76	398	14	н.о.
169	0.86	422	14	239.91 °C (DSC)
170	0.95	431	14	н.о.
171	0.8	361	13	н.о.
172	0.98	449	14	180.17 °C (DSC)
173	0.98	449	14	н.о.
174	0.98	449	14	179.18 °C (DSC)
175	0.98	449	14	н.о.
176	0.95	428	13	н.о.
177	0.95	428	13	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
178	0.95	428	13	н.о.
179	0.95	428	13	н.о.
180	0.95	446	14	н.о.
181	1.03	484	14	200.16 °C (DSC)
182	0.83	416	14	н.о.
183	0.93	440	14	196.01 °C (DSC)
184	0.97	446	14	198.43 °C (DSC)
185	1.04	484	14	165.14 °C(DSC)
186	1.05	449	14	н.о.
187	0.81	398	14	189.64 °C (DSC)
188	0.81	398	14	н.о.
189	0.81	398	14	189.29 °C (DSC)
190	0.81	398	14	н.о.
191	0.98	411	14	н.о.
192	0.98	411	14	н.о.
193	0.98	411	14	н.о.
194	0.98	411	14	н.о.
195	1.74	371	9	н.о.
196	1.77	371	9	н.о.
197	0.89	413	13	175.32 °C (DSC)
198	0.99	448	13	151.98°C
199	1.04	448	13	196.12°C
202	1.01	454	13	н.о.
203	1.07	454	13	н.о.
204	0.76	361	14	н.о.
205	0.76	361	14	н.о.
206	0.83	361	13	н.о.
207	0.82	361	13	н.о.
208	1.75	377	16	185.6 °C (FP90)
209	1.66	406	16	125.5 °C (FP90)
210	2.29	391	16	>300 °C (FP90)
211	2.14	391	16	62 °C (FP90)

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
212	3.13	424	16	145.3 °C (FP90)
213	3.00	424	16	70.1 °C (FP90)
214	0.90	398	13	н.о.
215	0.94	398	13	н.о.
216	0.96	404	13	н.о.
217	0.95	404	13	н.о.
218	0.92	432	13	н.о.
219	0.95	425	13	н.о.
220	0.99	425	13	н.о.
221	0.93	398	13	н.о.
222	0.90	331	18	н.о.
223	0.93	355	18	н.о.
224	0.80	331	18	н.о.
225	0.91	430	18	н.о.
226	0.90	430	13	231.49 °C (DSC)
227	0.95	430	13	н.о.
228	0.92	435	13	н.о.
229	0.99	448	18	181.79 °C (DSC)
230	1.01	454	18	н.о.
231	1.02	453	18	н.о.
232	1.12	381	18	н.о.
233	1.10	457	18	н.о.
234	1.09	491	18	н.о.
235	n.d.			н.о.
238	0.74	355	13	н.о.
239	0.83	379	13	н.о.
240	2.70	422	17	н.о.
241	2.70	422	17	н.о.
242	2.92	465	17	н.о.
243	2.93	465	17	н.о.
244	0.79	386	18	н.о.
245	2.70	456	17	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
246	2.70	456	17	Н.О.
247	2.76	427	17	Н.О.
248	2.77	427	17	Н.О.
249	0.85	407	18	Н.О.
250	0.83	407	18	Н.О.
251	0.77	380	18	Н.О.
252	1.30	460	16	Н.О.
253	5.2	387	12	Ш.Д.
254	1.85	373	16	101.3 °C (FP90)
255	2.79	406	16	141.4 °C (FP90)
256	0.86	423	13	Н.О.
257	0.61	313	13	Н.О.
258	0.61	313	13	Н.О.
259	0.98	441	18	Н.О.
260	0.93	449	18	Н.О.
261	0.79	404	18	Н.О.
262	1.03	466	18	Н.О.
263	3.12 3.18	514	9	Н.О.
264	1.04	472	18	Н.О.
265	0.84	379	13	Н.О.
266	0.84	379	13	Н.О.
267	0.74	355	13	Н.О.
268	0.72	355	13	Н.О.
269	0.78	363	13	Н.О.
270	0.95	380	13	Н.О.
271	1.04	423	13	Н.О.
272	0.99	447	18	Н.О.
273	1.05	364	13	Н.О.
274	0.96	454	18	Н.О.
275	0.94	454	13	Н.О.
276	0.89	423	18	Н.О.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
277	1.01	354	18	н.о.
278	1.01	354	18	н.о.
279	1.05	354	18	ш.д.
280	0.76	380	18	ш.д.
281	2	392	16	н.о.
282	2.21	392	16	н.о.
283	2.16	413	16	н.о.
284	2.61	470	16	н.о.
285	2.61	442	16	н.о.
286	0.78	363	13	ш.д.
287	0.97	457	18	ш.д.
288	0.98	457	18	ш.д.
289	1.07	504	18	ш.д.
290	5.92	464	8	ш.д.
291	5.58	464	8	ш.д.
292	0.81	367	18	н.о.
293	0.81	367	18	н.о.
294	1	364	13	н.о.
295	1.05	364	13	ш.д.
296	0.78	331	13	129.74 °C
297	0.98	403	18	н.о.
298	0.99	403	18	н.о.
299	2.92	386	3	196.4 °C
300	1.03	460	13	н.о.
301	1.05	460	13	196.44 °C
302	0.91	387	13	н.о.
303	0.93	387	13	204.89 °C
304	0.97	445	18	ш.д.
305	0.96	445	18	123.80 °C
306	0.94	474	18	ш.д.
307	0.96	474	18	ш.д.
308	0.89	456	18	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
309	0.79	4.14	13	н.о.
310	1.18	393	15	н.о.
311	0.77	337	18	н.о.
312	0.98	399	13	н.о.
313	1	447	18	н.о.
314	1.07	465	18	132.03 °C
315	1.06	421	18	н.о.
316	0.97	390	13	н.о.
317	0.94	397	13	177.94 °C
318	1.1	514	13	ш.д.
319	1.09	514	13	ш.д.
320	0.58	301	18	ш.д.
321	1.04	428	13	н.о.
322	1.07	428	13	н.о.
323	1.02	474	13	н.о.
324	1.18	471	13	н.о.
325	0.74	391	18	н.о.
326	0.75	391	18	н.о.
327	0.74	398	13	н.о.
328	0.98	466	13	н.о.
329	1.03	396	13	н.о.
330	4.31	390	12	ш.д.
331	5.29	446	12	ш.д.
332	4.59	398	12	н.о.
333	5.26	395	12	ш.д.
334	2.39	442	9	н.о.
335	0.45	288	13	193.74 °C
336	0.67	361	18	ш.д.
337	0.78	406	18	н.о.
338	0.91	480	18	ш.д.
339	0.84	431	18	н.о.
340	0.85	370	18	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
341	0.78	354	18	н.о.
342	0.86	374	18	н.о.
343	0.63	337	18	н.о.
344	0.89	448	18	н.о.
345	0.86	416	18	н.о.
346	1.00	498	13	н.о.
347	0.78	430	13	н.о.
348	0.78	414	13	н.о.
349	0.86	400	18	н.о.
350	0.89	397	13	н.о.
351	0.94	397	13	н.о.
352	0.81	385	13	160.28°C
353	0.70	356	18	ш.д.
354	0.84	380	13	160.26°C
355	0.98	467	18	186.08°C
356	1.00	467	18	207.57°C
357	0.84	440	18	ш.д.
358	0.57	617	18	ш.д.
359	0.83	424	18	224.24°C
360	0.81	380	18	н.о.
361	0.82	380	18	н.о.
362	0.69	351	18	н.о.
363	0.71	351	18	н.о.
364	0.84	444	18	н.о.
365	0.85	424	18	ш.д.
366	0.83	452	18	н.о.
367	0.91	389	18	ш.д.
368	0.83	468	18	ш.д.
369	0.79	436	18	ш.д.
370	0.97	418	18	н.о.
371	0.84	392	18	н.о.
372	0.96	442	18	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
373	0.87	472	18	н.о.
374	0.89	448	18	н.о.
375	0.87	424	18	н.о.
376	0.78	454	18	н.о.
377	0.78	410	18	н.о.
378	0.74	422	18	н.о.
379	4.54	366	12	н.о.
380	0.76	422	18	н.о.
381	0.78	398	13	н.о.
382	0.81	398	13	н.о.
383	0.46	288	18	н.о.
384	0.60	317	18	ш.д.
385	0.58	312	18	ш.д.
386	0.48	288	13	ш.д.
387	0.72	382	18	ш.д.
388	0.64	355	18	ш.д.
389	0.77	375	18	ш.д.
390	0.68	382	18	ш.д.
391	0.62	355	18	ш.д.
392	0.64	361	18	ш.д.
393	0.73	375	18	ш.д.
394	0.74	398	18	ш.д.
395	2.61	486	9	н.о.
396	2.44	454	9	н.о.
397	0.77	374	18	н.о.
398	0.79	411	18	н.о.
399	0.78	411	18	н.о.
400	0.60	338	18	н.о.
401	0.56	338	18	н.о.
402	0.76	383	18	н.о.
403	0.87	433	18	н.о.
404	0.68	365	18	н.о.

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	Спосіб	Температура плавлення
405	0.88	448	18	ш.д.
406	0.93	410	18	н.о.
407	0.93	410	18	н.о.

«н.о.» означає «не визначали»

«ш.д.» означає «широкий діапазон»

Способи SFC/MC

Загальний спосіб А для способів SFC/MC

- 5 Виміри SFC проводили з використанням аналітичної системи SFC з Berger Instruments (Newark, DE, USA), що містить подвійний модуль контролю насоса (FCM-1200) для доставки діоксиду вуглецю (CO₂) і модифікатора, модуль контролю температури для нагрівання колонки (TCM2100) з контролем температури в діапазоні 1-150°C і клапани вибору колонок (Valeo, VICI, Houston, TX, USA) для шести різних колонок. Фотодетектор на діодній матриці (Agilent 1100, Waldbronn, Germany) забезпечений проточною кюветою високого тиску (до 400 бар) і конфігурований з автодозатором CTC LC Mini PAL (Leap Technologies, Carrboro, NC, USA). Мас-спектрометр ZQ (Waters, Milford, MA, USA) з ортогональним інтерфейсом Z-іонізації розпилюванням сполучений з системою SFC. Управління пристроєм, збір і обробку даних проводили на інтегрованій платформі, що складається з програмного забезпечення SFC ProNT0 і програмного забезпечення Masslynx.

Загальний спосіб В

- 20 Виміри SFC проводили з використанням аналітичної системи SFC з Berger Instruments (Newark, DE, USA), що містить подвійний модуль контролю насоса FCM-1200 для доставки діоксиду вуглецю (CO₂) і модифікатора, автоматичний рідинний дозатор CTC Analytics, модуль контролю температури TCM-20000 для нагрівання колонки від кімнатної температури до 80°C. Використовували уф-фотодетектор на діодній матриці Agilent 1100 обладнаний проточною кюветою що високого тиску витримує до 400 бар. Потік з колонки розділяли на MS-спектрометрі. MS-детектор конфігурували з джерелом іонізації при атмосферному тиску. Використані параметри іонізації для мас-спектрофотометру Waters ZQ є: корона: 9 мкА, температура джерела: 140°C, конус: 30 В, температура зразка 450°C, екстрактор 3 В, десольватуєчий газ 400 л/год, газ у конусі 70 л/год. Як розпилюєчий газ використовували азот. Збір даних проводили з використанням системи аналізу даних Waters-Micromass MassLynx-Openlynx.

Спосіб 1

- 30 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 20% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 17,50 хвилин, 20-50% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 4,10 хвилини.

Спосіб 2

- 35 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 45% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 22 хвилини.

Спосіб 3

- 40 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 25% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 19,60 хвилини від 20-40% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3,00 хвилини при 50%.

Спосіб 4

- 45 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 10-40% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 1,6%, потім від 40-50% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 5% і підтримці 3,60 хвилини.

Спосіб 5

- 50 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 20% iPrOH (що містить 0,6% iPrNH₂), підтримка 15,00 хвилин.

Спосіб 6

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 10% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15,00 хвилин.

5 Спосіб 7

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 30% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15,00 хвилин.

Спосіб 8

10 На додаток до основного способу: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці а AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15,00 хвилин.

Спосіб 9

15 На додаток до основного способу В: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD DAICEL (10 мкм, 4,6x250 мм) при 35°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 60% iPrOH, 40% iPrOH (що містить 0,3% iPrNH₂), підтримка 7 хвилин.

Спосіб 10

20 На додаток до основного способу В: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD DAICEL (10 мкм, 4,6x250 мм) при 35°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂ 60% EtOH, 20% EtOH 20% iPrOH (що містить 0,3% iPrNH₂), підтримка 7 хвилин.

Спосіб 11

25 На додаток до основного способу В: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H DAICEL (10 мкм, 4,6x250 мм) при 35°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 70% метанол, 30% EtOH (що містить 0,3% iPrNH₂), підтримка 7 хвилин.

Спосіб 12

30 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 45% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 20 хвилин від 45-50% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3 хвилини при 50%.

Спосіб 13

35 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 14

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 25% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 15

40 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AS-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 18 хвилин від 15-50% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3 хвилини при 50%.

Спосіб 16

45 На додаток до основного способу В: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD DAICEL (10 мкм, 4,6x250 мм) із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 40% MeOH, 60% EtOH (що містить 0,3% iPrNH₂), підтримка 7 хвилин в ізократичному режимі.

Спосіб 17

50 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 35% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 19 хвилин від 35-50% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 4,10.

Спосіб 18

55 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 25% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 18 хвилин від 25-50% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 4,10.

Спосіб 19

60 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на

колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин. Енантіомерно чисті зразки були забруднені невідомою домішкою і, таким чином % площу УФ не реєстрували. Після очищення SFC і аналізу, зразки додатково очищали розтиранням з DIPE.

5 Спосіб 20

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AS-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% EtOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 18 хвилин, 15-50% EtOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3,10.

10 Спосіб 21

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OJ-H (4,6x250 мм) при 35°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 30% iPrOH, підтримка 7 хвилин.

Спосіб 22

15 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OJ-H (4,6x250 мм) при 35°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 25% iPrOH, підтримка 7 хвилин.

Спосіб 23

20 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OJ-H (4,6x250 мм) при 35°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 20% iPrOH, підтримка 7 хвилин.

Спосіб 24

25 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AS-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 10% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 17 хвилин, від 10-50% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3,60.

Спосіб 25

30 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% EtOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 26

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 120% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

35 Спосіб 27

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 20% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 16,30 хвилини від 30-50% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3 хвилини.

40 Спосіб 28

На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OJ-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 20% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 29

45 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AS-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 8% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 30

50 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALCEL OD-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 20% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 31

55 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK AS-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 15% MeOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 15 хвилин.

Спосіб 32

60 На додаток до основного способу А: Проводили розділення хіральних молекул у SFC на колонці CHIRALPAK OJ-H (4,6x500 мм) при 50°C із швидкістю потоку 3,0 мл/хв. Рухома фаза є CO₂, 25% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂), підтримка 20,10 хвилини від 25-40% iPrOH (що містить 0,2% iPrNH₂) при швидкості 10% і підтримці 3 хвилини.

Таблиця 15

Дані аналізу SFC – R_t означає час утримання (у хвиликах), $[M+H]^+$ означає протоновану масу сполуки, спосіб відноситься до способу, що застосовується для аналізу SFC/МС енантіомерно чистих сполук

№ сполуки	R_t	$[M+H]^+$	% площі УФ	Спосіб	Порядок елюції ізомерів
154	7.18	431	100	1	A
15	8.74	431	100	1	B
49	8.02	336	96.2	2	B
50	5.08	336	89.91	2	A
53	4.65	287	100	11	B
54	3.02	287	100	11	A
55	2.32	305	100	11	A
155	4.00	305	100	11	B

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	% площі УФ	Спосіб	Порядок елюції ізомерів
56	5.56	316	100	11	A
156	6.68	316	100	11	B
157	10.00	431	100	3	A
70	12.79	431	100	3	B
158	8.80	428	99.1	5	A
69	10.79	428	99.7	5	B
82	4.77	323	100	6	A
148	8.89	323	100	6	B
86	5.91	363	98.5	7	A
85	10.67	363	98.7	7	B
110	12.08	449	100	4	A
159	13.69	449	100	4	B
129	2.07	378	100	9	A
123	2.64	378	100	9	B
124	2.24	372	100	10	A
125	3.08	372	98.8	10	B
126	2.61	415	97.0	9	B
128	2.23	415	100	9	A
149	7.35	331	96.0	8	B
150	6.65	331	100	8	A
172	5.58	449	100	19	A
173	6.8	449	99	19	B
174	8.17	449	100	19	C
175	11.39	449	99	19	D
176	6.04	428	100	14	A
177	6.95	428	100	14	B
178	7.7	428	100	14	C
179	11.75	428	100	14	D
170	7.8	531	100	15	A
187	6.01	397	100	14	A
188	6.63	397	100	14	B
189	8.32	397	100	14	C

№ сполуки	R _t	[M+H] ⁺	% площі УФ	Спосіб	Порядок елюції ізомерів
190	10.44	397	100	14	D
191	9.93	411	100	13	C
192	11.83	411	100	13	D
193	7.53	411	100	13	B
194	7.12	411	100	13	A
163	6.49	381	100	12	A
164	9.2	381	100	12	B
195	1.97	371	100	16	A
196	5.48	371	100	16	B
204	4.59	361	100	18	A
205	5.44	361	96.3	18	B
240	1.90	421	100	21	A
241	2.33	421	99	21	B
242	1.83	465	100	21	A
243	2.73	465	100	21	B
245	2.85	456	100	22	A
246	5.17	456	100	22	B
247	3.07	427	100	23	A
248	3.51	427	98	23	B
257	16.08	311	100	24	B
258	14.42	311	100	24	A
265	6.16	379	100	25	A
266	8.24	379	100	25	B
267	5.44	355	100	26	A
268	6.45	355	100	26	B
273	6.08	364	100	1	B
277	10.77	354	100	27	C
278	11.85	354	100	27	D
293	11.02	368	96	28	B
295	6.08	364	100	1	B
316	5.65	396	99	29	B
321	6.13	428	100	30	A

№ сполуки	R_f	$[M+H]^+$	% площі УФ	Спосіб	Порядок елюції ізомерів
322	6.87	428	100	30	В
329	5.53	396	100	30	А
348	7.31	414	100	17	А
350	3.90	397	100	28	В
351	3.04	397	100	28	А
355	5.24	467	100	31	А
356	6.69	467	99	31	В

Порядок елюції ізомерів: А означає перший ізомер, що елюється; В означає другий ізомер, що елюється, С означає третій ізомер, що елюється; D означає четвертий ізомер, що елюється.

Обертання площини поляризації

Обертання площини поляризації вимірювали на поляриметрі Perkin-Elmer 341 з натрієвою лампою і реєстрували таким чином: $[\alpha]_{\lambda}^{t^{\circ}C}$ (конц. г/100 мл, розчинник).

Таблиця 16

Дані аналізу – значення обертання площини поляризації енантімерно чистих сполук

№ сполуки	α_D (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, мас./об. %	Розчин ник	Темп. (°C)
1	-103.61	589	0.1052	MeOH	20
2	-88.8	589	0.68	ДМФА	20
21	+15.1	589	0.58	ДМФА	20
23	-14.9	589	0.55	ДМФА	20
24	+23.1	589	0.57	ДМФА	20
25	+18.9	589	0.55	ДМФА	20
28	-31.51	589	0.53	MeOH	20
30	+13	589	0.55	ДМФА	20
31	-19.2	589	0.53	ДМФА	20
32	-24.9	589	0.5	ДМФА	20
35	+28.2	589	0.51	ДМФА	20
36	-45.1	589	0.51	ДМФА	20
37	-27.6	589	0.52	ДМФА	20
38	+20.8	589	0.54	ДМФА	20

№ сполуки	α_D (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, мас./об.%	Розчин ник	Темп. (°C)
39	+32.2	589	0.61	ДМФА	20
40	+26.6	589	0.55	ДМФА	20
41	+23.0	589	0.54	ДМФА	20
43	+40.7	589	0.58	ДМФА	20
44	+31.9	589	0.69	ДМФА	20
45	+19.6	589	0.64	ДМФА	20
46	-17.2	589	0.56	ДМФА	20
47	-17.4	589	0.53	ДМФА	20
48	-4.9	589	0.49	ДМФА	20
49	+135.6	589	0.34	MeOH	20
50	-111.25	589	0.33	MeOH	20
51	-101.1	589	0.54	ДМФА	20
52	-105.6	589	0.57	ДМФА	20
53	+23.1	589	0.53	ДМФА	20
54	-30.9	589	0.62	ДМФА	20
55	-35.4	589	0.61	ДМФА	20
56	-9.3	589	0.53	ДМФА	20
61	-24.6	589	0.56	ДМФА	20
62	33.7	589	0.53	ДМФА	20
68	-20.53	589	0.531	MeOH	20
85	+11.46	589	0.4176	MeOH	20
86	-12.21	589	0.49	ДМФА	20
123	+56.34	589	0.465	MeOH	20
124	+125	589	0.51	ДМФА	20
125	-126.9	589	0.52	ДМФА	20
126	+72.9	589	0.53	ДМФА	20
128	-7.7	589	0.67	MeOH	20
129	-57.9	589	0.51	MeOH	20
130	-24.4	589	0.54	MeOH	20
131	7.5	589	0.53	ДМФА	20
132	+93.3	589	0.51	ДМФА	20

№ сполуки	α_D (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, мас./об.%	Розчин ник	Темп. (°C)
133	-6.5	589	0.52	ДМФА	20
155	+39.1	589	0.46	MeOH	20
156	-9.3	589	0.534	ДМФА	20
163	-11.38	589	0.545	MeOH	20
164	+10.93	589	0.485	MeOH	20
165	-36.83	589	0.23	MeOH	20
166	-42.4	589	0.18	MeOH	20
167	-37.69	589	0.159	MeOH	20
168	-52.27	589	0.13	MeOH	20
169	-31.6	589	0.1424	MeOH	20
180	+75.6	589	0.17	MeOH	20
181	+16.97	589	1.22	MeOH	20
182	+89.21	589	0.14	MeOH	20
183	+83.59	589	0.13	MeOH	20
184	-128.56	589	0.22	MeOH	20
185	-111.68	589	0.31	MeOH	20
186	-123.1	589	0.14	MeOH	20
195	-29.7	589	0.51	ДМФА	20
196	+28.1	589	0.50	ДМФА	20
197	-29.7	589	0.51	ДМФА	20
198	-61.24	589	0.48	MeOH	20
199	+102.24	589	0.49	MeOH	20
202	-48.82	589	0.551	MeOH	20
203	+63.22	589	0.522	MeOH	20
208	+116.8	589	0.57	ДМФА	20
209	+60.9	589	0.52	ДМФА	20
210	-115.8	589	0.49	ДМФА	20
211	+84.1	589	0.48	ДМФА	20
212	-106.1	589	0.5	ДМФА	20
213	+89.1	589	0.52	ДМФА	20

№ сполуки	α_D (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, мас./об.%	Розчин ник	Темп. (°C)
214	+68.93	589	0.28	MeOH	20
218	+32.48	589	0.4095	ДМФА	20
219	+86.13	589	0.3425	MeOH	20
220	-16.64	589	0.3485	ДМФА	20
221	+98.19	589	0.2485	ДМФА	20
222	+77.78	589	0.144	MeOH	20
223	-58.64	589	0.191	MeOH	20
224	-71.17	589	0.4145	MeOH	20
225	+52	589	0.225	MeOH	20
227	+80	589	0.38	MeOH	20
228	-22.22	589	0.4635	MeOH	20
229	+14.33	589	0.307	MeOH	20
230	+9.26	589	0.3995	ДМФА	20
231	+93.26	365	0.3485	ДМФА	20
233	+6.38	589	0.423	ДМФА	20
234	+11.01	589	0.227	MeOH	20
235	+9.75	589	0.4925	MeOH	20
240	+80.69	589	0.29	ДМФА	20
241	-98.56	589	0.278	ДМФА	20
242	+81.94	589	0.288	ДМФА	20
243	-97.23	589	0.289	ДМФА	20
244	-43.67	589	0.529	ДМФА	20
245	+80.81	589	0.2945	ДМФА	20
246	-91.96	589	0.286	ДМФА	20
247	+86.99	589	0.346	ДМФА	20
248	-107.16	589	0.2865	ДМФА	20
249	-76.1	589	0.3825	ДМФА	20
250	+38.73	589	0.4415	ДМФА	20
251	+45.89	589	0.3835	ДМФА	20
253	+52.07	589	0.4225	ДМФА	20
254	-42	589	1.5	ДМФА	20

№ сполуки	α_D (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, мас./об.%	Розчин ник	Темп. (°C)
255	-41.2	589	0.49	ДМФА	20
256	+44.76	589	0.458	ДМФА	20
257	+28.85	589	0.4125	ДМФА	20
259	+54.47	589	0.514	MeOH	20
260	-22.13	589	0.5875	ДМФА	20
262	+157.72	589	0.3855	ДМФА	20
264	+98.25	589	0.456	ДМФА	20
269	+75.99	589	0.2145	ДМФА	20
271	+170.76	589	0.407	ДМФА	20
272	-46.77	589	0.2865	ДМФА	20
275	+34.69	589	0.3805	ДМФА	20
276	-49.84	589	0.4755	ДМФА	20
280	-71.77	589	0.333	ДМФА	20
286	-35.58	589	0.4075	ДМФА	20
288	+74.75	589	0.4	ДМФА	20
289	+76.5	589	0.4	ДМФА	20
290	+12.22	589	0.27	ДМФА	20
291	+74.64	589	0.28	ДМФА	20
292	+110.67	589	0.4825	ДМФА	20
294	+101.64	589	0.609	ДМФА	20
296	+83.73	589	0.295	ДМФА	20
297	+47.87	589	0.399	ДМФА	20
298	-49.24	589	0.4265	ДМФА	20
299	63.6	589	0.61	ДМФА	20
304	-97.01	589	0.535	ДМФА	20
305	+122.96	589	0.575	ДМФА	20
306	+101.54	589	0.39	ДМФА	20
307	-100.24	589	0.41	ДМФА	20
308	-33.79	589	0.586	ДМФА	20
309	-61.61	589	0.336	ДМФА	20
311	+13.39	589	0.3285	ДМФА	20

№ сполуки	α_D (°)	Довжина хвилі (нм)	Концентрація, мас./об. %	Розчин ник	Темп. (°C)
312	+167.57	589	0.37	ДМФА	20
313	+41.49	589	0.3495	ДМФА	20
314	+117.36	589	0.4925	ДМФА	20
315	+121.66	589	0.471	ДМФА	20
316	-46.02	589	0.389	ДМФА	20
317	-42.96	589	0.405	ДМФА	20
318	-78.75	589	0.32	ДМФА	20
319	+87.23	589	0.47	ДМФА	20
320	-30.15	589	0.262	ДМФА	20
325	+46.45	589	0.465	ДМФА	20
326	-63.64	589	0.308	ДМФА	20
327	+45.58	589	0.4015	ДМФА	20
337	+41.65	589	0.425	ДМФА	20
338	+73.84	589	0.409	ДМФА	20
340	-10.56	589	0.36	ДМФА	20
341	-10.94	589	0.393	ДМФА	20
342	-13.75	589	0.4655	ДМФА	20
343	-11.09	589	0.676	ДМФА	20
344	+99.74	589	0.391	ДМФА	20
346	+8.75	589	0.32	ДМФА	20
347	+39.32	589	0.295	ДМФА	20
370	+106.71	589	0.417	ДМФА	20
371	+116.48	589	0.3915	ДМФА	20
374	-20.86	589	0.532	ДМФА	20
380	+93.87	589	0.506	ДМФА	20

ЯМР

Для ряду сполук записували спектри ^1H -ЯМР на спектрометрах Bruker DPX-360, Bruker DPX-400 або Bruker Avance 600 із стандартними послідовностями імпульсів, проводячи виміри при 360, 400 і 600 МГц, відповідно, з використанням як розчинників хлороформа-d (дейтерованого хлороформу, CDCl_3) або DMSO-d_6 (дейтерованого ДМСО, диметил-d6-сульфоксида). Хімічні зрушення (δ) записували в мільйонних долях (м.д.) відносно тетраметилсилана (TMS), який вико рис

10

товували як внутрішній стандарт.

Таблиця 17

№ сполуки	Результат ЯМР
86	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,29-1,55 (м, 3H), 3,96 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,04 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,72 (д, J=53,4 Гц, 1H), 5,94 (уш.с, 2H), 7,13 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,31 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,76-7,79 (м, 1H), 7,81 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,16 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 8,79 (д, J=2,4 Гц, 1H), 10,60 (с, 1H)
117	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,86 (д, J=2,6 Гц, 3H), 4,38 (уш.с, 1H), 4,49 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,56 (д, J=15,5 Гц, 1H), 7,43-7,56 (м, 3H), 8,93 (с, 2H), 9,22 (с, 1H)
163	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,43 (с, 3H), 3,96 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,06 (д, J=15,8 Гц, 1H), 5,71 (д, J=53,5 Гц, 1H), 5,96 (уш.с, 2H), 7,14 (д, J=8,0 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,9 Гц, 1H), 7,67 (уш.с, 1H), 7,73 (дд, J=8,0, 2,0 Гц, 1H), 8,32 (дд, J=10,3, 1,8 Гц, 1H), 8,65 (д, J=2,0 Гц, 1H), 10,58 (уш.с, 1H)
165	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,69 (с, 3H), 4,19-4,31 (м, 2H), 4,28-4,54 (м, 2H), 4,66 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 7,06 (дд, J=11,7, 8,8 Гц, 1H), 7,88 (дд, J=8,4, 2,6 Гц, 1H), 7,91 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,99-8,08 (м, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,56 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,88 (уш.с, 1H)
166	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,68 (с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,23 (с, 2H), 4,27-4,41 (м, 2H), 4,65 (кв, J=8,2 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,7, 8,8 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 8,02 (ддд, J=8,8, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 8,15 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,55 (с, 1H)
167	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,67 (з, 3H), 4,23 (с, 2H), 4,33 (уш.с, 2H), 4,67 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=11,5, 9,0 Гц, 1H), 7,82 (дд, J=7,0, 2,9 Гц, 1H), 7,91 (д, J=2,2 Гц, 1H), 8,09 (ддд, J=8,9, 4,3, 2,9 Гц, 1H), 8,47 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,79 (с, 1H)
169	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,68 (с, 3H), 4,24 (с, 2H), 4,35 (уш.с, 2H), 4,66 (кв, J=8,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,5, 9,0 Гц, 1H), 7,94 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 8,06 (ддд, J=8,8, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,88 (с, 1H), 9,91 (с, 1H)
170	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,74 (с, 3H), 4,27 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,34 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 2H), 4,51 (кв, J=7,7 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,9, 9,0 Гц, 1H), 7,69 (дд, J=7,0, 2,6 Гц, 1H), 7,81 (дт, J=9,1, 3,3 Гц, 1H), 7,89 (дд, J=8,4, 2,2 Гц, 1H), 8,25 (д, J=8,4 Гц, 1H), 8,57 (д, J=2,2 Гц, 1H), 9,82 (с, 1H)
180	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,87 (уш.с, 3H), 4,07 (с, 3H), 4,33 (уш.с, 2H), 4,47 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,53 (д, J=15,0 Гц, 1H), 7,03 (дд, J=12,4, 8,8 Гц, 1H), 7,64 (дт, J=8,9, 3,4 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=7,3, 2,9 Гц, 1H), 8,16 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,02 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,49 (с, 1H)
183	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,87 (уш.с, 3H), 4,34 (уш.с, 2H), 4,47 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,52 (д, J=15,3 Гц, 1H), 7,05 (дд, J=12,4, 8,8 Гц, 1H), 7,69 (дт, J=8,5, 3,1 Гц, 1H), 7,86 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1H), 8,21 (дд, J=8,1, 1,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,91 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,85 (с, 1H)
199	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,31-0,43 (м, 2H), 0,43-0,58 (м, 2H), 1,76-1,85 (м, 1H), 4,32 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,68 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,03 (уш.с, 2H), 7,25 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,32 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,93 (д, J=7,7 Гц, 1H), 8,01 (с, 1H), 8,29 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,59 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 9,21 (д, J=2,0 Гц, 1H), 10,86 (с, 1H)
204	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,77 (с, 3H), 4,02 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 2H), 4,32 (д, J=15,9 Гц, 1H), 4,42 (д, J=16,0 Гц, 1H), 7,44-7,53 (м, 3H), 7,58 (уш.с, 1H), 8,12 (т, J=2,0 Гц, 1H), 8,85 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,02 (д, J=2,2 Гц, 1H)
214	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,11-0,30 (м, 1H), 0,32-0,41 (м, 1H), 0,47 (тд, J=8,8, 3,7 Гц, 1H), 0,55 (м, J=9,5, 4,8, 4,8 Гц, 1H), 1,65 (тт, J=8,4, 4,2 Гц, 1H), 3,99 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,23 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,44 (уш.с, 2H), 6,22 (д, J=52,3 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=11,3, 8,8 Гц, 1H), 7,44 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,83 (ддд, J=8,8, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 8,19 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 8,39 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,84-8,90 (м, 1H), 9,80 (уш.с, 1H)

№ сполуки	Результат ЯМР
215	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,15-0,26 (м, 2H), 0,30 (м, J=5,5 Гц, 1H), 0,47 (м, J=5,5 Гц, 1H), 1,48-1,59 (м, 1H), 4,12 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,44 (уш.с, 2H), 6,24 (дд, J=51,2, 2,0 Гц, 1H), 7,11 (дд, J=11,3, 8,8 Гц, 1H), 7,87 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 8,02 (ддд, J=8,9, 4,3, 2,9 Гц, 1H), 8,20 (дд, J=8,2, 2,0 Гц, 1H), 8,42 (дд, J=8,1, 0,7 Гц, 1H), 8,87 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 9,87 (с, 1H)
216	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,15-0,26 (м, 1H), 0,33-0,42 (м, 1H), 0,42-0,50 (м, 1H), 0,50-0,60 (м, 1H), 1,58-1,74 (м, 1H), 3,99 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,06 (с, 3H), 4,22 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,34-4,60 (м, 2H), 6,22 (д, J=52,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,7, 8,8 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,82 (ддд, J=8,8, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 8,13 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,99 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,46 (с, 1H)
217	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,14-0,26 (м, 2H), 0,26-0,36 (м, 1H), 0,39-0,52 (м, 1H), 1,41-1,63 (м, 1H), 4,06 (с, 3H), 4,11 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,25 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,43 (уш.с, 2H), 6,23 (дд, J=51,6, 2,2 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,5, 9,0 Гц, 1H), 7,85 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 7,97 (ддд, J=8,8, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 8,14 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,01 (д, J=1,5 Гц, 1H), 9,52 (с, 1H)
218	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,14-0,27 (м, 1H), 0,29-0,41 (м, 1H), 0,43-0,50 (м, 1H), 0,51-0,60 (м, 1H), 1,56-1,72 (м, 1H), 3,99 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,14 (уш.с, 2H), 4,23 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,22 (д, J=52,0 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,5, 9,0 Гц, 1H), 7,31 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,85-7,92 (м, 1H), 8,16 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,73 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,65 (уш.с, 1H)
219	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,12-0,27 (м, 1H), 0,31-0,42 (м, 1H), 0,42-0,50 (м, 1H), 0,50-0,62 (м, 1H), 1,65 (м, J=8,3, 8,3, 4,9 Гц, 1H), 3,99 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,22 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,52 (уш.с, 2H), 6,22 (д, J=52,3 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,5, 9,0 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,64 (дд, J=9,9, 1,8 Гц, 1H), 7,80 (дт, J=8,6, 3,6 Гц, 1H), 8,37 (д, J=2,0 Гц, 1H), 9,59 (с, 1H)
220	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,13-0,36 (м, 3H), 0,39-0,50 (м, 1H), 1,51 (м, J=8,1, 5,4, 2,6 Гц, 1H), 4,12 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,26 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,48 (уш.с, 2H), 6,24 (дд, J=51,2, 1,8 Гц, 1H), 7,08 (дд, J=11,7, 8,8 Гц, 1H), 7,65 (дд, J=10,1, 2,0 Гц, 1H), 7,83 (дд, J=6,6, 2,9 Гц, 1H), 7,99 (ддд, J=8,8, 4,4, 2,9 Гц, 1H), 8,37 (дд, J=1,9, 0,7 Гц, 1H), 9,66 (с, 1H)
227	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,18-0,31 (м, 1H), 0,31-0,36 (м, 1H), 0,36-0,46 (м, 1H), 0,48-0,64 (м, 1H), 1,63-1,85 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 4,18 (д, J=15,3 Гц, 1H), 4,13-4,22 (м, 1H), 4,31 (д, J=15,4 Гц, 1H), 5,75 (с, 2H), 7,20 (дд, J=8,1, 1,6 Гц, 1H), 7,25 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=8,0, 1,7 Гц, 1H), 7,98 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,40 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,89 (д, J=1,2 Гц, 1H), 10,33 (с, 1H)
228	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,24 (тдд, J=8,7, 8,7, 5,7, 3,2 Гц, 1H), 0,33-0,52 (м, 3H), 1,33-1,48 (м, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,06 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,12 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,41 (кв, J=8,5 Гц, 1H), 5,59 (уш.с, 2H), 7,19-7,24 (м, 1H), 7,28 (т, J=7,7 Гц, 1H), 7,76 (ддд, J=7,9, 2,0, 1,0 Гц, 1H), 7,85 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,34 (д, J=1,6 Гц, 1H), 8,87 (д, J=1,2 Гц, 1H), 10,08 (уш.с, 1H)
254	¹ H-ЯМР (500 МГц, хлороформ-в) δ ч/млн 1,69 (с, 3H), 4,21 (с, 2H), 4,17-4,28 (м, 2H), 4,61 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 6,96 (дд, J=11,3, 9,8 Гц, 1H), 8,02 (т, J=8,8 Гц, 1H), 8,93 (д, J=1,4 Гц, 2H), 9,21 (с, 1H)
257	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,03-0,17 (м, 1H), 0,20-0,32 (м, 1H), 0,33-0,42 (м, 1H), 0,43-0,52 (м, 1H), 1,41-1,61 (м, 1H), 3,90 (д, J=15,8 Гц, 1H), 4,03 (д, J=15,6 Гц, 1H), 5,93 (уш.с, 2H), 6,11 (д, J=53,2 Гц, 1H), 7,44 (дт, J=8,0, 1,5 Гц, 1H), 7,48 (т, J=7,8 Гц, 1H), 7,66 (дт, J=7,3, 1,4 Гц, 1H), 7,82 (с, 1H), 9,13 (с, 2H), 9,19 (с, 1H)
260	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,55 (з, 3H), 4,09 (д, J=16,1 Гц, 0H), 4,22 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,54 (кв, J=8,4 Гц, 1H), 5,82 (с, 2H), 7,12 (дд, J=12,0, 8,8 Гц, 1H), 7,69-7,84 (м, 1H), 8,03 (дд, J=7,0, 2,8 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=10,3, 2,0 Гц, 1H), 8,64 (дд, J=1,9, 0,9 Гц, 1H), 10,63 (с, 1H)

№ сполуки	Результат ЯМР
261	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,89 (с, 3H), 4,84 (д, J=17,1 Гц, 1H), 4,94 (кв, J=6,6 Гц, 1H), 5,04 (д, J=17,1 Гц, 1H), 7,22 (дд, J=7,8, 1,0 Гц, 1H), 7,43 (т, J=8,0 Гц, 1H), 7,99 (т, J=1,8 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=8,0, 1,3 Гц, 1H), 8,31 (дд, J=8,0, 0,8 Гц, 1H), 8,60 (дд, J=8,2, 2,1 Гц, 1H), 8,75 (уш.с, 1H), 9,21 (дд, J=2,0, 0,8 Гц, 1H), 9,45 (уш.с, 1H), 10,94 (с, 1H), 11,00 (уш.с, 1H)
268	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,74 (с, 3H), 3,97 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,28 (уш.с, 2H), 4,28 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,38 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,15-7,24 (м, 1H), 7,41-7,51 (м, 2H), 8,93 (д, J=1,3 Гц, 2H), 9,22 (с, 1H)
277	¹ H-ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,72 (д, J=2,1 Гц, 3H), 4,52 (д, J=17,0 Гц, 1H), 4,63 (д, J=17,0 Гц, 1H), 5,58 (с, 2H), 5,79 (д, J=50,9 Гц, 1H), 7,23 (дд, J=5,2, 1,8 Гц, 1H), 7,39 (т, J=1,9 Гц, 1H), 7,63-7,69 (м, 1H), 7,90 (д, J=1,9 Гц, 2H), 8,70 (д, J=5,2 Гц, 1H)
281	¹ H-ЯМР (400 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,67 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,52-1,68 (м, 1H), 2,04-2,19 (м, 1H), 3,92 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,04 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,01 (с, 3H), 5,90 (д, J=54,8 Гц, 1H), 6,03 (уш.с, 2H), 7,15 (дд, J=11,8, 8,8 Гц, 1H), 7,68 (дд, J=7,2, 2,8 Гц, 1H), 7,76 (ддд, J=8,8, 4,2, 2,8 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,87 (д, J=1,2 Гц, 1H), 10,57 (с, 1H)
285	¹ H-ЯМР (500 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,65 (т, J=7,2 Гц, 3H), 1,78-1,94 (м, 1H), 2,05-2,19 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 4,06 (д, J=16,2 Гц, 1H), 4,20 (д, J=16,0 Гц, 1H), 4,54 (кв, J=8,5 Гц, 1H), (с, 2H), 7,10 (дд, J=11,8, 8,7 Гц, 1H), 7,79 (дт, J=7,5, 4,2 Гц, 1H), 8,13 (дд, J=7,1, 2,7 Гц, 1H), 8,41 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,88 (д, J=1,2 Гц, 1H), 10,40 (с, 1H)
320	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,82 (т, J=7,3 Гц, 3H), 1,13 (д, J=6,2 Гц, 2H), 4,00 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,28 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 2H), 5,76 (д, J=52,3 Гц, 1H), 7,39 (д, J=7,3 Гц, 1H), 7,44-7,55 (м, 3H), 8,95 (с, 2H), 9,21 (с, 1H)
327	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,03-0,18 (м, 1H), 0,19-0,31 (м, 1H), 0,31-0,39 (м, 1H), 0,40-0,52 (м, 1H), 1,30-1,44 (м, 1H), 3,88 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,02 (д, J=15,5 Гц, 1H), 5,88 (д, J=53,8 Гц, 1H), 5,91 (уш.с, 2H), 7,22 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,32 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,63 (с, 1H), 7,71 (д, J=8,1 Гц, 1H), 8,66 (дд, J=10,1, 1,3 Гц, 1H), 9,03 (с, 1H), 10,76 (с, 1H)
330	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,65 (с, 3H), 4,04 (д, J=15,4 Гц, 1H), 4,27 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,04 (д, J=52,7 Гц, 1H), 7,09 (дд, J=11,3, 8,8 Гц, 1H), 7,46 (дд, J=6,8, 2,7 Гц, 1H), 7,85-7,96 (м, 2H), 8,70 (д, J=1,8 Гц, 1H), 9,53-9,71 (уш.с, 1H)
332	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,66 (с, 3H), 4,04 (д, J=15,6 Гц, 1H), 4,28 (д, J=15,5 Гц, 1H), 6,05 (д, J=53,1 Гц, 1H), 6,79 (т, J=54,2 Гц, 1H), 7,10 (дд, J=11,3, 8,8 Гц, 1H), 7,54 (дд, J=7,0, 2,9 Гц, 1H), 7,85 (ддд, J=8,8, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 8,91 (с, 1H), 9,51 (с, 1H), 9,61 (уш.с, 1H)
333	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,73 (с, 3H), 2,58 (с, 3H), 4,67 (д, J=17,9 Гц, 1H), 4,76 (д, J=17,9 Гц, 1H), 6,15 (д, J=50,1 Гц, 1H), 7,33 (дд, J=11,9, 9,0 Гц, 1H), 7,75 (дд, J=7,3, 2,6 Гц, 1H), 8,01 (ддд, J=9,0, 4,2, 2,6 Гц, 1H), 8,06 (дд, J=2,2, 0,7 Гц, 1H), 8,60 (д, J=2,6 Гц, 1H), 8,98 (уш.с, 1H), 9,68 (уш.с, 1H), 10,80 (с, 1H), 11,18 (уш.с, 1H)
335	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,49 (д, J=1,5 Гц, 3H), 4,00 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,08 (д, J=16,1 Гц, 1H), 6,01 (д, J=52,3 Гц, 1H), 6,01-6,32 (м, 2H), 7,41 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 8,11 (с, 1H), 8,70 (д, J=5,1 Гц, 1H), 9,26 (с, 1H), 9,44 (с, 2H)
336	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,45 (с, 3H), 4,01 (м, J=15,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,10 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,82 (д, J=52,7 Гц, 1H), 6,16 (уш.с, 2H), 7,24 (дд, J=5,3, 1,6 Гц, 1H), 8,23-8,37 (м, 2H), 8,45 (д, J=1,1 Гц, 1H), 8,95 (д, J=1,1 Гц, 1H), 10,06 (с, 1H)
343	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,77 (с, 3H), 4,00 (кв, J=7,0 Гц, 1H), 4,31 (уш.с, 2H), 4,28 (с, 1H), 4,41 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,46-7,52 (м, 3H), 7,59 (уш.с, 1H), 8,95 (с, 2H), 9,20 (с, 1H)
353	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 4,44 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,83 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,22 (с, 2H), 7,45 (дд, J=5,1, 1,8 Гц, 1H), 8,00 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,73 (д, J=5,1 Гц, 1H), 9,28 (с, 1H), 9,45 (с, 2H)

№ сполуки	Результат ЯМР
359	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 0,76 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,87-1,98 (м, 1H), 2,03-2,14 (м, 1H), 4,02 (с, 3H), 4,19 (с, 2H), 4,33 (кв, J=8,2 Гц, 1H), 5,81 (с, 2H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,78 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,42 (с, 1H), 8,90 (с, 1H), 10,34 (с, 1H)
362	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 0,90 (т, J=7,3 Гц, 3H), 2,20 (кв, J=7,2 Гц, 2H), 4,10 (кв, J=7,4 Гц, 1H), 4,20-4,49 (м, 2H), 7,46-7,53 (м, 3H), 7,62 (с, 1H), 8,96 (с, 2H), 9,20 (с, 1H)
368	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d) δ ч/млн 0,76 (т, J=7,1 Гц, 3H), 1,84-1,99 (м, 1H), 2,02-2,16 (м, 1H), 3,32 (с, 3H), 3,72 (т, J=4,0 Гц, 2H), 4,19 (с, 2H), 4,33 (м, J=7,7 Гц, 1H), 4,53 (т, J=4,4 Гц, 2H), 5,80 (с, 2H), 7,15 (д, J=7,7 Гц, 1H), 7,27 (т, J=8,1 Гц, 1H), 7,79 (д, J=8,1 Гц, 1H), 7,89 (с, 1H), 8,43 (с, 1H), 8,87 (с, 1H), 10,34 (с, 1H)
383	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,66 (д, J=1,8 Гц, 3H), 3,82 (уш.с, 2H), 4,08 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,38 (д, J=15,7 Гц, 1H), 6,22 (д, J=53,1 Гц, 1H), 7,39 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 7,66 (с, 1H), 8,72 (д, J=5,1 Гц, 1H), 9,01 (с, 2H), 9,28 (с, 1H)
387	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,44 (с, 3H), 3,97 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,07 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,81 (д, J=52,7 Гц, 1H), 6,05 (уш.с, 2H), 7,23 (дд, J=5,1, 1,5 Гц, 1H), 8,21 (с, 1H), 8,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=10,6, 1,8 Гц, 1H), 8,68 (д, J=1,5 Гц, 1H), 10,54 (с, 1H)
390	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,41 (д, J=1,5 Гц, 3H), 3,93 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,05 (д, J=15,0 Гц, 1H), 4,11 (кв, J=5,1 Гц, 1H), 5,94 (д, J=54,5 Гц, 1H), 5,99 (уш.с, 1H), 7,72 (дд, J=5,3, 2,0 Гц, 1H), 7,79 (д, J=2,0 Гц, 1H), 8,36 (дд, J=10,4, 2,0 Гц, 1H), 8,46 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,68 (уш.д, J=2,0 Гц, 1H), 11,05 (уш.с, 1H)
392	¹ H-ЯМР (360 МГц, ДМСО-d ₆) δ ч/млн 1,42 (с, 3H), 3,95 (д, J=15,7 Гц, 1H), 4,03 (с, 3H), 4,06 (д, J=15,7 Гц, 1H), 5,92 (д, J=54,5 Гц, 1H), 6,02 (уш.с, 2H), 7,75 (дд, J=5,5, 2,2 Гц, 1H), 7,97 (д, J=1,8 Гц, 1H), 8,43 (д, J=1,5 Гц, 1H), 8,44 (д, J=5,5 Гц, 1H), 8,92 (д, J=1,2 Гц, 1H), 10,89 (с, 1H)
398	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,75 (с, 3H), 4,02 (кв, J=7,2 Гц, 1H), 4,07 (с, 3H), 4,32 (д, J=15,5 Гц, 1H), 4,37 (уш.с, 2H), 4,48 (д, J=15,7 Гц, 1H), 7,15 (дд, J=5,3, 1,6 Гц, 1H), 8,17 (д, J=1,2 Гц, 1H), 8,31 (д, J=5,1 Гц, 1H), 8,49 (д, J=1,2 Гц, 1H), 9,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 10,08 (с, 1H)
399	¹ H-ЯМР (360 МГц, хлороформ-d) δ ч/млн 1,72 (д, J=1,1 Гц, 3H), 4,08 (с, 3H), 4,36 (уш.с, 2H), 4,35 (д, J=16,1 Гц, 1H), 4,42 (д, J=16,1 Гц, 1H), 5,00 (кв, J=8,1 Гц, 1H), 7,71-7,76 (м, 2H), 8,17 (д, J=1,3 Гц, 1H), 8,54 (уш.д, J=5,3 Гц, 1H), 9,02 (д, J=1,2 Гц, 1H), 9,71 (уш.с, 1H)

D. Фармакологічні приклади

- Сполуки, що надаються за даним винаходом, є інгібіторами ферменту, розщеплюючого APP по бета-ділянці, 1 (BACE1). Вважають, що інгібування BACE1, аспарагінової протеази, є суттєвим для лікування хвороби Альцгеймера (AD). Вважають, що продукція і накопичення пептидів бета-амілоїд (Абета) з білка-попередника бета-амілоїда (APP) відіграє ключову роль у виникненні і прогресі AD. Абета продукується з білка-попередника амілоїда (APP) шляхом послідовного розщеплювання по ізольованих C-кінцям домена Абета бета-секретазою і гамма-секретазою, відповідно.

Очікують, що сполуки формули (I) проявляють свою дію в основному на BACE1 відповідно до їх здатності інгібувати ферментативну активність. Поведінку таких інгібіторів тестували з використанням біохімічного аналізу на основі резонансного перенесення енергії флуоресценції (FRET) клітинного аналізу αLisa на клітинах SKNBE2, описаних нижче і прийнятих для ідентифікації таких сполук, а конкретніше, сполук формули (I), як представлено в таблиці 17 і таблиці 18.

Біохімічний аналіз на основі FRET

Цим аналізом є аналіз на основі резонансного перенесення енергії флуоресценції (FRET). Субстратом для цього аналізу є той, пептид з 13 амінокислот, що походить з APP і містить "шведську" мутацію Lys-Met/Asn-Leu ділянки розщеплювання бета-секретазы білка-попередника амілоїда (APP). Цей субстрат також містить два флуорофори: (7-метоксикумарин-4-іл)оцтова кислота (Mca) є донором флуоресценції з довжиною хвилі збудження при 320 нм і випускання

при 405 нм, а 2,4-динітрофеніл (Dnp) є патентованим гасителем-акцептором. Відстань між цими двома групами вибрана так, що при оптичному збудженні енергія донора флуоресценції в значній мірі гаситься акцептором за допомогою резонансного перенесення енергії. При розщеплюванні BACE1 флуорофор Mca відділяється від гасячої групи Dnp, відновлюючи повний вихід флуоресценції донора. Збільшення флуоресценції лінійно залежить від швидкості протеоліза.

У короткому викладі рекомбинантний білок BACE1 у кінцевій концентрації 1 мкг/мл у 384-лунковому форматі інкубують протягом 120 хвилин при кімнатній температурі з 10 мкм субстрата в буфері для інкубації (40 мМ цитратний буфер pH 5,0, 0,04% PEG, 4% ДМСО) у відсутності або у присутності сполуки. Потім безпосередньо вимірюють міру протеоліза за допомогою виміру флуоресценції в моменти $T=0$ і $T=120$ (збудження при 320 нм і випускання при 405 нм). Результати виражають у ВФУ (відносні флуоресцентні одиниці) у вигляді різниці між $T120$ і $T0$.

Способом мінімальної суми квадратів будують криву максимальної відповідності на графіці залежності % від контролю_{хв} від концентрації сполуки. З нього можна отримати значення IC_{50} (концентрація інгібітора, що викликає 50% інгібування активності).

LC = Середнє значень нижнього контролю
= нижній контроль: Реакційна суміш без ферменту

HC = середнє значень верхнього контролю

= верхній контроль: Реакційна суміш з ферментом

% Ефекту = $100 - [(зразок - LC) / (HC - LC) * 100]$

% від контролю = $(зразок / HC) * 100$

% від контролю_{хв} = $(зразок - LC) / (HC - LC) * 100$

Вказані нижче сполуки, наведені як приклади, тестували по суті як описано вище, і вони продемонстрували наступну активність:

Таблиця 18

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC_{50}
1	4.62
2	5.72
3	5.10
4	5.439
5	6.54
6	5.29
7	5.39
8	5.69
9	5.46
10	5.12
11	4.84
12	6.89
13	5.37
14	6.28
15	5.56
16	5.66
17	6.78
18	5.54
19	5.38

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC_{50}
20	6.78
21	7.29
22	6.7
23	5.86
24	6.77
25	6.93
26	5.67
27	6.35
28	6.18
29	6.11
30	6.05
31	4.76
32	4.87
33	4.91
34	5.05
35	7.11
36	5.13
37	5.45
38	6.91

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
39	6.9
40	6.04
41	6.33
42	5.74
43	7.14
44	7.21
45	5.53
46	5.6
47	5.95
48	5.73
49	4.6
50	6.93
51	5.41
52	6.06
53	< 4.52
54	5.41
55	5.55
56	5.69
57	6.53
58	5.11
59	5.36
60	5.65
61	5.45
62	7.21
63	5.46
64	6.41
65	6.78
66	5.69
67	< 4.52
68	6.35

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
69	5.29
70	5.77
71	6.25
72	5.58
73	6.99
74	5.38
75	5.01
76	7.32
77	7.28
78	7.26
79	7.22
80	7.01
81	5.05
82	6.2
83	6.01
84	4.64
85	5.19
86	7.41
87	5.81
88	< 4.52
89	5.26
90	6.37
91	7.03
92	4.82
93	6.33
94	< 4.52
95	5.85
96	4.95
97	5.21
98	5.55

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
99	4.68
100	5.81
101	6.75
102	< 4.52
103	5.68
104	5.03
105	5.81
106	5.36
107	6.88
108	5.89
109	< 4.52
110	7.59
111	5.83
112	5.31
113	7.57
114	5.17
115	6.21
116	< 4.52
117	6.36
118	6.72
119	4.95
120	5.55
121	5.73
122	< 4.52
123	7.53
124	7.69
125	5.86
126	7.44
127	< 4.52
128	5.24

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
129	4.83
130	5.72
131	7.45
132	5.96
133	7.59
134	7.68
135	<4.52
136	5.09
137	< 4.52
138	5.83
139	< 4.52
140	< 4.52
141	< 4.52
142	< 4.52
143	7.48
144	7.11
145	4.67
146	6.26
147	6.7
148	< 4.52
149	<4.52
150	5.96
151	6.4
152	5.41
153	7.05
154	<4.52
155	<4.52
156	5.69
157	<4.52
158	<4.52

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
159	<4.52
161	4.53
162	5.21
163	7.39
164	<4.52
165	7.46
166	7.3
167	7.46
168	6.08
169	7.25
170	7.21
171	5.95
172	6.29
173	7.66
174	<4.52
175	6.53
176	5.89
177	7.6
178	4.7
179	<4.52
180	7.35
181	7.58
182	6.26
183	7.39
184	6.39
185	6.78
186	6.75
187	4.99
188	6.36
189	<4.52

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
190	<4.52
191	4.73
192	<4.52
193	7.13
194	5.7
195	7.27
196	<4.52
197	6
198	6.52
199	7.83
202	6.32
203	7.69
204	6.44
205	4.8
206	<4.52
207	5.46
208	7.57
209	7.4
210	4.92
211	5.85
212	5.19
213	6.36
214	6.96
215	6.3
216	7.05
217	6.22
218	6.9
219	7.03
220	6.33
221	6.9

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
222	5.13
223	4.61
224	4.83
225	7.45
226	6.86
227	7.45
228	6.67
229	7.35
230	7.34
231	7.47
232	7.51
233	7.5
234	7.6
235	7.48
238	6.08
239	5.98
240	7.59
241	6.49
242	7.69
243	6.58
244	7.11
245	7.66
246	6.5
247	7.55
248	6.31
249	6.66
250	7.22
251	7.31
252	n.t.
253	6.81

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
254	6.07
255	6.35
256	7.37
257	6.05
258	н.т.
259	7.07
260	7.32
261	н.т.
262	7.52
263	н.т.
264	7.04
265	6.28
266	<4.52
267	<4.52
268	6.44
269	6.8
270	6.88
271	<4.52
272	7.04
273	5.16
274	6.58
275	7.21
276	6.76
277	6.66
278	5.06
279	н.т.
280	6.74
281	7.13
282	6.05
283	7.17

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
284	7.06
285	7
286	6.07
287	6.86
288	7.48
289	7.51
290	7.01
291	7.49
292	6.17
293	5.86
294	5.64
295	5.16
296	5.42
297	7.41
298	6.91
299	6.77
300	5.81
301	7.09
302	<4.52
303	5.74
304	6.23
305	7.38
306	7.44
307	6.7
308	7.31
309	6.66
310	5.48
311	5.86
312	6.18
313	7.78

№ сполуки	Биохимический анализ на основе FRET pIC ₅₀
314	7.26
315	7.09
316	5.94
317	5.69
318	6.45
319	7.36
320	н.т.
321	н.т.
322	н.т.
323	н.т.
324	н.т.
325	н.т.
326	н.т.
327	н.т.
328	н.т.
329	н.т.
330	н.т.
331	н.т.
332	н.т.
333	н.т.
334	н.т.
335	н.т.
336	н.т.
337	н.т.
338	н.т.
339	н.т.
340	н.т.
341	н.т.
342	н.т.
343	н.т.

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
344	Н.Т.
345	Н.Т.
346	Н.Т.
347	Н.Т.
348	Н.Т.
349	Н.Т.
350	Н.Т.
351	5.69
352	Н.Т.
353	Н.Т.
354	Н.Т.
355	Н.Т.
356	Н.Т.
357	Н.Т.
358	Н.Т.
359	Н.Т.
360	Н.Т.
361	Н.Т.
362	Н.Т.
363	Н.Т.
364	Н.Т.
365	Н.Т.
366	Н.Т.
367	Н.Т.
368	Н.Т.
369	Н.Т.
370	Н.Т.
371	Н.Т.
372	Н.Т.
373	Н.Т.

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
374	Н.Т.
375	Н.Т.
376	Н.Т.
377	Н.Т.
378	Н.Т.
379	Н.Т.
380	Н.Т.
381	Н.Т.
382	Н.Т.
383	Н.Т.
384	Н.Т.
385	Н.Т.
386	Н.Т.
387	Н.Т.
388	Н.Т.
389	Н.Т.
390	Н.Т.
391	Н.Т.
392	Н.Т.
393	Н.Т.
394	Н.Т.
395	Н.Т.
396	Н.Т.
397	Н.Т.
398	Н.Т.
399	Н.Т.
400	Н.Т.
401	Н.Т.
402	Н.Т.
403	Н.Т.

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
404	Н.Т.
405	Н.Т.

№ сполуки	Біохімічний аналіз на основі FRET pIC ₅₀
406	Н.Т.
407	Н.Т.

«Н.Т.» означає «не тестували»

Аналіз кліток αLisa на клітинах SKNBE2

- 5 У двох аналізах αLisa кількісно визначають рівні загального Абета і Абета 1-42, що продукуються і секретуються у середовище клітин SKNBE2 нейробластами людини. Аналіз заснований на SKNBE2 нейробластами людини, експресуючих білок-попередник амілоїда (hAPP695) дикого типу. Сполуки розбавляють і додають у ці клітки, інкубують протягом 18 годин, потім проводять виміри Абета 1-42 і загального Абета. Загальні Абета і Абета 1-42
- 10 вимірюють за допомогою сендвіч-αLisa. αLisa є сендвіч-аналізом з використанням біотинільованого антитіла AbN/25, пов'язаного з покритими стрептавідином гранулами, і кон'югованими з антитілами Ab4G8 або cAb42/26 акцепторними гранулами для детекції загального Абета і Абета 1-42, відповідно. У присутності загального Абета або Абета 1-42 гранули приходять у безпосередню близькість. Збудження донорних гранул викликає
- 15 вивільнення молекул атомарного кисню, які запускають каскад перенесення енергії в акцепторних гранулах, що призводить до випромінювання світла. Випромінювання світла вимірюють через 1 годину інкубації (збудження при 650 нм і випромінюванні при 615 нм).

Способом мінімальної суми квадратів будують криву максимальної відповідності на графіку залежності % від контролю_{хв} від концентрації сполуки. З нього можна отримувати значення IC₅₀ (концентрація інгібітора, що викликає 50% інгібування активності).

LC = Середнє значень нижнього контролю

= нижній контроль: клітини, що заздалегідь інкубуються без сполуки, без біотинільованого Ab в αLisa

HC = середнє значень верхнього контролю

25 = верхній контроль: клітки, що заздалегідь інкубуються без сполуки

% Ефекта=100-[(зразок-LC)/(HC-LC)*100]

% від контролю=(зразок/HC)*100

% від контролю_{хв}=(зразок-LC)/(HC-LC)*100

30 Вказані нижче сполуки, наведені як приклади, тестували по суті як описано вище, і вони продемонстрували наступну активність:

Таблиця 19

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC_{50}	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC_{50}
1	5.83	5.99
2	6.14	6.21
3	6.2	6.19
4	6.59	6.66
5	7.77	7.79
6	6.29	6.34
7	6.49	6.53
8	6.67	6.75
9	<5	5.07
10	6.	6.58
11	6.2	6.33
12	8.17	8.16
13	6.83	6.84
14	7.49	7.56
15	6.31	5.51
16	6.41	6.45
17	8.32	8.3
18	6.57	6.61
19	6.29	6.352
20	7.81	7.86
21	8.27	8.3
22	7.59	7.663
23	6.89	6.85
24	7.77	7.73
25	7.93	7.9
26	6.72	6.74

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
27	7.06	7.04
28	7.07	7.04
29	6.67	6.67
30	7.57	7.66
31	5.76	5.86
32	6.2	6.25
33	5.72	5.75
34	5.54	5.58
35	8.37	8.4
36	5.98	6.09
37	6.77	6.79
38	8.39	8.35
39	8.27	8.38
40	7.31	7.32
41	7.31	7.33
42	5.85	5.9
43	8.34	8.45
44	8.39	8.3945
45	6.85	6.92
46	6.29	6.32
47	6.79	6.83
48	6.19	6.22
49	5.68	5.66
50	7.91	7.88
51	6.61	6.59
52	6.68	6.66
53	5.28	< 5
54	6.68	6.65
55	6.89	6.99

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
56	7.02	7.1
57	7.79	7.8
58	6.7	6.68
59	6.44	6.417
60	6.89	6.92
61	6.94	6.98
62	8.39	8.39
63	6.94	6.9
64	7.36	7.37
65	8.32	8.3
66	6.92	7.0
67	5.26	5.42
68	7.06	7.04
69	5.13	< 5
70	5.17	5.31
71	< 5	< 5
72	6.2	6.19
73	8.31	8.37
74	6.71	6.69
75	5.46	5.46
76	7.96	7.95
77	7.92	7.93
78	7.93	8.07
79	7.59	7.59
80	7.22	7.27
81	5.91	5.92
82	6.6	6.61
83	6.29	6.29
84	5.41	5.35

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
85	6.06	6.07
86	8.16	8.21
87	6.46	6.47
88	5.66	5.65
89	6.51	6.67
90	7.76	7.76
91	7.82	7.86
92	5.47	5.51
93	6.98	6.97
94	5.43	5.34
95	6.48	6.5
96	6.46	6.43
97	6.86	6.87
98	6.19	6.14
99	5.87	5.73
100	6.46	6.47
101	7.71	7.7
102	< 5	< 5
103	6.38	6.35
104	5.8	5.82
105	6.7	6.65
106	6.2	6.23
107	7.81	7.9
108	6.92	6.92
109	6.15	6.08
110	7.64	7.65
111	6.36	6.31
112	5.68	5.71
113	7.53	7.52

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC_{50}	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC_{50}
114	5.82	5.5
115	6.75	6.68
116	5.18	5.06
117	6.59	6.55
118	7.23	7.18
119	5.62	5.67
120	6.02	6.05
121	6.43	6.48
122	5.19	5.04
123	7.97	7.98
124	8.21	8.2
125	6.44	6.42
126	8.06	8.09
127	< 5	< 5
128	6.0	6.02
129	5.28	5.34
130	6.47	6.48
131	7.54	7.52
132	6.35	6.38
133	8.18	8.21
134	8.39	8.42
135	5.04	5.06
136	5.26	5.27
137	< 4.82	< 4.82
138	6.36	6.31
139	< 5	< 5
140	< 5	< 5
141	< 5	< 5
142	< 5	< 5

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC_{50}	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC_{50}
143	8.35	8.36
144	7.27	7.38
145	5.45	5.55
146	7.07	7.03
147	7.59	7.6
148	< 5	< 5
149	5.06	5.05
150	6.7	6.7
151	7.8	7.83
152	5.5	5.5
153	7.94	7.88
154	<5	<5
155	<5	<5
156	7.02	7.1
157	<5	<5
158	<5	<5
159	6.15	6.08
161	<5	<5
162	6.1	6.14
163	8.01	8.05
164	<5	<5
165	8.14	8.13
166	7.9	7.91
167	8.12	8.12
168	7.1	7.13
169	8.16	8.17
170	8	8
171	6.87	6.89
172	6.74	6.81

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC_{50}	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC_{50}
173	8.11	8.07
174	<5	<5
175	5.18	5.24
176	6.34	6.38
177	7.83	7.84
178	5.33	5.35
179	<5	<5
180	7.47	7.55
181	7.87	7.87
182	6.68	6.69
183	7.84	7.86
184	6.44	6.44
185	6.7	6.71
186	6.75	6.78
187	5.92	5.95
188	6.91	6.93
189	<5	<5
190	5.2	5.25
191	5.04	5.46
192	<5	<5
193	7.19	7.23
194	6.08	6.13
195	8.01	8.02
196	6.92	6.95
197	6.77	6.78
198	6.7	6.69
199	7.78	7.77
202	6.27	6.27
203	7.43	7.43

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
204	7.05	7.06
205	5.55	5.47
206	<5	<5
207	6.33	6.24
208	7.96	8
209	7.81	7.86
210	<5	<5
211	5.66	5.76
212	<5	<5
213	5.39	5.43
214	6.1	6.15
215	6.51	6.52
216	6.22	6.2
217	6.28	6.31
218	6.07	6.08
219	6.51	6.55
220	6.45	6.46
221	6.24	6.31
222	<5	<5
223	<5	<5
224	<5	<5
225	8.2	8.18
226	7.41	7.47
227	8.09	8.1
228	7.31	7.35
229	7.85	7.84
230	7.86	7.87
231	7.91	7.93
232	8.02	8

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
233	7.92	7.89
234	7.94	7.99
235	7.84	7.85
238	6.65	6.66
239	6.65	6.65
240	7.98	7.99
241	6.9	6.92
242	7.91	7.91
243	6.62	6.58
244	7.04	7.11
245	8.18	8.23
246	6.92	6.99
247	7.79	7.84
248	6.64	6.68
249	7.05	7.09
250	7.36	7.4
251	7.38	7.42
252	н.т.	н.т.
253	7.31	7.3
254	6.46	6.5
255	6.4	6.46
256	7.54	7.58
257	5.99	6.01
258	н.т.	н.т.
259	6.87	6.9
260	8.18	8.19
261	н.т.	н.т.
262	7.16	7.13
263	н.т.	н.т.

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
264	6.46	6.5
265	7.16	7.16
266	<5	~5
267	5.15	<5
268	7	7.09
269	7.23	7.24
270	7.33	7.32
271	<5	<5
272	7.44	7.45
273	5.09	5.19
274	6.92	6.92
275	7.23	7.25
276	7.38	7.38
277	6.97	6.95
278	5.49	5.5
279	н.т.	н.т.
280	7.23	7.24
281	7.3	7.34
282	6.56	6.65
283	7.52	7.61
284	7.75	7.76
285	7.83	7.8
286	6.8	6.81
287	7.49	7.56
288	8.11	8.13
289	8	7.98
290	7.73	7.75
291	8.25	8.31
292	5.98	6.17

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
293	5.73	5.81
294	5.18	5.31
295	5.09	5.19
296	<5	<5
297	7.72	7.76
298	7.21	7.23
299	7.62	7.67
300	5.91	5.93
301	7.14	7.17
302	<5	<5
303	5.73	5.76
304	6.44	6.47
305	7.6	7.6
306	8.16	8.13
307	6.97	7.03
308	8.2	8.21
309	7.13	7.14
310	6.11	6.21
311	5.84	5.95
312	5.49	5.55
313	7.75	7.87
314	7.08	7.24
315	6.77	6.84
316	6.14	6.2
317	6.26	6.33
318	6.07	6.14
319	7.13	7.16
320	н.т.	н.т.
321	н.т.	н.т.

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC_{50}	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC_{50}
322	Н.Т.	Н.Т.
323	Н.Т.	Н.Т.
324	Н.Т.	Н.Т.
325	Н.Т.	Н.Т.
326	Н.Т.	Н.Т.
327	Н.Т.	Н.Т.
328	Н.Т.	Н.Т.
329	Н.Т.	Н.Т.
330	Н.Т.	Н.Т.
331	Н.Т.	Н.Т.
332	Н.Т.	Н.Т.
333	Н.Т.	Н.Т.
334	Н.Т.	Н.Т.
335	Н.Т.	Н.Т.
336	Н.Т.	Н.Т.
337	Н.Т.	Н.Т.
338	Н.Т.	Н.Т.
339	Н.Т.	Н.Т.
340	Н.Т.	Н.Т.
341	Н.Т.	Н.Т.
342	Н.Т.	Н.Т.
343	Н.Т.	Н.Т.
344	Н.Т.	Н.Т.
345	Н.Т.	Н.Т.
346	Н.Т.	Н.Т.
347	Н.Т.	Н.Т.
348	Н.Т.	Н.Т.
349	Н.Т.	Н.Т.
350	Н.Т.	Н.Т.

№ сполуки	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC_{50}	Аналіз клітин α Lisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC_{50}
351	6.26	6.33
352	Н.Т.	Н.Т.
353	Н.Т.	Н.Т.
354	Н.Т.	Н.Т.
355	Н.Т.	Н.Т.
356	Н.Т.	Н.Т.
357	Н.Т.	Н.Т.
358	Н.Т.	Н.Т.
359	Н.Т.	Н.Т.
360	Н.Т.	Н.Т.
361	Н.Т.	Н.Т.
362	Н.Т.	Н.Т.
363	Н.Т.	Н.Т.
364	Н.Т.	Н.Т.
365	Н.Т.	Н.Т.
366	Н.Т.	Н.Т.
367	Н.Т.	Н.Т.
368	Н.Т.	Н.Т.
369	Н.Т.	Н.Т.
370	Н.Т.	Н.Т.
371	Н.Т.	Н.Т.
372	Н.Т.	Н.Т.
373	Н.Т.	Н.Т.
374	Н.Т.	Н.Т.
375	Н.Т.	Н.Т.
376	Н.Т.	Н.Т.
377	Н.Т.	Н.Т.
378	Н.Т.	Н.Т.
379	Н.Т.	Н.Т.

№ сполуки	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Абета 42 pIC ₅₀	Аналіз клітин αLisa на клітинах SKNBE2. Загальний Абета pIC ₅₀
380	Н.Т.	Н.Т.
381	Н.Т.	Н.Т.
382	Н.Т.	Н.Т.
383	Н.Т.	Н.Т.
384	Н.Т.	Н.Т.
385	Н.Т.	Н.Т.
386	Н.Т.	Н.Т.
387	Н.Т.	Н.Т.
388	Н.Т.	Н.Т.
389	Н.Т.	Н.Т.
390	Н.Т.	Н.Т.
391	Н.Т.	Н.Т.
392	Н.Т.	Н.Т.
393	Н.Т.	Н.Т.
394	Н.Т.	Н.Т.
395	Н.Т.	Н.Т.
396	Н.Т.	Н.Т.
397	Н.Т.	Н.Т.
398	Н.Т.	Н.Т.
399	Н.Т.	Н.Т.
400	Н.Т.	Н.Т.
401	Н.Т.	Н.Т.
402	Н.Т.	Н.Т.
403	Н.Т.	Н.Т.
404	Н.Т.	Н.Т.
405	Н.Т.	Н.Т.
406	Н.Т.	Н.Т.
407	Н.Т.	Н.Т.

«Н.Т.» означає «не тестували»

- 5 Демонстрація ефективності in vivo
Засоби, що знижують кількість пептиду Аβ, за винаходом можна використовувати для

лікування AD у ссавців, таких як люди, або альтернативно для демонстрації ефективності в моделях на тваринах як необмежуючі приклади, таких як миша, щур або морська свинка. У ссавця може бути відсутня діагностована AD, або у них може бути відсутньою генетична схильність до AD, але вони можуть бути трансгенними так, що вони надпродукують і в результаті у них відбувається відкладення A β у спосіб, схожий із способом, який спостерігають у людей, уражених AD.

Засоби, що знижують кількість пептиду A β , можна вводити в будь-якій стандартній формі будь-яким стандартним способом. Як необмежуючі приклади засобів, що знижують кількість пептиду A β , можуть знаходитись у формі рідини, пігулок або капсул, які вводять перорально або за допомогою ін'єкції. Засоби, що знижують кількість пептиду A β , можна вводити при будь-якій дозі, якої вистачає для значного зниження рівнів пептидів A β у крові, плазмі крові, сироватці, цереброспінальній рідині (CSF) або головному мозку.

Для визначення того, чи знижує короткострокове введення засобу, що знижує кількість пептиду A β 42, рівні пептидів A β in vivo, використовували нетрансгенних гризунів, наприклад, мишей або щурів. Тварин, що обробляються засобом, що знижує кількість пептиду A β , тестували і порівнювали з тваринами, яких не обробляли або обробляли носієм і стандартними способами, наприклад, із застосуванням ELISA, кількісно визначали рівні розчинного A β 42 і загального A β у головному мозку. Періоди обробки варіювали від декількох годин (година) до днів і їх регулювали на основі результатів зниження A β 42 після того, як ставало можливим визначити залежність початку дії від часу.

Типовий протокол виміру зниження кількості A β 42 in vivo представлений, але він є лише однією з багатьох варіацій, які можна використовувати для оптимізації рівнів A β , що детектується. Наприклад, сполуки, що знижують кількість пептиду A β , формували в 20% гідроксипропіл- β -циклодекстрині. Засоби, що знижують кількість пептиду A β , вводили у вигляді однієї пероральної дози (п./о.) або у вигляді однієї підшкірної дози (п./к.) тваринам, що голодували протягом ночі. Після певного періоду часу, як правило, 2 або 4 години (як вказано в таблиці 19), тварин убивали і аналізували рівні A β 42.

Кров збирали за допомогою декапітації і кровотечі в оброблені пробірки EDTA для збору зразків. Кров центрифугували при 1900xg протягом 10 хвилин (хв) при 4°C, і отримували плазму, і швидко заморожували для подальшого аналізу. З черепа і заднього мозку витягували головний мозок. Витягували мозочок і розділяли ліву і праву півкулі. Ліву півкулю зберігали при -18°C для кількісного аналізу рівнів тестованих сполук. Праву півсферу промивали фосфатно-сольовим буфером (PBS) і негайно заморожували на сухій кризі і зберігали при -80°C до гомогенізації для біохімічних аналізів.

Головний мозок нетрансгенних мишей ресуспендували в 8 об'ємах 0,4% DEA (диетиламін) /50 mM NaCl, що містять інгібітори протеаз (Roche-11873580001 або 04693159001), на грам тканини, наприклад, для 0,158 г головного мозку додавали 1,264 мл 0,4% DEA. Усі зразки гомогенізували в системі FastPrep-24 (MP Biomedicals) з використанням лізуючого матриксу D (MPBio #6913-100) при 6 м/сек протягом 20 секунд. Гомогенати центрифугували при 221,300xg протягом 50 хвилин. Потім отримані при високій швидкості супернатанти переносили в нові пробірки Eppendorf. Дев'ять частин супернатанту нейтралізували 1 частиною 0,5 M Tris-HCl pH 6,8 і використовували для кількісного визначення загального A β і A β 42.

Для визначення кількості загального A β і A β 42 у розчинній фракції гомогенатів головного мозку використовували твердофазний імуоферментний аналіз. У короткому викладі, отримували стандарти (розведення синтетичних A β 1-40 і A β 1-42, Bachem) у 1,5 мл пробірці Eppendorf в ультрацентрифузі з кінцевими концентраціями в діапазоні від 10000 до 0,3 пг/мл. Зразки і стандарти спільно інкубували з міченим HRP0 антитілом до N-кінця для детекції A β 42 і з біотинільованим антитілом 4G8 до середини домена для детекції загального A β . Потім в покритий антитілом планшет додавали 50 мкл суміші кон'югата/зразка або кон'югата/стандарта (захоплюючи антитіла селективно розпізнають C-кінець A β 42, антитіло JRF/cA β 42/26, для детекції A β 42 і N-кінець A β , антитіло JRF/rA β /2, для детекції загального A β). Планшету дозволяли інкубуватись протягом ночі при 4°C для забезпечення формування комплексу антитіло-амілоїд. Після цієї інкубації і подальших етапів відмивання ELISA для кількісного визначення A β 42 завершували, додаючи флуорогенний субстрат пероксидази Quanta Blu за інструкціями виробника (Pierce Corp., Rockford, IL). Зчитування проводили через період від 10 до 15 хвилин (збудження 320 нм/випромінювання 420 нм).

Для детекції загального A β додавали кон'югат стрептавідин-пероксидаза з подальшим через 60 хвилин додатковим етапом відмивання і додавання флуорогенного субстрата пероксидази Quanta Blu за інструкціями виробника (Pierce Corp., Rockford, IL). Прочитування проводили через період від 10 до 15 хвилин (збудження 320 нм/випромінювання 420 нм).

У цій моделі успішним може вважатись щонайменше 20% зниження Аβ42 у порівнянні з необроблюваними тваринами.

Вказані нижче сполуки, наведені як приклади, тестували по суті як описано вище, і вони продемонстрували наступну активність:

5

Таблиця 20

№ спол.	Аβ42 Середнє (% від контролю) n	Середнє (% від контролю) n	Доза	Маршрут введення	Час після введення
1	102	97	30 мг/кг	п./к.	4 години
8	92	98	30 мг/кг	п./к.	4 години
9	87	101	30 мг/кг	п./к.	4 години
12	95	98	30 мг/кг	п./к.	4 години
14	107	116	30 мг/кг	п./к.	4 години
44	56	67	30 мг/кг	п./к.	4 години
50	133	95	5 мг/кг	п./к.	4 години
52	68	114	30 мг/кг	п./к.	2 години
55	88	87	30 мг/кг	п./к.	4 години
59	114	95	30 мг/кг	п./к.	2 години
65	79	91	30 мг/кг	п./к.	4 години
82	57	44	30 мг/кг	п./к.	2 години
86	60	55	30 мг/кг	п./к.	4 години
96	116	104	30 мг/кг	п./к.	4 години
117	95	86	30 мг/кг	п./к.	2 години
123	38	38	10 мг/кг	п./о.	4 години
123	24	21	10 мг/кг	п./к.	4 години

№ спол.	АВ42 Середнє (% від контролю) п	Середнє (% від контролю) п	Доза	Маршрут введення	Час після введення
124	23	25	30 мг/кг	п./о.	4 години
126	26	31	30 мг/кг	п./о.	4 години
126	27	32	30 мг/кг	п./о.	4 години
134	27	35	30 мг/кг	п./о.	4 години
166	50	43	30 мг/кг	п./о.	4 години
167	95	78	30 мг/кг	п./о.	2 години
169	38	39	30 мг/кг	п./о.	4 години
199	64	45	30 мг/кг	п./к.	2 години
204	113	103	30 мг/кг	п./к.	4 години
209	6	14	10 мг/кг	п./о.	4 години
216	45	39	30 мг/кг	п./о.	4 години
217	80	73	30 мг/кг	п./о.	4 години
218	99	90	30 мг/кг	п./к.	2 години
219	95	86	30 мг/кг	п./к.	2 години
227	77	66	30 мг/кг	п./о.	2 години
228	99	79	30 мг/кг	п./о.	2 години

п./к. означає підшкірна; п./о. означає пероральна

Фармакологія однократної дози у собаки бігль

- 5 Сполуку 86 тестували для оцінки дії профілю бета-амілоїда в цереброспінальній рідині (CSF) собаки після однократної дози в комбінації з фармакокінетичним (ПК) контролем і обмеженою оцінкою безпеки. 6 собакам бігль (3 самці, 3 самки) дозували носій (4 мл/кг водної суспензії 20% циклодекстрина і Tween) і 6 собакам бігль (3 самці, 3 самки) дозували сполуку 86 (20 мг/кг у 2 мл/кг водного 20% розчину циклодекстрина) в голодному стані. У тварин у свідомості відбирали CSF безпосередньо з бічного шлуночку через канюлю, яку вкручували в череп і закривали підшкірною тканиною і шкірою, до і через 4, 8 і 24 години після дозування. 10 Через 8 годин після дозування тварини отримували доступ до своєї регулярної їжі протягом 30 хвилин. Для контролю ПК брали кров (0,5, 1, 2, 4, 8 і 24 годин) і під час отримання зразка CSF,

брали зразки для аналізу сироватки. Додатковий зразок для аналізу сироватки брали через 10 діб після дозування. Зразки CSF застосовували для виміру Абета 1-37, Абета 1-38, Абета 1-40 і Абета 1-42.

5 Зниження рівня Абета 1-38, Абета 1-40 і Абета 1-42 через 24 години після дозування, порівнюваний з власним вихідним рівнем, було майже максимальним (>90%), тоді як зниження рівня Абета 1-37 було трохи меншим, хоча ще дуже вираженим (72% через 24 години). Дія сполуки 86 на Абета, що знижує кількість Абета 1-37, Абета 1-38, Абета 1-40 і Абета 1-42 у CSF, знаходиться відповідно до повільного виведення сполуки 86, що призводить до високих рівнів у плазмі (1439 нг/мл) щонайменше до моменту 24 години після дозування. Рівні CSF через 24 години складали 45 нг/мл. Гострих або відкладених змін параметрів сироватки (ферменти печінки, білірубін і т.д.) і видимих клінічних аномалій в поведінці не спостерігали.

10 Короткий опис аналізу вимірів трансепітеліального перенесення тестованих сполук через моношари LLC-MDR1

15 Метою цього аналізу була оцінка пасивної проникності тестованих сполук *in vitro* і їх здатність бути транспортованими субстратами P-гр з використанням клітин LLC-PK1, стабільно трансдукованих MDR1 у системі Transwell. Позитивним контролем транспорту був ³H-дигоксин (30 нМ), а позитивним контролем інгібітора був GF120918 (5 мкМ). Маркерною сполукою низької проникності був ¹⁴C-манніт (1 мкМ). Концентрація тестованої сполуки складала 1 мкМ.

20 Швидкості проходження від апікальної сторони до базолатеральної (від А до В) у присутності і у відсутності інгібітора P-гр GF120918 і від базолатеральної сторони до апікальної (від В до А) (видима проникність) тестованих сполук ($P_{app} \times 10^{-6}$ см/сек) вимірювали після періоду інкубації 120 хвилин. У кожній інкубаційній лунки оцінювали цілісність клітинного моношару за допомогою введення флуоресцентної маркерної сполуки з низькою проникністю, флуоресцеїну.

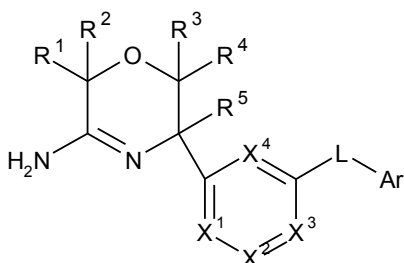
25 Детально, клітки LLC-MDR1 висівали на 24-лункові вкладиші для клітинних культур (Millicell®-PCF, 0,4 мкм, діаметр 13 мм, 0,7 см²) при 400000 клітин/см². Середовище для культивування клітин складалось із середовища 199, доповненим 10% ембріональною телячою сироваткою (FBS) і 100 Ед/мл пеніциліну/стрептоміцину і його замінювали через добу після висівання і за добу перед експериментом. Експеримент по перенесенню проводили через 5 діб після висівання. Для оцінки перенесення в напрямках від А до В і від В до А, відповідно, в добу експерименту на апікальний або базолатеральний бік моношарів наносили розчини тестованих сполук. Використане в аналізі середовище було (OPTI-MEM (1Ч) (GIBCO) з 1 мас./об.% бичачого сироваткового альбуміну. Вкладиші інкубували при 37°C у зволоженому інкубаторі, що містить 5% CO₂. Після інкубації протягом 120 хвилин для оцінки проникності і для забезпечення оцінки виходу тестованої сполуки протягом експерименту збирали зразки з акцепторних і 35 донорних відділень, відповідно. Експерименти по перенесенню проводили в трьох повтореннях. Абсолютні концентрації тестованих сполук вимірювали з використанням РХ/МС/МС і кількісно визначали за допомогою калібрувальної кривої.

Таблиця 21

№ сполуки	Положення 6	Від А до В	Від А до В (+GF)	Від В до А	ВА/АВ
44	H	5.3	24.6	38.8	7.3
134	F	8.9	15.4	17.7	2.0
12	H				25.4
113	F, CF ₃	9.0	11.0	9.8	1.1
86	F	13.2	18.3	20.9	1.6
39	H	3.7	15.4	34.2	9.3
123	F	17.6	20.0	19.7	1.1
166	CF ₃	13.7	16.0	13.6	1.0
216	F	12.0	12.9	12.0	1.0
4	H				25.9
43	H	1.4	10.3	26.6	18.5
93	F	7.4	23.5	34.3	4.6
100	F	7.6	23.4	27.4	3.6
169	CF ₃	10.5	16.7	19.0	1.8
118	F, CF ₃	12.0	16.5	15.0	1.3
54	H	2.0	10.3	34.5	14.1
106	CF ₃	18.2	20.8	19.8	1.1
55	H	9.5	23.6	34.4	3.6
82	F	10.5	19.1	23.9	2.3

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

5 1. Сполука формули (I)



10 або її таутомерна або стереоізомерна форма, де
 R^1 , R^2 і R^3 незалежно вибрані з групи, що складається з водню, фтору, ціано, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу і C_{3-6} -циклоалкілу;
 R^4 є фтором або трифторметилом; або

- R^1 і R^2 або R^3 і R^4 , узяті разом з атомом вуглецю, з яким вони зв'язані, можуть утворювати C_{3-6} -циклоалкандіільне кільце;
 R^5 вибраний з групи, що складається з водню, C_{1-3} -алкілу, циклопропілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, гомоарила і гетероарила;
- 5 X^1, X^2, X^3, X^4 незалежно є $C(R^6)$ або N, за умови, що не більше двох з них є N;
кожен R^6 вибраний з групи, що складається з водню, галогену, C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, ціано, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси;
L є зв'язком або $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем або C_{1-3} -алкілом;
Ag є гомоарилем або гетероарилем;
- 10 гомоарил є фенолом або фенолом, заміщеним одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси; гетероарил вибраний з групи, що складається з піридилу, піримідилу, піразилу, піридазилу, фуранілу, тієнілу, піролілу, піразолілу, імідазолілу, триазолілу, тетразолілу, тіазолілу, ізотіазолілу, тіадіазолілу, оксазолілу, ізоксазолілу
- 15 і оксадіазолілу, де кожен необов'язково заміщений одним, двома або трьома замісниками, вибраними з групи, що складається з галогену, ціано, C_{1-3} -алкілу, C_{2-3} -алкінілу, C_{1-3} -алкілокси, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілу, моно- і полігалоген- C_{1-3} -алкілокси і C_{1-3} -алкілокси- C_{1-3} -алкілокси; або
її солі приєднання або сольвати.
- 20 2. Сполука за п. 1, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, і L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем.
3. Сполука за п. 2, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом.
4. Сполука за п. 2, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, X^2, X^3 і X^4 є CH, і X^1 є CH, CF або N.
- 25 5. Сполука за п. 2, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є фтором, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag є піридилом або піразилом, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, ціано, метокси, трифторетокси і дифторметилу.
6. Сполука за п. 1, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, і L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем.
- 30 7. Сполука за п. 6, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, і R^5 є метилом, етилом або циклопропілом.
8. Сполука за п. 6, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, X^2, X^3 і X^4 є CH, і X^1 є CH, CF або N.
- 35 9. Сполука за п. 6, де R^1, R^2 і R^3 є воднем, R^4 є трифторметилом, L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем, R^5 є метилом, етилом або циклопропілом, і Ag є піридилом або піразилом, де кожен необов'язково заміщений одним або двома замісниками, вибраними з галогену, ціано, метокси, трифторетокси і дифторметилу.
10. Сполука за п. 1, де R^1 і R^2 є воднем, R^3 є фтором, R^4 є трифторметилом, і L є $-N(R^7)CO-$, де R^7 є воднем.
- 40 11. Фармацевтична композиція, що містить терапевтично ефективну кількість сполуки за будь-яким з пп. 1-10 і фармацевтично прийнятний носій.
12. Спосіб отримання фармацевтичної композиції за п. 11, який **відрізняється** тим, що фармацевтично прийнятний носій ретельно змішують з терапевтично ефективною кількістю сполуки за будь-яким з пп. 1-10.
- 45 13. Застосування сполуки за будь-яким з пп. 1-10 у лікуванні, запобіганні або профілактиці хвороби Альцгеймера (AD), помірного когнітивного порушення, старості, деменції, деменції з тільцями Леві, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, або деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом.
- 50 14. Спосіб лікування порушення, вибраного з групи, що складається з хвороби Альцгеймера, помірного когнітивного порушення, старості, деменції, деменції з тільцями Леві, синдрому Дауна, деменції, що асоціюється з інсультом, деменції, що асоціюється з хворобою Паркінсона, і деменції, що асоціюється з бета-амілоїдом, що включає введення індивідуумові, який потребує цього, терапевтично ефективної кількості сполуки за будь-яким з пп. 1-10 або фармацевтичної композиції за п. 11.
- 55

Комп'ютерна верстка А. Крижанівський

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Василя Липківського, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601