



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **119141** (13) **C2**

(51) МПК (2019.01)

C07D 413/14 (2006.01)**A61K 31/5355** (2006.01)**A61P 25/28** (2006.01)**A61P 35/00****A61P 29/00**

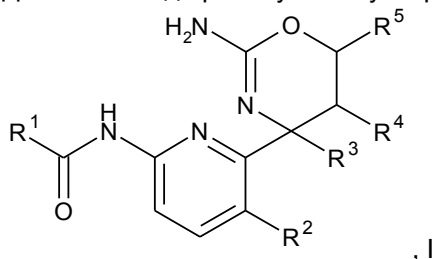
МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2015 10494	(72) Винахідник(и):	Хільперт Ханс (CH), Хумм Роланд (DE), Музер Торстен (DE), Шнідер Крістіан (CH), Вермут Роджер (CH), Волтерінг Томас (DE)
(22) Дата подання заявки:	08.04.2014	(73) Власник(и):	Ф. ХОФФМАНН-ЛЯ РОШ АГ, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel, Switzerland (CH), СІЕНА БІОТЕК С.П.А., Strada del Petriccio e Belriguardo 35, I-53100 Siena, Italy (IT)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	10.05.2019	(74) Представник:	Новікова Лідія Аркадіївна, реєстр. №36
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	13163430.5	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2013/027188 A1, 28.02.2013 EP 2 511 268 A1, 17.10.2012 WO 2012/147763 A1, 01.11.2012
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	11.04.2013		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP		
(41) Публікація відомостей про заявку:	25.12.2015, Бюл.№ 24		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	10.05.2019, Бюл.№ 9		
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	РСТ/EP2014/056985, 08.04.2014		

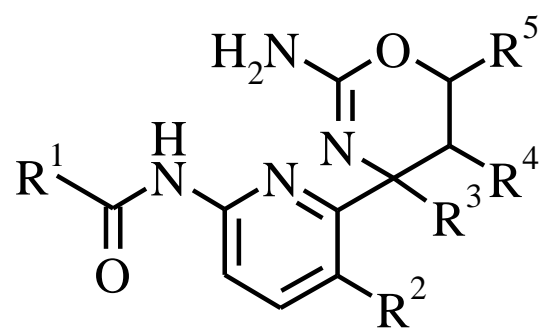
(54) ІНГІБІТОРИ БЕТА-СЕКРЕТАЗИ 1 (BACE1)**(57) Реферат:**

Даний винахід пропонує сполуки формули I



що мають активність інгібітору BACE1, їх одержання, фармацевтичні композиції, які містять їх, і застосування їх як терапевтично активних речовин. Діючі речовини за даним винаходом корисні в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні, наприклад, хвороби Альцгеймера.

UA 119141 C2



Попередній рівень техніки

Хворобою Альцгеймера (ХА) є нейродегенеративне захворювання центральної нервової системи і є основною причиною прогресуючого недоумства у літніх людей. Її клінічними симптомами є порушення пам'яті, когнітивних функцій, орієнтації в часі і просторі, помутніння свідомості і порушення інтелектуальної діяльності, а також серйозні емоційні розлади. В даний час не існує ефективної терапії для профілактики виникнення або прогресу даного захворювання або ж стабільної ремісії його клінічних симптомів. ХА стала головною медичною проблемою у всіх соціумах з високим показником середньої тривалості життя, а також значним економічним тягарем для їх систем охорони здоров'я.

ХА характеризується двома основними патологіями в центральній нервовій системі (ЦНС): виникненням амілоїдних бляшок і нейрофібрилярних клубків (Hardy et al., The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics, Science. 2002 Jul 19; 297(5580):353-6, Selkoe, Cell biology of the amyloid beta-protein precursor and the mechanism of Alzheimer's disease, Annu Rev Cell Biol. 1994;10:373-403). Обидві патології часто виявляються у пацієнтів з синдромом Дауна (трисомія 21), у яких в молодості розвиваються симптоми, схожі з симптомами хвороби Альцгеймера. Нейрофібрилярні клубки є внутриклітинними агрегатами асоційованого з мікротрубочками тау-білка (МАРТ, від англ. Microtubule-associated Protein Tau). Амілоїдні бляшки зустрічаються в екстрацелюлярному просторі; їх основними компонентами є Аβ-пептиди. Останні є групою протеолітичних фрагментів, які утворюються з попередника білка бета-амілоїда (APP, від англ. β-amyloid Precursor Protein) в декілька стадій протеолітичного розщеплювання. Було ідентифіковано декілька форм APP, з яких найбільш поширені білки довжиною 695, 751 і 770 амінокислот. Вони всі походять з одного і того ж гена за рахунок диференціального сплайсингу. Аβ-пептиди утворюються з одного і того ж домена APP, але розрізняються на N- і C-кінцях, при цьому переважаючи молекули мають довжину 40 і 42 амінокислот. Є цілий ряд даних, виразно вказуючих на те, що агреговані Аβ-пептиди є молекулами, що грають ключову роль в патогенезі БА: 1) амілоїдні бляшки, утворені Аβ-пептидами, є невід'ємною частиною патології ХА; 2) Аβ-пептиди токсичні для нейронів; 3) при спадковій хворобі Альцгеймера (СХА) мутації в генах схильності до захворювання APP, PSN1, PSN2 приводять до підвищеного рівня Аβ-пептидів і раннього амілоїдозу головного мозку; 4) у трансгенних мишей, експресуючих такі гени СХА, розвивається патологія, яка багато в чому нагадує хворобу людини. Аβ-пептиди утворюються з APP за рахунок послідовної дії двох протеолітичних ферментів, що позначаються як β- і γ-секретаза. Під дією β-секретази спочатку відбувається розщеплювання в позаклітинному домені APP, на відстані приблизно 28 амінокислот від трансмембранного домена (ТМ), з утворенням С-кінцевого фрагмента APP, що містить трансмембранний і цитоплазматичний домен (СТФβ). Домен STFβ є субстратом для γ-секретази, яка здійснює розщеплювання по декількох суміжних положеннях усередині ТМ з утворенням Аβ-пептидів і фрагмента цитоплазми. γ-Секретаза є комплексом, що складається щонайменше з чотирьох різних білків, її каталітична субодиниця дуже близька за структурою до білка пресеніліну (PSEN1, PSEN2). β-Секретаза (BACE1, Asp2; BACE позначає β-сайт APP-розщеплюючого ферменту) є аспартил-протеазою, яка зафіксована на мембрані за рахунок трансмембранного домена (Vassar et al., Beta-secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE, Science. 1999 Oct 22;286(5440):735). Вона експресується в багатьох тканинах людського організму, але її рівень особливо високий в ЦНС. Шляхом генетичного видалення гена BACE1 у мишей було чітко показано, що активність цього гена відіграє ключову роль в процесуванні APP, яке приводить до утворення Аβ-пептидів; у відсутність BACE1 Аβ-пептиди не продукуються (Luo et al., Mice deficient in Bace1, the Alzheimer's beta-secretase, have normal phenotype and abolished beta-amyloid generation, Nat Neurosci. 2001 Mar;4(3):231-2, Roberds et al., BACE knockout mice are healthy despite lacking the primary beta-secretase activity in brain: implications for Alzheimer's disease therapeutics, Hum Mol Genet. 2001 Jun 1;10(12):1317-24). У мишей, які були генетично модифіковані так, щоб вони експресували людський ген APP, і у яких з віком утворюються обширні амілоїдні бляшки і розвиваються патології, схожі з хворобою Альцгеймера, цього не відбувається, якщо активність β-секретази знижена за рахунок генетичного видалення одного з алелів BACE1 (McConlogue et al., Partial reduction of Bace1 has dramatic effects on Alzheimer plaque and synaptic pathology in APP Transgenic Mice. J Biol Chem. 2007 Sep 7;282(36):26326). У зв'язку з цим припускають, що інгібітори активності BACE1 можуть бути ефективними агентами для терапевтичного лікування хвороби Альцгеймера (ХА).

Крім того, запропоновані сполуки інгібують утворення або ж утворення і відкладення β-амілоїдних пептидів в, на або в області нервової тканини (наприклад, в головному мозку), тобто вони інгібують продукцію Аβ-пептидів з APP або фрагмента APP.

Крім цього, інгібітори BACE1 можна застосовувати для лікування наступних захворювань: міозит з включеними тільцями (IBM, від англ. Inclusion Body Myositis) (Vattemi G. et al., Lancet. 2001 Dec 8; 358(9297):1962-4), синдром Дауна (Barbiero L. et al, Exp Neurol. 2003 Aug; 182(2):335-45), хвороба Вільсона (Sugimoto I. et al., J Biol Chem. 2007 Nov 30; 282(48):34896-903), синдром Уїпла (Desnues B. et al., Clin Vaccine Immunol. 2006 Feb; 13(2):170-8), спінально-церебральна атаксія 1 і спінально-церебральна атаксія 7 (Gatchel J.r. et al., Proc Natl Acad Sci U S A 2008 Jan 29; 105(4):1291-6), дерматоміозит (Greenberg S.A. et al., Ann Neurol. 2005 Can; 57(5):664-78; Greenberg S.A. et al., Neurol 2005 Can; 57(5):664-78), саркома Капоши (Lagos D. et al, Blood, 2007 Feb 15; 109(4):1550-8), мультиформна гліобlastома (E-MEXP-2576, <http://www.ebi.ac.uk/microarray-as/aer/result?queryFor=PhysicalArrayDesign&aAccession=A-MEXP-258>), аміотрофічний бічний склероз (Koistinen H. et al., Muscle Nerve. 2006 Oct; 34(4):444-50; Li Q.X. et al, Aging Cell. 2006 Apr; 5(2):153-65), хвороба Гентінгтона (Kim Y.j. et al., Neurobiol Dis. 2006 Can; 22(2):346-56. Epub 2006 Jan 19; Hodges A. et al., Hum Mol Genet. 2006 Mar 15;15(6):965-77. Epub 2006 Feb 8), множинна мієлома (Kihara Y. et al, Proc Natl Acad Sci U S A. 2009 Dec 22; 106(51): 21807-12), злоякісна меланома (Talantov D. et al, Clin Cancer Res. 2005 Oct 15; 11(20):7234-42), синдром Шегрена (Basset C. et al., Scand J Immunol. 2000 Mar; 51(3): 307-11), еритематозний вовчак (Grewal P.K. et al, Mol Cell Biol. 2006, Jul; 26(13):4970-81), міофасцит макрофаговий, ювенільний ідіопатичний артрит, гранулематозний артрит, рак молочної залози (Hedlund M. et al, Cancer Res. 2008 Jan 15; 68(2):388-94; Kondoh K. et al., Breast Cancer Res Treat. 2003 Mar; 78(1):37-44), захворювання шлунково-кишкового тракту (Hoffmeister A. et al, JOP. 2009 Sep 4; 10(5): 501-6), аутоімунні/запальні захворювання (Woodard-grice A.v. et al., J Biol Chem. 2008 Sep 26; 283(39): 26364-73. Epub 2008 Jul 23), ревматоїдний артрит (Toegel S. et al, Osteoarthritis Cartilage. 2010 Feb; 18(2): 240-8. Epub 2009 Sep 22), запальні реакції (Lichtenthaler S.f. et al., J Biol Chem. 2003 Dec 5; 278(49): 48713-9. Epub 2003 Sep 24), артеріальний тромбоз (Merten M. et al., Z Kardiol. 2004 Nov; 93(11): 855-63), серцево-судинні захворювання, такі як інфаркт міокарда та інсульт (Maugeri N. et al., Srp Arh Celok Lek. 2010 Jan; 138 Suppl 1:50-2) і базедова хвороба (Kiljascki J. et al, Thyroid. 2005 Jul; 15(7): 645-52).

У WO2013027188 описані похідні 2-аміно-4-(піридин-2-іл)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазину та їх застосування як інгібіторів BACE-1 та/або BACE-2; у EP2511268 і WO012147763 описані похідні оксазину як інгібітори BACE1.

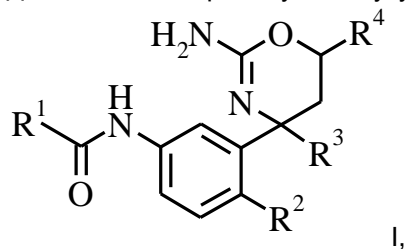
Даний винахід пропонує нові сполуки формули I, їх одержання, лікарські засоби на основі сполуки за винаходом та їх виготовлення, а також застосування сполук формули I для здійснення контролю або профілактики захворювань, таких як хвороба Альцгеймера. Крім того, запропоновано застосування сполук формули I в лікуванні аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальювальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда або інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобlastоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артрити, гранулематозного артрити, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, спінально-церебральної атаксії 1, спінально-церебральної атаксії 7, синдрому Уїпла або хвороби Вільсона. Нові сполуки формули I мають покращувані фармакологічні властивості.

Область техніки

Даний винахід пропонує фторметил-5,6-дигідро-4Н-[1,3]оксазин-2-іламіни, що мають властивості інгібіторів BACE1, їх одержання, містять їх фармацевтичні композиції, а також їх застосування як терапевтично активних речовин.

Суть винаходу

Даний винахід пропонує сполуку формули I



I,

де замісники і змінні описані нижче, а також у формулі винаходу, або її фармацевтично прийнятні солі.

Заявлені сполуки мають активність інгібіторів Asp2 (β-секретази, BACE1 або Мемплазину-2),

і тому їх можна застосовувати для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїда та/або олігомерів β-амілоїда та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, зокрема хвороби Альцгеймера.

Докладний опис винаходу

Даний винахід пропонує сполуку формули I та її фармацевтично прийнятні солі, одержання вище згаданих сполук, що містять їх лікарські засоби та їх виготовлення, а також застосування вищезазначених сполук для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які пов'язані з інгібуванням BACE1, наприклад хвороби Альцгеймера. Крім того, запропоновані сполуки інгібують утворення або ж утворення і відкладення β-амілоїдних бляшок в, на або в області нервової тканини (наприклад, в головному мозку) за рахунок інгібування продукції Aβ-пептидів з APP або фрагмента APP.

Нижче наступні визначення загальних термінів, використовуваних в даному описі, застосовуються незалежно від того, чи зустрічається обговорюваний термін окремо або у поєднанні з іншими групами.

Якщо не вказано інше, нижче наступні терміни, використовувані в даний заявці, включаючи опис і формулу винаходу, мають значення, розкриті нижче. Слід відмітити, що використовувані в даному описі і формулі винаходу форми однини, що додається, включають посилання на форми множини, окрім тих випадків, коли з контексту виходить протилежне.

Термін "C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, означає вуглеводневий радикал, який може бути лінійним або розгалуженим, з єдиним або декількома розгалуженнями, причому вказаний алкіл в загальному випадку включає від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метил (Me), етил (Et), пропіл, ізопропіл, н-бутил, ізобутил, 2-бутил (втор-бутил), трет-бутил, ізопентил, 2-етилпропіл (2-метилпропіл), 1,2-диметилпропіл і т. п. Зокрема "C₁₋₆-алкіл" є "C₁₋₃-алкілом". В окремому випадку такими групами є метил і етил. Окремим прикладом є метил.

Термін "галоген-C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкіл, розкритий в даному описі, який заміщений одним або декількома атомами галогену, зокрема 1-5 атомами галогену, в окремому випадку 1-3 атомами галогену. Зокрема галогеном є фтор. У окремому випадку "галоген-C₁₋₆-алкіл" є фтор-C₁₋₆-алкілом, і в окремому випадку "галоген-C₁₋₃-алкіл" є фтор-C₁₋₃-алкілом. Прикладами є трифторметил, дифторметил, фторметил і т. п. Зокрема такі групи є дифторметилом і трифторметилом.

Термін "ціано-C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає C₁₋₆-алкіл, розкритий в даному описі, який заміщений однією або декількома ціаногрупами, зокрема однією ціаногрупою. Прикладами є ціанометил, ціаноетил і т. п.

Термін "C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл", окремо або у поєднанні з іншими групами, означає C₁₋₆-алкіл, розкритий в даному описі, який заміщений одним або декількома C₁₋₆-алкоксигрупами, розкритими в даному описі, зокрема, однією C₁₋₆-алкоксигрупою. В окремому випадку "C₁₋₆-алкокси-C₁₋₆-алкіл" є метокси-C₁₋₆-алкілом. Прикладами є метоксиметил, метоксиетил і т. п.

Термін "ціано", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає групу N≡C-(NC-).

Термін "галоген", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає хлор (Cl), йод (I), фтор (F) і бром (Br). Зокрема, "галоген" є Cl і F. У окремому випадку такою групою є атом F.

Термін "гетероарил", окремо або у поєднанні з іншими групами, позначає ароматичну карбоциклічну групу, що містить єдине кільце, що включає від 4 до 8 членів, зокрема, від 3 до 5 членів, або декілька конденсованих кілець включають від 6 до 14, зокрема, від 6 до 10 кільцевих атомів, і що містить 1, 2 або 3 гетероатоми, індивідуально вибраних з N, O і S, зокрема з одного або двох атомів N, причому в цій групі щонайменше одне гетероциклічне кільце є ароматичним. Приклади "гетероарилу" включають бензофурил, бензоімідазоліл, 1H-бензоімідазоліл, бензооксазиніл, бензоксазоліл, бензотіазиніл, бензотіазоліл, бензотієніл, бензотриазоліл, фурил, імідазоліл, індазоліл, 1H-індазоліл, індоліл, ізохінолініл, ізотіазоліл, ізоксазоліл, оксазоліл, піразиніл, піразоліл (піразил), 1H-піразоліл, піразоло[1,5-a]піридиніл, піридазиніл, піридиніл, піримідиніл, піроліл, хінолініл, тетразоліл, тіазоліл, тієніл, триазоліл, 6,7-дигідро-5H-[1]піриндиніл і т. п. Зокрема "гетероарил" є піридинілом, піразинілом і 1H-піразолілом, а також оксазолілом і 1H-піразолілом. Зокрема "гетероарил" є піридин-2-ілом, піразин-2-ілом і 1H-піразол-3-ілом.

Термін "C₁₋₆-алкоксигрупа", окремо або у поєднанні з іншими групами, означає -O-C₁₋₆-алкільний радикал, який може бути лінійним або розгалуженим, з єдиним або декількома розгалуженнями, при цьому вказана алкільна група в загальному випадку включає від 1 до 6 атомів вуглецю, наприклад, метокси-(OMe, MeO), етокси-(OEt), пропокси-, ізопропокси-, н-бутокси-, ізобутокси-, 2-бутокси-(втор-бутокси-), трет-бутокси-, ізопентилокси і т. п. Зокрема "C₁₋₆-алкоксигрупа" є групою, що включає від 1 до 4 атомів вуглецю. Окремим випадком є метоксигрупа.

Термін “галоген- C_{1-6} -алкокси”, окремо або у поєднанні з іншими групами, означає C_{1-6} -алкоксигрупу, розкрити в даному описі, що містить як замісника один або декілька атомів галогену, зокрема фтору. В окремому випадку “галоген- C_{1-6} -алкоксигрупа” є фтор- C_{1-6} -алкоксигрупою. Зокрема “галоген- C_{1-6} -алкокси” є трифторметоксигрупою.

5 Термін “ C_{2-6} -алкініл- C_{1-6} -алкокси”, окремо або у поєднанні з іншими групами, означає C_{1-6} -алкоксигрупу, розкрити в даному описі, яка заміщена одним або декількома C_{2-6} -алкінілами, розкритими в даному описі, зокрема одним C_{2-6} -алкінілом.

Термін “ C_{2-6} -алкініл”, окремо або у поєднанні з іншими групами, означає моновалентну лінійну або розгалужену насичену вуглеводневу групу, що включає від 2 до 6 атомів вуглецю, зокрема, від 2 до 4 атомів вуглецю, і що включає одну, два або три потрібних зв'язки. Приклади C_{2-6} -алкініл включають етиніл, пропініл і н-бутиніл.

Термін “арил” позначає моновалентну ароматичну карбоциклічну моно- або біциклічну кільцеву систему, що включає від 6 до 10 кільцевих атомів вуглецю. Приклади арильних груп включають феніл і нафтил. Зокрема “арил” є фенілом.

15 Термін “фармацевтично прийнятні солі” означає солі, які підходять для застосування у контакті з тканинами людини або тварини. Прикладами відповідних солей з неорганічними і органічними кислотами є, без обмеження, солі оцтової кислоти, лимонної кислоти, мурашиної кислоти, фумарової кислоти, хлороводневої кислоти, молочної кислоти, малеїнової кислоти, яблучної кислоти, метансульфонової кислоти, азотної кислоти, фосфорної кислоти, п-толуолсульфонової кислоти, янтарної кислоти, сірчаної кислоти (сірчистої кислоти), винної кислоти, трифтороцтової кислоти і т. п. Зокрема така кислота є мурашиною кислотою, трифтороцтовою кислотою і хлороводневою кислотою. Зокрема такою кислотою є хлороводнева кислота, трифтороцтова кислота і фумарова кислота.

20 Терміни “фармацевтично прийнятний носій” і “фармацевтично прийнятну допоміжну речовину” означають носії і допоміжні речовини, такі як розчинники або наповнювачі, сумісні з іншими компонентами лікарської форми.

Термін “фармацевтична композиція” включає продукт, що містить вказані інгредієнти в попередньо певних кількостях або пропорціях, а також будь-який продукт, який можна одержати, прямо або опосередковано, шляхом комбінації вказаних інгредієнтів в заданих кількостях. Зокрема він охоплює продукт, що включає один або більше активніших інгредієнтів і, можливо, носій, що включає інертні інгредієнти, а також будь-який продукт, який можна одержати, прямо або опосередковано, в результаті поєднання, комплексування або агрегації будь-яких двох або більше інгредієнтів, або в результаті дисоціації одного або більше інгредієнтів, або за рахунок інших типів реакцій або взаємодій одного або більше інгредієнтів.

35 Термін “інгібітор” означає сполуку, яка конкурує за зв'язування, знижує зв'язування або перешкоджає зв'язуванню конкретного ліганда із заданим рецептором або яка знижує або перешкоджає функції конкретного білка.

Термін “напівмаксимальна інгібуюча концентрація” (IC_{50}) означає концентрацію конкретної сполуки, яка необхідна для досягнення 50% інгібувань біологічного процесу *in vitro*. Величини IC_{50} можна логарифмічно перетворювати у величини pIC_{50} ($-\log IC_{50}$), при цьому більш високі значення відповідають більшій активності, за експоненціальною залежністю. Величина IC_{50} є не абсолютною величиною, але залежить від експериментальних умов, наприклад від використовуваних концентрацій. Величину IC_{50} можна перетворити в абсолютну константу інгібування (K_i) за рівнянням Ченга-Прусоффа (Biochem. Pharmacol. (1973) 22:3099). Термін “константа інгібування” (K_i) означає абсолютний ступінь спорідненості конкретного інгібітору до рецептора. Її визначають кількісно за допомогою конкурентного аналізу зв'язування, і вона рівна концентрації, при якій конкретний інгібітор зв'язав би 50% рецепторів у відсутність конкуруючого ліганда (наприклад, радіоліганда). Величини K_i можна логарифмічно перетворити у величини pK_i ($-\log K_i$), при цьому більш високі значення відповідають більшій активності за експоненціальною залежністю.

50 Термін “терапевтично ефективна кількість” означає таку кількість сполуки, якої, при введенні її суб'єкту з метою лікування хворобливого стану, виявляється достатньо для проведення такого лікування для даного хворобливого стану. “Терапевтично ефективна кількість” варіюється залежно від сполуки, хворобливого стану, об'єкта лікування, тяжкості захворювання, об'єкта лікування, віку і відносного здоров'я суб'єкта, способу і форми введення, думки лікаря-куратора, або ветеринара та інших факторів.

Термін “розкритий в даному описі” і “описаний в даному тексті” у випадках, коли він відноситься до змінної, включає за допомогою посилання широке визначення цієї змінної, а також конкретне, конкретніше і найбільш конкретніше визначення, якщо такі є.

60 Терміни “обробка”, “введення в контакт” і “введення в реакцію” в тих випадках, коли вони

відносяться до хімічної реакції, означають додавання або змішування двох або більше реагентів у відповідних умовах з одержанням вказаного та/або бажаного продукту. Слід розуміти, що реакція, яка приводить до вказаного та/або бажаного продукту, не завжди є безпосереднім результатом поєднання двох реагентів, які були спочатку додані, тобто можливе утворення в реакційній суміші одного або більше проміжних продуктів, що зрештою приводить до одержання вказаного та/або бажаного продукту.

Термін “захисна група” означає групу, яка селективно блокує реакційноздатний сайт в з'єднанні з декількома функціональними групами так, щоб можна було селективно провести хімічну реакцію на іншому незахищеному реакційноздатному сайті, в загальноприйнятому значенні, що відноситься до області синтетичної хімії. Захисні групи можна видаляти в потрібний момент. Прикладами захисних груп є аміно-протекторні групи, карбокси-протекторні групи або гідрокси-протекторні групи. Термін “аміно-протекторна група” (тут також X) означає групи, призначені для захисту аміногрупи, і включає наступні приклади: бензил, бензилкарбоніл (карбобензилокси, CBZ), 9-флюоренілметилоксикарбоніл (FMOC), п-метоксибензилкарбоніл, п-нітробензилкарбоніл, трет-бутоксикарбоніл (BOC) і трифторацетил. Додаткові приклади таких груп можна знайти в літературі (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, “Protective Groups in Organic Synthesis”, 2nd ed., John Wiley & Sons, Inc., New York, NY, 1991, chapter 7; E. Haslam, “Protective Groups in Organic Chemistry”, J. G. W. Mcomie, Ed., Plenum Press, New York, NY, 1973, Chapter 5; T.w. Greene, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley and Sons, New York, NY, 1981). Термін “захищена аміногрупа” означає аміногрупу, заміщену аміно-протекторною групою. Зокрема, амінопротекторними групами є трет-бутоксикарбонільна група і диметокситритил.

Термін «група, що заміщується», означає групу в загальноприйнятому значенні, що відноситься до області синтетичної хімії, тобто атом або групу, які можна замінити в умовах реакції заміщення. Прикладами груп, що заміщуються, є: атом галогену, зокрема, бром, алкан- або ариленсульфонілоксигрупа, наприклад метансульфонілокси-, етансульфонілокси-, тіометил, бензолсульфонілокси-, тозилокси-, диалогенфосфінолокси-, можливо заміщена бензилоксигрупа, ізопропілокси- і ацилоксигрупа.

Термін “ароматичний” пов'язаний із загальноприйнятим поняттям ароматичності, розкритим в літературі, зокрема в IUPAC (Compendium of Chemical Terminology, 2nd, A. D. Mcnaught & A. Wilkinson (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford (1997)).

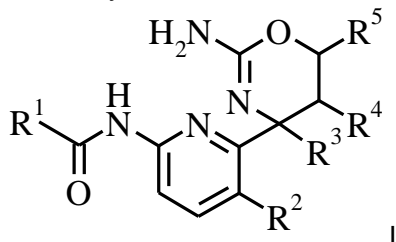
Термін “фармацевтично прийнятний ексципієнт” означає будь-який інгредієнт, що не має терапевтичну активність і що не має токсичності, наприклад розпушувачі, пов'язуючі речовини, наповнювачі, розчинники, буфери, речовини, регулюючі тонічність, стабілізатори, антиоксиданти, поверхнево-активні речовини або лубриканти, вживані при виготовленні лікарських форм фармацевтичних продуктів.

У всіх випадках, коли в хімічній структурі присутній хіральний атом вуглецю, мається на увазі, що даною структурою охоплені всі стереоізомери, пов'язані з цим хіральним атомом вуглецю, у вигляді чистих стереоізомерів, а також їх сумішей.

Даний винахід пропонує також фармацевтичні композиції, способи застосування і способи одержання згаданих вище сполук.

Окремі варіанти здійснення можна комбінувати.

В одному втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I,



де
R¹ вибраний з групи, що складається з
i) арилу,
ii) арилу, що містить 1-4 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-C1-6-алкілу, галогену, галоген-C1-6-алкоксигрупи, галоген-C1-6-алкілу, C1-6-алкоксигрупи, C1-6-алокси-C1-6-алкілу, C2-6-алкініл-C1-6-алкоксигрупи, C2-6-алкінілу і C1-6-алкілу,
iii) гетероарилу і
iv) гетероарилу, що містить 1-4 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-C1-6-алкілу, галогену, галоген-C1-6-алкоксигрупи, галоген-C1-6-алкілу, C1-6-алкоксигрупи,

C1-6-алкокси-C1-6-алкілу, C2-6-алкініл-C1-6-алкоксигрупи, C2-6-алкініл і C1-6-алкілу;

R^2 вибраний з групи, що складається з

- i) водню,
- ii) C1-6-алкілу і

5 iii) галогену;

R^3 вибраний з групи, що складається з

- i) C1-6-алкілу і
- ii) галоген-C1-6-алкілу,

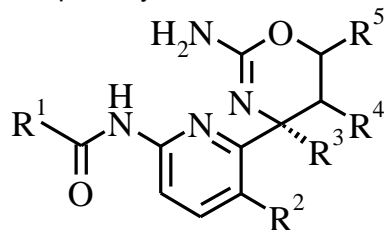
R^4 вибраний з групи, що складається з

- 10 i) галогену і
- ii) водню,

R^5 позначає галоген-C₁₋₆-алкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ia,



15 Ia,

де

R^1 вибраний з групи, що складається з

- i) арилу,

20 ii) арилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-C1-6-алкілу, галогену, галоген-C1-6-алкоксигрупи, галоген-C1-6-алкілу, C1-6-алкоксигрупи, C1-6-алкокси-C1-6-алкілу, C2-6-алкініл-C1-6-алкоксигрупи, C2-6-алкінілу і C1-6-алкілу,

- iii) гетероарилу і

25 iv) гетероарилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-C1-6-алкілу, галогену, галоген-C1-6-алкоксигрупи, галоген-C1-6-алкілу, C1-6-алкоксигрупи, C1-6-алкокси-C1-6-алкілу, C2-6-алкініл-C1-6-алкоксигрупи, C2-6-алкінілу і C1-6-алкілу;

R^2 вибраний з групи, що складається з

- i) водню,
- ii) C1-6-алкілу і
- 30 iii) галогену;

R^3 вибраний з групи, що складається з

- i) C1-6-алкілу і
- ii) галоген-C1-6-алкілу,

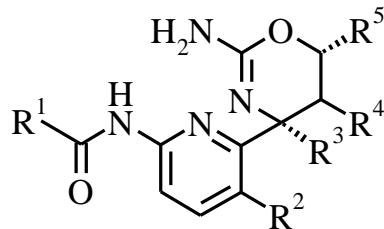
R^4 вибраний з групи, що складається з

- 35 i) галогену і
- ii) водню,

R^5 позначає галоген-C₁₋₆-алкіл;

або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ic



Ic,

40

де

R^1 вибраний з групи, що складається з

- i) арилу,

45 ii) арилу, що містить 1-4 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-C1-6-алкілу, галогену, галоген-C1-6-алкоксигрупи, галоген-C1-6-алкілу, C1-6-алкоксигрупи, C1-6-алкокси-C1-6-алкілу, C2-6-алкініл-C1-6-алкоксигрупи, C2-6-алкінілу і C1-6-алкілу,

- iii) гетероарилу і

iv) гетероарилу, що містить 1-4 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-С1-6-алкілу, галогену, галоген-С1-6-алкоксигрупи, галоген-С1-6-алкілу, С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алокси-С1-6-алкілу, С2-6-алкініл-С1-6-алкоксигрупи, С2-6-алкінілу і С1-6-алкілу;

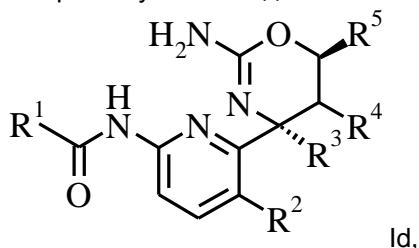
R^2 вибраний з групи, що складається з

- 5 i) водню,
ii) С1-6-алкілу і
iii) галогену;
 R^3 вибраний з групи, що складається з

- 10 i) С1-6-алкілу і
ii) галоген-С1-6-алкілу,
 R^4 вибраний з групи, що складається з
i) галогену і

- 15 ii) водню,
 R^5 позначає галоген-С₁₋₆-алкіл;
або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Id



де
 R^1 вибраний з групи, що складається з

- 20 i) арилу,
ii) арилу, що містить 1-4 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-С1-6-алкілу, галогену, галоген-С1-6-алкоксигрупи, галоген-С1-6-алкілу, С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алокси-С1-6-алкілу, С2-6-алкініл-С1-6-алкоксигрупи, С2-6-алкінілу і С1-6-алкілу,
iii) гетероарилу і

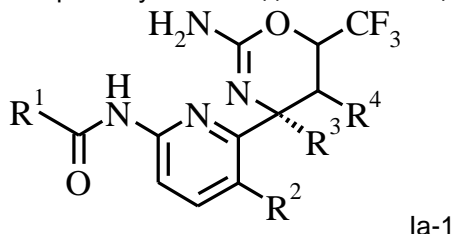
- 25 iv) гетероарилу, що містить 1-4 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-С1-6-алкілу, галогену, галоген-С1-6-алкоксигрупи, галоген-С1-6-алкілу, С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алокси-С1-6-алкілу, С2-6-алкініл-С1-6-алкоксигрупи, С2-6-алкінілу і С1-6-алкілу;
 R^2 вибраний з групи, що складається з

- 30 i) водню,
ii) С1-6-алкілу і
iii) галогену;
 R^3 вибраний з групи, що складається з

- 35 i) С1-6-алкілу і
ii) галоген-С1-6-алкілу,
 R^4 вибраний з групи, що складається з
i) галогену і

- 40 ii) водню,
 R^5 позначає галоген-С₁₋₆-алкіл;
або її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули Ia-1



у якому
 R^1 вибраний з групи, що складається з

- 45 i) арилу,
ii) арилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-С1-6-алкілу, галогену, галоген-С1-6-алкоксигрупи, галоген-С1-6-алкілу, С1-6-алкоксигрупи, С1-6-алокси-С1-6-алкілу, С2-6-алкініл-С1-6-алкоксигрупи, С2-6-алкініл і С1-6-алкілу,

- iii) гетероарилу і
- iv) гетероарилу, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи, ціаногрупи, ціано-С₁₋₆-алкілу, галогену, галоген-С₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкоксигрупи, С₁₋₆-алокси-С₁₋₆-алкілу, С₂₋₆-алкініл-С₁₋₆-алкоксигрупи, С₂₋₆-алкінілу і С₁₋₆-алкілу; і
- 5 R³ вибраний з групи, що складається з
- i) С₁₋₆-алкілу і
- ii) галоген-С₁₋₆-алкілу,
- R⁴ вибраний з групи, що складається з
- i) галогену і
- 10 ii) водню
- або її фармацевтично прийнятні солі.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, де
- R¹ позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген-С₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкоксигрупи і С₁₋₆-алкілу;
- 15 R² позначає водень;
- R³ позначає С₁₋₆-алкіл;
- R⁴ вибраний з групи, що складається з
- i) галогену і
- ii) водню і
- 20 R⁵ позначає галоген-С₁₋₆-алкіл.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, де
- R¹ позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген-С₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкоксигрупи і С₁₋₆-алкілу;
- R² позначає водень;
- 25 R³ позначає С₁₋₆-алкіл;
- R⁴ позначає водень; і
- R⁵ позначає галоген-С₁₋₆-алкіл.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R¹ позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи і ціаногрупи.
- 30 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R¹ позначає гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген-С₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкоксигрупи і С₁₋₆-алкілу.
- 35 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R¹ позначає піридиніл, 1Н-піразоліл або піразиніл, кожен з яких містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген-С₁₋₆-алкоксигрупи, галоген-С₁₋₆-алкілу, С₁₋₆-алкоксигрупи і С₁₋₆-алкілу.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R¹ позначає 3,5-дихлорпіридиніл, 3-хлор-5-ціанопіридиніл, 3-хлор-5-трифторметилпіридиніл, 4-хлор-1-(дифторметил)-1Н-піразоліл, 5-(дифторметил)-піразиніл, 5-(фторметокси)піридиніл, 5-ціано-3-метилпіридиніл, 5-ціанопіридиніл, 5-метоксипіразиніл або 5-метоксипіридиніл.
- 40 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому в кожному випадку, коли R¹ позначає гетероарил, він є піридинілом, 1Н-піразолілом або піразинілом.
- 45 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому в кожному випадку, коли R¹ позначає гетероарил, він є піридинілом або піразинілом.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому в кожному випадку, коли R¹ позначає гетероарил, він є піридинілом.
- 50 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому в кожному випадку, коли R¹ позначає гетероарил, він є піридинілом.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R¹ позначає 5-ціанопіридин-2-іл.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому в кожному випадку, коли R¹ позначає гетероарил, він є піразинілом.
- 55 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому в кожному випадку, коли R¹ позначає гетероарил, він є 3-амінопіразин-2-ілом.
- В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R² позначає галоген.
- 60 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному

описі, в якому R^2 позначає F.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^3 позначає C_{1-6} -алкіл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^3 позначає метил.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^4 позначає галоген.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^4 позначає F.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^4 позначає водень.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^5 позначає фтор- C_{1-6} -алкіл.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, в якому R^5 позначає трифторметил.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, вибрану з групи, що складається з наступних сполук:

N-(6-((4R,5R,6R)-2-аміно-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід,

N-(6-((4R,5R,6S)-2-аміно-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-3-хлор-5-ціанопіколінамід,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-3-хлор-5-(трифторметил)піколінамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціано-3-метилпіколінамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-метоксипіколінамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-3,5-дихлорпіколінамід 2,2,2-трифторацетат,

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(фторметокси)піколінамід 2,2,2-трифторацетат і

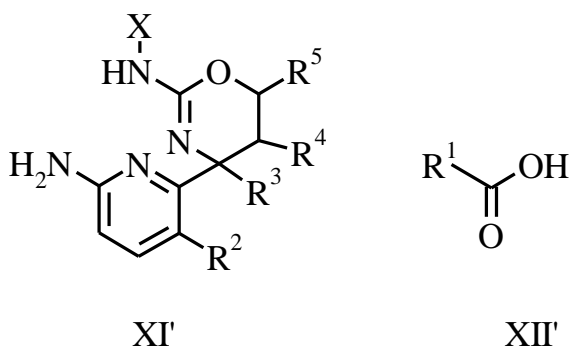
N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-хлорпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід,

та її фармацевтично прийнятні солі.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкриту в даному описі, яка є N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамідом або її фармацевтично прийнятну сіль.

Одне з втілень даного винаходу відноситься до способу одержання сполуки формули I, розкритої в даному описі, що включає введення в реакцію сполуки формули XI' із сполукою

формули XII' з утворенням сполуки формули I



XI'

XII'

де R¹, R², R³, R⁴ і R⁵ розкриті в даному описі і X позначає аміно-протекторну групу.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, у всіх випадках, коли вона одержана способом, розкритим вище.

5 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування як терапевтично активної речовини.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування як інгібітор активності BACE1.

10 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїда та/або β-амілоїдних олігомерів та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень або хвороби Альцгеймера.

15 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

20 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда та інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артриту, синдрому Шегрена, спінально-церебральної атаксії 1, спінально-церебральної атаксії 7, синдрому Уіпла або хвороби Вільсона.

25 В окремому втіленні даного винаходу запропонована фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули I, розкрити в даному описі, і фармацевтично прийнятний носій та/або фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.

30 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для застосування в інгібуванні активності BACE1.

35 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїда та/або β-амілоїдних олігомерів та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера.

40 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

45 В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда і інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артриту, гранулематозного артриту, злоякісної меланоми, множинної мієломи,

ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, спінально-церебральної атаксії 1, спінально-церебральної атаксії 7, синдрому Уїпла або хвороби Вільсона.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано застосування сполуки формули I, розкритої в даному описі, для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування в інгібуванні активності BACE1.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні захворювань і розладів, які характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїда та/або β-амілоїдних олігомерів та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні хвороби Альцгеймера.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано сполуку формули I, розкрити в даному описі, для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарда і інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артрити, гранулематозного артрити, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, спінально-церебральної атаксії 1, спінально-церебральної атаксії 7, синдрому Уїпла або хвороби Вільсона.

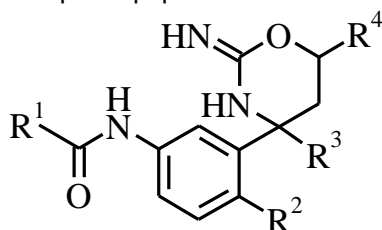
В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб для застосування в інгібуванні активності BACE1, зокрема для терапевтичного та/або профілактичного лікування захворювань і розладів, які характеризуються підвищеним рівнем β-амілоїда та/або β-амілоїдних олігомерів та/або β-амілоїдних бляшок та інших відкладень, або хвороби Альцгеймера, що включає введення сполуки формули I, розкритої в даному описі, людині або тварині.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні хвороби Альцгеймера, що включає введення сполуки формули I, розкритої в даному описі, людині або тварині.

В окремому втіленні даного винаходу запропоновано спосіб для застосування в терапевтичному та/або профілактичному лікуванні аміотрофічного бічного склерозу (ALS), артеріального тромбозу, аутоімунних/запальних захворювань, раку, наприклад раку молочної залози, серцево-судинних захворювань, таких як інфаркт міокарду і інсульт, дерматоміозиту, синдрому Дауна, захворювань шлунково-кишкового тракту, мультиформної гліобластоми, базедової хвороби, хвороби Гентінгтона, міозиту з включеними тільцями (IBM), запальних реакцій, саркоми Капоши, хвороби Костманна, еритематозного вовчаку, міофасциту макрофагового, ювенільного ідіопатичного артрити, гранулематозного артрити, злоякісної меланоми, множинної мієломи, ревматоїдного артрити, синдрому Шегрена, спінально-церебральної атаксії 1, спінально-церебральної атаксії 7, синдрому Уїпла або хвороби Вільсона, що включає введення сполуки формули I, розкритої в даному описі, людині або тварині.

Крім того, даний винахід включає всі оптичні ізомери, тобто діастереомери, діастереомерні суміші, рацемічні суміші, всі їх відповідні енантіомери та/або таутомери, а також відповідні сольвати сполук формули I.

Фахівцю в даній області техніки відомо, що сполуки формули I можуть існувати в таутомерних формах

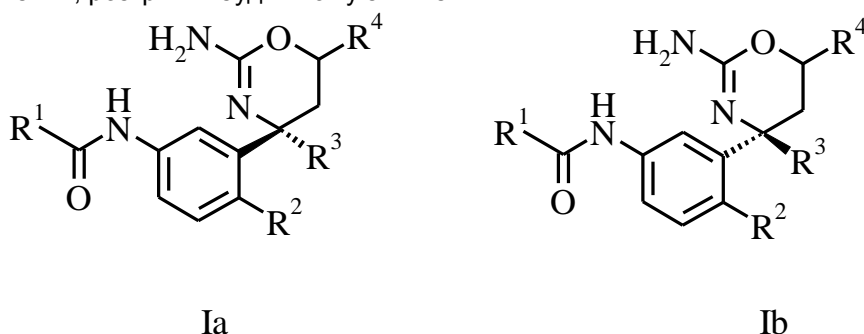


Ie.

Всі таутомерні форми охоплені даним винаходом.

Сполуки формули I можуть містити один або більше асиметричних центрів і тому вони можуть існувати у вигляді рацематів, рацемічних сумішей, окремих енантіомерів,

діастереомерних сумішей та індивідуальних діастереомерів. Залежно від природи різних замісників в молекулі, можлива наявність додаткових асиметричних центрів. Кожен такий асиметричний центр незалежно даватиме два оптичні ізомери, і мається на увазі, що всі можливі оптичні ізомери і діастереомери у вигляді сумішей, а також у вигляді чистих або частково очищених речовин, охоплені даним винаходом. Мається на увазі, що даний винахід охоплює всі подібні ізомерні форми таких сполук. Незалежні синтези цих діастереомерів або їх хроматографічне розділення можна здійснити способами, відомими в даній області техніки, шляхом відповідної модифікації методології, розкритої в даному описі. Їх абсолютну стереохімію можна визначити рентгеноструктурним аналізом кристалічних продуктів або кристалічних проміжних речовин, які з потреби дериватизують за допомогою реагенту, що містить асиметричний центр з відомою абсолютною конфігурацією. За бажанням рацемічні суміші сполук можна розділяти для виділення індивідуальних енантіомерів. Розділення можна проводити способами, добре відомими в даній області техніки, такими як поєднання рацемічної суміші сполук з енантіомерно чистою сполукою, що дає в результаті суміш діастереомерів, з подальшим розділенням індивідуальних діастереомерів стандартними способами, такими як дробна кристалізація або хроматографія. Стереоізомери сполук формули I є сполуками формули Ia або сполуками формули Ib, зокрема, сполуками формули Ia, в яких залишки мають значення, розкриті в будь-якому з втілень.



У тих втіленнях, де запропоновані оптично чисті енантіомери, термін «оптично чистий енантіомер» означає, що дана сполука містить >90% бажаного ізомеру за масою, зокрема >95% бажаного ізомеру за масою або в окремому випадку >99% бажаного ізомеру за масою, при цьому вказана маса виражена у відсотках від загальної маси ізомеру(ів) даної сполуки. Хіральні чисті або хіральні збагачені сполуки можна одержати хіральним селективним синтезом або розділенням енантіомерів. Розділення енантіомерів можна проводити на стадії кінцевого продукту або, як варіант, на стадії відповідного проміжного продукту.

Сполуки формули I можна одержати відповідно до наступних схем. Початкові речовини є у продажу або їх можна одержати відомими способами. Будь-які раніше певні залишки і змінні зберігають своє розкрите раніше значення, якщо не вказано інше.

Сполуки формули I можна одержати різними синтетичними шляхами, наприклад, як показано на схемах 1 і 2. Одержання сполук формули I за даним винаходом можна проводити послідовними або такими, що сходяться, шляхами синтезу. Синтез сполук за даним винаходом показаний на приведеній нижче схемі 1. Навички, потрібні для проведення реакції і для очищення одержуваних продуктів, доступні фахівцям в даній області техніки. Використовувані замісники та індекси в нижче наведеному описі способів мають значення, розкрите раніше, якщо не вказано інше.

Конкретніше, сполуки формули I можна одержати способами, представленими нижче, способами, наведеними в прикладах, або аналогічними способами. Відповідні умови реакції для окремих реакційних стадій відомі фахівцю в даній області техніки. Послідовність реакцій не обмежена представленою на нижченаведеній схемі; навпаки, залежно від початкових речовин та їх відносної реакційної здатності, послідовність реакційних стадій можна легко змінювати. Початкові речовини або доступні у продажу, або їх можна одержати способами, аналогічними тим, які надані нижче, способами, розкритими в матеріалах, на які дані посилання в описі або прикладах, або способами, відомими в даній області техніки.

Сполуки формули I, описані на схемі 1, можна виділяти і очищати способами, відомими фахівцям в даній області техніки, такими як, без обмеження, іонообмінна хроматографія, твердофазна екстракція, рідинно-рідинна екстракція, хроматографія на силікагелі, кристалізація і препаративна ВЕРХ.

Конкретніше, сполуки формули I за даним винаходом можна одержати способами і процедурами, представленими нижче. Деякі загальні процедури при одержанні сполук формули

I представлені на схемі 1.

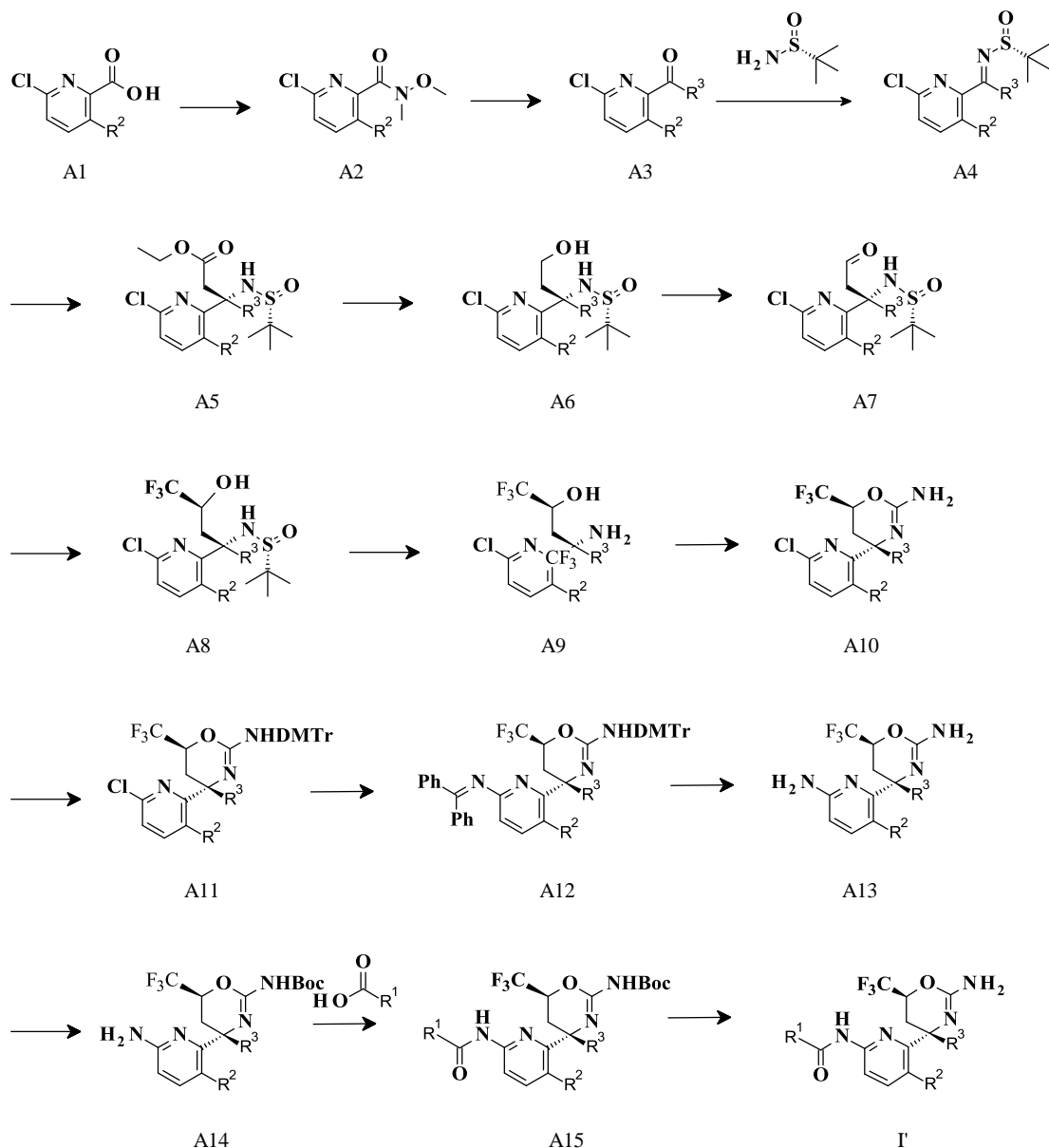


Схема 1: Синтез сполук I'

Не наявний в продажі кетон загальної формули A3 можна синтезувати шляхами, як показано на схемі 1 або іншими шляхами, відомими фахівцям в даній області техніки. Аміди Вайнреба формули A2 можна одержати стандартними реакціями конденсації кислот формули A1 з N,O-диметилгідроксиаміном або за рахунок проміжного утворення ацилхлориду кислот формули A1 за допомогою агента, такого як оксалілхлорид або тіонілхлорид, в стандартних умовах, таких як триетиламін/дихлорметан. Аміди формули A2 можна вводити в реакцію з металоорганічними сполуками, такими як метилмагній бромід (для $R^3 = \text{Me}$), в інертних апротонних розчинниках, таких як тетрагідрофуран або діетиловий ефір, з одержанням бажаного кетону формули A3.

Проміжні аміноспирти формули A9 можна одержати енантіоселективно таким чином: ароматичний кетон формули A3 можна перетворювати на сульфінілімін загальної формули A4 за аналогією з описаним в літературі способом (T.P. Tang & J.a. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12) конденсацією арилкетогрупи і сульфінаміду, наприклад алкілсульфінаміду, в даному випадку, зокрема, (R)-(+)-трет-бутилсульфінаміду, у присутності кислоти Льюїса, такої як, наприклад, алкоксид титану (IV), в окремому випадку етоксид титану (IV), в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від 23 °C до 70 °C.

Перетворення сульфініліміну A4 в сульфінамідний складний ефір A5 протікає стереоселективно за рахунок хіральної направляючої групи, як описано в літературі (Tang &

Ellman). Сульфінілімін A4 можна вводити в реакцію з енолятом титану, одержуваним, наприклад, з алкілацетату, зокрема етилацетату, LDA і хлортриізопропоксититану при низькій температурі, зокрема при -78°C , у розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку THF. Інакше сульфінамідний складний ефір A5 можна одержати з сульфініліміну A4 реакцією Реформатського похідної бромоецетного ефіру з цинковим пилом, можливо у присутності хлориду міді (I), в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку THF, при температурі від 0 до 70°C , зокрема при $5-10^{\circ}\text{C}$.

Хіральний сульфінамідний ефір A5 можна відновити до хірального спирту A6 шляхом відновлення етилового складного ефіру гібридом лужного металу, зокрема борогідриду літію або алюмогідриду літію, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку THF, при температурі в інтервалі 0°C і 50°C , зокрема при 23°C .

Окислення хірального спирту A6 до хірального альдегіду A7 можна проводити різними способами окислення, відомими фахівцям в даній області техніки. Зокрема такими способами є окислення, засноване на DMSO, наприклад окислення Сверна-Моффата з використанням DMSO, оксалілхлориду і амінової основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, або окислення Паріха-Дерінга за допомогою DMSO, комплексу триоксид сірки-піридин і амінової основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін.

Хіральний спирт A8 можна одержати додаванням триметил(трифторметил)силану (реагент Руперта-Пракаша) до хірального альдегіду A7 у присутності каталітичної кількості джерела фториду, такого як фторид тетрабутиламонію або фторид тетраметиламонію, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку THF, при температурі від -40 до 23°C , зокрема при $-20-0^{\circ}\text{C}$. Подальше внесення фториду тетрабутиламонію зверху стехіометричної кількості розщеплює спочатку утвореного триметилсилільного ефіру хірального спирту A8 до вільної гідроксильної групи. Дана реакція дає різні співвідношення хірального спирту A8 і відповідного епімера, які можна розділяти хроматографією. Додаткові подробиці дані в експериментальній частині.

Гідроліз хіральної направляючої групи в хіральному спирті A8 з одержанням хірального аміноспирту A9 можна здійснювати за допомогою мінеральної кислоти, наприклад сірчаної кислоти або зокрема хлороводневої кислоти, в розчиннику, такому як ефір, наприклад 1,4-діоксан або в окремому випадку THF, при температурі в інтервалі 0°C і 50°C , зокрема при 23°C .

Хіральні амінооксазини формули A10 можна одержати реакцією хіральних аміноспиртів формули A9 з бромціаном в розчиннику, такому як спирт, зокрема етанол, при температурі в інтервалі від 23°C до 100°C , зокрема при 80°C .

Захист аміногрупи в хіральних сполуках формули A10 з одержанням 2-хлорпіридинів формули A11 можна проводити за допомогою триарилметилхлоридів, таких як трифенілметилхлорид (Tr-Cl), п-метоксибенілдибенілметилхлорид (MMTr-Cl), ди(п-метоксибеніл)фенілметилхлорид (DMTr-Cl) або три(п-метоксибеніл)метилхлорид (TMTr-Cl), зокрема DMTr-Cl, в умовах присутності основи, наприклад у присутності аміну, такого як триетиламін або діізопропілетиламін, в хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан або хлороформ, при температурі в інтервалі між 0°C і кімнатною температурою.

2-Хлорпіридини формули A11 можна вводити в реакцію з еквівалентами аміаку, такими як бензофенонімін, у присутності відповідного каталізатора на основі перехідного металу, такого як біс(добензіліденацетон)паладій (0) $((\text{dba})_3\text{Pd}_2)$ або трис(добензіліденацетон)дипаладій (0) $((\text{dba})_2\text{Pd})$, і відповідного ліганда, такого як гас-2,2'-біс(дифенілфосфіно)-1,1'-бінафтил (гас-біNAP), 2-дициклогексилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (X-PHOS) або 2-ди-трет-бутилфосфіно-2',4',6'-триізопропілбіфеніл (t-Bu X-PHOS), у присутності основи, такої як трет-бутоксид натрію, фосфат калію або цезію карбонат, у відповідному розчиннику, такому як толуол або 1,4-діоксан, в інертній атмосфері, наприклад азоту або аргону, при температурі в інтервалі від 80 до 110°C , з одержанням сполук формули A12.

Депротекцію обох аміногруп в сполуках формули A12 можна здійснити реакцією в одній судині, по-перше, введенням їх в реакцію з сильною органічною кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в хлорованих розчинниках, таких як дихлорметан або хлороформ, в безводних умовах, при температурі в інтервалі від 0°C до кімнатної температури для відщеплення DMTr-групи. Потім при внесенні води або водної хлороводневої кислоти для відщеплення бензофенонімін і проведенні реакції при кімнатній температурі одержують хіральні діаміни формули A13.

Селективний захист аміногрупи в залишку 2-амінооксазину в діамінах формули A13 з одержанням сполук загальної формули A14 можна проводити реакцією з ди-трет-бутилідікарбонатом в умовах присутності основи, наприклад у присутності аміну, такого як

триетиламін або діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або дихлорметан, при температурі в інтервалі від 0 до 40 °С, зокрема при кімнатній температурі.

Амідне поєднання 2-амінопіридинів формули A14 і карбонових кислот формули R²-CO₂H з одержанням амідів формули A15 можна здійснити за допомогою конденсуючих агентів, таких як O-(бензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній-гексафторфосфат (HBTU) або O-(7-азабензотріазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній-гексафторфосфат (HATU), у присутності аміну, такого як триетиламін або діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як дихлорметан, ацетонітрил або N,N-диметилформамід, при температурі в інтервалі від 0 °С до кімнатної температури.

Відщеплення захисної трет-бутоксикарбонільної групи в сполуках формули A15 з одержанням сполук загальної формули I' можна здійснити за допомогою кислот, таких як трифтороцтова кислота, в інертних розчинниках, таких як дихлорметан, при температурі в інтервалі від 0 °С до кімнатної температури.

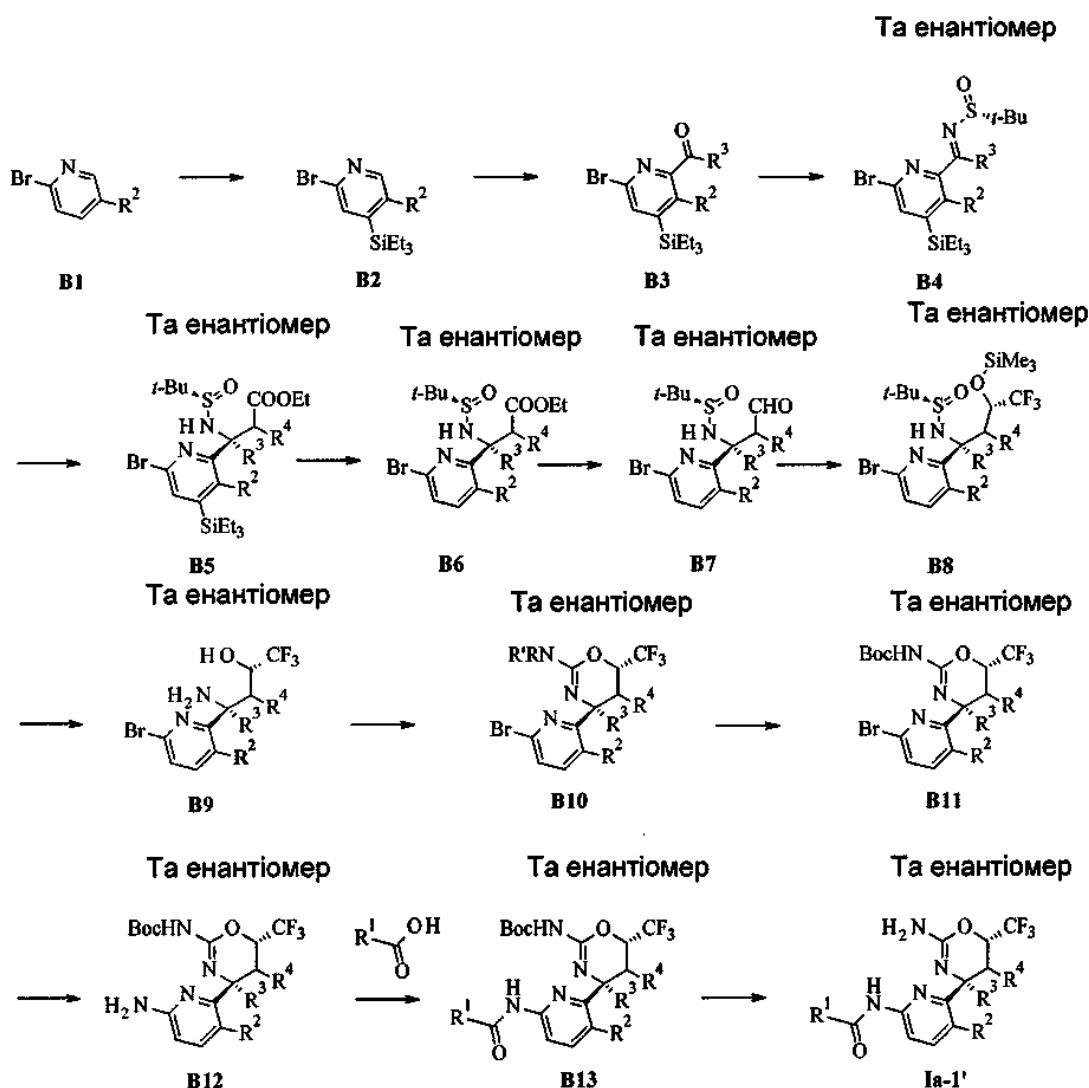


Схема 2: Альтернативний синтез сполук Ia-1'

Іншим чином сполуки формули I можна одержати за схемою 2.

Не наявні в продажі арилкетони загальної формули B3 можна синтезувати з силіл- захищеного піридину B2, одержаного з піридину B1 реакцією з сильною основою, наприклад LDA і алкілхлорсиланом, переважно триетилхлорсиланом, в інертному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий ефір. Захищений піридин B2 потім можна знову вводити в реакцію з сильною основою, наприклад LDA, і амідом, наприклад ацетамідом з R³ = Me, переважно N,N-диметилацетамідом, в інертному апротонному розчиннику, такому як тетрагідрофуран або діетиловий ефір, з одержанням бажаного арилкетону B3.

Сульфініліміни формули В4 можна одержати за аналогією з описаним в літературі способом (T.P. Tang & J.a. Ellman, J. Org. Chem. 1999, 64, 12) конденсацією арилкетону формули В3 і сульфінаміду, наприклад алкілсульфінаміду, в окремому випадку, (R)-трет-бутилсульфінаміду або (S)-трет-бутилсульфінаміду, у присутності кислоти Льюїса, такої як, наприклад, алкоксид титану (IV), в окремому випадку етоксид титану (IV), в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку тетрагідрофуран.

Перетворення сульфінілімінів формули В4 в сульфінамідні складні ефіри формули В5 протікає стереоселективно за рахунок хіральної направляючої групи, як описано в літературі (Tang & Ellman). Сульфініліміни формули В4 можна вводити в реакцію Реформатського з енолятом цинку, одержаним з алкілацетату, заміщеного галогеном, наприклад зокрема етилбромацетату ($R^4 = H$) і етилбромфторацетату ($R^4 = F$), і активованому цинковому пилу при температурі від кімнатної до підвищеної, зокрема при 23-60 °C, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку тетрагідрофуран, можливо у присутності солі міді (I), переважно хлориду міді (I).

Як варіант, сульфініліміни формули В4 можна вводити в реакцію з енолятом титану, одержаним, наприклад, з алкілацетату, переважно з метилацетату, LDA і хлортриізопропоксититану, при низькій температурі, переважно при -78 °C, у розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або переважніше THF, з одержанням сполуки В5.

Перетворення сульфінамідних складних ефірів формули В5 на складний ефір формули В6 можна здійснити за допомогою фториду тетрабутиламонію або переважно фториду калію, у присутності кислоти, наприклад оцтової кислоти, в ефірі або аміді, переважно в суміші THF і диметилформаміду, при температурі від кімнатної до підвищеної, зокрема при 23-40 °C.

Альдегіди формули В7 можна одержати відновленням етилових складних ефірів формули В6 з гібридом лужного металу, наприклад алюмогібридом літію, у присутності діетиламіну або дигідробіс(2-метоксиетокси)алюмінату натрію (Red-Al), переважно з гібридом діізобутилалюмінію (diBAN), в інертному розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку тетрагідрофуран, або в хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан, при температурі в інтервалі від -78 °C до кімнатної температури.

Як варіант, альдегіди формули В7 можна одержати відновленням етилових складних ефірів формули В6 до відповідних спиртів гібридом лужного металу, наприклад алюмогібридом літію або, переважно, борогібридом літію, в інертному розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від 0 °C до кімнатної. Одержаний спирт можна окисляти до альдегідів формули В7 різними способами, відомими фахівцям в даній області техніки. Зокрема, такими способами є окислення на основі DMSO, наприклад окислення Сверна-Моффата із застосуванням DMSO, оксалілхлориду і амінової основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, або окислення Паріха-Дернінга із застосуванням DMSO, комплексу триоксид сірки-піридин і амінової основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін. Інші способи припускають застосування реагентів гіпервалентного йоду, таких як, наприклад, періодинан Десса-Мартіна в хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан, при кімнатній температурі.

Триметилсилілефіри формули В8 можна одержати реакцією альдегідів формули В7 з трифторметилуючим агентом, переважно з трифторметилтриметилсиланом (реагент Руперта-Пракаша), у присутності фториду тетрабутиламонію або, переважно, фториду тетраметиламонію, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір або в окремому випадку тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від -10 °C до кімнатної температури.

Гідроліз хіральної направляючої групи і триметилсилілефіру формули В8 з одержанням аміноспиртів формули В9 можна здійснювати мінеральною кислотою, наприклад сірчаною кислотою або, зокрема, хлороводневою кислотою, в розчиннику, такому як ефір, наприклад діетиловий ефір, тетрагідрофуран або в окремому випадку 1,4-діоксан.

Амінооксазини формули В10 ($R, R' = H$) можна одержати реакцією аміноспиртів формули В9 з бромціаном в розчиннику, такому як спирт, зокрема етанол.

Захист аміногрупи 2-аміноксазинового залишку формули В10 з одержанням сполук загальної формули В11 можна проводити реакцією з ди-трет-бутилдикарбонатом в умовах присутності основи, наприклад у присутності аміну, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, в розчиннику, такому як тетрагідрофуран або дихлорметан, при температурі в інтервалі від 0 до 40 °C, зокрема при кімнатній температурі.

Як варіант, сполуки загальної формули В11 можна одержати за наступною послідовністю: по-перше, аміноспирти формули В9 вводять в реакцію з ізотіоціанатом, таким як бензоїлізотіоціанат (BzNCS), в розчинниках, таких як етилацетат, тетрагідрофуран або ацетонітріл, при температурі в інтервалі від 0 °C до 80 °C, переважно 23 °C, з одержанням

спиртів тіосечовини; по-друге, спирти тіосечовини циклізують до N-бензоїлованих оксазинів формули B10 ($R = H$, $R' = Bz$) шляхом дегідратації в ході реакції з карбодіїмідом, таким як, наприклад, дициклогексилкарбодіїмід, діізопропілкарбодіїмід або N-(3-диметиламінопропіл)-N-етилкарбодіїмід гідрохлорид (EDC·HCL), переважно EDC·HCL, в розчинниках, таких як етилацетат, тетрагідрофуран або ацетонітрил, переважно ацетонітрил, при температурі в інтервалі від 23 °C до 100 °C, переважно 80 °C; по-третє, перенесення захисних груп з N-бензоїлованих оксазинів формули B10 ($R = H$, $R' = Bz$) на N-трет-бутоксикарбоніловані оксазини формули B11 можна здійснити в дві стадії, по-перше, реакцією з ди-трет-бутилдикарбонатом (Boc_2O) у присутності амінової основи, такої як триетиламін або N-етил-N,N-діізопропіламін, в розчиннику, такому як дихлорметан, тетрагідрофуран або ацетонітрил, при температурі в інтервалі від 0 °C до 40 °C, переважно при 23 °C, з одержанням двічі ацилизованого оксазину формули B10 ($R = \text{Boc}$, $R' = Bz$), і, по-друге, селективним видаленням бензоїльної групи реакцією двічі ацилюючого оксазину формули B10 ($R = \text{Boc}$, $R' = Bz$) з аміним нулеофілом, таким як, наприклад, діетиламін, диметиламін або аміак, переважно аміак, в розчиннику, такому як дихлорметан або тетрагідрофуран, переважно тетрагідрофуран, при температурі в інтервалі від 0 °C до 40 °C, переважно при 23 °C.

Перетворення атома бром у формулі B11 в аміногрупу у формулі B12 можна проводити реакцією з азидом, зокрема азидом натрію, і галідом міді (I), зокрема йодидом міді (I), у присутності L-аскорбату і алкіл-1,2-діаміну, зокрема транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діаміну, в протонному розчиннику, такому як спирт, зокрема етанолу і води, при підвищеній температурі, переважно біля 70 °C.

Конденсацію ароматичного аміну B12 з карбоновими кислотами з одержанням амідів формули B13 можна здійснити за допомогою ТЗР в апротонному розчиннику, такому як EtOAc, при кімнатній температурі; або інакше карбонові кислоти можна активувати реагентами, такими як оксалілхлорид або 1-хлор-N,N,2-триметил-1-пропеніламін (реагент Ghosez, CAS №26189-59-3) в хлорованому розчиннику, такому як дихлорметан, при 0 °C, з подальшою реакцією з ароматичним аміном B12 у присутності амінової основи, такої як триетиламін або діізопропілетиламін, при температурі від 0 °C до кімнатної.

Відщеплення захисних трет-бутоксикарбонільних груп в сполуках формули B13 з одержанням сполук загальної формули I, що мають формулу Ia-1', можна здійснити кислотою, такою як трифтороцтова кислота, в інертних розчинниках, таких як дихлорметан, при температурі в інтервалі від 0 °C до кімнатної.

Відповідні фармацевтично прийнятні солі, утворені кислотами, можна одержати стандартними способами, відомими фахівцю в даній області техніки, наприклад шляхом розчинення сполуки формули I у відповідному розчиннику, такому як, наприклад, діоксан або тетрагідрофуран, і додавання належної кількості відповідної кислоти. Такі продукти зазвичай можна виділити шляхом фільтрації або хроматографії. Переведення сполуки формули I у фармацевтично прийнятну сіль, утворену основою, можна здійснити шляхом обробки вказаної сполуки такою основою. Один з можливих способів одержання такої солі є, наприклад, додаванням 1/n еквівалентів основної солі, такої як, наприклад, $\text{M}(\text{OH})_n$, де M = катіон металу або амонію, а n = число гідроксидних аніонів, до розчину сполуки у відповідному розчиннику (наприклад, в етанолі, суміші етанол-вода, суміші тетрагідрофуран-вода), і видалення розчинника шляхом випаровування або ліофілізації. Зокрема, такі солі можуть бути гідрохлоридом, форміатом і трифторацетатом. В окремому випадку такою сіллю є трифторацетат.

Якщо одержання сполук не описано в прикладах, то такі сполуки формули I, так само як і всі проміжні продукти, можна одержати аналогічними способами або способами, представленими в даному описі. Початкові речовини є у продажу, відомі в даній області техніки або можуть бути одержані способами, відомими в даній області техніки, або аналогічними їм.

Слід розуміти, що сполуки загальної формули I за даним винаходом можна дериватизувати за функціональними групами з одержанням похідних, які здатні перетворюватися назад в початкову сполуку *in vivo*.

Фармакологічні тести

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі мають цінні фармакологічні властивості. Було виявлено, що сполуки за даним винаходом пов'язані з інгібуванням активності BACE1. Ці сполуки були досліджені відповідно до нижче описаного тесту.

Клітинний аналіз зниження концентрації β -амілоїда

Для даного аналізу можна використовувати набір реагентів Abeta 40 AlphaLISA. Клітини HEK293 APP висівали на 96-лункових планшетах Microtiter в середовищі для культивування (середовище Iscove, з додаванням 10 об.% фетальної сироватки корови,

пеніциліну/стрептоміцину) приблизно до 80% злиття, і вносили сполуки в 3-кратній концентрації в 1/3 об'єму середовища для культивування (кінцеву концентрацію DMSO витримували при 1 об.%). Через 18-20 г інкубації при 37 °C і 5% CO₂ в інкубаторі із зволоженням культуральні супернатанти збирали для визначення концентрацій Aβ 40 за допомогою набору реагентів

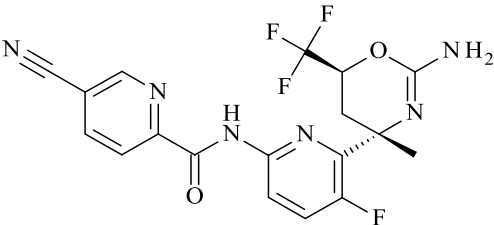
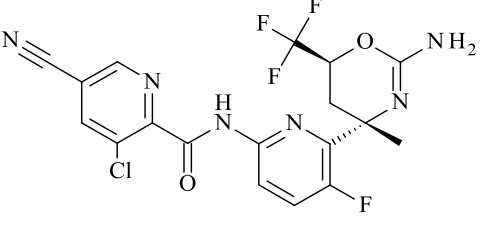
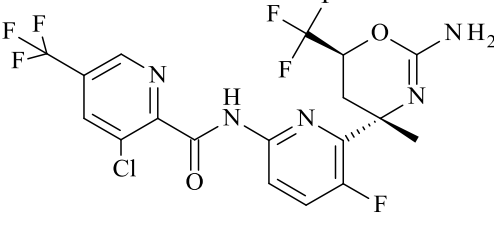
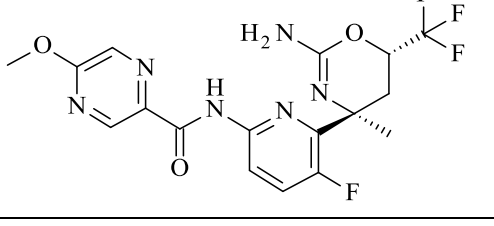
5 Perkin-Elmer Human Amyloid beta 1-40 (високої специфічності) (кат. № AL275C).

На планшетах Perkin-Elmer White Optiplate-384 (кат. № 6007290) 2 мкл культуральних супернатантів об'єднували з 2 мкл 10-кратної суміші гранул Акцептора AlphaLISA Anti-hAβ + Суміш біотинильованих антитіл Anti-Aβ 1-40 (50 мкг/мл / 5нМ). Через 1 г інкубації при кімнатній температурі додавали 16 мкл 1,25-кратного препарату Стрептавідин(SA) -донорних гранул (25 мкг/мл) та інкубували протягом 30 хв в темноті. Після цього проводили зчитування емісії при 615 нм на рідері EnVision-Alpha. Рівень Aβ 40 в культуральних супернатантах розраховували як процентну частку від максимального сигналу (клітини, оброблені 1% DMSO без інгібітору). Величини IC₅₀ розраховували в програмному середовищі Excel XLfit.

10

Таблиця 1:

величина IC₅₀

Приклад	Структура	BACE1 акт. клітин Aβ40 IC ₅₀ [нМ]
1		0,0034
2		0,0305
3		0,0396
4		0,3214

Таблиця 1:

величина IC_{50}

Приклад	Структура	ВАСЕ1 акт. клітин Aβ40 IC_{50} [нМ]
5		0,039
6		0,2235
7		0,0368
8		0,1749
9		0,286
10		0,1887

Таблиця 1:

величина IC₅₀

Приклад	Структура	BACE1 акт. клітин Aβ40 IC ₅₀ [нМ]
11		0,062
12		0,027
13		0,067

Фармацевтичні композиції

Сполуки формули I і фармацевтично прийнятні солі можна використовувати як терапевтично активні речовини, наприклад, у формі фармацевтичних препаратів. Такі фармацевтичні препарати можна вводити перорально, наприклад у формі таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже, твердих і м'яких желатинових капсул, розчинів, емульсій або суспензій. Крім того, введення можна здійснювати ректально, наприклад у формі супозиторіїв, або парентерально, наприклад у формі розчинів для ін'єкцій.

Сполуки формули I та їх фармацевтично прийнятні солі можна процесувати спільно з фармацевтично інертними неорганічними або органічними носіями для одержання фармацевтичних препаратів. В якості таких носіїв для таблеток, таблеток, покритих оболонкою, драже і твердих желатинових капсул можна використовувати, наприклад, лактозу, кукурудзяний крохмаль або його похідні, тальк, стеаринові кислоти або їх солі і т. п. Відповідними носіями для м'яких желатинових капсул є, наприклад, рослинні олії, віск, жири, напівтверді і рідкі поліоли і т. п. Проте, залежно від природи діючої речовини у разі м'яких желатинових капсул носії, як правило, не потрібні. Відповідними носіями для виготовлення розчинів і сиропів є, наприклад, вода, поліоли, гліцерин, рослинна олія і т. п. Відповідними носіями для супозиторіїв є, наприклад, природні або отверджені масла, віск, жири, напівтверді або рідкі поліоли і т. п.

Крім того, такі фармацевтичні препарати можуть містити фармацевтично прийнятні допоміжні речовини, наприклад консерванти, солубілізатори, стабілізатори, зволожуючі агенти, емульгатори, підсолоджувачі, барвники, ароматизатори, солі для варіювання осмотичного тиску, буфери, маскуючі агенти або антиоксиданти. Вони також можуть містити і інші терапевтично корисні речовини.

Даний винахід пропонує також лікарські засоби, що містять сполуку формули I або її фармацевтично прийнятну сіль і терапевтично інертний носій, а також спосіб їх виготовлення, що включає приведення одної або більше сполук формули I та/або їх фармацевтично прийнятних солей і, за бажанням, одної або більше інших терапевтично цінних речовин, в галенову лікарську форму спільно з одним або більше терапевтично інертним носієм.

Дозування можна варіювати в широких межах, та його, зрозуміло, слід підбирати відповідно до індивідуальних вимог у кожному конкретному випадку. У разі перорального введення

дозування для дорослих може варіюватися приблизно від 0,01 мг 1000 мг на добу сполуки загальної формули I або відповідної кількості її фармацевтично прийнятної солі. Добову дозу можна вводити єдиною дозою або розділеними дозами і, крім того, верхню межу можна перевищувати, якщо до цього є показання.

5 Нижченаведені приклади є наочним представленням даного винаходу, але не обмежують його, а лише служать його ілюстрацією. Фармацевтичні препарати в цілях зручності містять приблизно 1-500 мг, зокрема 1-100 мг сполуки формули I. Приклади композицій за винаходом представлені нижче.

Приклад А

10 Таблетки наступного складу виготовляють стандартним способом:

Таблиця 2:

можливий склад таблетки

Інгредієнт	мг/таблетку			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Лактоза безводна DTG	125	105	30	150
Sta-Rx 1500	6	6	6	60
Мікрокристалічна целюлоза	30	30	30	450
Магнію стеарат	1	1	1	1
Всього	167	167	167	831

Процедура виготовлення

- 15 1. Змішати інгредієнти 1, 2, 3 і 4 і гранулювати з очищеною водою.
 2. Висушити гранули при 50 °С.
 3. Пропустити гранули через відповідний помольний пристрій.
 4. Додати інгредієнт 5 і змішувати протягом трьох хвилин; спресувати за допомогою відповідного преса.

Приклад В-1

20 Виготовлення капсул наступного складу:

Таблиця 3:

можливий склад інгредієнта капсул

Інгредієнт	мг/капсулу			
	5	25	100	500
Сполука формули I	5	25	100	500
Гідратована лактоза	159	123	148	-
Кукурудзяний крохмаль	25	35	40	70
Тальк	10	15	10	25
Магнію стеарат	1	2	2	5
Всього	200	200	300	600

Процедура виготовлення

- 25 1. Змішати інгредієнти 1, 2 і 3 у відповідному змішувачі протягом 30 хв.
 2. Додати інгредієнти 4 і 5 і змішувати протягом 3 хв.
 3. Помістити у відповідну капсулу.

Сполуку формули I, лактозу і кукурудзяний крохмаль спочатку змішують в змішувачі, а потім в подрібнювачі. Одержану суміш повертають в змішувач; до неї додають тальк і ретельно змішують. Суміш автоматично упаковують у відповідні капсули, наприклад тверді желатинові капсули.

Приклад В-2

30 Виготовлення м'яких желатинових капсул наступного складу:

Таблиця 4:

можливий склад інгредієнта м'яких желатинових капсул

Інгредієнт	мг/капсулу
Сполука формули І	5
Жовтий віск	8
Гідрогенізована соєва олія	8
Частково гідрогенізовані рослинні олії	34
Соєва олія	110
Всього	165

Таблиця 5:

можливий склад м'яких желатинових капсул

Інгредієнт	мг/капсулу
Желатин	75
Гліцерин 85%	32
Каріон 83	8 (сухої речовини)
Діоксид титану	0,4
Жовтий оксид заліза	1,1
Всього	116,5

- 5 Процедура виготовлення
Сполуку формули І розчиняють в теплому розплаві решти інгредієнтів, і цю суміш упаковують в м'які желатинові капсули відповідного розміру. Заповнені м'які желатинові капсули обробляють стандартними способами.

Приклад С

Виготовлення супозиторіїв наступного складу:

10

Таблиця 6:

можливий склад супозиторіїв

Інгредієнт	мг/супозиторій
Сполука формули І	15
Супозиторна маса	1285
Всього	1300

Процедура виготовлення

- 15 Супозиторну масу розплавляють в скляній або сталевій судині, ретельно перемішують і охолоджують до 45 °С. Потім до неї додають тонкоподрібнену сполуку формули І і перемішують до тих пір, поки вона не буде рівномірно розподілена. Цю суміш розливають у форми для супозиторіїв відповідного розміру і охолоджують; потім супозиторії витягують з форми і упаковують окремо у вощений папір або металеву фольгу.

Приклад D

Виготовлення розчинів для ін'єкцій наступного складу:

20

Таблиця 7:

можливий склад розчину для ін'єкцій

Інгредієнт	мг/ розчин для ін'єкцій
Сполука формули І	3
Поліетиленгліколь 400	150
Оцтова кислота	скільки потрібно до рН 5,0
Вода для ін'єкцій	до 1,0 мл

Процедура виготовлення

Сполуку формули I розчиняють в суміші Поліетиленгліколю 400 і води для ін'єкцій (у частині об'єму). Доводять рН до 5,0 оцтовою кислотою. Об'єм доводять до 1,0 мл додаванням кількості залишеної води. Цей розчин фільтрують, розливають у флакони з допустимим надлишком і стерилізують.

5 Приклад Е

Виготовлення саше наступного складу:

Таблиця 8:

можливий склад саше

Інгредієнт	мг/саше
Сполука формули I	50
Лактоза, тонкоподрібнений порошок	1015
Мікрористалічна целюлоза (AVICEL PH 102)	1400
На-карбоксиметилцелюлоза	14
Полівінілпіролідон К 30	10
Магнію стеарат	10
Ароматичні добавки	1
Всього	2500

Процедура виготовлення

- 10 Сполуку формули I змішують з лактозою, мікрористалічною целюлозою і На-карбоксиметилцелюлозою, і гранулюють з сумішшю полівінілпіролідону у воді. Одержаний гранулят змішують із стеаратом магнію і ароматичними добавками і упаковують в саше.

Експериментальна частина

- 15 Наступні далі Приклади наведені як ілюстрація даного винаходу. Їх слід розглядати не як обмеження об'єму даного винаходу, але лише як його наочне уявлення.

Загальне

Абревіатура:

- 20 Вос = трет-бутоксикарбоніл, DCM = дихлорметан, EDC·HCl = N-(3-диметиламінопропіл)-N'-етилкарбодіімід гідрохлорид, EtOAc = етилацетат, HCl = хлороводень, ВЕРХ = високоефективна рідинна хроматографія, LDA = діізопропіламід літію, MS = мас-спектр, THF = тетрагідрофуран, ТЗР = 2,4,6-трипропіл-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфоринан-2,4,6-триоксид.

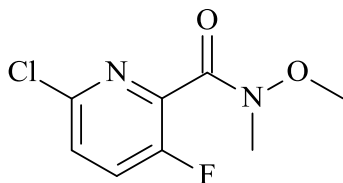
ЯМР: ¹H ЯМР-спектри знімали на спектрометрі Bruker AC-300 при 25 °C з використанням тетраметилсилану (TMS) або залишкового ¹H конкретних дейтерованих розчинників в якості внутрішніх стандартів.

- 25 MS: Мас-спектри (MS) знімали або методом позитивного або негативного іонорозпилення (ISP або ISN) на приладі Perkin-Elmer SCIEX API 300, або методом електронного удару (EI, 70 eV) на спектрофотометрі Finnigan MAT SSQ 7000.

- 30 Дані LC-MS (електроспрей-іонізація (ESI), позитивний або негативний іон) записували за допомогою Системи Waters UPLC-MS, в комплекті з хроматографом Waters Acquity, автоматичним дозатором CTC PAL і мас-спектрометром з однією квадрупольною лінзою Waters SQD, із застосуванням режимів електроспрей-іонізації (позитивного та/або негативного). Розділення здійснювали на колонці Zorbax Eclipse Plus C18 1,7 мкм 2,1x30 мм при 50 °C; A = 0,01% мурашина кислота у воді, B = ацетонітрил при потоці 1; градієнт: 0 хв 3% B; 0,2 хв 3% B; 2 хв 97% B; 1,7 хв 97% B; 2,0 хв 97% B. Об'єм ін'єкції складав 2 мкл. MS (ESI, позитивний або 35 негативний іон): проточно-інжекційний аналіз (FIA, від англ. Flow Injection Analysis) -MS записували на мас-спектрометрі AppliedBiosystem API150. Введення зразків здійснювали автоматичним дозатором CTC PAL і насосом Shimadzu LC-10ADVP. Зразки безпосередньо поступали в джерело ESI мас-спектрометра із швидкістю потоку 50 мкл/хв суміші ацетонітрилу і 10 мм ацетату амонію (1:1) без колонки. Об'єм ін'єкції складав 2 мкл.

- 40 Синтез проміжних сполук А2

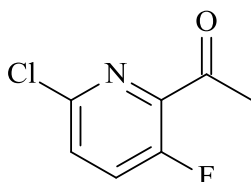
А2а: 6-Хлор-3-фтор-N-метокси-N-метилпіколінамід



До суспензії комерційно доступної 6-хлор-3-фторпіколінової кислоти (CAS № 884494-76-2) (25 г; 142 ммоль; екв.: 1,00) в дихлорметані (430 мл) і N,N-диметилформаміді (100 мл) при кімнатній температурі при перемішуванні на магнітній мішалці додавали N,O-диметилгідроксиамін гідрохлорид (22,2 г; 228 ммоль; екв.: 1,6), N-метилморфолін (23,0 г; 25,1 мл; 228 ммоль; екв.: 1,6) і DMAP (1,74 г; 14,2 ммоль; екв.: 0,1), охолоджували до 0 °С, додавали 1-етил-3-(3-диметиламінопропіл)карбодіімід гідрохлорид (EDC·HCL) (32,8 г; 171 ммоль; екв.: 1,2) і цю суміш доводили до кімнатної температури протягом ночі. Перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г, після чого цю суміш вливали в 1 М HCl, екстрагували за допомогою DCM, промивали насиченим розчином NaHCO₃, органічний шар висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника у вакуумі залишалася коричнева рідина (34,2 г). Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 100 г; 0%-30% EtOAc в гептані) з одержанням продукту, який обробляли гептаном, що давало 6-хлор-3-фтор-N-метокси-N-метилпіколінамід (29,23 г; 134 ммоль; вихід 93,9%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ISP): m/z = 219,4 [M+H]⁺ і 221,4 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук A3

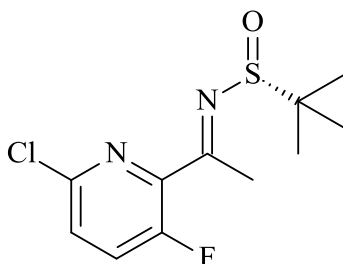
A3a: 1-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)етанон



До розчину 6-хлор-3-фтор-N-метокси-N-метилпіколінамиду (27,04 г; 124 ммоль; екв.: 1,00) в тетрагідрофурані (500 мл) при 0 °С по краплях додавали метилмагній бромід (3,2 М в 2-метил-THF) (58,0 мл; 186 ммоль; екв.: 1,5) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Вливали в 3 М HCl, екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника у вакуумі і висушування у високому вакуумі одержували 1-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)етанон (20,86 г; 120 ммоль; вихід 97,2%) у вигляді світло-жовтої твердої речовини. MS (ISP): m/z = 174.3 [M+H]⁺ і 176.3 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук A4

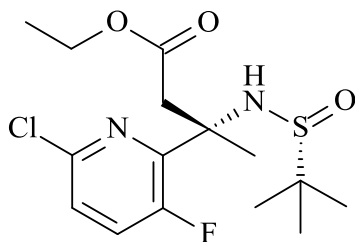
A4a: (R,E)-N-(1-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



1-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл) етанон (22,6 г; 130 ммоль; екв.: 1,00) (R)-2-метилпропан-2-сульфінамід (17,4 г; 143 ммоль; екв.: 1,1) і етоксид титану (IV) (44,6 г; 41,3 мл; 195 ммоль; екв.: 1,5) розчиняли в тетрагідрофурані (250 мл) і цю суміш нагрівали до 75 °С і перемішували при цій температурі протягом ночі. Суміш охолоджували до 23 °С, вливали в насичений розчин NH₄Cl, фільтрували через Celite, тверду речовину промивали етилацетатом, шари фільтрату розділяли, органічний шар промивали насиченим розчином NaHCO₃ і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника залишалася темно-оранжева тверда речовина, яку спочатку очищали фільтрацією на короткій колонці з силікагелем для видалення залишків солей титану, а потім хроматографією на колонці (силікагель, 100 г; 0%-50% етилацетат в гептані) з одержанням (R,E)-N-(1-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамиду (32,15 г; 116 ммоль; вихід 89,2%) у вигляді оранжевого масла. MS (ISP): m/z = 277,4 [M+H]⁺ і 279,4 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук А5

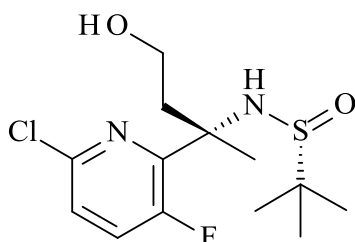
A5a: (S)-Етил-3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират



Активованій цинк (11,3 г; 173 ммоль; екв.: 3,0) і хлорид міді (I) (5,72 г; 57,8 ммоль; екв.: 1,00) суспендували в тетрагідрофурани (100 мл) і нагрівали із зворотним холодильником протягом 20 хв. Охолоджували до 20 °С, потім додавали по краплях розчин етил-2-бромацетату (24,1 г; 16,0 мл; 145 ммоль; екв.: 2,5) в тетрагідрофурани (40,0 мл) і продовжували перемішувати ще протягом 15 хв. Потім додавали по краплях розчин (R,E)-N-(1-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл) етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід (16 г; 57,8 ммоль; екв.: 1,00) у тетрагідрофурани (40,0 мл) в інтервалі 25 °С-30 °С. Продовжували перемішувати при 23 °С протягом 1 г. Потім додавали етанол (4,79 г; 6,08 мл; 104 ммоль; екв.: 1,8) при охолодженні на льоді, всі тверді речовини фільтрували і двічі екстрагували фільтрат етилацетатом і насиченим розчином NH₄Cl. Об'єднані органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували. Залишок очищали хроматографією (100 г SiO₂, Flashmaster) в 0-50% EtOAc в гептані з одержанням (S)-етил-3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутирату (11,57 г; 31,7 ммоль; вихід 54,9%) у вигляді жовтого масла. MS (ISP): m/z = 365,4 [M+H]⁺ і 367,4 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук А6

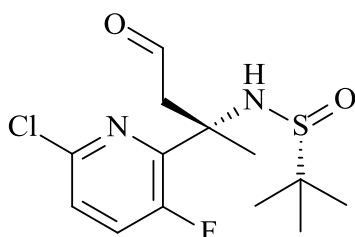
20 A6a: (R)-N-((S)-2-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину (S)-етил-3-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутирату (11,57 г; 31,7 ммоль; екв.: 1,00) в тетрагідрофурані (167 мл) при 0 °С додавали борогідрид літію (2 М в THF) (23,8 мл; 47,6 ммоль; екв.: 1,5), а потім EtOH (1,46 г; 1,85 мл; 31,7 ммоль; екв.: 1,00), і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 1 г. Вливали в насичений розчин NH₄Cl, екстрагували етилацетатом, органічний шар висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника у вакуумі залишалося коричневе масло, яке очищали хроматографією (силікагель, 100 г; 0%-100% етилацетат в гептані) з одержанням (R)-N-((S)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (8,85 г; 27,4 ммоль; вихід 86,5%) у вигляді жовтого масла. MS (ISP): m/z = 323,4 [M+H]⁺ і 325,4 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук А7

A7a: (R)-N-((S)-2-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

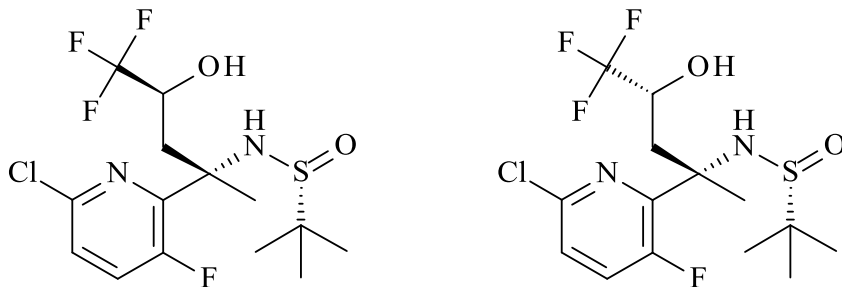


35 До розчину (R)-N-((S)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,22 г; 9,97 ммоль; екв.: 1,00) у DMSO (20 мл) і триетиламіні (6,06 г; 8,34 мл; 59,8

ммоль; екв.: 6,0) додавали комплекс триоксид сірки-піридин (4,76 г; 29,9 ммоль; екв.: 3,0) при 15 °С. Цю суміш перемішували протягом 2 г при 23 °С. До реакційної суміші додавали лід з водою і 100 мл насиченого розчину NaCl, перемішували протягом 10 хв, і потім двічі екстрагували етилацетатом. Органічні шари промивали водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували з одержанням жовтого масла. Цей залишок очищали хроматографією (силікагель, 50 г; 0-80% етилацетат в гептані) з одержанням (R)-N-((S)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,96 г; 9,23 ммоль; вихід 92,5%) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ISP): m/z = 321,5 [M+H]⁺ и 323,5 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук A8

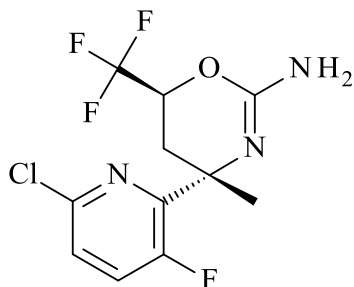
A8a: (R)-N-((2S,4S)-2-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід і (R)-N-((2S,4R)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину (R)-N-((S)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,96 г; 9,23 ммоль; екв.: 1,00) у тетрагідрофурані (50 мл) додавали по краплях при 0 °С (трифторметил)триметилсилан (1,97 г; 2,04 мл; 13,8 ммоль; екв.: 1,5). Потім додавали фторид тетраметиламонію (172 мг; 1,85 ммоль; екв.: 0,2) при 0 °С і одержаному коричневому розчині перемішували при 0 °С протягом 10 хв, крижану баню забирали, розчин доводили до кімнатної температури і продовжували перемішувати протягом 2 г. Потім додавали по краплях фторид тетрабутиламонію (1 М в THF) (10,1 мл; 10,1 ммоль; екв.: 1,1) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі ще протягом 2 г. Вливали в насичений розчин NaHCO₃ і льоду, екстрагували етилацетатом, промивали органічні шари сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Після видалення розчинника у вакуумі залишалося світло-жовте масло, яке очищали флеш-хроматографією (силікагель, 50 г; 0-80% етилацетат в гептані), внаслідок чого одержували (R)-N-((2S,4S)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (710 мг; 1,82 ммоль; вихід 19,7%; менш полярний ізомер) і (R)-N-((2S,4R)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (580 мг; 1,48 ммоль; вихід 16,1%; більш полярний ізомер), обидва у вигляді коричневого масла. MS (ISP): m/z = 391,5 [M+H]⁺ и 393,5 [M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук A9

A9a: (2S,4S)-4-Аміно-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-ол

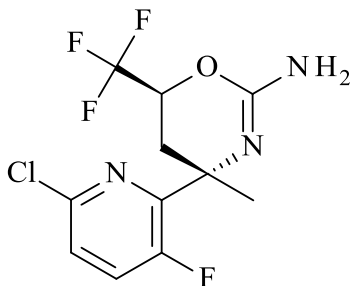


До розчину (R)-N-((2S,4S)-2-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (710 мг; 1,82 ммоль; екв.: 1,00) у тетрагідрофурані додавали при кімнатній температурі конц. HCl (37% у воді) (537 мг; 448 мкл; 5,45 ммоль; екв.: 3,0). Одержаний коричневий реакційний розчин перемішували при 23 °С протягом 2 г. Вливали в насичений розчин NaHCO₃, екстрагували етилацетатом, промивали органічний шар сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника у вакуумі залишалося світло-коричнєве масло, яке очищали хроматографією (силікагель, 10 г; 0-50% етилацетат в гептані) з одержанням (2S,4S)-4-аміно-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-олу (264 мг; 921 мкмоль; вихід 50,7%) у вигляді коричневого масла. MS (ISP): m/z = 287,4 [M+H]⁺ и 289,5

[M+2+H]⁺.

Синтез проміжних сполук A10

A10a: (4S,6S)-4-(6-Хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін



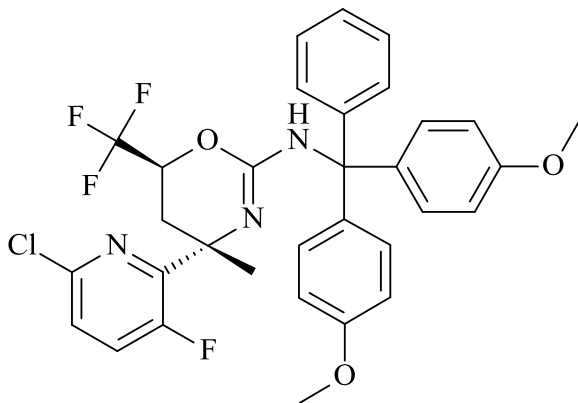
5

До розчину (2S,4S)-4-аміно-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-олу (262 мг; 914 мкмоль; екв.: 1,00) в етанолі (5 мл) додавали в атмосфері аргону при кімнатній температурі бікарбонат натрію (30,7 мг; 366 мкмоль; екв.: 0,4) і бромціан (290 мг; 2,74 ммоль; екв.: 3,00). Коричневий реакційний розчин перемішували при 80 °С в запайній трубці протягом 20 г. Вливали в крижану воду і насичений розчин NaHCO₃, потім екстрагували етилацетатом. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували. Залишок очищали хроматографією (силікагель, 10 г; 0-80% етилацетат в гептані) з одержанням (4S,6S)-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (170 мг; 436 мкмоль; вихід 47,7%) у вигляді світло-коричневої твердої речовини. MS (ISP): m/z = 312,5 [M+H]⁺ и 314,5 [M+2+H]⁺.

15

Синтез проміжних сполук A11

A11a: (4S,6S)-N-(біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил)-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін



До розчину (4S,6S)-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (170 мг; 436 мкмоль; екв.: 1,00) у дихлорметані (10 мл) і діізопропілетиламіну (113 мг; 152 мкл; 873 мкмоль; екв.: 2,0) додавали при кімнатній температурі 4,4'-диметокситритилхлорид (222 мг; 655 мкмоль; екв.: 1,5). Реакційний розчин перемішували при 23 °С протягом 4 г. Реакційну суміш промивали водою і сольовим розчином. Органічний шар висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували. Залишок очищали хроматографією (силікагель, 10 г; 0-50% етилацетат в гептані) з одержанням (4S,6S)-N-(біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил)-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (163 мг; 265 мкмоль; вихід 60,8%) у вигляді брудно-білої піни. MS (ISP): m/z = 615,1 [M+H]⁺ и 617,2 [M+2+H]⁺.

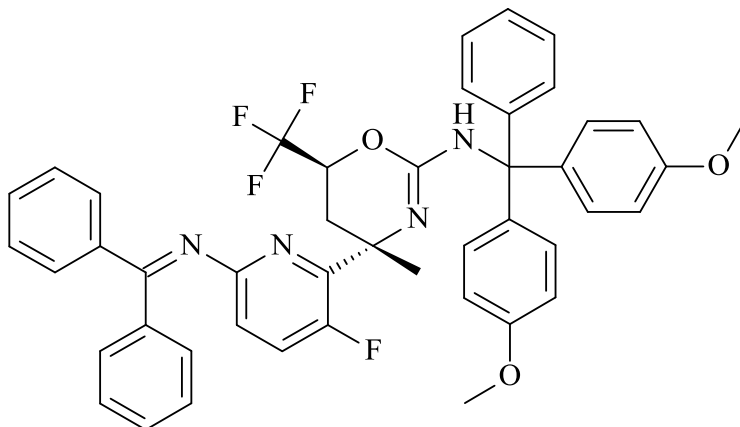
20

25

30

Синтез проміжних сполук A12

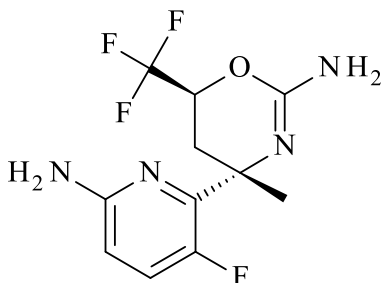
A12a: (4S,6S)-N-(біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил)-4-(6-(дифенілметиленаміно)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін



До розчину (4S,6S)-N-(біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил)-4-(6-хлор-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (160 мг; 261 мкмоль; екв.: 1,00) у толуолі (3 мл) в атмосфері аргону в закритій трубці додавали трет-бутоксид натрію (75,1 мг; 782 мкмоль; екв.: 3,00), 2-дициклогексилфосфіно-2,4,6-триізопропілбіфеніл (X-Phos) (18,6 мг; 39,1 мкмоль; екв.: 0,15) і трис(дифеніліденацетон)дипаладій(0) (11,9 мг; 13,0 мкмоль; екв.: 0,05). В кінці через шприц додавали бензофенонімін (94,4 мг; 87,5 мкл; 521 мкмоль; екв.: 2,00). Трубку запаювали в атмосфері аргону і суміш перемішували при 85 °С протягом 3,5 г. Після охолодження до кімнатної температури коричневий розчин екстрагували етилацетатом і водою. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували з одержанням коричневого масла. Цей залишок очищали хроматографією (силікагель, 10 г; 0-50% етилацетат в гептані) з одержанням (4S,6S)-N-(біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил)-4-(6-(дифенілметиленаміно)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (123 мг; 162 мкмоль; вихід 62,2%) у вигляді світло-жовтої піни. MS (ISP): m/z = 759,3 [M+H]⁺.

Синтез проміжних сполук А13

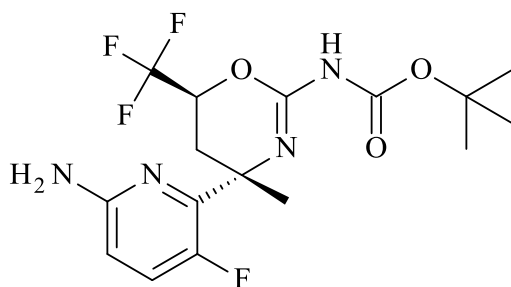
А13а: (4S,6S)-4-(6-Аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін



До розчину (4S,6S)-N-(біс(4-метоксифеніл)(феніл)метил)-4-(6-(дифенілметиленаміно)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (122 мг; 161 мкмоль; екв.: 1,00) у дихлорметані (10 мл) додавали при кімнатній температурі трифтороцтову кислоту (1,83 г; 1,24 мл; 16,1 ммоль; екв.: 100). Одержаний оранжевий реакційний розчин перемішували при 23 °С протягом 1 г і потім випаровували. Залишок розчиняли в діоксані (20 мл) і додавали 1 н HCl (3,22 мл; 3,22 ммоль; екв.: 20). Продовжували перемішувати при 23 °С протягом 3 г. Вливали в 1 М Na₂CO₃, екстрагували двічі етилацетатом, промивали об'єднані органічні шари водою і сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄ і фільтрували. Після видалення розчинника у вакуумі залишалося коричневе масло, яке очищали хроматографією (силікагель, 5 г; етилацетат/MeOH 8:1) з одержанням (4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-аміну (35 мг; 120 мкмоль; вихід 74,5%) у вигляді брудно-білої піни. MS (ISP): m/z = 293,5 [M+H]⁺.

Синтез проміжних сполук А14

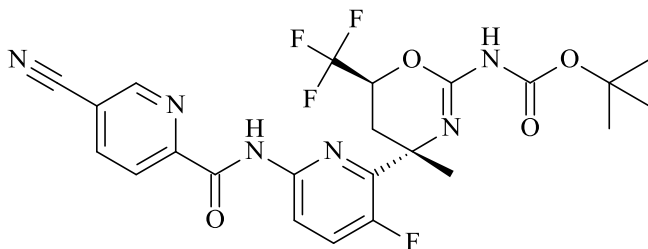
А14а: трет-бутил (4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



До розчину (4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну (32 мг; 110 мкмоль; екв.: 1,00) у дихлорметані (1 мл) і діізопропілетиламін (19,8 мг; 26,8 мкл; 153 мкмоль; екв.: 1,4) додавали при КТ ди-трет-бутилдикарбонат (Boc_2O) (28,7 мг; 131 мкмоль; екв.: 1,2). Одержаний прозорий безбарвний реакційний розчин перемішували при 23 °С протягом 20 г. Всі легколетючі речовини видаляли у вакуумі і залишок очищали хроматографією (силікагель, 10 г; етилацетат/MeOH 8:1) з одержанням трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (41,3 мг; 105 мкмоль; вихід 96,1%) у вигляді білої піни. MS (ISP): $m/z = 393,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

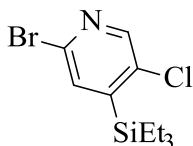
Синтез проміжних сполук A15

A15a: трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



5-Ціанопіколінову кислоту (19,4 мг; 131 мкмоль; екв.: 1,30) розчиняли в дихлорметані (0,8 мл) і DMF (0,4 мл), потім додавали при кімнатній температурі діізопропілетиламін (39,0 мг; 52,7 мкл; 302 мкмоль; екв.: 3,00) і (диметиламіно)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]піридин-3-ілокси)метаніміній гексафторфосфат (HATU) (57,4 мг; 151 мкмоль; екв.: 1,50). Одержаний жовтий розчин перемішували протягом 10 хв, потім додавали розчин трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (39,5 мг; 101 мкмоль; екв.: 1,00) у дихлорметані (0,8 мл). Коричневий реакційний розчин перемішували при 23 °С протягом 16 г. Реакційну суміш вливали в крижаний насичений розчин NaHCO_3 і екстрагували двічі дихлорметаном. Органічні шари промивали сольовим розчином, висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували. Залишок очищали хроматографією (силікагель, 5 г; 0-50% етилацетат в гептані) з одержанням трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (16 мг; 30,6 мкмоль; вихід 30,4%) у вигляді безбарвного масла. MS (ISP): $m/z = 523,6$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

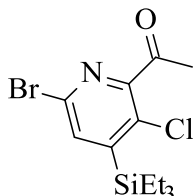
Синтез проміжного піридину B2b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): 2-Бром-5-хлор-4-(триетилсиліл)піридин



До розчину діізопропіламіну (10,6 г) в THF (170 мл) додавали при -20 °С н-бутиллітій (1,6 М в гексані, 65,6 мл) протягом 30 хв і цей розчин доводили до 0 °С і продовжували перемішувати протягом 30 хв. Розчин знову охолоджували до -78 °С і обробляли розчином 2-бром-5-хлорпіридину (19,2 г) в THF (30 мл) протягом 15 хв і продовжували перемішувати 1 г. До одержаного темно-коричневого розчину додавали триетилхлорсилан (16,6 г) за 3 хв, цю суміш нагрівали до -20 °С і вливали в суміш водного розчину HCl (1 М, 110 мл) і напівнасиченого водного розчину NH_4Cl (110 мл) і екстрагували трет-бутилметиловим ефіром (300 мл). Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 0-20% EtOAc) з одержанням вказаної в

заголовку сполуки (30,7 г; 86%) у вигляді блідо-жовтої рідини. MS (ESI): $m/z = 306,3, 308,3, 310,3$ $[M+H]^+$.

Синтез проміжного кетону B3b ($R^2 = Cl$): 1-(6-Бром-3-хлор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етанон

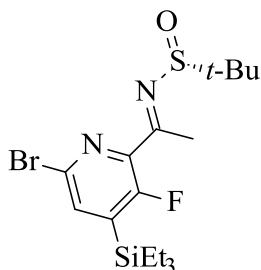


5

До розчину діізопропіламіну (17,2 г) в THF (400 мл) додавали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ н-бутиллітій (1,6 М в гексані, 106 мл) за 30 хв і цей розчин доводили до $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ і продовжували перемішувати протягом 30 хв. Цей розчин знову охолоджували до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ і обробляли розчином 2-бром-5-хлор-4-(триетилсиліл)піридину B2b (40,0 г) в THF (40 мл) протягом 15 хв і продовжували перемішувати протягом 15 хв. До одержаного темно-червоного розчину додавали N,N-диметилацетамід (14,8 г) протягом 2 хв і продовжували перемішувати 20 хв. Цю суміш нагрівали до $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$, вливали в суміш водного розчину HCl (1 М, 200 мл) і сольового розчину (200 мл) і екстрагували трет-бутилметилмовим ефіром. Органічний шар промивали сольовим розчином, висушували і випаровували з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки у вигляді коричневого масла (41,5 г).

Синтез проміжних сульфінілімінів B4

B4a ($R^2 = F$): (R,E)-N-(1-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід



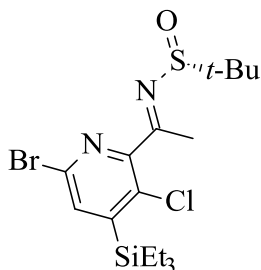
20

До розчину 1-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етанону, одержаного за Badiger, S. et al., Міжнародна заявка на патент WO 2012095469A1, (8,13 г) в THF (59 мл) послідовно додавали при $22\text{ }^{\circ}\text{C}$ (R)-(+)-трет-бутилсульфінамід (3,26 г) і етоксид титану (IV) (11,2 г) і цей розчин перемішували при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 6 г. Суміш охолоджували до $22\text{ }^{\circ}\text{C}$, обробляли сольовим розчином, одержану суспензію перемішували протягом 10 хв і фільтрували через Dicalite. Шари розділяли, водний шар екстрагували етилацетатом, об'єднані органічні шари промивали водою, висушували і випаровували. Залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , н-гептан/EtOAc, 5:1) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (7,5 г; 70%) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 435,3, 437,3$ $[M+H]^+$.

25

B4b ($R^2 = Cl$): (R,E)-N-(1-(6-бром-3-хлор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід

30

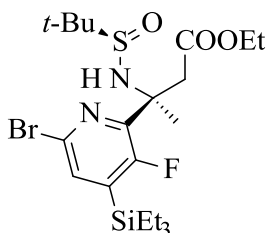


Неочищений 1-(6-бром-3-хлор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етанон B3b (41,5 г) вводили в реакцію з (R)-(+)-трет-бутилсульфінамідом за аналогією з одержанням сполуки B4a, з одержанням після очищення флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 0-10% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (18,0 г) у вигляді оранжевого масла. MS (ESI): $m/z = 451,1, 453,1, 455,1$ $[M+H]^+$.

35

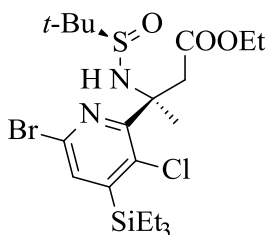
Синтез проміжних сульфінамідних складних ефірів B5

B5a ($R^2 = F$): (S)-Етил-3-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират

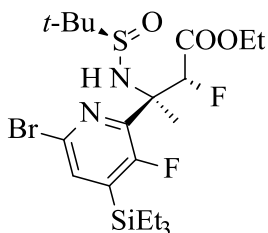


- 5 До розчину діізопропіламиду (9,41 г) в THF (325 мл) додавали при $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ н-бутиллітій (1,6 М розчин в гексані, 58,1 мл) і продовжували перемішувати при $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв. Цей розчин охолоджували до $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, обробляли етилацетатом (8,19 г), витримуючи температуру нижче $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ і продовжували перемішувати при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв. Додавали розчин хлортриізопропокситану (24,2 г) в THF (65 мл) і продовжували перемішувати при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 30 хв. Цю суміш обробляли розчином (R,E)-N-(1-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду B4a (13,5 г) в THF (65 мл) і продовжували перемішувати при $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ протягом 1 г. Суміш гасили насиченим водним розчином NH_4Cl , фільтрували через Dicalite, органічний шар промивали водою, висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт н-гептан/ EtOAc (5-45% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (11,5 г; 71%) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 523,6, 525,6 [\text{M}+\text{H}]^+$.

B5b ($R^2 = \text{Cl}$): (S)-Етил-3-(6-бром-3-хлор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират



- 20 (R,E)-N-(1-(6-бром-3-хлор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінамід B4b (14,0 г) вводили в реакцію етилацетатом за аналогією з одержанням сполуки B5a з одержанням після очищення флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 0-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (6,1 г) у вигляді оранжевого масла. MS (ESI): $m/z = 539,2, 541,2, 543,2 [\text{M}+\text{H}]^+$. Друга фракція містила початкову речовину (7,44 г).
- 25 B5c ($R^2, R^4 = F$): (2R,3R)-Етил-3-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-2-фторбутират

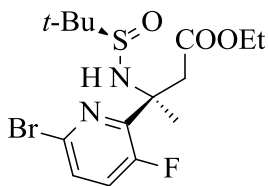


- Активований цинк (3,33 г; 51,0 ммоль) суспендували в тетрагідрофурани (90 мл) і нагрівали із зворотним холодильником. Додавали по краплях розчин етил-2-бром-2-фторацетату (9,43 г; 6,03 мл; 51,0 ммоль) і (R,E)-N-(1-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)етиліден)-2-метилпропан-2-сульфінаміду (11,1 г; 25,5 ммоль) у тетрагідрофурани (50 мл) і перемішували ще годину при $70\text{ }^{\circ}\text{C}$. Масляну баню забирали і реакційну суміш гасили внесенням по краплях етанолу (2 мл), фільтрували через Celite і екстрагували за допомогою EtOAc і насиченого розчину NH_4Cl , висушували над Na_2SO_4 , фільтрували і випаровували. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 50 г; 0%-50% EtOAc в гептані) з одержанням (2R,3R)-етил-3-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-2-фторбутирату (9,9 г; 18,3 ммоль; вихід 71,7%) у вигляді жовтого

масла. MS (ESI): $m/z = 541,6, 543,6 [M+H]^+$.

Синтез проміжних складних ефірів B6

B6a ($R^2 = F$): (S)-Етил 3-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират

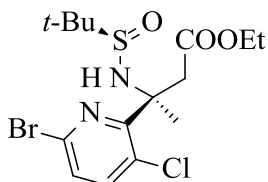


5

До розчину (S)-етил-3-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутирату B5a (11,5 г) в THF (100 мл) додавали послідовно при 22 °C оцтову кислоту (2,64 г), KF (2,55 г) і DMF (100 мл) і продовжували перемішувати при 22 °C протягом 2 г і при 40 °C протягом 30 хв. Цю суміш ділив між EtOAc (600 мл) і водним насиченим розчином $NaHCO_3$ (600 мл), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували і випаровували (50 °C, 2 мбар) з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (9,27 г) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 409,5, 411,5 [M+H]^+$.

10

B6b ($R^2 = Cl$): (S)-Етил-3-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират

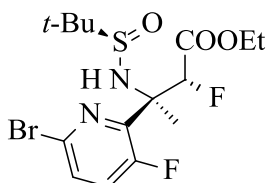


15

(S)-Етил-3-(6-бром-3-хлор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират B5b (3,7 г) вводили в реакцію з KF за аналогією з синтезом сполуки B6a з одержанням неочищеної вказаної в заголовку сполуки (3,05 г) у вигляді світло-коричневого масла. MS (ESI): $m/z = 425,1, 427,1, 429,1 [M+H]^+$.

20

B6c ($R^2, R^4 = F$): (2R,3R)-Етил-3-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-2-фторбутират



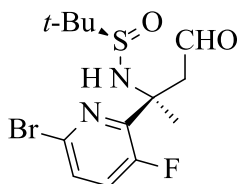
25

До розчину (2R,3R)-етил-3-(6-бром-3-фтор-4-(триетилсиліл)піридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-2-фторбутирату B5c (10,5 г; 19,4 ммоль) в N,N-диметилформаміді (105 мл) і тетрагідрофурані (105 мл) при кімнатній температурі додавали сухий фторид калію (2,25 г; 38,8 ммоль) і оцтову кислоту (1,16 г; 1,11 мл; 19,4 ммоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Вливали в насичений розчин $NaHCO_3$, екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі залишався (2R,3R)-етил-3-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-2-фторбутират (6 г; 14,0 ммоль; вихід 72,4%) у вигляді світло-жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 427,5, 429,5 [M+H]^+$.

30

Синтез проміжних альдегідів B7

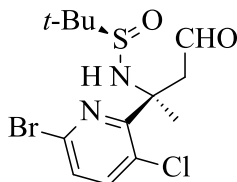
B7a ($R^2 = F$): (R)-N-((S)-2-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



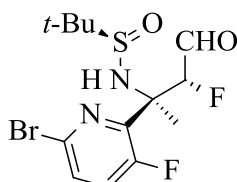
35

До розчину неочищеного (S)-етил-3-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутирату B6a (8,8 г) в дихлорметані (220 мл) додавали при -78 °C

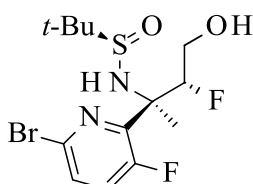
- діізобутилалюміній гідрид (1 М в толуолі, 49 мл) протягом 15 хв і продовжували перемішувати протягом 1 г. Цю суміш обробляли водним насиченим розчином NH_4Cl , нагрівали до 23°C , фільтрували через Dicalite, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-100% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4,0 г; 51%) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): $m/z = 365,3, 367,3 [\text{M}+\text{H}]^+$.
- 5 B7b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): (R)-N-((S)-2-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



- Неочищений (S)-етил-3-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)бутират B6b (3,0 г) вводили в реакцію з діізобутилалюмінієм гідридом за аналогією з синтезом сполуки B7a, з одержанням після флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 0-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (2,69 г; 45%) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 381,1, 383,1, 385,1 [\text{M}+\text{H}]^+$.
- 10 B7c ($\text{R}^2, \text{R}^4 = \text{F}$): (R)-N-((2R,3R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-фтор-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



Стадія 1: (R)-N-((2R,3R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-фтор-4-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід

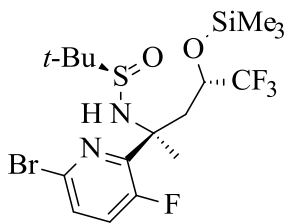


- 20 До розчину (2R,3R)-етил-3-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-((R)-1,1-диметилетилсульфінамід)-2-фторбутирату B6c (4,13 г; 9,67 ммоль) і етанолу (445 мг; 564 мкл; 9,67 ммоль; екв.: 1,00) в тетрагідрофурані (26,6 мл) при 0°C додавали по краплях 2 М розчин борогідриду літію в THF (7,25 мл; 14,5 ммоль) і ці суміші перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Вливали в насичений розчин NH_4Cl , екстрагували за допомогою
- 25 EtOAc, органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі одержували (R)-N-((2R,3R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-фтор-4-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,65 г; 9,47 ммоль; вихід 98,0%) у вигляді білої піни. MS (ESI): $m/z = 385,2, 387,2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

- Стадія 2: До розчину продукту стадії 1 (R)-N-((2R,3R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-фтор-4-гідроксибутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (3,65 г; 9,47 ммоль) у дихлорметані (114 мл) при 0°C додавали періодинан Десса-Мартіна (4,82 г; 11,4 ммоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 г. Додавали 300 мл ефіру і перемішували протягом 20 хв, фільтрували тверду речовину і промивали ефіром, екстрагували насиченим розчином NaHCO_3 , органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі залишалася біла тверда речовина, яку обробляли за допомогою DCM, фільтрували тверду речовину і випаровували органічний шар повністю з одержанням 3,7 г жовтої піни. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 50 г; 0%-70% EtOAc в гептані) з одержанням (R)-N-((2R,3R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3-фтор-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (2,36 г; 6,16 ммоль; вихід 65,0%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 383,1, 385,1 [\text{M}+\text{H}]^+$.
- 30
- 35
- 40

Синтез проміжних триметилсилілових ефірів B8

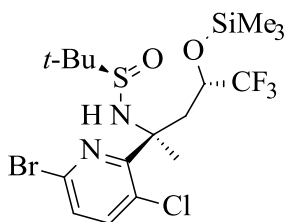
B8a ($\text{R}^2 = \text{F}$): (R)-N-((2S,4S)-2-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



До розчину (R)-N-((S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід В7а (2,0 г) в THF (40 мл) послідовно додавали при -28 °С (трифторметил)триметилсилан (1,56 г) і тетраметиламонію фторид (51,2 мг) і продовжували перемішувати одержаний жовтий розчин протягом 1 г. Вносили ще одну порцію фториду тетраметиламонію (564 мг) і продовжували перемішувати при -20 °С протягом 1 г. Цю суміш ділили між водним насиченим NaHCO₃ (100 мл) і EtOAc (200 мл), органічний шар промивали сольовим розчином, висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт AcOEt в гептані, 17-25% EtOAc) з одержанням нероздільної суміші 1:1 вказаної в заголовку сполуки та її незахищеного спирту (1,10 г) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): m/z = 507,3, 509,3 [M+H]⁺.

Фракція, що повільніше елюється, містила епімерний спирт, (R)-N-((2S,4R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (0,40 г) у вигляді жовтого масла. MS (ESI): m/z = 435,3, 437,3 [M+H]⁺.

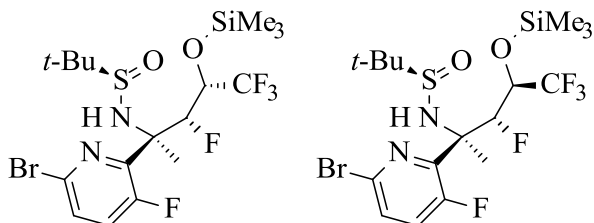
В8b (R² = Cl): (R)-N-((2S,4S)-2-(6-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



(R)-N-((S)-2-(6-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-4-оксобутан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід В7b (1,10 г) вводили в реакцію з (трифторметил)триметилсиланом за аналогією з одержанням сполуки В8а, з одержанням після флеш-хроматографії (SiO₂, градієнт EtOAc в гептані, 15-35% EtOAc) небажаного епімера, що швидше елюється, (R)-N-((2S,4R)-2-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (165 мг; 11%) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z = 523,0, 525,0, 527,0 [M+H]⁺.

Фракція, що елюється повільніше, містила вказану в заголовку сполуку (0,67 г; 44%) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): m/z = 523,0, 525,0, 527,0 [M+H]⁺.

В8с (R², R⁴ = F): (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід і В8d (R², R⁴ = F) (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід



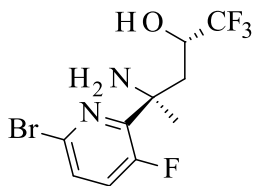
Вливали в насичений розчин NH₄Cl, екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na₂SO₄. Після видалення розчинника у вакуумі залишалося жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-50% EtOAc в гептані) з одержанням (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід В8d (432 мг; 822 мкмоль; вихід 15,4%) як ізомер, що швидше елюється, і (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід В8с (495 мг; 942 мкмоль; вихід 17,6%) як ізомер, що повільніше елюється. Була виділена також додаткова кількість (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-

гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід (376 мг; 830 мкмоль; вихід 15,5%).

B8c: MS (ESI): $m/z = 525,1, 527,1 [M+H]^+$; B8d: MS (ESI): $m/z = 525,1, 527,1 [M+H]^+$.

Синтез проміжних аміноспиртів B9

B9a ($R^2 = F$): (2S,4S)-4-Аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-ол

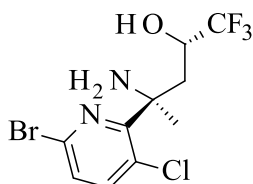


5

До суміші 1:1 (R)-N-((2S,4S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід B8a та його незахищеного спирту (1,07 г) в діоксані (38 мл) додавали при 22 °C хлороводневу кислоту (4 М в діоксані, 2,5 мл) і продовжували перемішувати цей розчин протягом 1 г. Суміш випаровували, залишок ділили між EtOAc і крижаною водою, рН водного шару доводили до 8 водним насиченим розчином NaHCO_3 і екстрагували за допомогою EtOAc. Органічний шар висушували і випаровували з одержанням неочищеної, вказаної в заголовку сполуки (0,70 г) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 331,3, 333,3 [M+H]^+$.

10

B9b ($R^2 = \text{Cl}$): (2S,4S)-4-Аміно-4-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-ол

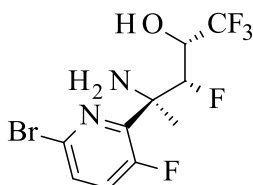


15

В (R)-N-((2S,4S)-2-(6-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-5,5,5-трифтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінаміді B8b (0,56 г) знімали захист хлороводновою кислотою, за аналогією з синтезом сполуки B9a, з одержанням неочищеної, вказаної в заголовку сполуки (345 мг; 93%) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): $m/z = 347,4, 349,4, 351,4 [M+H]^+$.

20

B9c ($R^2, R^4 = F$): (2S,3R,4R)-4-Аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1,3-тетрафторпентан-2-ол

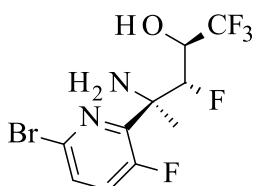


До розчину (R)-N-((2R,3R,4S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-(триметилсилілокси)пентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід B8c (495 мг; 942 мкмоль) в тетрагідрофурани (19 мл) при кімнатній температурі додавали конц. HCl (495 мг; 309 мкл; 3,77 ммоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Вливали в насичений розчин NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі залишалося жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г; 0%-40% EtOAc в гептані) з одержанням (2S,3R,4R)-4-аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1,3-тетрафторпентан-2-олу (95 мг; 272 мкмоль; вихід 28,9%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 349,1, 351,1 [M+H]^+$.

25

30

B9d ($R^2, R^4 = F$): (2R,3R,4R)-4-Аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1,3-тетрафторпентан-2-ол



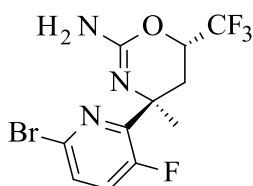
35

До розчину (R)-N-((2R,3R,4R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-іл)-2-метилпропан-2-сульфінамід B8d (680 мг; 1,5 ммоль) в тетрагідрофурани (5 мл) при 0 °C по краплях додавали HCl (4 М в діоксані) (375 мкл; 1,5 ммоль) і цю суміш

перемішували при кімнатній температурі протягом 2 г. Вливали в насичений розчин NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі залишалося жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-50% EtOAc в гептані) з одержанням 373 мг білої твердої речовини, де хіральний допоміжний елемент перемістився до гідроксильної групи. Розчиняли в MeOH (10 мл), охолоджували до 0 °C, додавали надлишок 3 M NaOH і перемішували протягом 30 хв. Екстрагували водою і EtOAc, висушували органічний шар над Na_2SO_4 , фільтрували і повністю випаровували. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; EtOAc в гептані, 0-50%) з одержанням (2R,3R,4R)-4-аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1,3-тетрафторпентан-2-олу (373 мг; 1,07 ммоль; вихід 71,2%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 349,1, 351,1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

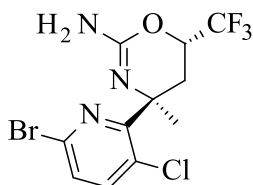
Синтез проміжних амінооксазинів B10

B10a ($\text{R}^2 = \text{F}$): (4S,6S)-4-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін



До розчину (2S,4S)-4-аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-олу B9a (670 мг) в етанолі (14 мл) додавали при 22 °C розчин Br-CN в ацетонітрилі (5 M, 0,61 мл) і цю суміш нагрівали в запаяній трубці до 85 °C протягом 15 г. Суміш випаровували, залишок ділили між напівнасиченим водним розчином Na_2CO_3 і EtOAc, Органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 20-80% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (255 мг; 35%) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 356,4, 358,4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

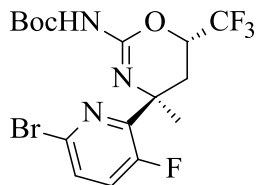
B10b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): (4S,6S)-4-(6-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-амін



(2S,4S)-4-Аміно-4-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-1,1,1-трифторпентан-2-ол B9b (335 мг) вводили в реакцію з Br-CN за аналогією з синтезом сполуки B10a з одержанням вказаної в заголовку сполуки (148 мг; 41%) у вигляді блідо-жовтого масла. MS (ESI): $m/z = 372,0, 374,0, 376,0$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

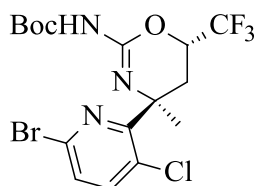
Синтез проміжних Вос-амінооксазинів B11

B11a ($\text{R}^2 = \text{F}$): трет-бутил (4S,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



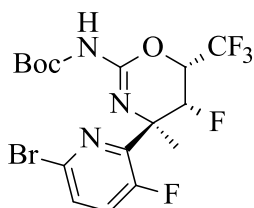
До розчину (4S,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-аміну B10a (245 мг) в дихлорметані (5 мл) послідовно додавали при 22 °C N,N-діізопропілетиламін (124 мг) і Вос-ангідрид (180 мг) і продовжували перемішувати протягом 15 г. Цю суміш випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-100% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (276 мг; 88%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 456,3, 458,3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B11b ($\text{R}^2 = \text{Cl}$): трет-бутил (4S,6S)-4-(6-бром-3-хлорпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат

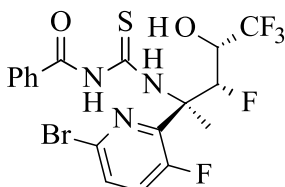


(4S,6S)-4-(6-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-амін B10b (27 мг) вводили в реакцію з Boc-ангідридом за аналогією з синтезом сполуки B11a з одержанням після флеш-хроматографії (SiO₂, градієнт EtOAc в гептані, 0-20% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (27 мг; 79%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): m/z = 472,2, 474,2, 476,2 [M+H]⁺.

B11c (R², R⁴ = F): трет-бутил (4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-ілкарбамат

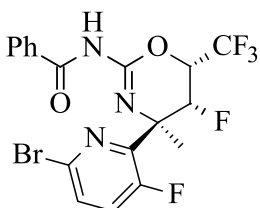


10 Стадія 1: N-((2R,3R,4S)-2-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-ілкарбамотіол)бензамід



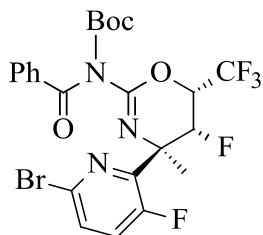
До розчину (2S,3R,4R)-4-аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1,3-тетрафторпентан-2-олу B9c (145 мг; 415 мкмоль) в тетрагідрофурані (14 мл) при кімнатній температурі додавали бензоїлізотіоціанат (67,8 мг; 55,9 мкл; 415 мкмоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Всі легколетючі речовини видаляли у вакуумі і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г; 0%-40% EtOAc в гептані) з одержанням N-((2R,3R,4S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-ілкарбамотіол) бензаміду (203 мг; 396 мкмоль; вихід 95,4%) у вигляді світло-жовтої піни. MS (ESI): m/z = 512,1, 514,1 [M+H]⁺.

Стадія 2: N-((4R,5R,6S)-4-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-іл) бензамід



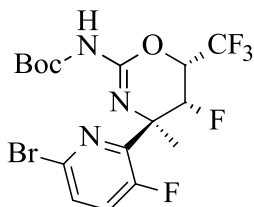
До розчину N-((2R,3R,4S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-ілкарбамотіол)бензаміду (на стадії 1 вище) (203 мг; 396 мкмоль) в ацетонітрилі (4 мл) при кімнатній температурі додавали EDC·HCl (114 мг; 594 мкмоль) і цю суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-30% EtOAc в гептані) з одержанням N-((4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-іл) бензаміду (157 мг; 328 мкмоль; вихід 82,9%) у вигляді білої піни. MS (ESI): m/z = 478,2, 480,2 [M+H]⁺.

Стадія 3: трет-бутил бензоїл((4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-іл)карбамат



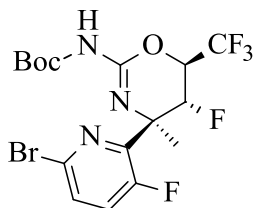
До розчину N-((4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл)бензаміду (на стадії 2 вище) (157 мг; 328 мкмоль) в тетрагідрофурани (15,4 мл) при кімнатній температурі додавали ди-трет-бутилдикарбонат (Boc₂O) (78,8 мг; 83,8 мкл; 361 мкмоль) і триетиламін (36,5 мг; 50,3 мкл; 361 мкмоль), а потім 4-диметиламінопіридин (8,02 мг; 65,7 мкмоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після видалення розчинника у вакуумі при кімнатній температурі залишалося світло-жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-35% EtOAc в гептані) з одержанням трет-бутилбензоїл((4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл) карбамату (129 мг; 223 мкмоль; вихід 67,9%) у вигляді білої піни. MS (ESI): m/z = 578,2, 580,2 [M+H]⁺.

Стадія 4: трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат

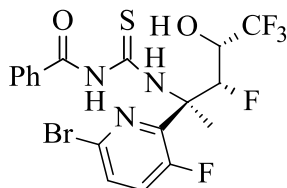


До розчину трет-бутил-бензоїл((4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл)карбамату (на стадії 3 вище) (129 мг; 223 мкмоль) в метанолі (10 мл) при 0 °C додавали 7 М аміак в MeOH (3,19 мл; 22,3 ммоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після видалення розчинника у вакуумі при кімнатній температурі залишалося жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-60% EtOAc в гептані) з одержанням трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (75 мг; 158 мкмоль; вихід 70,9%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): m/z = 474,1, 476,1 [M+H]⁺.

B11d (R², R⁴ = F): трет-бутил (4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



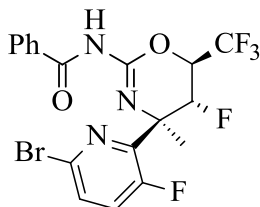
Стадія 1: N-((2R,3R,4R)-2-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-іл)карбамотіолбензамід



До розчину (2S,3R,4R)-4-аміно-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-1,1,1,3-тетрафторпентан-2-олу B9d (373 мг; 1,07 ммоль) в тетрагідрофурани (35 мл) при кімнатній температурі додавали бензоїлізотіоціанат (174 мг; 144 мкл; 1,07 ммоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 16 г. Всі легколетючі речовини видаляли у вакуумі і неочищену речовину

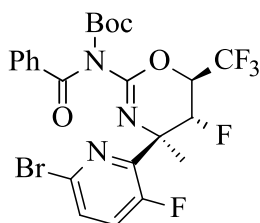
очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-40% EtOAc в гептані) з одержанням N-((2R,3R,4R)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-ілкарбамотіол) бензаміду (473 мг; 923 мкмоль; 86,4% вихід) у вигляді світло-жовтої піни. MS (ESI): $m/z = 512,1, 514,1 [M+H]^+$.

5 Стадія 2: N-((4R,5R,6R)-4-(6-Бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл) бензамід



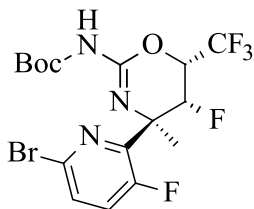
10 До розчину N-((2R,3R,4S)-2-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-3,5,5,5-тетрафтор-4-гідроксипентан-2-ілкарбамотіол)бензаміду (на стадії 1 вище) (473 мг; 923 мкмоль) в ацетонітрилі (10 мл) при кімнатній температурі додавали EDC·HCl (265 мг; 1,38 ммоль) і цю суміш перемішували при 80 °C протягом 2 г. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-30% EtOAc в гептані) з одержанням N-((4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл) бензаміду (330 мг; 690 мкмоль; вихід 74,7%) у вигляді білої піни. MS (ESI): $m/z = 478,2, 480,2 [M+H]^+$.

15 Стадія 3: трет-бутил-бензоїл((4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл)карбамат



20 До розчину N-((4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл)бензаміду (на стадії 2 вище) (330 мг; 690 мкмоль) в тетрагідрофурані (32,4 мл) при кімнатній температурі додавали ди-трет-бутил-дикарбонат (Boc₂O) (166 мг; 176 мкл; 759 мкмоль) і триетиламін (76,8 мг; 106 мкл; 759 мкмоль), а потім 4-диметиламінопіридин (16,9 мг; 138 мкмоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 3 діб. Після видалення розчинника у вакуумі при кімнатній температурі залишалося світло-жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-35% EtOAc в гептані) з одержанням трет-бутил-бензоїл((4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл) карбамату (399 мг; 690 мкмоль; вихід 100%) у вигляді білої піни. MS (ESI): $m/z = 578,2, 580,2 [M+H]^+$.

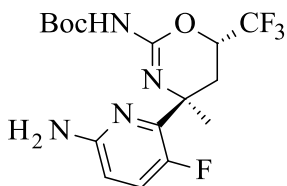
Стадія 4: трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



30 До розчину трет-бутил-бензоїл((4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл)карбамату (на стадії 3 вище) (399 мг; 690 мкмоль) в метанолі (20 мл) при 0 °C додавали 7 М аміак в MeOH (9,86 мл; 69,0 ммоль) і цю суміш перемішували при кімнатній температурі протягом 30 хв. Після видалення розчинника у вакуумі при кімнатній температурі залишалося жовте масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 20 г; 0%-60% EtOAc в гептані) з одержанням трет-бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (237 мг; 500 мкмоль; вихід 72,4%) у вигляді безбарвного масла. MS (ESI): $m/z = 474,1, 476,1 [M+H]^+$.

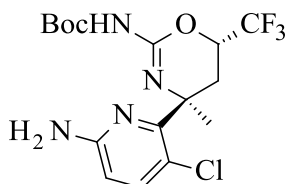
40 Синтез проміжного Вос-амінопіридину B12

B12a ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



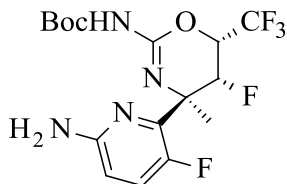
До розчину трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату B11a (175 мг) в етанолі (5,4 мл) і воді (2,4 мл) послідовно додавали при 23 °C азид натрію (199 мг), йодид міді (I) (29 мг), L-аскорбат натрію (15,2 мг) і транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (33 мг) і продовжували перемішувати одержаний світло-блакитний розчин при 70 °C протягом 1 г. Цю суміш ділили між насиченим водним розчином NaHCO_3 і EtOAc, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 25-40% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (82 мг; 54%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 393,5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B12b ($R^2 = \text{Cl}$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



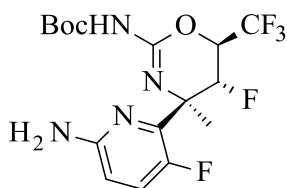
трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-Бром-3-хлорпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B11b (25 мг) вводили в реакцію з азидом натрію за аналогією з синтезом сполуки B12a з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт AcOEt в гептані, 10-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (9 мг; 42%) у вигляді безбарвної піни. MS (ESI): $m/z = 409,2$, $411,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B12c ($R^2, R^4 = F$): трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



До розчину трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату B11c (75 мг; 158 мкмоль) в діоксані (3,00 мл) і воді (1,00 мл) при кімнатній температурі додавали азид натрію (82,3 мг; 1,27 ммоль), L-аскорбат натрію (6,27 мг; 31,6 мкмоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (13,5 мг; 15,0 мкл; 94,9 мкмоль) та йодид міді (I) (12,0 мг; 63,3 мкмоль), суміш через 10 хв ставала темно-синьо-зеленою, і цю суміш перемішували при 70 °C протягом 30 хв. Знову вносили натрію L-аскорбат (6,27 мг; 31,6 мкмоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (13,5 мг; 15,0 мкл; 94,9 мкмоль) і йодид міді (I) (12,0 мг; 63,3 мкмоль) і продовжували перемішувати при 70 °C ще протягом 30 хв. Вливали в насичений розчин NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі залишалося темно-зелене масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г; 0%-40% EtOAc в гептані) з одержанням трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (29 мг; 70,7 мкмоль; вихід 44,7%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 411,2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

B12d ($R^2, R^4 = F$): трет-бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



До розчину трет-бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-бром-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату B11d (237 мг; 500 мкмоль) в діоксані (3,00 мл) і воді (1,00 мл) при кімнатній температурі додавали азид натрію (260 мг; 4,00 ммоль), L-аскорбат натрію (19,8 мг; 100 мкмоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (42,7 мг; 47,3 мкл; 300 мкмоль) і йодид міді (I) (38,1 мг; 200 мкмоль), суміш через 10 хв ставала темно-синьо-зеленою, і цю суміш перемішували при 70 °C протягом 1 г. Знову вносили L-аскорбат натрію (19,8 мг; 100 мкмоль), транс-N,N'-диметилциклогексан-1,2-діамін (42,7 мг; 47,3 мкл; 300 мкмоль) і йодид міді (I) (38,1 мг; 200 мкмоль) і продовжували перемішувати при 70 °C ще протягом 30 хв. Вливали в насичений розчин NaHCO_3 , екстрагували за допомогою EtOAc, органічний шар висушували над Na_2SO_4 . Після видалення розчинника у вакуумі залишалося темно-зелене масло. Неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г; 0%-40% EtOAc в гептані) з одержанням трет-бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (50 мг; 122 мкмоль; вихід 24,4%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 411,2 [\text{M}+\text{H}]^+$.

Синтез проміжних Вос-амідів A15 і B13 і незахищених амідів I

Загальний спосіб конденсації Вос-амінопіридинів A14 або B12 з кислотою з одержанням Вос-аміду A15 або B13

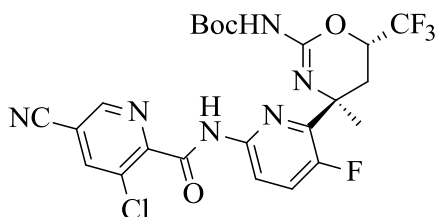
ТЗР-спосіб: До розчину Вос-амінопіридину A14 або B12 (0,10 ммоль) і кислоти (0,2 ммоль) в EtOAc (1,2 мл) додавали при 22 °C ТЗР (50% в EtOAc, 0,09 мл; 0,15 ммоль) і продовжували перемішувати 2 г. Додавали ще одну порцію ТЗР (0,05 мл; 0,08 ммоль) і продовжували перемішувати протягом 2 г. Цю суміш ділили між насиченим водним NaHCO_3 і EtOAc, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані) з одержанням Вос-аміду A15 або B13.

Спосіб з реагентом Ghosez. До суспензії кислоти (197 мкмоль; екв.: 1,5) в сухому дихлорметані (1,5 мл) при 0 °C додавали по краплях 1-хлор-N,N,2-триметилпропеніламін (реагент Ghosez) (52,8 мг; 395 мкмоль; екв.: 3) і цю суміш перемішували при 0 °C протягом 1 г. Цю суміш потім додавали до розчину Вос-амінопіридину A14 або B12 (132 мкмоль; екв.: 1,00) і діізопропілетиламіну (51,0 мг; 69,0 мкл; 395 мкмоль; екв.: 3) в сухому дихлорметані (1,5 мл) при 0 °C. Крижану баню забирали і цю суміш перемішували 1-16 г при кімнатній температурі. Випаровували повністю при кімнатній температурі і безпосередньо очищали флеш-хроматографією (силікагель, градієнт EtOAc в гептані) з одержанням Вос-аміду A15 або B13.

Загальний спосіб зняття захисту в Вос-аміді A15 або B13 з одержанням аміду I

До розчину Вос-аміду A15 або B13 (0,04 ммоль) в дихлорметані (0,5 мл) додавали при 22 °C трифтороцтову кислоту (1,2 ммоль) і продовжували перемішувати протягом 16 г. Цю суміш випаровували, залишок розбавляли за допомогою EtOAc і знову випаровували. Залишок обробляли сумішшю діетиловий ефір/пентан, одержану суспензію фільтрували і залишок висушували з одержанням аміду I. Інший спосіб обробки для одержання вільної основи: перемішували протягом 16 г, після чого всі легколетючі речовини видаляли у вакуумі, залишок ділили між EtOAc і насиченим розчином NaHCO_3 , органічний шар промивали сольовим розчином і висушували над Na_2SO_4 . Після фільтрації і видалення розчинника у вакуумі залишався неочищений продукт, який очищали флеш-хроматографією з одержанням аміду I.

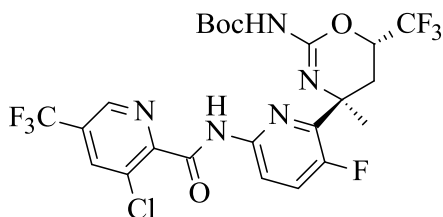
B13a-1 ($R^2 = \text{F}$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(3-хлор-5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 3-хлор-5-ціанопіридин-2-карбоною кислотою ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт

EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (17 мг; 30%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 557,6, 559,6 [M+H]^+$.

B13a-2 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(3-хлор-5-(трифторметил)піколінамідо)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат

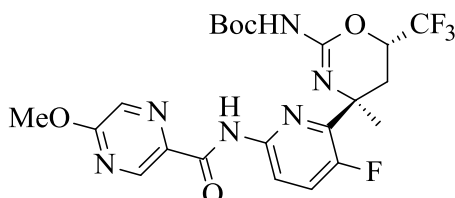


5

трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 3-хлор-5-(трифторметил) піридин-2-карбоною кислотою ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (26 мг; 44%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 600,3, 602,3 [M+H]^+$.

10

B13a-3 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-фтор-6-(5-метоксипіразин-2-карбоксамідо)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат

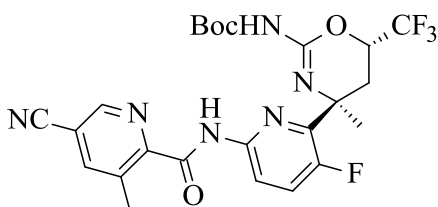


15

трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 5-метоксипіразин-2-карбоною кислотою ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт AcOEt в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (14 мг; 27%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 529,4 [M+H]^+$.

20

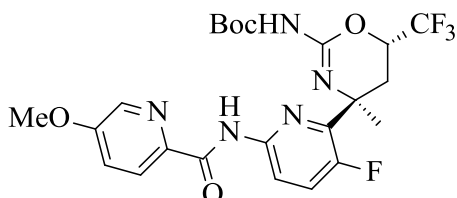
B13a-4 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-ціано-3-метилпіколінамідо)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



25

трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 5-ціано-3-метилпіридин-2-карбоною кислотою ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (22 мг; 41%) у вигляді безбарвної піни. MS (ESI): $m/z = 537,6 [M+H]^+$.

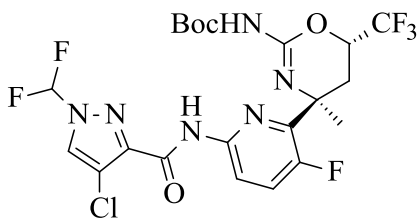
B13a-5 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-фтор-6-(5-метоксипіколінамідо)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



30

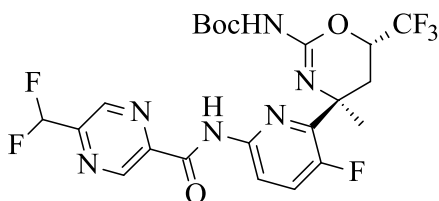
трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 5-метоксипіридин-2-карбоною кислотою ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (16 мг; 30%) у вигляді безбарвної піни. MS (ESI): $m/z = 528,6 [M+H]^+$.

B13a-6 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-карбоксамідо)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-іл-карбамат



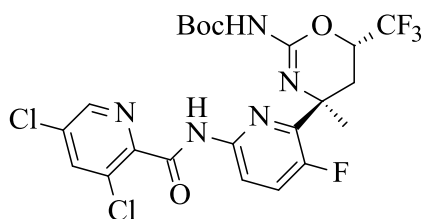
- 5 трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 4-хлор-1-(дифторметил) піразол-3-карбоною кислотою, одержаною за H. Hilpert et al., J. Med. Chem. 2013, 56, 3980, ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (26 мг; 46%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 571,5, 573,5 [M+H]^+$

10 B13a-7 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамідо)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



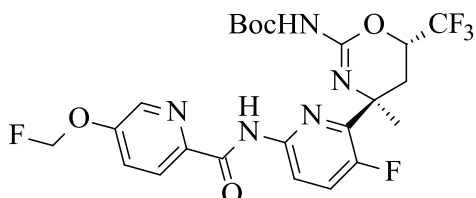
- 15 трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 5-(дифторметил)піразин-2-карбоною кислотою, одержаною за WO2009091016, ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (30 мг; 55%) у вигляді безбарвної піни. MS (ESI): $m/z = 549,2 [M+H]^+$

- 20 B13a-8 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(3,5-дихлорпіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



- 25 трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 3,5-дихлорпіридин-2-карбоною кислотою ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (26 мг; 46%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 566,5, 568,5 [M+H]^+$

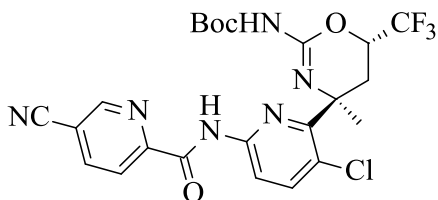
B13a-9 ($R^2 = F$): трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-фтор-6-(5-(фторметокси)піколінамід)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



- 30 трет-Бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12a (39 мг) конденсували з 5-(фторметокси)піридин-2-карбоною кислотою, одержаною за WO 2009091016, ТЗР-способом з одержанням після проведення флеш-хроматографії (SiO_2 , градієнт EtOAc в гептані, 5-60% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (18 мг; 33%) у вигляді безбарвної твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 546,5$

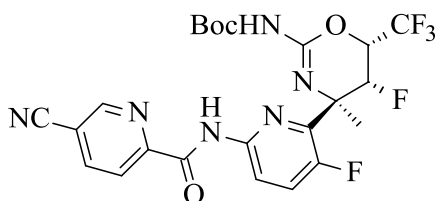
[M+H]⁺.

B13b (R² = Cl): трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-хлор-6-(5-ціанопіколінамід)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



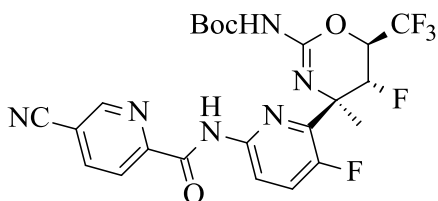
5 До розчину 5-ціанопіридин-2-карбонової кислоти (14 мг) в дихлорметані (0,6 мл) і диметилформаміду (0,3 мл) додавали послідовно при 22 °С N,N-діізопропілетиламін (29 мг) і HATU (42 мг) і через 15 хв трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-аміно-3-хлорпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12b (30 мг) і продовжували перемішувати протягом 4 г. Цю суміш ділили між насиченим водним розчином NaHCO₃ і
10 дихлорметаном, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (SiO₂, градієнт EtOAc в гептані, 5-50% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (4 мг; 10%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): m/z = 539,2, 541,2 [M+H]⁺.

15 B13c-1 (R², R⁴ = F): трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-(5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



трет-Бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12c (29 мг; 70,7 мкмоль) конденсували з 5-ціанопіколіновою кислотою способом із застосуванням реагенту Ghosez з одержанням після
20 проведення флеш-хроматографії (SiO₂, градієнт EtOAc в гептані, 0-45% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (23 мг; 42,6 мкмоль; вихід 60,2%) у вигляді білої піни. MS (ESI): m/z = 541,3 [M+H]⁺.

B13d-1 (R², R⁴ = F): трет-бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-(5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат



25 трет-Бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-аміно-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамат B12d (54 мг; 132 мкмоль) конденсували з 5-ціанопіколіновою кислотою способом із застосуванням реагенту Ghosez з одержанням після
30 проведення флеш-хроматографії (SiO₂, градієнт EtOAc в гептані, 0-45% EtOAc) вказаної в заголовку сполуки (55 мг; 102 мкмоль; вихід 77,3%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): m/z = 541,2 [M+H]⁺.

Приклад 1

N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід

35 До розчину трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбамату (16 мг; 30,6 мкмоль; екв.: 1,00) у дихлорметані (0,5 мл) додавали TFA (105 мг; 70,8 мкл; 919 мкмоль; екв.: 30) при 10 °С. Одержаний світло-жовтий реакційний розчин перемішували при 23 °С протягом 3 г. Розчинник випаровували, потім підлговували крижаним 1 н розчином Na₂CO₃, перемішували протягом 15
40 хв при 10 °С, потім екстрагували двічі етилацетатом, промивали об'єднані органічні шари сольовим розчином, висушували над Na₂SO₄, фільтрували і випаровували. Залишок очищали

хроматографією (силікагель, 5 г; 0-50% етилацетат в гептані, потім 0-10% MeOH в етилацетаті) з одержанням N-(6-((4S,6S)-2-аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід (9,5 мг; 22,5 мкмоль; вихід 73,4%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ISP): $m/z = 423,6$ $[(M+H)^+]$.

5 Приклад 2

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-3-хлор-5-ціанопіколінамід

В трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(3-хлор-5-ціанопіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а (18 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14 мг; 76%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 457,1$, $459,1$ $[M+H]^+$.

10 Приклад 3

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-3-хлор-5-(трифторметил)піколінамід, сіль трифтороцтової кислоти

15 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(3-хлор-5-(трифторметил) піколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-2 (26 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (27 мг; кільк.) у вигляді блідо-жовтої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 500,3$; $501,3$ $[M+H]^+$.

20 Приклад 4

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-метоксипіразин-2-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

25 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-фтор-6-(5-метоксипіразин-2-карбоксамід)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-3 (14 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14 мг; 80%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 429,6$ $[M+H]^+$.

Приклад 5

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціано-3-метилпіколінамід, сіль трифтороцтової кислоти

30 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-ціано-3-метилпіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-4 (20 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21 мг; 78%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 437,5$ $[M+H]^+$.

Приклад 6

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-метоксипіколінамід, сіль трифтороцтової кислоти

35 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-фтор-6-(5-метоксипіколінамід) піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-5 (16 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (9 мг; 55%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 428,2$ $[M+H]^+$.

40 Приклад 7

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

45 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразол-3-карбоксамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-6 (23 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (14 мг; 59%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 471,5$, $473,5$ $[M+H]^+$.

Приклад 8

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамід, сіль трифтороцтової кислоти

50 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(5-(дифторметил)піразин-2-карбоксамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-7 (21 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (18 мг; 84%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 449,2$ $[M+H]^+$.

55 Приклад 9

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-3,5-дихлорпіколінамід, сіль трифтороцтової кислоти

60 В трет-бутил-(4S,6S)-4-(6-(3,5-дихлорпіколінамід)-3-фторпіридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4H-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-8 (26 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (21 мг; 90%) у вигляді безбарвної твердої речовини.

MS (ESI): $m/z = 466,4, 468,4, 470,4 [M+H]^+$.

Приклад 10

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-(фторметокси)піколінамід, сіль трифтороцтової кислоти

В трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-фтор-6-(5-(фторметокси) піколінамідо)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13а-9 (16 мг) знімали захист з одержанням вказаної в заголовку сполуки (16 мг; 93%) у вигляді брудно-білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 446,5 [M+H]^+$.

Приклад 11

N-(6-((4S,6S)-2-Аміно-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-5-хлорпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід

В трет-бутил-(4S,6S)-4-(3-хлор-6-(5-ціанопіколінамідо)піридин-2-іл)-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13b (4 мг) знімали захист за допомогою CF_3COOH і випаровували. Залишок ділили між насиченим водним розчином Na_2CO_3 і EtOAc, органічний шар висушували, випаровували і залишок очищали флеш-хроматографією (NH_2 -фаза, виробництва Biotage, градієнт EtOAc в гептані, 0-50% EtOAc) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (3 мг; 98%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 439,2, 441,2 [M+H]^+$.

Приклад 12

N-(6-((4R,5R,6S)-2-Аміно-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід

В трет-бутил-(4R,5R,6S)-4-(6-(5-ціанопіколінамідо)-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13с-1 (23 мг; 42,6 мкмоль) знімали захист і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г; 0%-100% EtOAc в гептані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (12 мг; 27,3 мкмоль; вихід 64,0%) у вигляді білої твердої речовини. MS (ESI): $m/z = 441,2 [M+H]^+$.

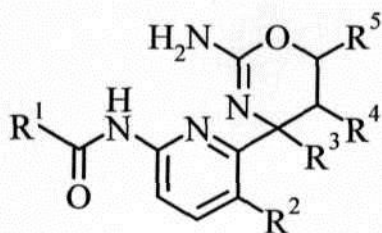
Приклад 13

N-(6-((4R,5R,6R)-2-Аміно-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-4-іл)-5-фторпіридин-2-іл)-5-ціанопіколінамід

В трет-бутил-(4R,5R,6R)-4-(6-(5-ціанопіколінамідо)-3-фторпіридин-2-іл)-5-фтор-4-метил-6-(трифторметил)-5,6-дигідро-4Н-1,3-оксазин-2-ілкарбаматі В13d-1 (55 мг; 102 мкмоль) знімали захист і неочищену речовину очищали флеш-хроматографією (силікагель, 10 г; 0%-100% EtOAc в гептані) з одержанням вказаної в заголовку сполуки (30 мг; 68,1 мкмоль; вихід 66,9%) у вигляді білої піни. MS (ESI): $m/z = 441,2 [M+H]^+$.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Сполука формули I



, I

де

R^1 являє собою гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з ціаногрупи, галогену, галоген- C_{1-6} -алкоксигрупи, галоген- C_{1-6} -алкілу, C_{1-6} -алкоксигрупи і C_{1-6} -алкілу;

R^2 являє собою фтор;

R^3 являє собою метил;

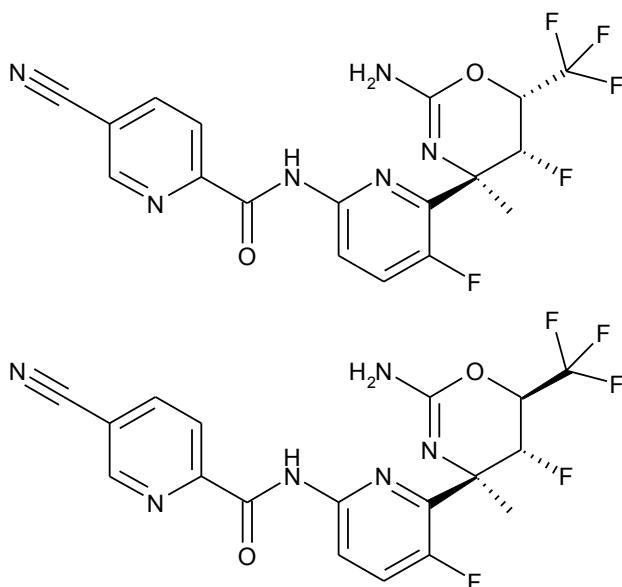
R^4 являє собою фтор;

R^5 являє собою трифторметил, або її фармацевтично прийнятні солі.

2. Сполука за п. 1, де R^1 являє собою гетероарил, що містить 1-2 замісники, індивідуально вибрані з аміногрупи і ціаногрупи.

3. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де в кожному випадку, коли R^1 являє собою гетероарил, він є піридинілом, 1Н-піразолілом або піразинілом.

4. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де в кожному випадку, коли R^1 являє собою гетероарил, він є піридинілом або піразинілом.
5. Сполука за будь-яким з пп. 1-2, де в кожному випадку, коли R^1 являє собою гетероарил, він є піридинілом.
- 5 6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де R^1 являє собою 3,5-дихлорпіридиніл, 3-хлор-5-ціанопіридиніл, 3-хлор-5-трифторметилпіридиніл, 4-хлор-1-(дифторметил)-1H-піразоліл, 5-(дифторметил)піразиніл, 5-(фторметокси)піридиніл, 5-ціано-3-метилпіридиніл, 5-ціанопіридиніл, 5-метоксипіразиніл або 5-метоксипіридиніл.
7. Сполука за будь-яким з пп. 1-6, де R^1 являє собою 5-ціанопіридин-2-іл.
- 10 8. Сполука за будь-яким з пп. 1-7 вибрана з групи, що складається з наступних:



- або її фармацевтично прийнятні солі.
9. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-8 для застосування як терапевтично активної речовини.
- 15 10. Сполука формули I за будь-яким з пп. 1-8 для застосування як терапевтично активної речовини для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.
11. Фармацевтична композиція, яка включає сполуку формули I за будь-яким з пп. 1-8 і фармацевтично прийнятний носій та/або фармацевтично прийнятну допоміжну речовину.
- 20 12. Застосування сполуки формули I за будь-яким з пп. 1-8 для виготовлення лікарського засобу для терапевтичного та/або профілактичного лікування хвороби Альцгеймера.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

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