

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 202391810 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2023.10.18

(22) Дата подачи заявки
2021.12.21

(51) Int. Cl. *C07D 498/04* (2006.01)
C07D 498/14 (2006.01)
A61P 41/00 (2006.01)
A61K 31/4353 (2006.01)

(54) ЗАМЕЩЕННЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

(31) 63/128,404; 63/190,937

(32) 2020.12.21; 2021.05.20

(33) US

(86) PCT/US2021/064483

(87) WO 2022/140316 2022.06.30

(71) Заявитель:
АЛКЕРМЕС, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:

Пеннингтон Льюис Д., Чой Юнги,
Хуинх Хоан, Акила Брайан М.,
Магге Инго Андреас, Ху Юань, Вудс
Джеймс Р., Рэймер Брайан Кеннет,
Бентциен Йорг Мартин, Леманн
Джонатан Уорд, Хейл Майкл Р., Карра
Шриниваса, Валиулин Роман А.,
Матару Далджит (US)

(74) Представитель:
Хмара М.В. (RU)

(57) В соответствии с настоящим изобретением предложены соединения, полезные для лечения нарколепсии или катаплексии у субъекта, нуждающегося в этом. В настоящем изобретении также предложены соответствующие фармацевтические композиции и способы.

A1

202391810

202391810

A1

ЗАМЕЩЕННЫЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ И СООТВЕТСТВУЮЩИЕ СПОСОБЫ ЛЕЧЕНИЯ

РОДСТВЕННЫЕ ЗАЯВКИ

5 Настоящая заявка испрашивает приоритет предварительной заявки США № 63/128,404, поданной 21 декабря 2020 г., и предварительной заявки США № 63/190,937, поданной 20 мая 2021 г. Все содержание указанных выше заявок включено в настоящий документ посредством ссылки.

10 ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ, К КОТОРОЙ ОТНОСИТСЯ ИЗОБРЕТЕНИЕ

Настоящее изобретение относится к замещенным макроциклическим соединениям, в частности к замещенным макроциклическим соединениям, обладающим агонистической активностью.

15 ПРЕДШЕСТВУЮЩИЙ УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Орексин представляет собой нейропептид, который синтезируется и высвобождается субпопуляцией нейронов латерального гипоталамуса и окружающих его областей. Он состоит из двух подтипов: орексин А и орексин В. Орексин А и орексин В связываются с орексиновыми рецепторами. Орексиновые рецепторы представляют собой
20 рецепторы, сопряженные с G-белком, преимущественно экспрессирующиеся в головном мозге. Существует два подтипа (тип 1 и тип 2) орексиновых рецепторов (Cell, Vol. 92, 573-585, 1998). Известно, что активация орексиновых рецепторов важна для различных функций центральной нервной системы, таких как поддержание бодрствования, энергетический гомеостаз, обработка ощущения и мотивация (Saper *et al.*, TRENDS in
25 Neuroscience 2001; Yamanaka *et al.*, Neuron 2003; Sakurai, Nature Reviews Neuroscience 2014).

Нарколепсия представляет собой неврологическое заболевание, которое приводит к избыточной дневной сонливости, внезапным приступам мышечного паралича (катаплексии) и нарушению режима сна (Mahoney *et al.*, Nature Reviews Neuroscience,
30 2019). Известно, что нарколепсия вызывается дегенерацией орексиновых нейронов. Нарколептические симптомы можно смоделировать на примере трансгенных мышей, способных разлагать орексиновые нейроны, и их симптомы можно купировать путем внутрижелудочкового введения орексиновых пептидов (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, Vol. 101, 4649-4654, 2004). Исследования мышей с нокаутом рецептора орексина-2 показали,
35 что рецептор орексина-2 играет преимущественную роль в поддержании бодрствования

(Cell, Vol. 98, 437-451, 1999, Neuron, Vol. 38, 715-730, 2003). Как таковые, агонисты рецептора орексина-2 могут быть терапевтическими средствами от нарколепсии или других расстройствах, проявляющихся избыточной дневной сонливостью, таких как болезнь Паркинсона (CNS Drugs, Vol. 27, 83-90, 2013; Brain, Vol. 130, 2007, 1586-1595).

5 Предполагается, что соединение, обладающее агонистической активностью в отношении рецептора орексина-2, может быть полезно в качестве нового терапевтического средства для лечения нарколепсии, идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдроме апноэ во сне, нарушениях сознания, таких как кома и т.п., синдроме нарколепсии, синдроме гиперсомнолентности, характеризующемся
10 гиперсомнией (например, при болезни Паркинсона, синдроме Гийена-Барре или синдроме Кляйне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирении, синдроме инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболеваниях, связанных с потерей костной массы, или сепсисе и т.п. . (Cell Metabolism, Vol. 9, 64-76, 2009; Neuroscience, Vol. 121, 855-863, 2003; Respiration, Vol. 71, 575-579, 2004; Peptides, Vol. 23,
15 1683-1688, 2002; WO 2015/073707; Journal of the American College of Cardiology, Vol. 66, 2015, стр. 2522-2533; WO 2015/048091; WO 2015/147240).

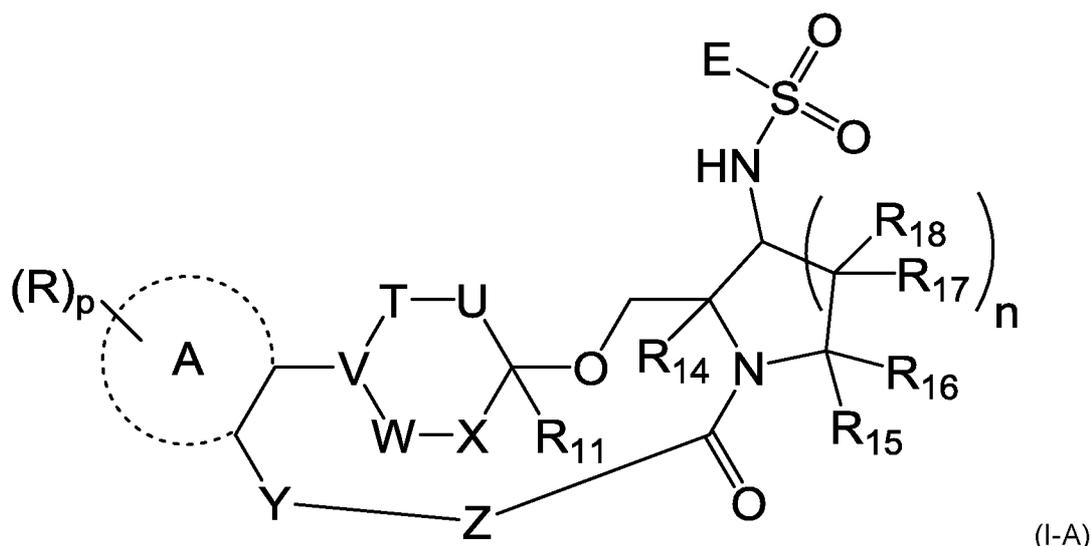
Имеются сообщения о некоторых соединениях, обладающих активностью агониста рецептора орексина-2 (патент США № 8258163; WO 2015/088000; WO 2014/198880; Journal of Medicinal Chemistry, том 58, стр. 7931-7937; US 20190040010; US 2019003161,
20 US 20170226137). Однако считается, что эти соединения не являются вполне удовлетворительными, например, с точки зрения активности, фармакокинетики, проницаемости в мозг/центральную нервную систему или безопасности, и существует потребность в разработке улучшенного соединения, обладающего активностью агониста рецептора орексина-2.

25

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение направлено на получение замещенных макроциклических соединений, обладающих активностью агониста рецептора орексина-2.

Соответственно, в первоначальном аспекте настоящего изобретения предложено
30 соединение, представленное формулой I-A или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиридазина, пиридинила, пиразина и триазина;

5 n равно 1, 2 или 3;

E выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членного гетероцикла, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C_6-C_{10} арила, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членного гетероарила и C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксильной группой, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксильной группой;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

20 V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксильной группы, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

р равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1-C_3 алкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

и дополнительно, где:

5 каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или в альтернативном варианте R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

10 или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

15 каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила, и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

20 каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

25 каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует одно или более из (a)-(f):

(a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

30 (b) E представляет собой NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является

незамещенным или замещен одним или более из галогена, гидроксила, C₁-C₃ алкила или C₁-C₃ алкоксила;

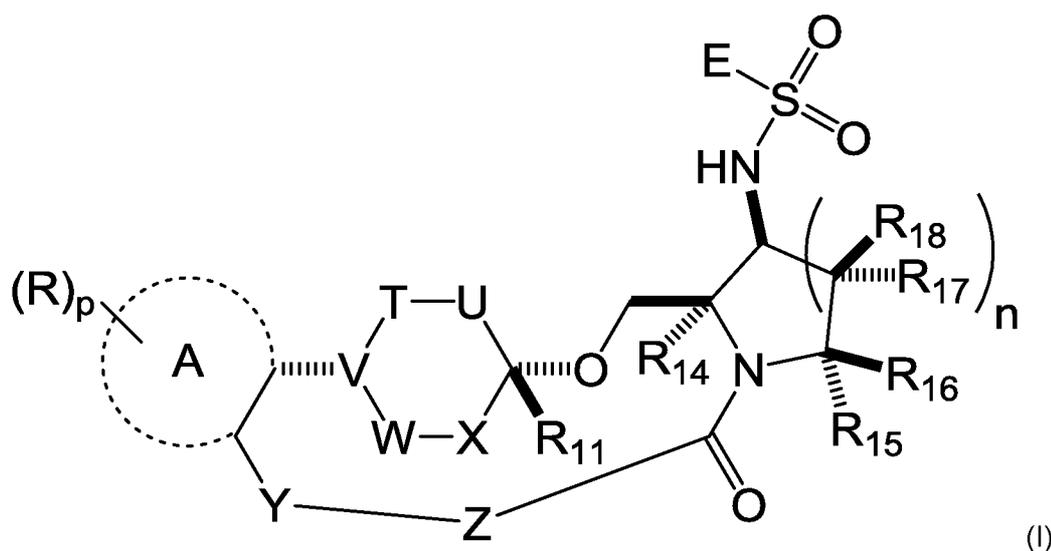
(с) E представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксильной группой, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксильной группой;

5 (d) по меньшей мере один из R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ представляет собой гидроксильную группу; или

10 (f) по меньшей мере один из R₁₂ и R₁₃ представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный гидроксильной группой.

В одном из вариантов осуществления предложены соединения формулы I-A, имеющие структуру формулы I, или их фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиразина и триазина;

n равно 1, 2 или 3;

20 E выбран из группы, состоящей из NR_aR_b, C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₁-C₃ алкила, C₂-C₄ алкенила, C₂-C₄ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈циклоалкил), 4-10-членного гетероцикла, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C₆-C₁₀ арила, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀арил), 5-10-членного гетероарила и C₁-C₃-алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₁-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀арил), 5-10-

25

членный гетероарил или C_1 - C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилом;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

5 W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

10 Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

15 каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1 - C_3 алкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

20 или, в альтернативном варианте, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

25 или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

30 R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила, и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

35 каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует один или более из (a)-(f):

(a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилем;

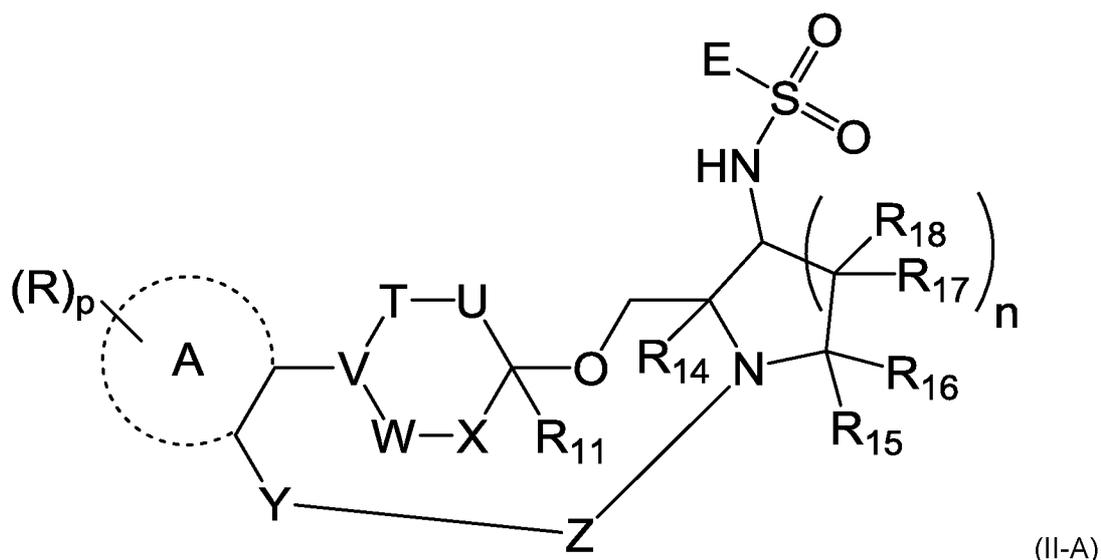
(c) E представляет собой C_1 алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилем;

(d) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} представляет собой гидроксил; или

(f) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1 - C_3 алкил, замещенный гидроксилом.

Также предложено соединение, имеющее структуру формулы II-A, или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила;

5 n равно 1, 2 или 3;

Е выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арила, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членного гетероарила и C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилем, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилем;

Т представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

20 V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

р равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1 - C_3 алкил;

m равно 2, 3, 4 или 5, когда Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, когда Y представляет собой NR_{10} или O;

5 и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

10 R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

15 каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила, и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

20 каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

25 каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует один или несколько пунктов (a)-(f):

30 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является

незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксиллом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксиллом;

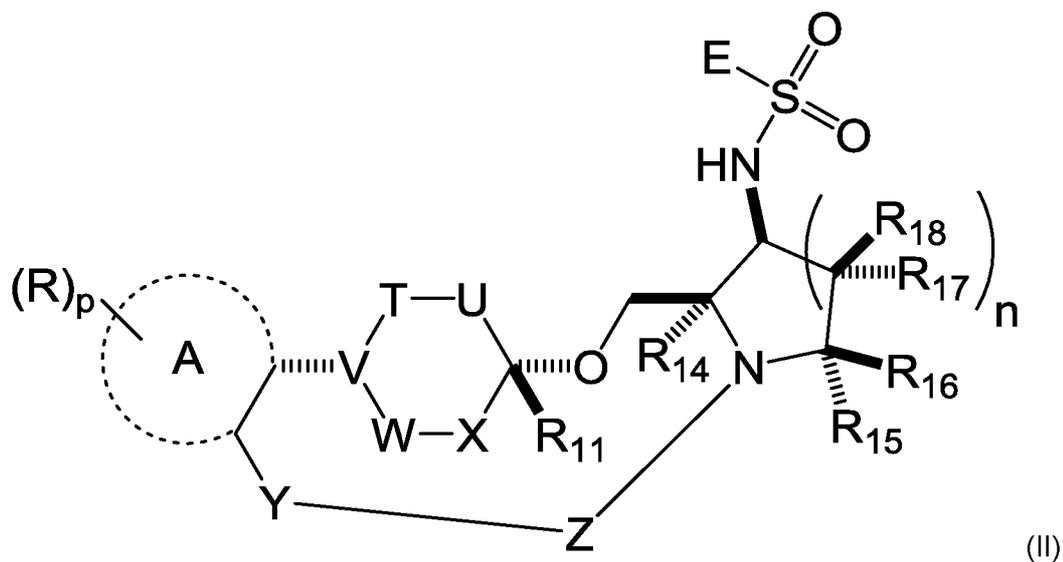
(с) E представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксиллом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксиллом;

5 (d) по меньшей мере один из R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(е) по меньшей мере один из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ представляет собой гидроксил; или

10 (f) по меньшей мере один из R₁₂ и R₁₃ представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный гидроксиллом.

В одном из вариантов осуществления предложены соединения формулы II-A, имеющие структуру формулы II, или их фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

20 E выбран из группы, состоящей из NR_aR_b, C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₁-C₃ алкила, C₂-C₄ алкенила, C₂-C₄ алкинила, C₃-C₈ циклоалкила, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арила, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀арил), 5-10-членного гетероарила и C₁-C₃-алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₁-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃-алкилен-(5-10-членный гетероарил) является

незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилом;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

5 U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

10 каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1 - C_3

15 алкил;

m равно 2, 3, 4 или 5, когда Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, когда Y представляет собой NR_{10} или O;

и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H,

20 гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они

25 присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

30 R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила, и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

35 каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; при условии, что присутствует один или несколько пунктов (a)-(f):

5 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является
15 незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксиллом;

(c) E представляет собой C_1 алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксиллом;

(d) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой
20 незамещенный C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} представляет собой гидроксил; или

(f) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1 - C_3 алкил,
25 замещенный гидроксилом.

Также в настоящем документе предложена фармацевтическая композиция, содержащая соединение любой формулы I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.

30 В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения нарколепсии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом аспекте в настоящем документе предложен способ лечения катаплексии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы
35 I-A, I, II-A или II или его фармацевтически приемлемой соли.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В настоящем документе предложены соединения, в частности, соединения формулы I-A, I, II-A или II, или их фармацевтически приемлемые соли, которые пригодны для лечения нарколепсии или катаплексии у субъекта.

В неограничивающем аспекте данные соединения могут осуществлять модуляцию рецептора орексина-2. В конкретном варианте осуществления соединения, предложенные в настоящем документе, считаются агонистами орексина-2. Таким образом, в одном из аспектов, соединения, предложенные в настоящем документе, действуя в качестве агониста рецептора орексина-2, полезны для лечения нарколепсии у субъекта.

Определения

Ниже перечислены определения различных терминов, используемых для описания данного изобретения. Эти определения применяются к терминам в том виде, в каком они используются в настоящем описании и формуле изобретения, если иное не ограничено в конкретных случаях, либо по отдельности, либо в составе более крупной группы.

Если не определено иное, все технические и научные термины, используемые в настоящем документе, как правило, имеют то же значение, которое обычно понимается обычным специалистом в данной области техники, к которой относится данное изобретение. Как правило, используемые в данном документе номенклатура и лабораторные методики в области клеточных культур, молекулярной генетики, органической химии и химии пептидов хорошо известны и обычно используются в данной области техники.

Используемые в настоящем документе формы единственного числа относятся к одному или к нескольким (т.е. по меньшей мере к одному) грамматическим объектам статьи. Например, «элемент» означает один элемент или несколько элементов. Кроме того, использование термина «включая», а также других форм, таких как «включать», «включает» и «включенный», не является ограничивающим.

Используемый в данном документе термин «примерно» будет понятен специалистам в данной области и будет варьироваться в некоторой степени в зависимости от контекста, в котором он используется. В контексте данного документа термин «примерно» применительно к измеримой величине, такой как количество, временная продолжительность и т.п., охватывает отклонения в $\pm 20\%$ или $\pm 10\%$, включая $\pm 5\%$, $\pm 1\%$, и $\pm 0,1\%$ от указанного значения, поскольку такие отклонения подходят для осуществления раскрытых в данном документе способов.

Используемый в настоящем документе термин « EC_{50} » означает концентрацию соединения, необходимую для достижения эффекта, который составляет 50% от максимального наблюдаемого эффекта соединения.

Термин «агонист», используемый в настоящем документе, относится к соединению, которое при контакте с интересующей мишенью (например, рецептором орексина-2) вызывает повышение значения определенной активности или функции мишени по сравнению со значением активности или функции, наблюдаемым в отсутствие агониста.

Термин «лечить», «получающий лечение», «лечение» или «лечащий» включает ослабление или облегчение по меньшей мере одного симптома, связанного или вызванного состоянием, расстройством или заболеванием, которое подвергают лечению. В некоторых вариантах осуществления лечение включает приведение в контакт с рецептором орексина-2 эффективного количества соединения по изобретению для состояний, связанных с нарколепсией или катаплексией.

Используемый в данном документе термин «предотвращать» или «предотвращение» означает отсутствие проявления расстройства или заболевания, если таковое не наступило, или отсутствие дальнейшего развития расстройства или заболевания, если данное расстройство или заболевание уже проявилось. Также рассматривается способность предотвращать некоторые или все симптомы, связанные с расстройством или заболеванием.

Используемый в данном документе термин «пациент», «индивидуум» или «субъект» относится к человеку или млекопитающему, отличному от человека. Отличные от человека млекопитающие включают, например, домашний скот и домашних животных, таких как овцы, быки, свиньи, собаки, кошки и мыши. Предпочтительно пациент, субъект или индивидуум представляет собой человека.

Используемые в данном документе термины «эффективное количество», «фармацевтически эффективное количество» и «терапевтически эффективное количество» относятся к нетоксичному, но достаточному количеству агента для обеспечения требуемого биологического результата. Этим результатом может быть уменьшение или облегчение признаков, симптомов или причин болезни или любое другое необходимое изменение биологической системы. Соответствующее терапевтическое количество в каждом отдельном случае может быть определено специалистом в данной области с помощью стандартных экспериментов.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый» относится к веществу, такому как носитель или разбавитель, которое не подавляет биологическую активность или свойства соединения и является относительно нетоксичным, т.е. данное вещество может быть введено индивидууму, не вызывая нежелательных биологических эффектов или вредного взаимодействия с любым из компонентов композиции, в которой он содержится.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемая соль» относится к производным раскрытых соединений, в которых исходное соединение

модифицировано путем превращения имеющегося кислотного или основного фрагмента в солевую форму. Примеры фармацевтически приемлемых солей включают, но не ограничиваются ими, соли минеральных или органических кислот и основных остатков, таких как амины; щелочные или органические соли кислотных остатков, таких как карбоновые кислоты; и тому подобное. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению включают типичные нетоксичные соли исходного соединения, образованные, например, из нетоксичных неорганических или органических кислот. Фармацевтически приемлемые соли по настоящему изобретению могут быть синтезированы из исходного соединения, которое содержит основной или кислотный фрагмент, общепринятыми химическими способами. Как правило, такие соли могут быть получены реакцией форм свободной кислоты или основания этих соединений со стехиометрическим количеством соответствующего основания или кислоты в воде или в органическом растворителе, или в их смеси; как правило, предпочтительны неводные среды, такие как эфир, этилацетат, этанол, изопропанол или ацетонитрил. Фраза «фармацевтически приемлемая соль» не ограничивается моносолью или солью 1:1. Например, «фармацевтически приемлемая соль» также включает биссоли, такие как бисгидрохлоридная соль. Перечни подходящих солей находятся в документах Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, p. 1418 и Journal of Pharmaceutical Science, 66, 2 (1977), каждый из которых включен в данный документ посредством ссылки во всей полноте.

Используемый в данном документе термин «композиция» или «фармацевтическая композиция» относится к смеси по меньшей мере одного соединения, применимого в рамках изобретения, с фармацевтически приемлемым носителем. Фармацевтическая композиция облегчает введение соединения пациенту или субъекту. В данной области техники существует множество способов введения соединения, включая, но не ограничиваясь ими, внутривенное, пероральное, аэрозольное, парентеральное, глазное, легочное и местное введение.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» означает фармацевтически приемлемое вещество, композицию или носитель, такой как жидкий или твердый наполнитель, стабилизатор, диспергатор, суспендирующий агент, разбавитель, вспомогательное вещество, загуститель, растворитель или инкапсулирующее вещество, которые участвуют в переносе или транспортировке соединения, используемого в рамках изобретения, в организме пациента или пациенту, таким образом, чтобы оно могло выполнять свою предполагаемую функцию. Обычно такие конструкции переносят или транспортируют из одного органа или части тела в другой орган или часть тела. Каждый носитель должен быть «приемлемым» в том смысле, что он совместим с другими ингредиентами препарата, включая соединение, применимое в рамках изобретения, и не должен быть вредным для пациента. Некоторые

примеры веществ, которые могут выступать в качестве фармацевтически приемлемых носителей, включают следующие: сахара, такие как лактоза, глюкоза и сахароза; крахмалы, такие как кукурузный крахмал и картофельный крахмал; целлюлоза и ее производные, такие как натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этилцеллюлоза и ацетат целлюлозы; порошкообразный трагакант; солод; желатин; тальк; вспомогательные вещества, такие как масло какао и воск для суппозиториев; масла, такие как арахисовое масло, хлопковое масло, сафлоровое масло, кунжутное масло, оливковое масло, кукурузное масло и соевое масло; гликоли, такие как пропиленгликоль; полиолы, такие как глицерин, сорбит, маннит и полиэтиленгликоль; сложные эфиры, такие как этилолеат и этиллаурат; агар; буферные агенты, такие как гидроксид магния и гидроксид алюминия; поверхностно-активные вещества; альгиновая кислота; апирогенная вода; изотонический раствор; раствор Рингера; этиловый спирт; фосфатные буферные растворы; и другие нетоксичные совместимые вещества, используемые в фармацевтических препаратах.

Используемый в данном документе термин «фармацевтически приемлемый носитель» также включает всевозможные покрытия, антибактериальные и противогрибковые агенты, агенты, замедляющие всасывание, и т.п., которые совместимы с активностью соединения, применимого в рамках изобретения, и являются физиологически приемлемыми для пациента. В композицию также могут быть включены дополнительные активные соединения. «Фармацевтически приемлемый носитель» может дополнительно включать фармацевтически приемлемую соль соединения, применимого в рамках изобретения. Другие дополнительные ингредиенты, которые могут быть включены в фармацевтические композиции, используемые в рамках изобретения, известны в данной области и описаны, например, в Remington's Pharmaceutical Sciences (Genaro, Ed., Mack Publishing Co., 1985, Easton, PA), который включен в настоящее описание посредством ссылки.

Используемый в данном документе термин «алкил», взятый отдельно или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, углеводород с прямой или разветвленной цепью, имеющий указанное число атомов углерода (т.е. C₁₋₆-алкил означает алкил, имеющий от одного до шести атомов углерода) и включает прямые и разветвленные цепи. Примеры включают метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, *трет*-бутил, пентил, неопентил и гексил. Другие примеры C₁-C₆-алкила включают этил, метил, изопропил, изобутил, н-пентил и н-гексил.

Используемый в данном документе термин «галоген» или «галоген», взятый отдельно или как часть другого заместителя означает, если не указано иное, атом фтора, хлора, брома или йода, предпочтительно фтор, хлор или бром, более предпочтительно, фтор или хлор.

Используемый в данном документе термин «алкилен» относится к двухвалентным алифатическим углеводородным группам, например, имеющим от 1 до 4 атомов

углерода, которые являются линейными или разветвленными. Данный термин включает, например, метилен ($-\text{CH}_2-$), этилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), н-пропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), изопропилен ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)-$) и т.п.

Используемый в данном документе термин «алкенил» обозначает одновалентную группу, полученную из углеводородного фрагмента, содержащего по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну углерод-углеродную двойную связь. Двойная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкенильные группы (например, C_2 - C_8 -алкенил) включают, но не ограничиваются ими, например, этенил, пропенил, проп-1-ен-2-ил, бутенил, 1-метил-2-бутен-1-ил, гептенил, октенил и т.п.

Используемый в данном документе термин «алкинил» обозначает одновалентную группу, полученную из углеводородного фрагмента, содержащего по меньшей мере два атома углерода и по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь. Тройная связь может быть или не быть точкой присоединения к другой группе. Алкинильные группы (например, C_2 - C_8 -алкинил) включают, но не ограничиваются ими, например, этинил, пропинил, проп-1-ин-2-ил, бутинил, 1-метил-2-бутин-1-ил, гептинил, октинил и т.п.

Используемый в данном документе термин «алкокси» относится к группе $-\text{O}$ -алкил, где алкил имеет значение, определенное в данном документе. Алкокси включает, например, метокси, этокси, н-пропокси, изопропокси, н-бутокси, втор-бутокси, трет-бутокси и т.п.

Используемый в данном документе термин «циклоалкил» означает частично или полностью насыщенную неароматическую карбоциклическую систему, имеющую 1, 2 или 3 кольца, при этом данные кольца могут быть конденсированы. Термин «конденсированный» означает, что второе кольцо присутствует (т. е. присоединено или образовано) за счет наличия двух соседних атомов, общих (т. е. разделяемых) с первым кольцом. Циклоалкил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом каждое отдельное кольцо в составе бицикла содержит от 3 до 8 атомов. Термин «циклоалкил» включает, но не ограничивается ими, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, бицикло[3.1.0]гексил, спиро[3.3]гептанил и бицикло[1.1.1]пентил.

Используемый в данном документе термин «гетероциклил» означает неароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированы, причем термин «конденсированный» определен выше. Гетероциклил также включает бициклические структуры, которые могут быть мостиковыми или спироциклическими по своей природе, при этом размер каждого отдельного кольца в бицикле составляет от 3 до 8 атомов, и каждое из колец содержит 0, 1 или 2 атома N, O или S. Термин «гетероциклил» включает циклические сложные эфиры (т. е. лактоны) и циклические амиды (т. е. лактамы), а также конкретно включает, но не

ограничивается ими, эпоксидил, оксетанил, тетрагидрофуранил, тетрагидропиранил (т. е. оксанил), пиранил, диоксанил, азиридинил, азетидинил, пирролидинил, 2,5-дигидро-1Н-пирролил, оксазолидинил, тиазолидинил, пиперидинил, морфолинил, пиперазинил, тиоморфолинил, 1,3-оксазинанил, 1,3-тиазинанил и т.п. Например, термин

5 «гетероциклил» может включать 4-10-членный гетероциклил, 4-7-членный гетероциклил, 5-10-членный гетероциклил, 6-10-членный гетероциклил, 4-6-членный гетероциклил, 4-членный гетероциклил, 5-членный гетероциклил, 6-членный гетероциклил, 7-членный гетероциклил, 8-членный гетероциклил, 9-членный гетероциклил или 10-членный гетероциклил.

10 Используемый в настоящем документе термин «ароматический» относится к карбоциклу или гетероциклу с одним или несколькими полиненасыщенными кольцами, имеющим ароматический характер, т. е. имеющим $(4n + 2)$ делокализованных π (пи) электрона, где n представляет собой целое число.

Используемый в настоящем документе термин «арил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, при этом термин «конденсированный» определен выше. Если кольца являются конденсированными, то одно из колец должно быть полностью ненасыщенным, при этом конденсированные кольца могут быть полностью насыщенными, частично ненасыщенными или полностью ненасыщенными. Термин

15 «арил» включает фенил, нафтил, инданил и 1,2,3,4-тетрагидронафталинил, но не ограничивается ими. Например, термин «арил» может включать C_6-C_{10} арил, C_6-C_8 арил или C_6 арил (такой, как фенил).

Используемый в данном документе термин «гетероарил» означает ароматическую карбоциклическую систему, содержащую 1, 2, 3 или 4 гетероатома, независимо

25 выбранных из N, O и S, и имеющую 1, 2 или 3 кольца, где такие кольца могут быть конденсированными, при этом термин «конденсированный» определен выше. Термин «гетероарил» включает, но не ограничивается ими, фуранил, тиофенил, оксазолил, тиазолил, имидазолил, пиразолил, триазолил, тетразолил, изоксазолил, изотиазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, пиридинил, пиридазинил, пиримидинил, пиразинил и т.п.

30 Например, термин «гетероарил» может включать 5-10-членный гетероарил, 5-8-членный гетероарил, 5-6-членный гетероарил, 6-10-членный гетероарил, 6-8-членный гетероарил, 5-членный гетероарил, 6-членный гетероарил, 7-членный гетероарил, 8-членный гетероарил, 9-членный гетероарил или 10-членный гетероарил.

Следует понимать, что, если арильный, гетероарильный, циклоалкильный или

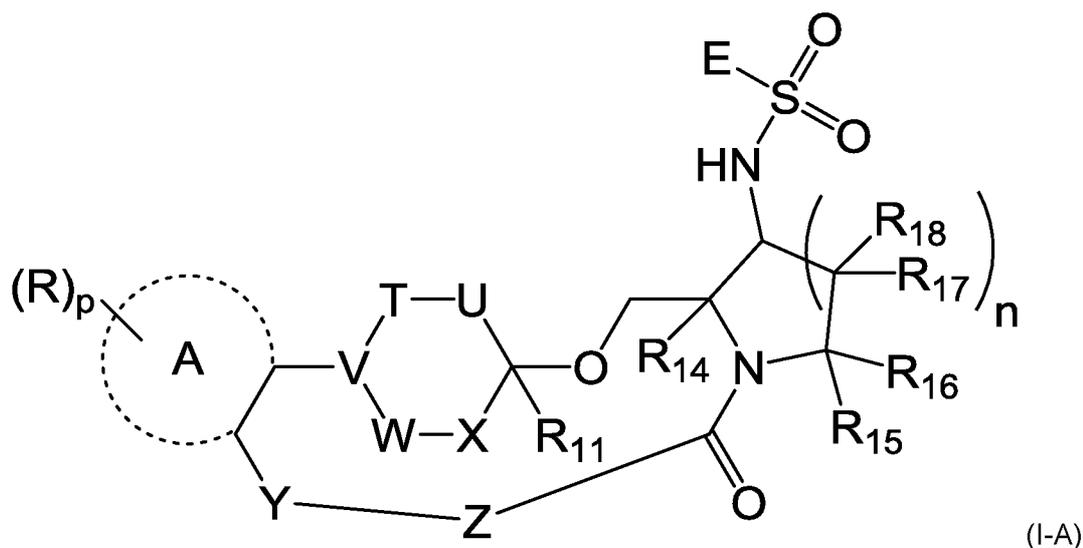
35 гетероциклильный фрагмент может быть связан или иным образом присоединен к указанному фрагменту через различные кольцевые атомы (т. е. показан или описан без обозначения конкретной точки присоединения), тогда подразумеваются все возможные точки, будь то атом углерода или, например, трехвалентный атом азота. Например,

термин «пиридинил» означает 2-, 3- или 4-пиридинил, термин «тиофенил» означает 2- или 3-тиофенил и так далее.

Используемый в данном документе термин «замещенный» означает, что атом или группа атомов заменили водород в качестве заместителя, присоединенного к другой
5 группе.

Соединения по изобретению

Соответственно, в первом аспекте настоящего изобретения предложено соединение, представленное формулой I-A или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиазинила и триазирила;

n равно 1, 2 или 3;

15 E выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арила, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членного гетероарила и C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8
20 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилом;

25 T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1-C_3 алкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или в альтернативном варианте R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила, и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного гидроксидом или одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует один или несколько пунктов (a)-(f):

(a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-

членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен- NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более из галогена, гидроксила, C₁-C₃ алкила или C₁-C₃ алкоксила;

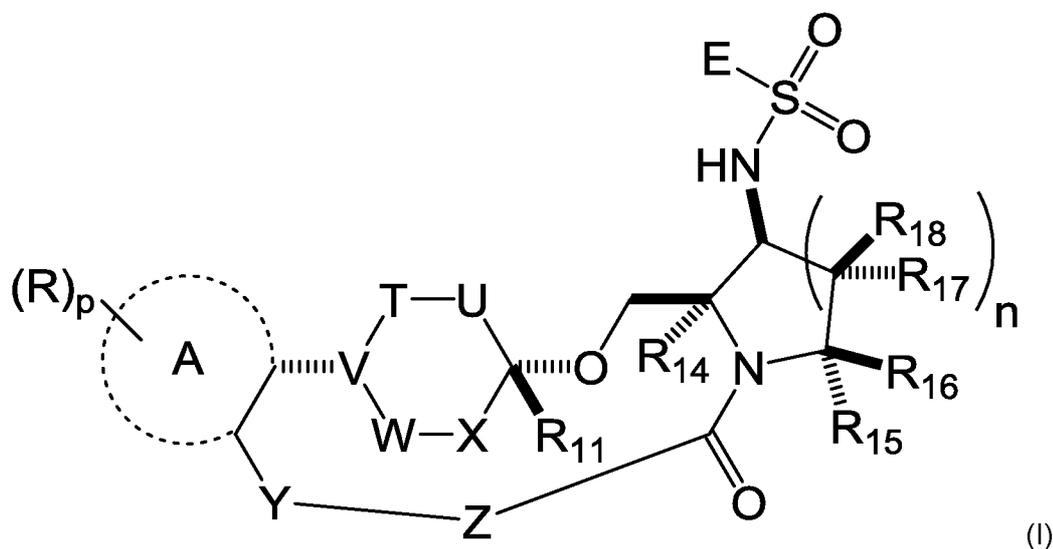
(с) E представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксилком;

(d) по меньшей мере один из R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ представляет собой гидроксил; или

(f) по меньшей мере один из R₁₂ и R₁₃ представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный гидроксилом.

В одном из вариантов осуществления предложено соединение формулы I-A, имеющее структуру формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



где

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

Е выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членного гетероарила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилем, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилем;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют $\text{C}_3\text{-C}_5$ циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

5 каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует один или несколько пунктов (a)-(f):

10 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилом;

(c) E представляет собой C_1 алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилом;

25 (d) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} представляет собой гидроксил; или

30 (f) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный гидроксилом.

В одном из вариантов осуществления формулы (I) присутствует одно или более из (a)-(d):

35 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(5-10-членный гетероарил), где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилем;

(c) E представляет собой C_1 алкил, замещенный одним или более галогеном, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилем; или

(d) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой незамещенный $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

В другом варианте осуществления формулы (I) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием.

В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(5-10-членный гетероарил), где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_2\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилем;

В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой C_1 -алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилем. В другом варианте осуществления Формулы (I) E представляет собой трифторметил. В другом варианте осуществления Формулы (I) E представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой этил. В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой пропил. В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой изопропил. В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления формулы (I) E представляет собой тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (I) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

5 В другом варианте осуществления формулы (I) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой гидроксил.

В другом варианте осуществления формулы (I) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1 - C_3 алкил, замещенный гидроксилом.

10 В другом варианте осуществления Формулы (I) n равно 1. В другом варианте осуществления Формулы (I) n равно 2. В другом варианте осуществления Формулы (I) n равно 3.

В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой фенил. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил.

15 В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиразинил. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой триазинил.

20 В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O. В другом варианте осуществления формулы (I) Y отсутствует. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, а Y представляет собой O. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой фенил, а Y отсутствует. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил, а Y представляет собой O. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридинил, а Y отсутствует. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил, а Y представляет собой O. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиридазинил, а Y отсутствует. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил, а Y представляет собой O. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиримидинил, а Y отсутствует. В другом варианте осуществления формулы (I) кольцо А представляет собой пиразинил, а Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления

25

30

35

В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 2, и каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 2; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 2; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 2; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1, 2, 3 или 4, и R представляет собой фтор. В другом варианте формулы (I) p равно 1, 2, 3 или 4, а R представляет собой дейтерий. В другом варианте формулы (I) p равно 1, 2, 3 или 4, и каждый R независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1, 2, 3 или 4, и каждый R независимо выбран из группы, состоящей из циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1, и R представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1, и R представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1 или 2, и каждый R представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1, и R представляет собой C_1 - C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена. В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1, и R представляет собой CF_3 . В другом варианте осуществления формулы (I) p равно 1 или 2, и каждый R представляет собой CF_3 .

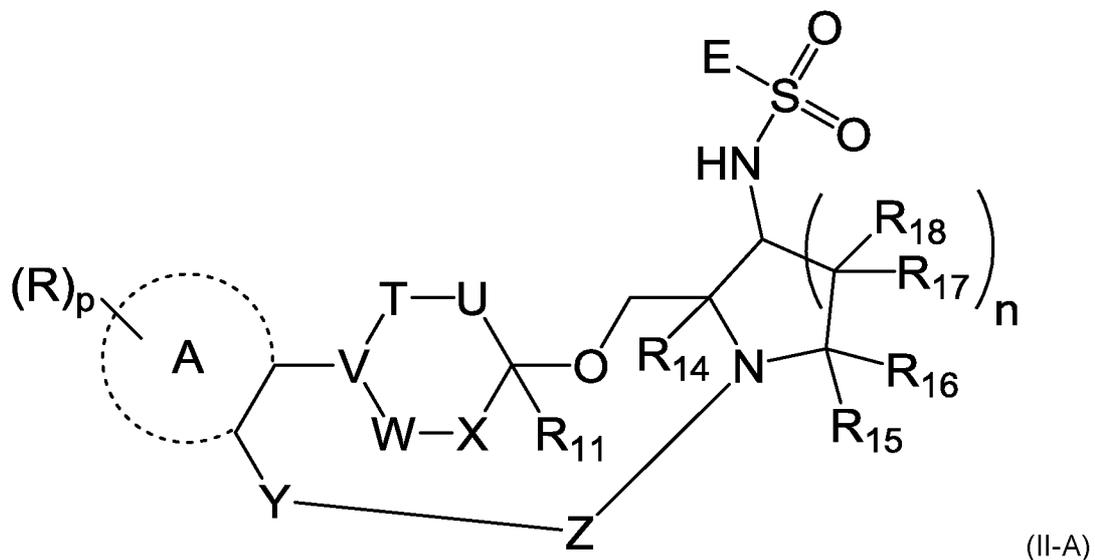
В другом варианте осуществления формулы (I) один или более из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляют собой фтор. В другом варианте осуществления формулы (I) один или более из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляют собой дейтерий. В другом варианте осуществления формулы (I) один или более из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляют собой фтор. В другом варианте осуществления формулы (I) один или более из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой дейтерий. В другом варианте осуществления формулы (I) один или более из R_{12} и R_{13} представляет собой фтор. В другом варианте осуществления формулы (I) один или более из R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий.

В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 и

R_{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , R_{11} представляет собой H, и m равно 1. В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , и каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляют собой H. В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой H, и m равно 1. В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , и каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (I) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой H, и m представляет собой 1.

Каждый из вариантов осуществления, описанных в данном документе в отношении соединений формулы I, также применим к соединениям формулы I-A.

Также в настоящем документе предложено соединение, имеющее структуру формулы II-A или его фармацевтически приемлемая соль:



20 где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридина, пиридазина, пиримидина, пиазина и триазина;

n равно 1, 2 или 3;

E выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арила, C_1-C_3

алкилен-(C₆-C₁₀арил), 5-10-членного гетероарила и C₁-C₃-алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₁-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃-алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилем, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксилем;

T представляет собой CR₁R₂ или O;

W представляет собой CR₄R₅ или O;

10 U представляет собой CR₆R₇;

X представляет собой CR₈R₉;

V представляет собой CR₃ или N;

Y представляет собой NR₁₀, O или отсутствует;

Z представляет собой (CR₁₂R₁₃)_m;

15 каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

20 каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C₁-C₃ алкил;

m равно 2, 3, 4 или 5, когда Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, когда Y представляет собой NR₁₀ или O;

и дополнительно, где:

25 каждый из R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R₂ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R₃ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

30 или в альтернативном варианте R₃ и R₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

или в альтернативном варианте R₃ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

каждый из R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

35 R₁₀ выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₃ алкила, и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного гидроксилем или одним или несколькими атомами галогена; и

5 каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует один или несколько пунктов (a)-(f):

10 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилем, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилем;

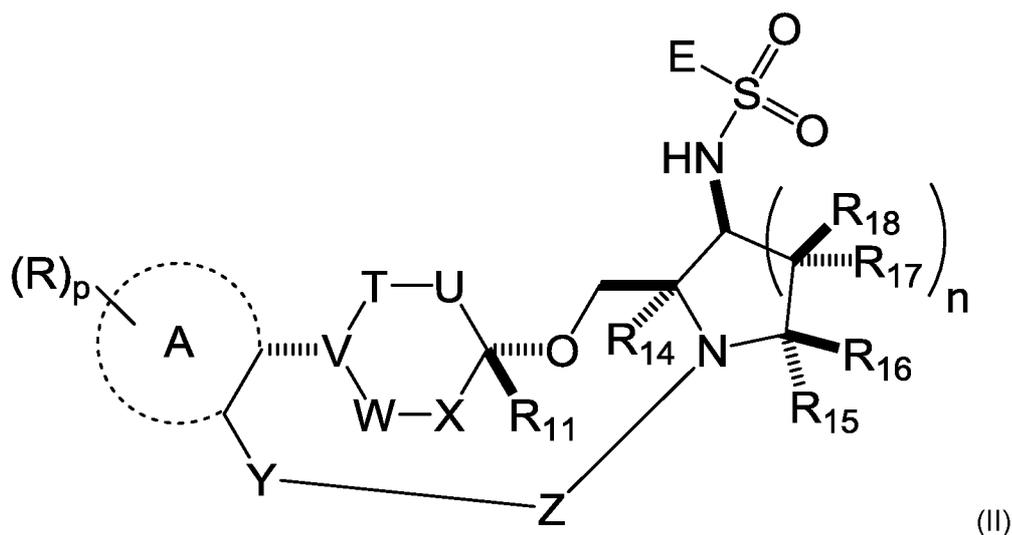
(c) E представляет собой C_1 алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилем, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилем;

25 (d) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} представляет собой гидроксил; или

30 (f) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный гидроксилем.

В одном из вариантов осуществления в настоящем документе предложены соединения формулы II-A, имеющие структуру формулы II или их фармацевтически приемлемые соли:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила;

5 n равно 1, 2 или 3;

Е выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членного гетероарила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилом;

Т представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

20 V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(\text{CR}_{12}\text{R}_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

р равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1 - C_3 алкил;

m равно 2, 3, 4 или 5, когда Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, когда Y представляет собой NR_{10} или O;

5 и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

10 R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3 - C_5 циклоалкил;

15 каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила, и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

20 каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

25 каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1 - C_3 алкила или C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует один или несколько пунктов (a)-(f):

30 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1 - C_3 алкила и C_1 - C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b , C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является

незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксилем;

(c) E представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксилем;

5 (d) по меньшей мере один из R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ представляет собой гидроксил; или

10 (f) по меньшей мере один из R₁₂ и R₁₃ представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный гидроксилом.

В одном из вариантов осуществления формулы (II) присутствует один или более из (a)-(d):

15 (a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из циано, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b, C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен- NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероцикл, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероцикл), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксилем;

(c) E представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или более галогеном, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксилем; или

30 (d) по меньшей мере один из R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В другом варианте осуществления формулы (II) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена или дейтерия.

В одном из вариантов осуществления E представляет собой NR_aR_b, C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈

циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1 - C_3 алкилен- NR_aR_b , C_2 - C_3 алкил, C_2 - C_4 алкенил, C_2 - C_4 алкинил, C_3 - C_8 циклоалкил, C_1 - C_3 алкилен-(C_3 - C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1 - C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6 - C_{10} арил, C_1 - C_3 алкилен-(C_6 - C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1 - C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилем;

В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой C_1 -алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилем. В другом варианте осуществления Формулы (II) E представляет собой трифторметил. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой этил. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой пропил. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой изопропил. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой циклопропил. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой тетрагидрофуранил.

В другом варианте осуществления формулы (II) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил или C_1 - C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена.

В другом варианте осуществления формулы (II) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой гидроксил.

В другом варианте осуществления формулы (II) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1 - C_3 алкил, замещенный гидроксилом.

В другом варианте осуществления формулы (II) n равно 1. В другом варианте осуществления формулы (II) n равно 2. В другом варианте осуществления формулы (II) n равно 3.

В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо A представляет собой фенил. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо A представляет собой пиридинил. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо A представляет собой пиридазинил. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо A представляет собой пиримидинил. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо A представляет собой пиазинил. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо A представляет собой триазинил.

В другом варианте формулы (II) Y представляет собой NR_{10} . В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O. В другом варианте осуществления

или C_1 - C_3 алкоксилком. В другом варианте осуществления формулы (II) E представляет собой морфолинил, где морфолинил является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилком, C_1 - C_3 алкилом или C_1 - C_3 алкоксилком.

В другом варианте осуществления формулы (II) R_{14} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) R_{14} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил. В другом варианте осуществления формулы (II) каждый из R_{15} и R_{16} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) R_{15} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил, а R_{16} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) R_{16} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил, и R_{15} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) каждый из R_{17} и R_{18} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) R_{17} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил, а R_{18} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) R_{18} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил, а R_{17} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой незамещенный C_1 - C_3 алкил, а каждый из других представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 1. В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 2. В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 3. В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 4. В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 5. В другом варианте осуществления формулы (I) m равно 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 2, 3 или 4. В варианте осуществления формулы (II) m равно 1 или 2. В другом варианте осуществления формулы (II) m равно 3 или 4.

В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 1. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 2. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 3., В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, и m равно 4. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 1, 2 или 3. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 2, 3 или 4. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 1 или 2. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, а m равно 3 или 4.

В другом варианте осуществления формулы (II) Y отсутствует, а m равно 2. В другом варианте осуществления формулы (II) Y отсутствует, а m равно 3. В другом варианте осуществления формулы (II) Y отсутствует, а m равно 4. В другом варианте осуществления формулы (I) Y отсутствует, а m равно 2, 3 или 4. В другом варианте осуществления формулы (II) Y отсутствует, а m равно 3 или 4.

или 4. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо А представляет собой фенил, p равно 0, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , V представляет собой CR_3 , Y представляет собой O, n равно 2, и m равно 3 или 4. В другом варианте осуществления формулы (II) кольцо А представляет собой фенил, p равно 0, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , V представляет собой CR_3 , Y представляет собой O, n равно 3, и m равно 3 или 4.

В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 0, и каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 0; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 0; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 0; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, и каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 2, и каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 2; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; и R_3 представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 2; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; и каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 2; каждый из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляет собой H; R_3 представляет собой H; каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой H; и каждый из R_{12} и R_{13} представляет собой H.

В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, 2, 3 или 4, и R представляет собой фтор. В другом варианте формулы (II) p равно 1, 2, 3 или 4, а R представляет собой дейтерий. В другом варианте формулы (II) p равно 1, 2, 3 или 4, и каждый R независимо выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, 2, 3 или 4, и каждый R независимо выбран из группы, состоящей из циано, незамещенного C_1-C_3

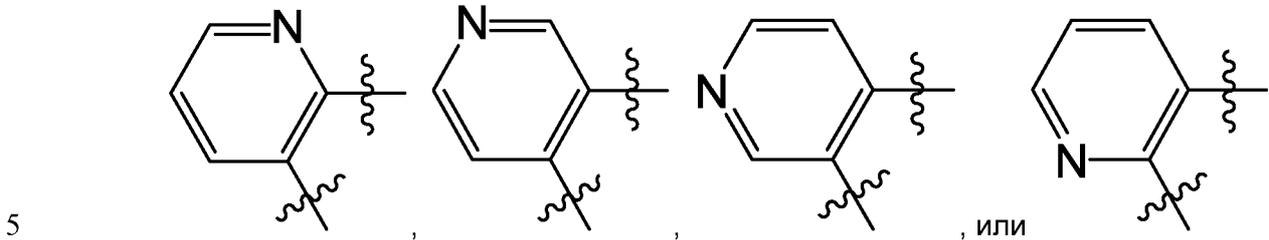
алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, и R представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, и R представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1 или 2, и каждый R представляет собой метил. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, и R представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена. В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1, и R представляет собой CF_3 . В другом варианте осуществления формулы (II) p равно 1 или 2, и каждый R представляет собой CF_3 .

10 В другом варианте осуществления формулы (II) один или более из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляют собой фтор. В другом варианте осуществления формулы (II) один или более из R_1 , R_2 , R_4 , и R_5 представляют собой дейтерий. В другом варианте осуществления формулы (II) один или более из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляют собой фтор. В другом варианте осуществления формулы (II) один или более из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , и R_{11} представляет собой дейтерий. В другом варианте осуществления формулы (II) один или более из R_{12} и R_{13} представляет собой фтор. В другом варианте осуществления формулы (II) один или более из R_{12} и R_{13} представляют собой дейтерий.

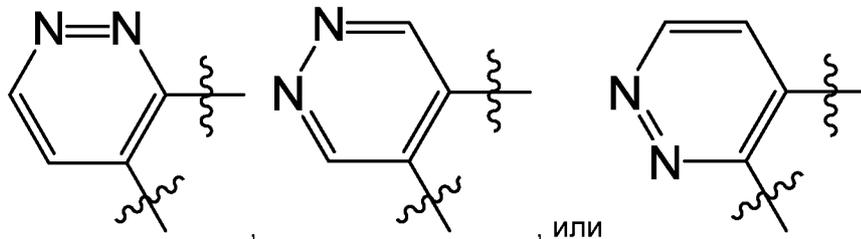
В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 и R_{11} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , R_{11} представляет собой H, и m равно 2. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , и каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляют собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой H, и m равно 2. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , и каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой H. В другом варианте осуществления формулы (II) Y представляет собой O, T представляет собой CR_1R_2 , V представляет собой CR_3 , W представляет собой CR_4R_5 , каждый из R_{11} , R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} , и R_{18} представляет собой H, и m равно 2.

35 Каждый из вариантов осуществления, описанных в настоящем документе в отношении соединений формулы II, также применим к соединениям формулы II-A.

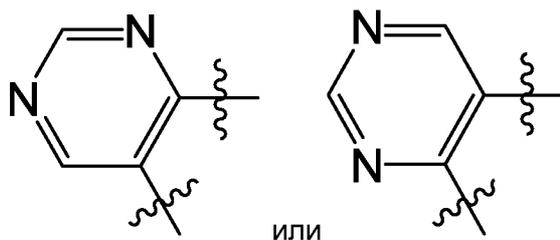
Согласно формулам I-A, I, II-A или II, описанным в данном документе, когда кольцо A представляет собой пиридирил, положение атома N в пиридиниле указано, как показано ниже:



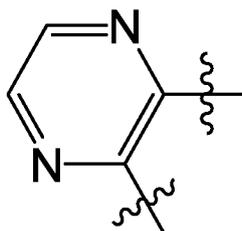
Кроме того, согласно формулам I-A, I, II-A или II, описанным в данном документе, когда кольцо A представляет собой пиридазинил, положение атомов N в пиридазиниле является таким, как представлено ниже:



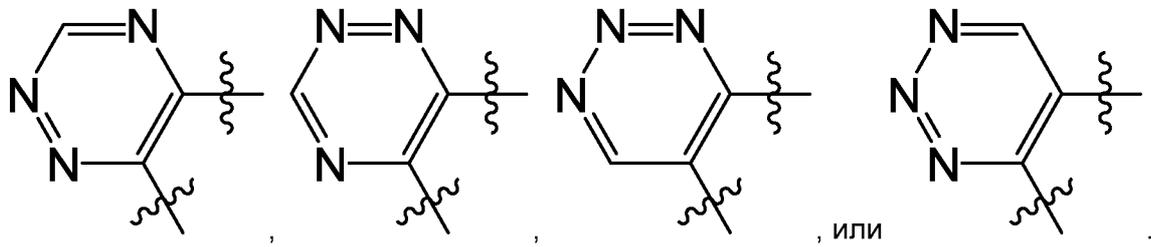
10 Кроме того, согласно формулам I-A, I, II-A или II, описанным в данном документе, когда кольцо A представляет собой пиримидинил, положение атомов N в пиримидиниле является таким, как представлено ниже:



15 Кроме того, согласно формулам I-A, I, II-A или II, описанным в данном документе, когда кольцо A представляет собой пиазинил, положение атомов N в пиазиниле является таким, как представлено ниже:



Кроме того, согласно формулам I-A, I, II-A или II, описанным в данном документе, когда кольцо А представляет собой триазилил, положение атомов N в триазилиле является таким, как представлено ниже:



5

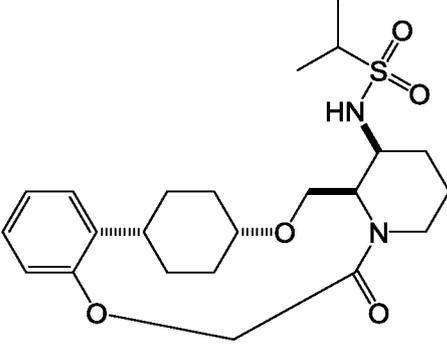
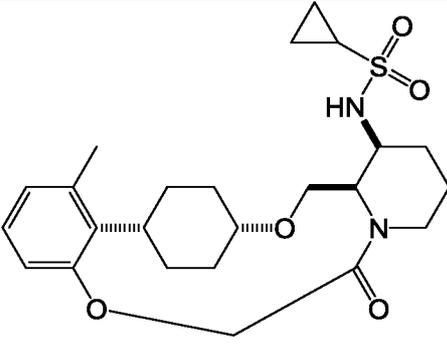
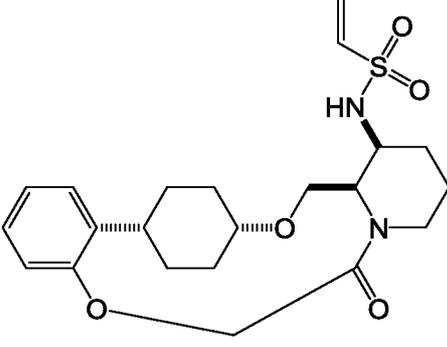
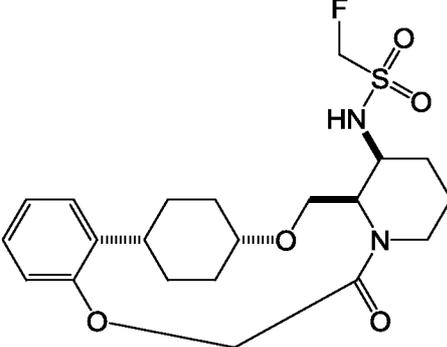
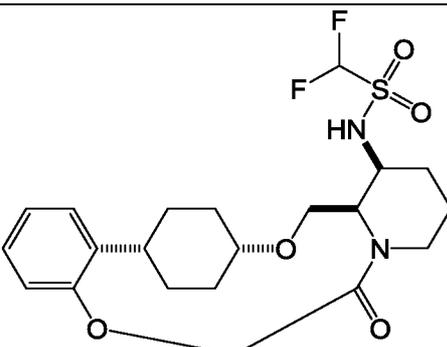
Все другие переменные, описанные в формулах I-A, I, II-A или II, имеют значения, определенные выше.

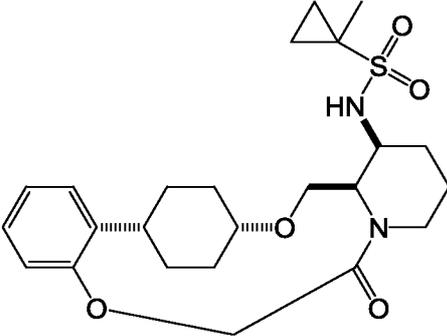
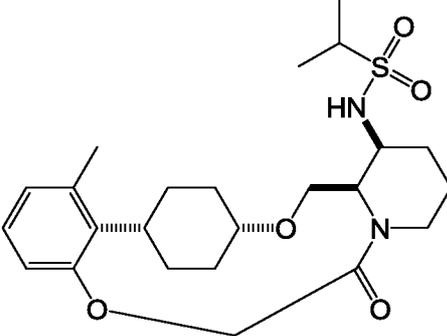
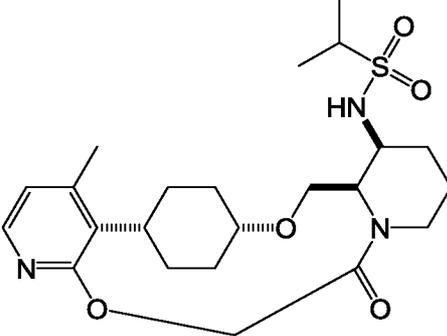
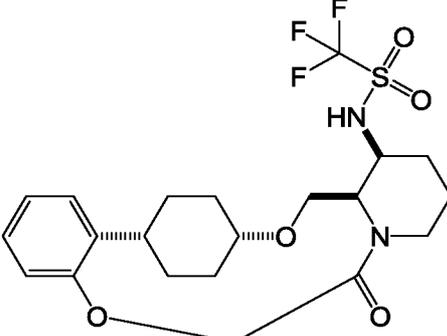
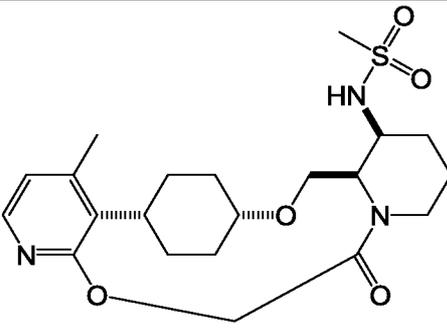
Конкретные варианты осуществления соединений формул I-A, I, II-A, II или их фармацевтически приемлемые соли представлены ниже в таблице 1. Соединения формул I-A, I, II-A, II или их фармацевтически приемлемые соли и соединения таблицы 1 или их фармацевтически приемлемые соли вместе или по отдельности иногда обозначаются в данном документе «соединениями по настоящему изобретению» или «соединениями, предложенными в данном документе».

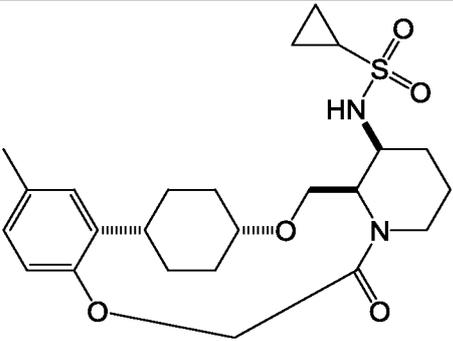
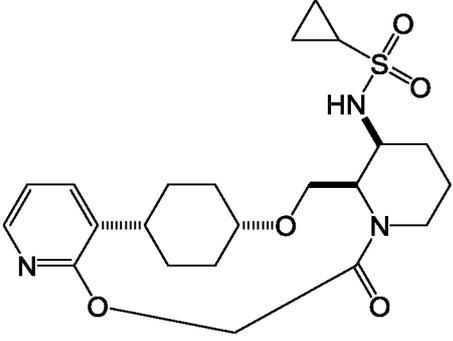
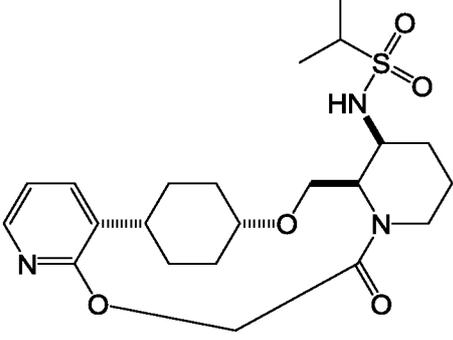
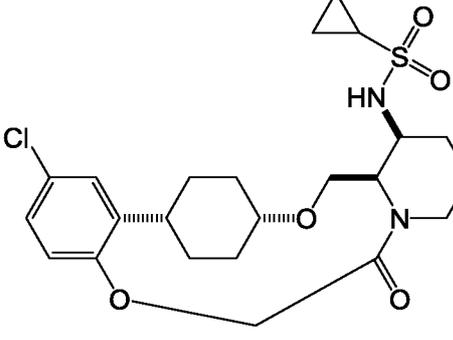
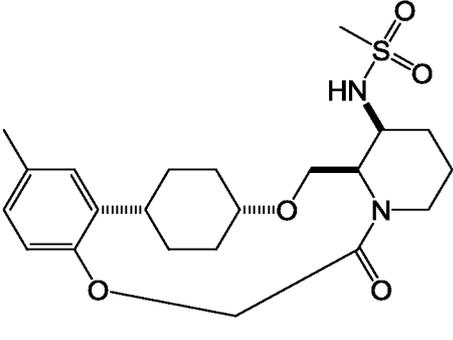
15

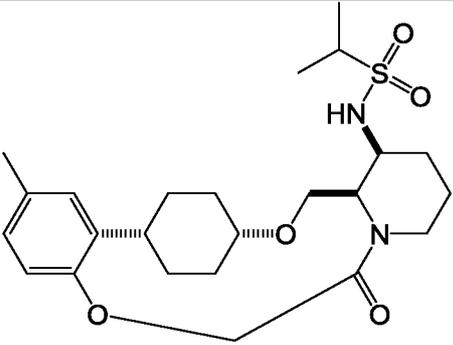
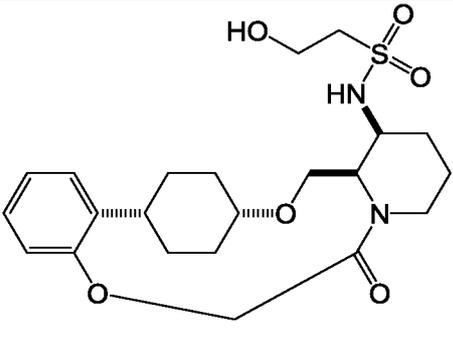
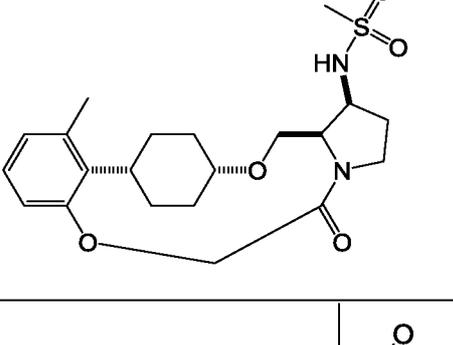
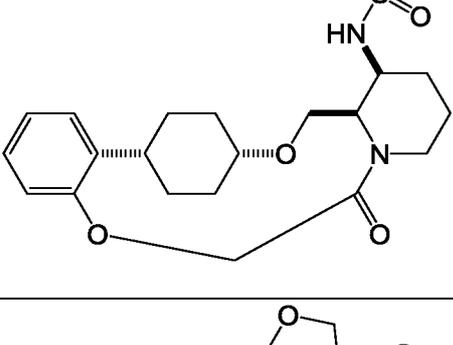
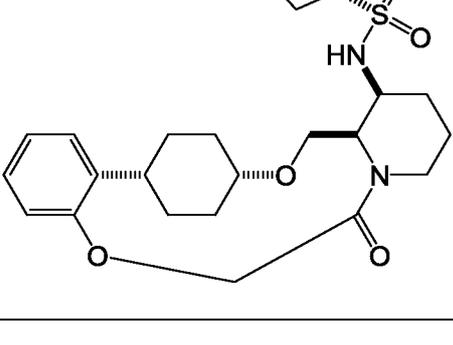
Таблица 1

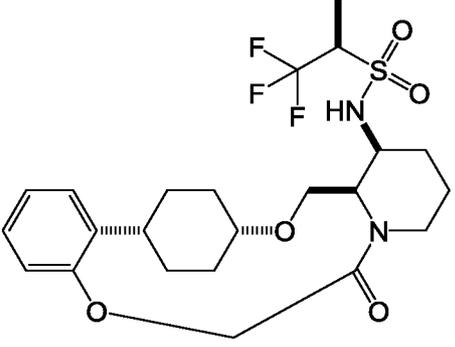
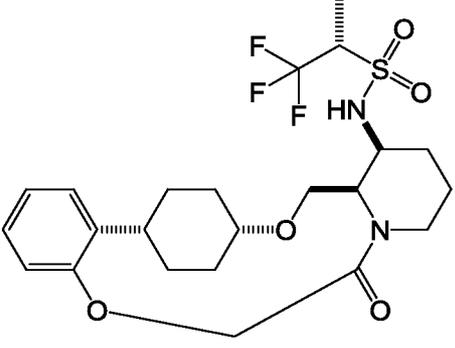
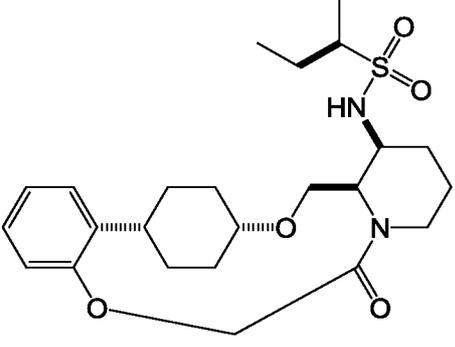
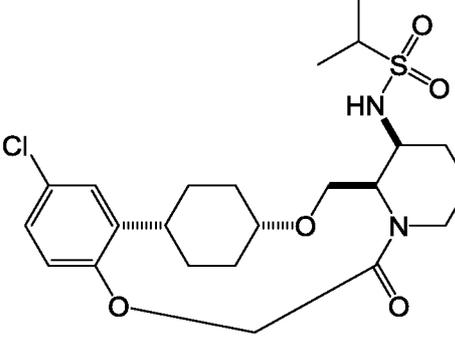
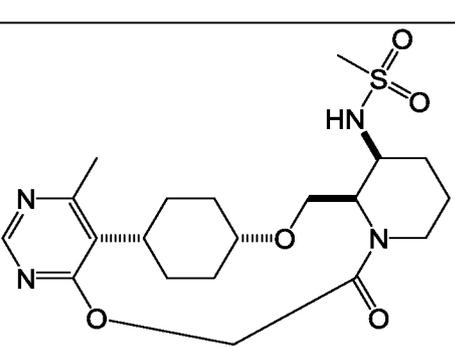
Структура	№ соедин-я
	1
	2

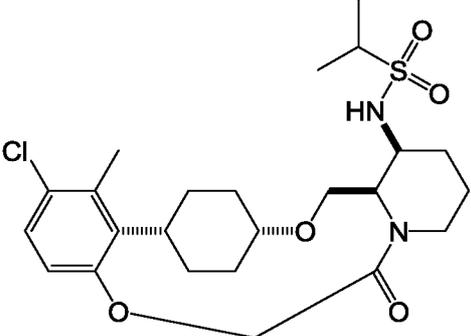
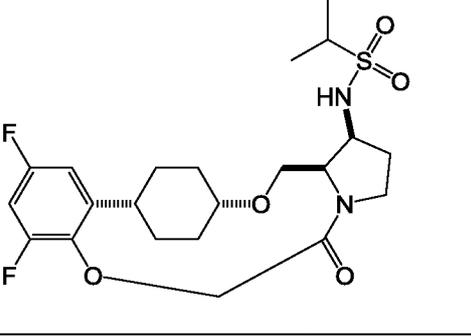
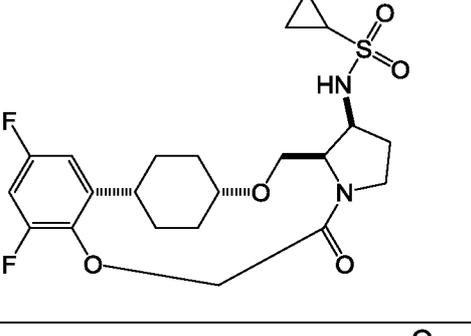
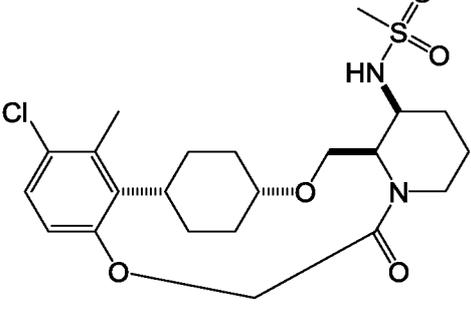
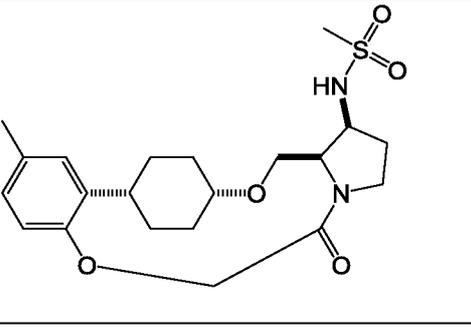
	3
	4
	5
	6
	7

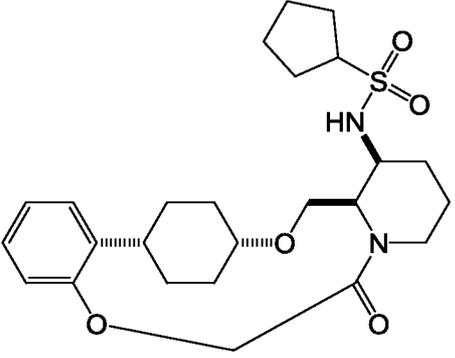
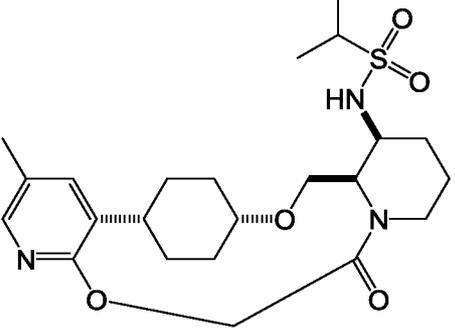
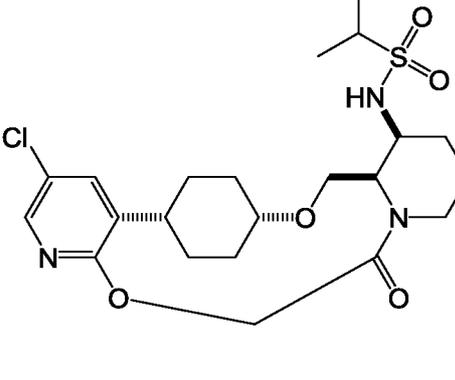
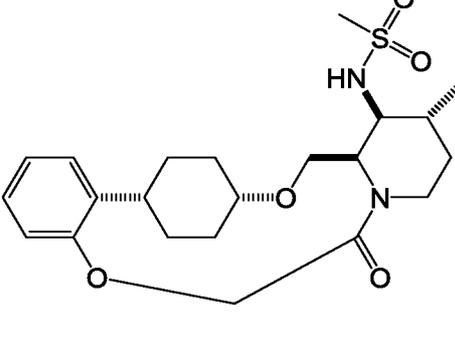
	8
	9
	10
	11
	12

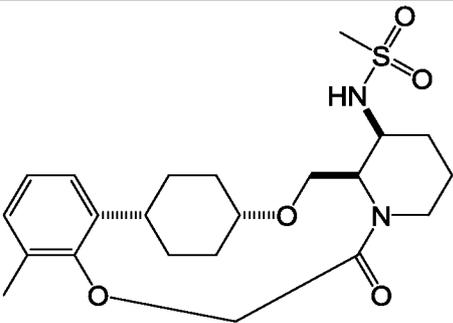
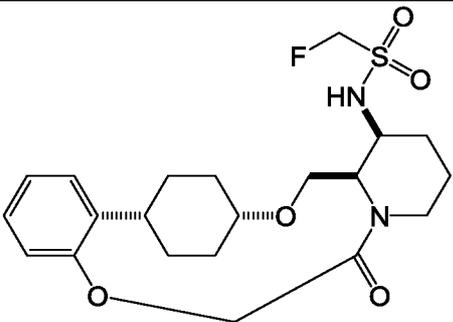
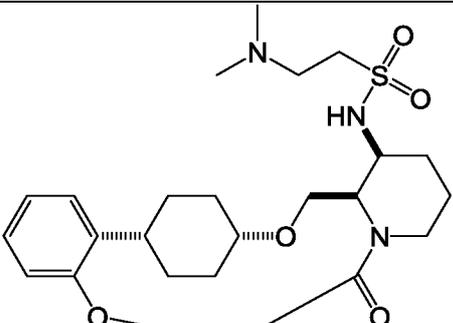
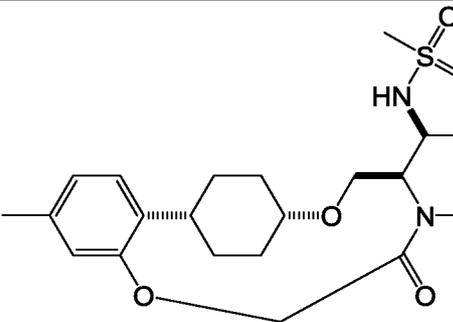
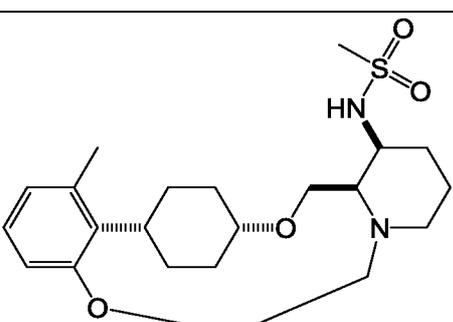
	13
	14
	15
	16
	17

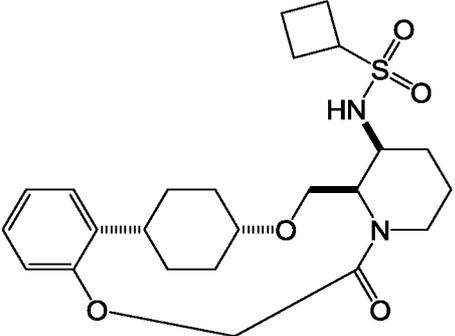
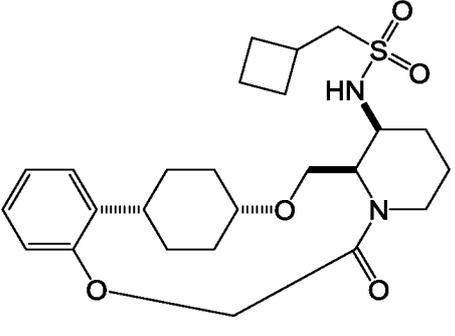
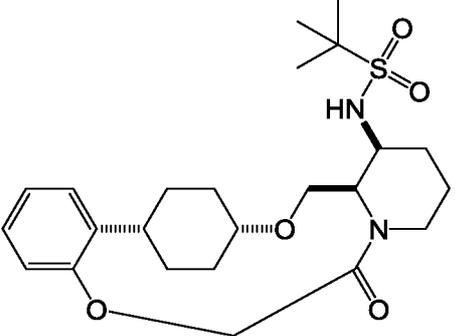
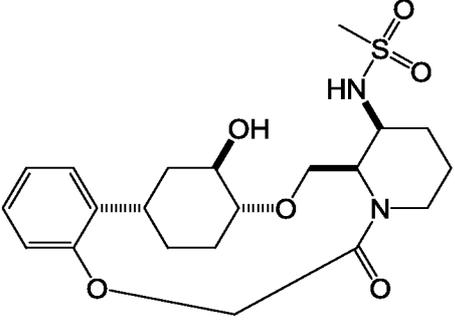
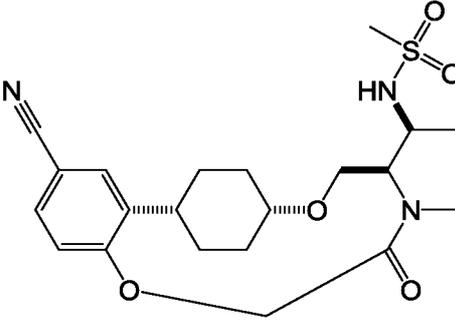
	18
	19
	20
	21
	22

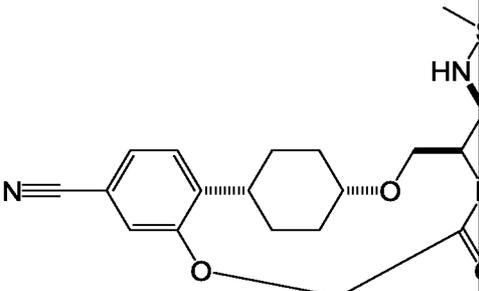
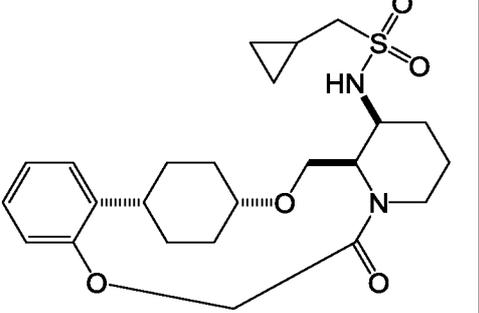
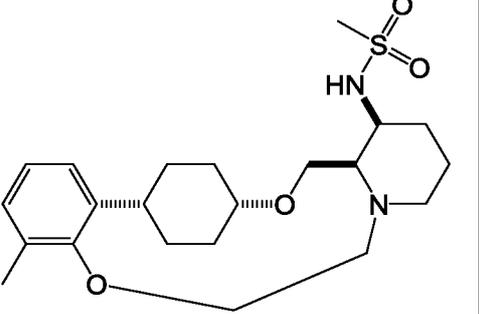
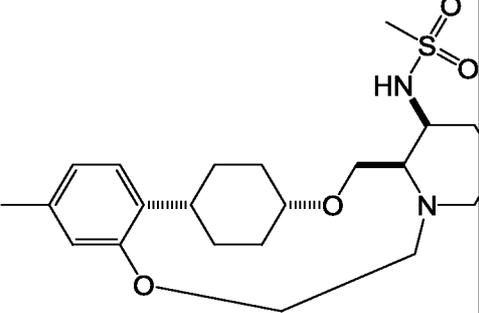
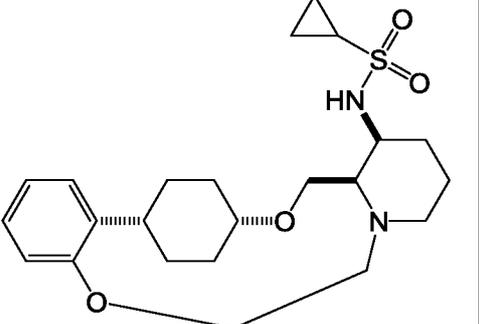
 <chem>CC(F)(F)FNC(=O)N1CCCCC1C(=O)N1CCCCC1C1=CC=C(C=C1)OCCO2CCCCC2</chem>	23
 <chem>CC(F)(F)FNC(=O)N1CCCCC1C(=O)N1CCCCC1C1=CC=C(C=C1)OCCO2CCCCC2</chem>	24
 <chem>CC(C)CNC(=O)N1CCCCC1C(=O)N1CCCCC1C1=CC=C(C=C1)OCCO2CCCCC2</chem>	25
 <chem>CC(C)CNC(=O)N1CCCCC1C(=O)N1CCCCC1C1=CC=C(C=C1)OCCO2CCCCC2Cl</chem>	26
 <chem>CC(C)CNC(=O)N1CCCCC1C(=O)N1CCCCC1C1=CN2C=NC=C2N1C</chem>	27

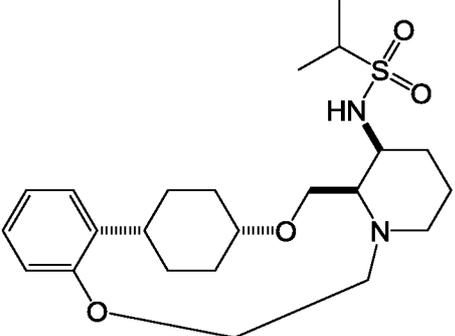
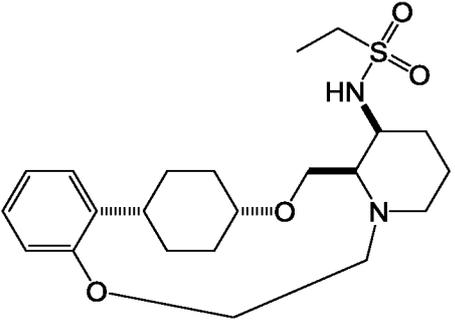
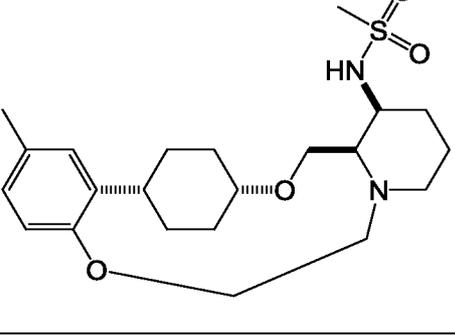
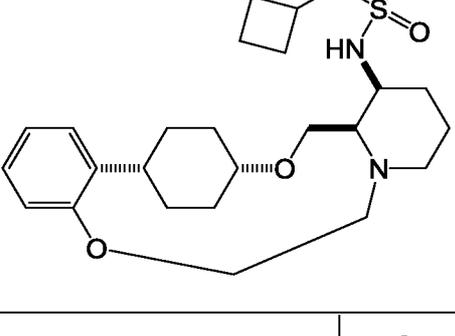
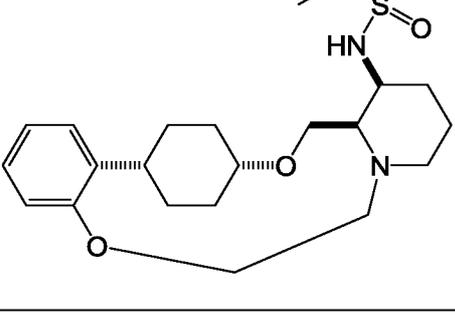
	28
	29
	30
	31
	32

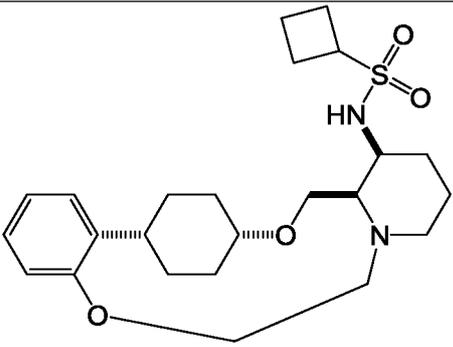
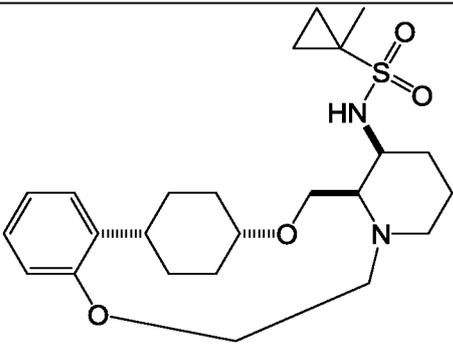
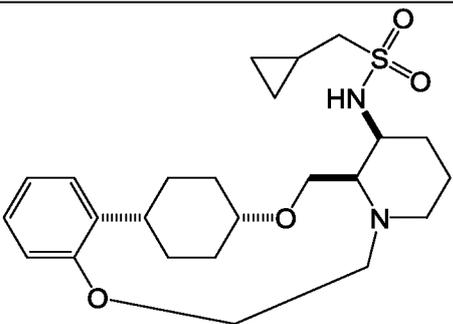
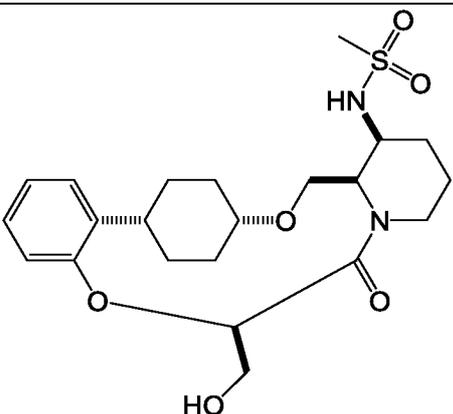
	33
	34
	35
	36

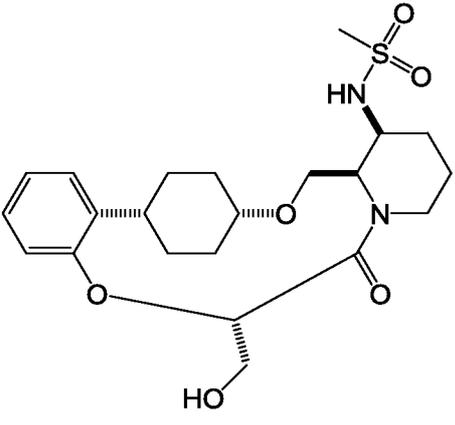
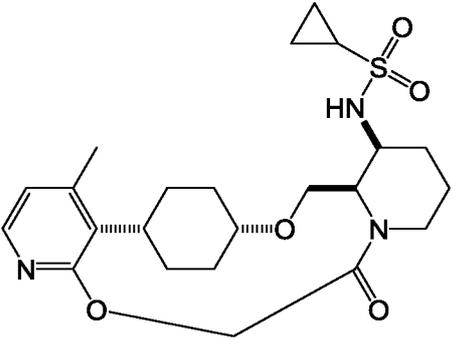
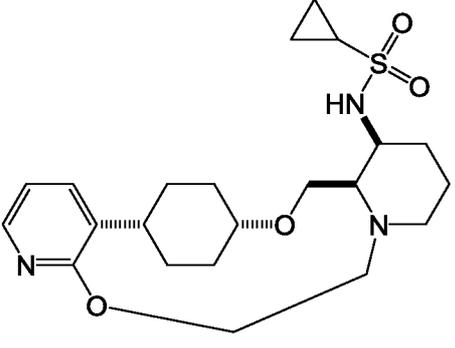
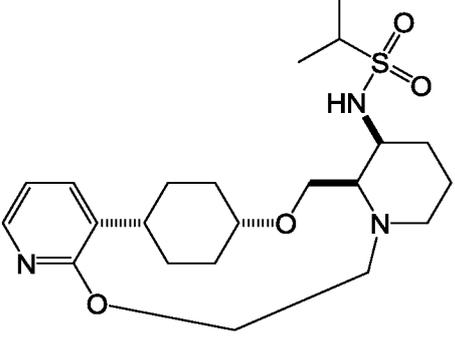
	37
	38
	39
	40
	41

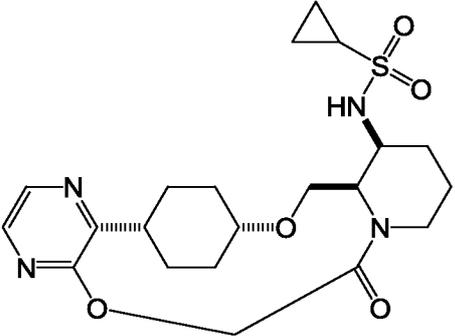
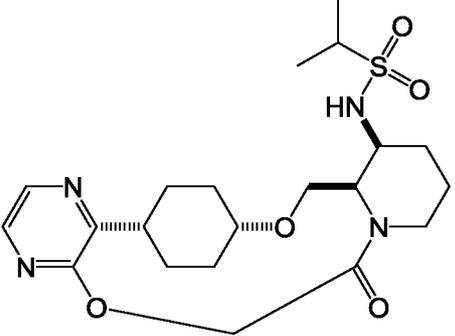
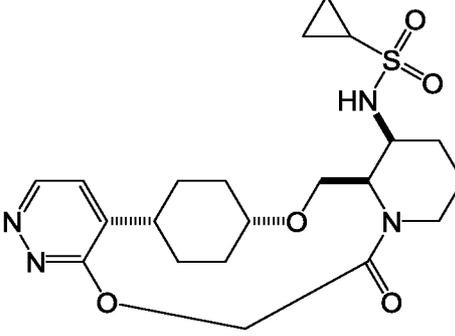
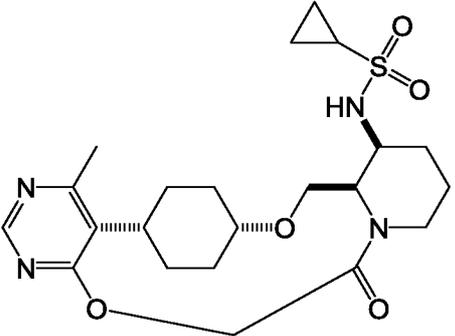
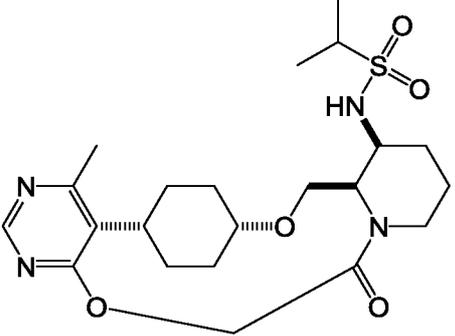
	42
	43
	44
	45
	46

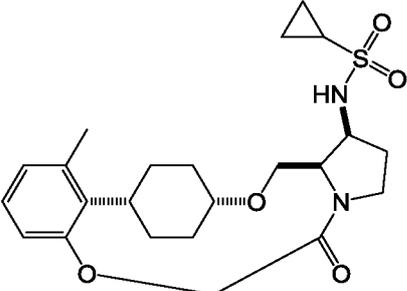
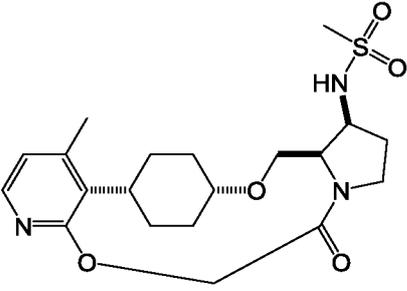
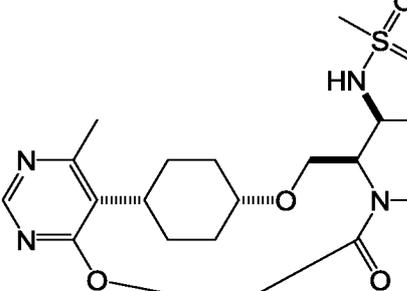
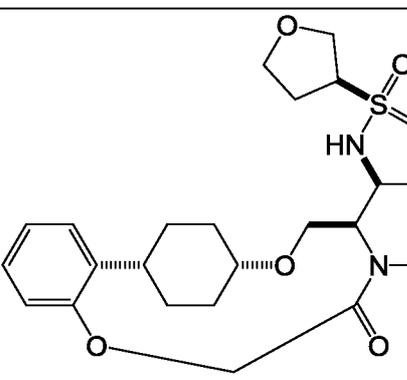
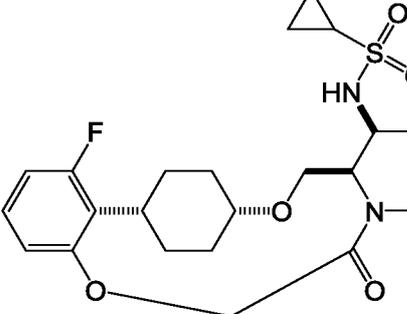
	47
	48
	49
	50
	51

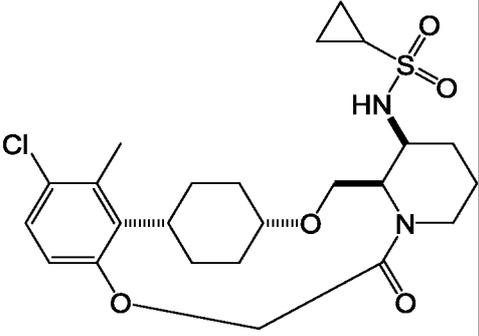
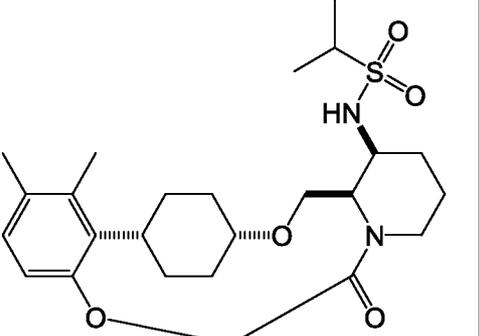
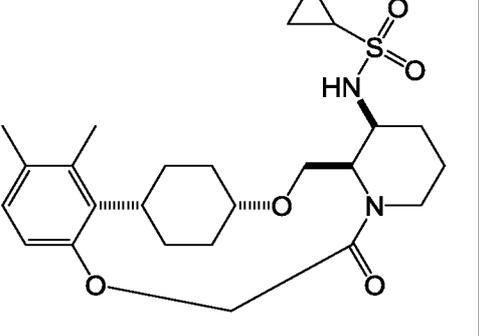
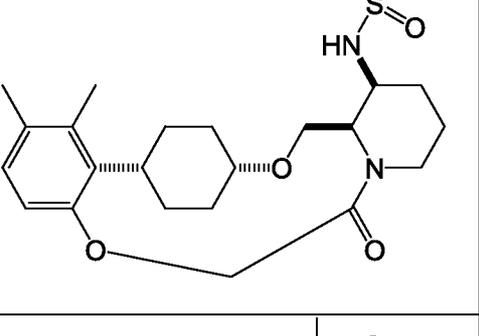
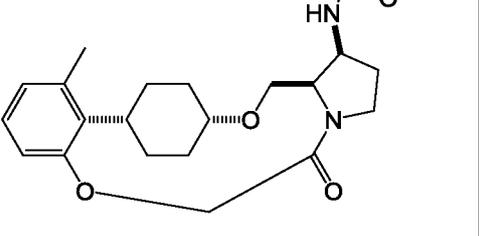
 <chem>CC(C)S(=O)(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C[C@H]2OCC3=CC=CC=C3O2</chem>	52
 <chem>CCS(=O)(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C[C@H]2OCC3=CC=CC=C3O2</chem>	53
 <chem>CC1=CC=C(C=C1)OC[C@H]2OCC3=CC=CC=C3O2</chem>	54
 <chem>C1CCN1C[C@H]2OCC3=CC=CC=C3O2S(=O)(=O)N</chem>	55
 <chem>CC(C)(C)S(=O)(=O)N[C@@H]1CCN(C1)C[C@H]2OCC3=CC=CC=C3O2</chem>	56

	57
	58
	59
	60

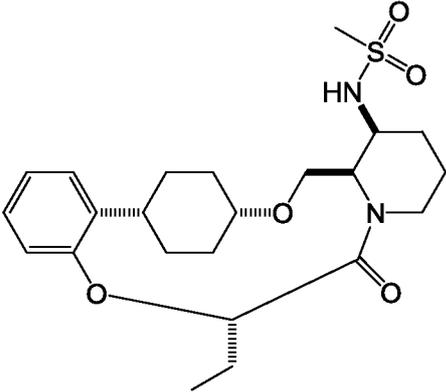
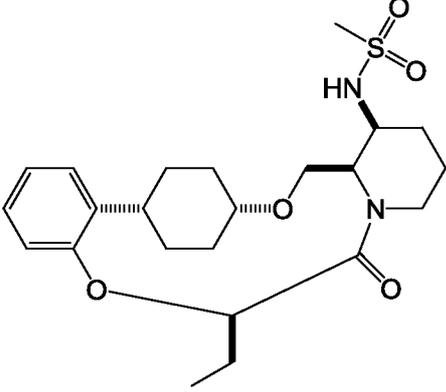
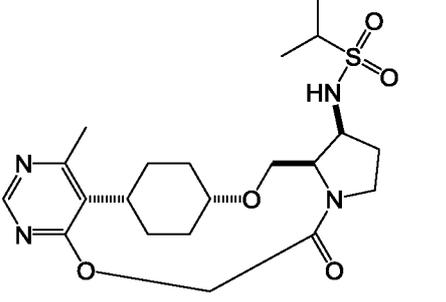
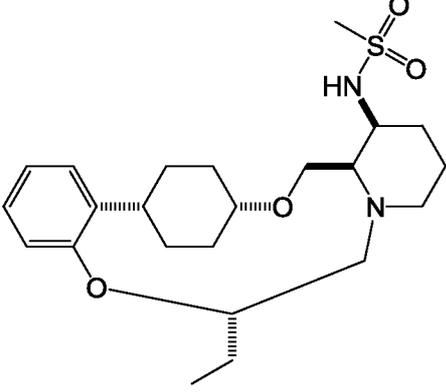
 <chem>COS(=O)N[C@@H]1CCCCN1COC2=CC=CC=C2OCCO</chem>	61
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N=C2C=CC=C2OC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N[C@@H]5CCCCN5C(=O)OCCO</chem>	62
 <chem>COC1=CC=C(C=C1)N=C2C=CC=C2OC3=CC=CC=C3OCC4=CC=CC=C4N[C@@H]5CCCCN5C(=O)OCCO</chem>	63
 <chem>CC(C)S(=O)(=O)N[C@@H]1CCCCN1COC2=CC=CC=C2OCC3=CC=CC=C3OC4=CC=C(C=C4)N=C5C=CC=C5</chem>	64

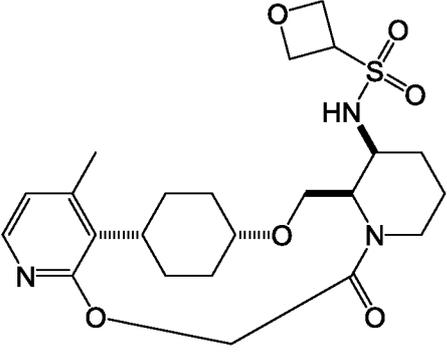
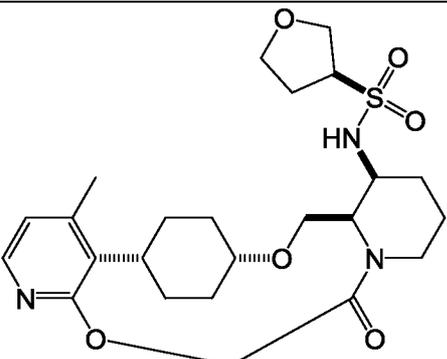
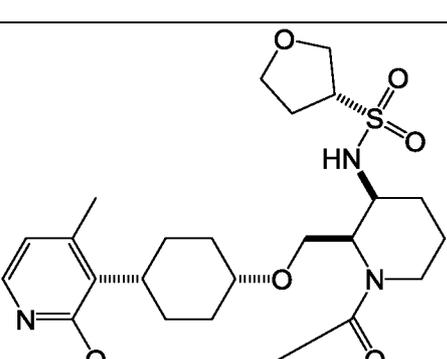
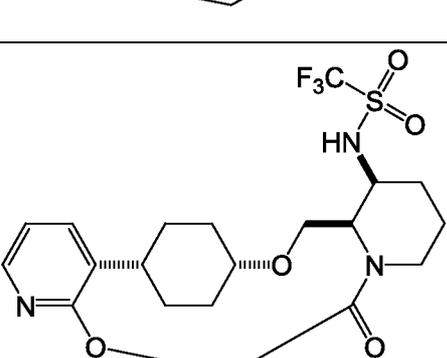
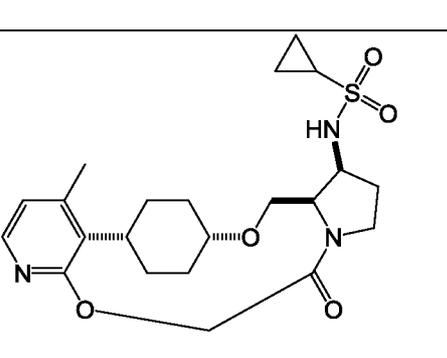
	65
	66
	67
	68
	69

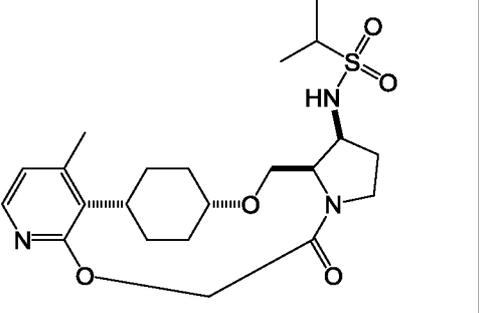
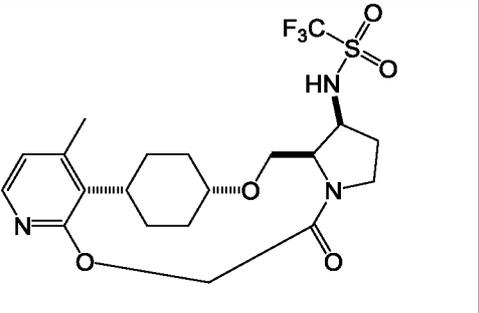
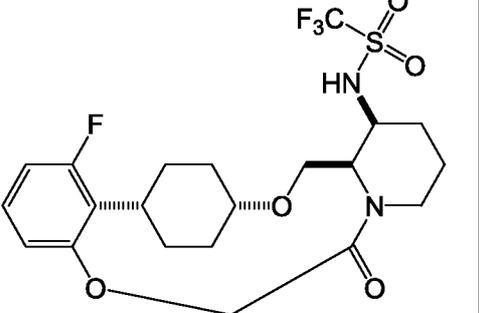
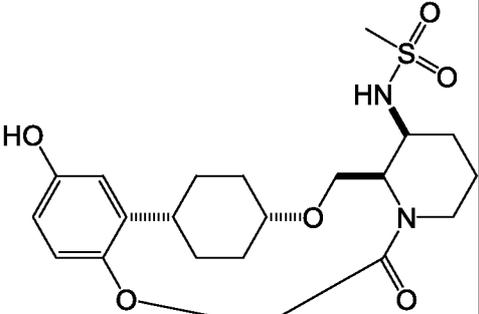
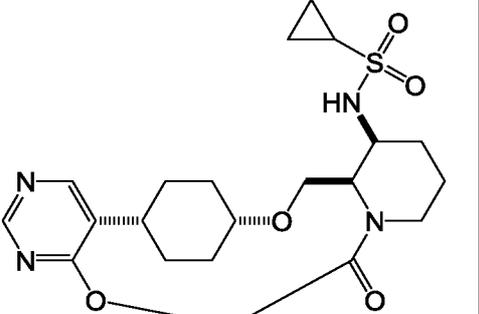
	70
	71
	72
	73
	74

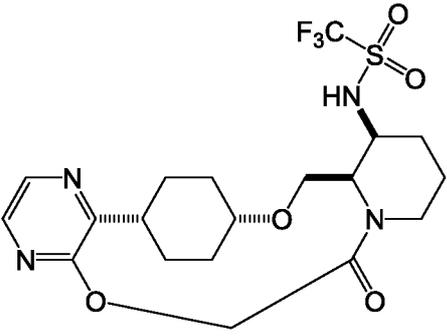
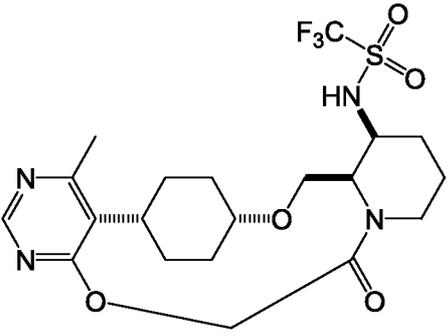
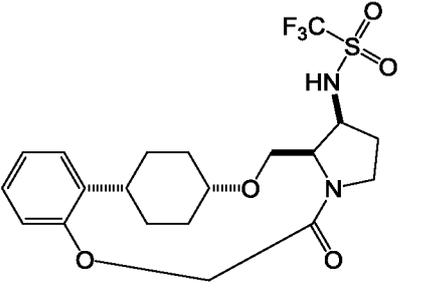
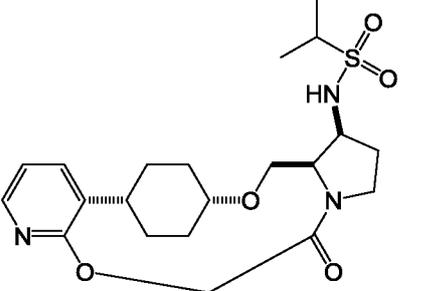
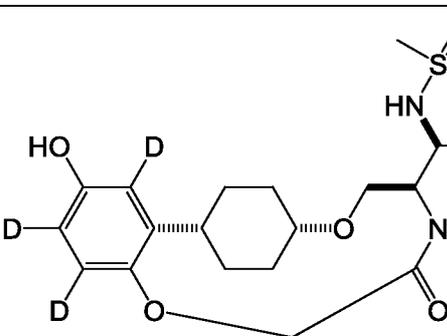
	75
	76
	77
	78
	79

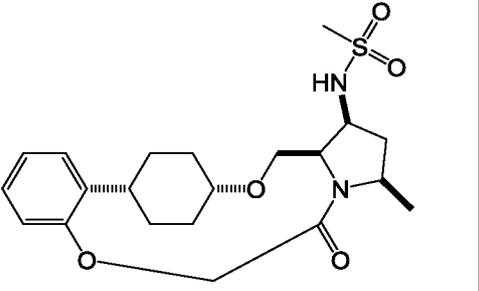
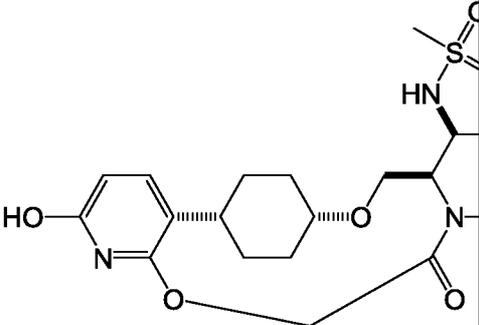
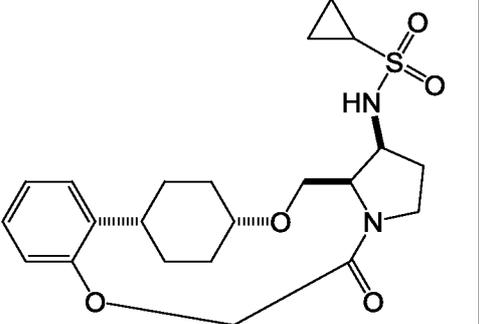
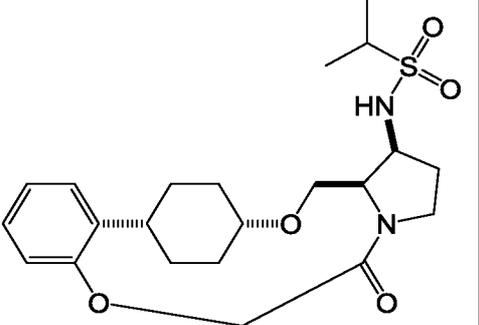
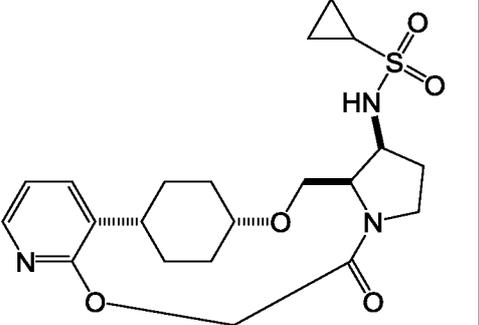
	80
	81
	82
	83

	84
	85
	86
	87

	88
	89
	90
	91
	92

	93
	94
	95
	96
	97

	98
	99
	100
	101
	102

	103
	104
	105
	106
	107

	108
	109
	110
	111

Раскрытые соединения имеют один или несколько стереоцентров, и каждый стереоцентр может существовать независимо в R или S конфигурации. В одном варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, находятся в оптически активной или рацемической формах. Следует понимать, что соединения, описанные в настоящем документе, включают рацемические, оптически активные, региоизомерные и стереоизомерные формы или их комбинации, которые обладают терапевтически полезными свойствами, описанными в настоящем документе.

Получение оптически активных форм достигается любым подходящим способом, в том числе, в качестве неограничивающего примера, путем разделения рацемической формы с помощью методик рекристаллизации, синтеза из оптически активных исходных веществ, хирального синтеза или хроматографического разделения с использованием хиральной неподвижной фазы. В одном из вариантов осуществления смесь двух или более изомеров используют в качестве раскрытого соединения, описанного в настоящем документе. В другом варианте осуществления чистый изомер используют в качестве раскрытого соединения, описанного в настоящем документе. В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, содержат один или несколько хиральных центров. Данные соединения получают любым способом, включая стереоселективный синтез, энантиоселективный синтез или разделение смеси энантиомеров или диастереомеров. Разделение соединений и их изомеров достигается любыми способами, включая, в качестве неограничивающего примера, химические способы, ферментативные способы, фракционную кристаллизацию, дистилляцию и хроматографию.

В одном из вариантов осуществления раскрытые соединения могут существовать в форме таутомеров. Все таутомеры включены в объем соединений, представленных в настоящем документе.

Соединения, описанные в настоящем документе, также включают изотопно-меченные соединения, в которых один или несколько атомов заменены атомом, имеющим тот же атомный номер, но атомную массу или массовое число, отличные от атомной массы или массового числа, обычно встречающихся в природе. Примеры изотопов, пригодных для включения в соединения, описанные в настоящем описании, включают и не ограничиваются ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{36}Cl , ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{13}N , ^{15}N , ^{15}O , ^{17}O , ^{18}O , ^{32}P , и ^{35}S . В одном из вариантов осуществления изотопно-меченные соединения полезны в исследованиях по распределению лекарственных средств или субстратов в тканях. В другом варианте осуществления замещение более тяжелыми изотопами, такими как дейтерий, обеспечивает большую метаболическую стабильность (например, увеличение периода полувыведения *in vivo* или снижение требований к дозировке). В другом варианте осуществления соединения, описанные в настоящем документе, включают изотоп ^2H (*m.e.* дейтерий).

В еще одном варианте осуществления замещение позитронно-активными изотопами, такими как ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O и ^{13}N , применяется в исследованиях позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) для изучения степени занятости рецептора субстратом. Изотопно-меченные соединения получают любым подходящим способом или способами с использованием соответствующего изотопно-меченного реагента вместо немеченого реагента, используемого в других случаях.

Конкретные соединения, описанные в настоящем документе, и другие соединения, охватываемые одной или несколькими формулами, описанными в настоящем документе, имеющие различные заместители, синтезирую с использованием методик и материалов, описанных в настоящем описании и как описано, например, в Fieser and Fieser's Reagents
5 for Organic Synthesis, Volumes 1-17 (John Wiley and Sons, 1991); Rodd's Chemistry of Carbon Compounds, Volumes 1-5 and Supplementals (Elsevier Science Publishers, 1989); Organic Reactions, Volumes 1-40 (John Wiley and Sons, 1991), Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989), March, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., (Wiley 1992); Carey and Sundberg, Advanced Organic Chemistry 4th Ed., Vols. A and B
10 (Plenum 2000, 2001), and Green and Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis 3rd Ed., (Wiley 1999) (все они включены посредством ссылки для такого раскрытия). Общие способы получения соединений, описанных в настоящем документе, модифицируются путем использования соответствующих реагентов и условий для введения различных фрагментов, обнаруженных в формулах, как предложено в настоящем документе.

15 Соединения, описанные в настоящем документе, синтезируют с использованием любых подходящих способов, начиная с соединений, которые доступны из коммерческих источников или получены с использованием способов, описанных в настоящем документе.

20 Способы лечения

Соединения по изобретению могут быть использованы в способе лечения заболевания или состояния субъекта, причем указанный способ включает введение субъекту соединения по изобретению или фармацевтической композиции, содержащей соединение по изобретению. В одном из вариантов осуществления способов, описанных
25 в настоящем документе, субъектом является человек. В одном из аспектов соединения, предложенные в данном документе, полезны при лечении заболевания или состояния, действуя как агонист рецептора орексина-2.

Соединения по изобретению могут быть использованы для лечения заболевания или состояния, выбранного из группы, состоящей из нарколепсии, катаплексии или
30 гиперсомнии у субъекта, нуждающегося в этом.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению могут быть использованы для лечения нарколепсии у субъекта. В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению могут быть использованы для лечения катаплексии у субъекта. В одном из вариантов осуществления соединения по
35 изобретению могут быть использованы для лечения гиперсомнии у субъекта.

Рецепторы орексина-2 играют важную роль в широком спектре биологических функций. Это свидетельствует о том, что рецепторы орексина-2 играют роль в различных болезненных процессах у людей или других видов. Соединение по настоящему изобретению полезно для лечения, профилактики или снижения риска одного или

5 нескольких из следующих симптомов или заболеваний, различных неврологических и психических заболеваний, связанных с изменениями функции сна/бодрствования, а именно: нарколепсия, нарколепсия с катаплексией, идиопатическая гиперсомния, гиперсомния, синдром апноэ во сне, синдром нарколепсии, синдром гиперсомнолентности, характеризующийся гиперсомнией (например, у субъектов с синдромом Клейне-Левина, глубокой депрессией с гиперсомнией, деменцией с тельцами

10 Леви, болезнью Паркинсона, прогрессирующим надъядерным параличом, синдромом Прадера-Вилли, синдромом Мебиуса, синдромом гиповентиляции, болезнью Ниманна-Пика типа С, ушибом головного мозга, инфарктом головного мозга, опухолью головного мозга, мышечной дистрофией, рассеянным склерозом, множественной системной

15 атрофией, острым диссеминированным энцефаломиелитом, синдромом Гийена-Барре, энцефалитом Расмуссена, энцефалитом Вернике, лимбическим энцефалитом или энцефалопатией Хашимото), кома, потеря сознания, ожирение (например, злокачественный мастоцитоз, экзогенное ожирение, гиперинсулиновое ожирение, гиперплазматическое ожирение, гипофизарное ожирение, гиперпластическое ожирение,

20 гипотиреозное ожирение, гипоталамическое ожирение, симптоматическое ожирение, детское ожирение, ожирение верхней части тела, алиментарное ожирение, гипогонадное ожирение, системный мастоцитоз, простое ожирение или центральное ожирение), синдром инсулинорезистентности, болезнь Альцгеймера, нарушение сознания, такое как кома и тому подобное, побочные эффекты и осложнения из-за анестезии, нарушение сна,

25 избыточная дневная сонливость, проблемы со сном, бессонница, прерывистый сон, ночной миоклонус, прерывание стадии быстрого сна, смена часовых поясов, синдром смены часовых поясов, расстройство сна сменного рабочего, расстройство сна, ночные кошмары, депрессия, глубокая депрессия, болезнь лунатизма, энурез, расстройство сна, вечернее обострение при болезни Альцгеймера, вечерняя спутанность, заболевания,

30 связанные с циркадным ритмом, фибромиалгия, состояние, возникающее из-за снижения качества сна, переедание, обсессивно-компульсивное расстройство пищевого поведения, заболевания, связанные с ожирением, гипертония, диабет, повышенная концентрация инсулина в плазме и резистентность к инсулину, гиперлипидемия, гиперлипемия, рак эндометрия, рак молочной железы, рак предстательной железы, колоректальный рак, рак,

35 остеоартрит, синдром обструктивного апноэ во сне, желчнокаменная болезнь, камни в желчном пузыре, сердечные заболевания, аномальное сердцебиение, аритмия, инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания,

полицистиковариальная болезнь, краниофарингиома, синдром Прадера-Вилли, синдром Фрелиха, дефицит гормона роста, низкий рост, синдром Тернера, дети, страдающие острым лимфобластным лейкозом, синдром X, нарушение репродуктивных гормонов, снижение фертильности, бесплодие, снижение функции мужских гонад, сексуальная и репродуктивная дисфункция, такая как женский мужской гирсутизм, дефекты плода, связанные с ожирением беременных женщин, нарушения моторики желудочно-кишечного тракта, такие как гастроэзофагеальный рефлюкс, связанный с ожирением, синдром одышки при ожирении (синдром Пиквика), респираторные заболевания, такие как одышка, воспаление, такое как системное воспаление сосудистой системы, атеросклероз, гиперхолестеринемия, гиперурикемия, боль в пояснице, заболевание желчного пузыря, подагра, рак почки, риск вторичных исходов ожирения, таких как снижение риска гипертрофии левого желудочка, мигрень, головная боль, невропатическая боль, болезнь Паркинсона, психоз, аутоиммунный энцефалит, усталость, связанная с раком (например, избыточная дневная сонливость или усталость, связанная с раком и/или химиотерапией), тошнота и рвота, связанные с раком, кортикобазальная дегенерация, болезнь Хантингтона, оптический нейромиелит, ноцицепция, прогрессирующий надъядерный паралич, шизофрения, системная красная волчанка, черепно-мозговая травма, гиперемия лица, ночная потливость, заболевания половой / мочевыделительной системы, заболевания, связанные с сексуальной функцией или фертильностью, дистимическое расстройство, биполярное расстройство, биполярное расстройство I, биполярное расстройство II, циклотимическое расстройство, острое стрессовое расстройство, агорафобия, генерализованное тревожное расстройство, обсессивное расстройство, паническая атака, паническое расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), тревожное расстройство, связанное с разлукой, социальная фобия, тревожное расстройство, острые неврологические и психические расстройства, такие как коронарное шунтирование и посттрансплантационный церебральный дефицит, инсульт, ишемический инсульт, ишемия головного мозга, ишемия спинного мозга, травма головы, перинатальная гипоксия, остановка сердца, гипогликемическое повреждение нерва, хорея Гентингтона, боковой амиотрофический склероз, повреждение глаз, ретинопатия, когнитивные нарушения, мышечный спазм, тремор, эпилепсия, расстройства, связанные с мышечной спастичностью, бред, амнестическое расстройство, возрастное снижение когнитивных функций, шизоаффективное расстройство, бредовое расстройство, наркомания, дискинезия, синдромом хронической усталости, усталость, медикаментозный синдром паркинсонизма, синдром Жилл-до Ла Туретта, хорея, миоклонус, тик, синдром беспокойных ног, дистония, дискинезия, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройство поведения, недержание мочи, абстинентный синдром, невралгия тройничного нерва, потеря слуха, шум в ушах, повреждение нервов, ретинопатия,

дегенерация желтого пятна, рвота, отек головного мозга, боль, боль в костях, артралгия, зубная боль, катаплексия и черепно-мозговая травма (ЧМТ).

В частности, соединение по настоящему изобретению полезно в качестве терапевтического или профилактического лекарственного средства от нарколепсии, 5 идиопатической гиперсомнии, гиперсомнии, синдроме апноэ во сне, синдроме нарколепсии, синдроме гиперсомнолентности, характеризующемся гиперсомнией (например, при болезни Паркинсона, синдроме Гийена-Барре или синдроме Кляйне-Левина), болезни Альцгеймера, ожирении, синдроме инсулинорезистентности, сердечной недостаточности, заболеваниях, связанных с потерей костной массы, сепсисе, нарушении 10 сознания, таком как кома и т.п., при побочных эффектах и осложнениях вследствие анестезии и т.п., или антагонизме анестетика.

В одном из вариантов осуществления соединение по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина-2 и может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического средства от нарколепсии.

В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению 15 полезно в качестве профилактического или терапевтического средства от нарколепсии 1 типа. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению полезно в качестве профилактического или терапевтического средства от нарколепсии 2 типа. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению 20 полезно в качестве профилактического или терапевтического средства от нарколепсии и избыточной дневной сонливости. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению полезно в качестве профилактического или терапевтического средства от нарколепсии, катаплексии и избыточной дневной сонливости. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению полезно в качестве профилактического или терапевтического средства от нарколепсии и катаплексии. В 25 другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению полезно в качестве профилактического или терапевтического средства при избыточной сонливости в дневное время. В другом варианте осуществления соединение по настоящему изобретению полезно в качестве профилактического или терапевтического средства при 30 идиопатической гиперсомнии. В другом варианте соединения по настоящему изобретению полезно в качестве профилактического или терапевтического средства при синдроме обструктивного апноэ во сне.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина-2 и может быть использовано в 35 качестве профилактического или терапевтического средства при гиперсомнии при болезни Паркинсона.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина-2 и может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического средства при гиперсомнии. В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина-2 и может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического средства при избыточной сонливости в дневное время, связанной с болезнью Паркинсона.

В другом варианте осуществления соединения по настоящему изобретению обладает активностью агониста рецептора орексина-2 и может быть использовано в качестве профилактического или терапевтического средства при избыточной сонливости или усталости в дневное время, связанных с раком и/или химиотерапией.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нарколепсии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нарколепсии 1 типа у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нарколепсии 2 типа у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нарколепсии и избыточной дневной сонливости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нарколепсии, катаплексии и избыточной дневной сонливости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения нарколепсии и катаплексии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения избыточной дневной сонливости у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

5 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения идиопатической гиперсомнии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

10 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения избыточной дневной сонливости и идиопатической гиперсомнии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

15 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения обструктивного апноэ во сне у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

20 В другом варианте осуществления настоящего изобретения предложен способ лечения избыточной дневной сонливости и обструктивного апноэ во сне у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение субъекту соединения формулы I-A, I, II-A или II, или его фармацевтически приемлемой соли.

В любом из описанных в данном документе способов субъекту вводят соединение Формулы I. В любом из описанных в данном документе способов субъекту вводят соединение Формулы II.

25 Каждый из вариантов осуществления, описанных в данном документе в отношении применения соединений формулы I, также применим к соединениям формулы I-A. Каждый из вариантов осуществления, описанных в данном документе в отношении применения соединений формулы II, также применим к соединениям формулы II-A.

30 В любой из композиций или способов, описанных в настоящем документе, соединение формул I-A, I, II-A, II, или его фармацевтически приемлемая соль присутствует и/или вводится в терапевтически эффективном количестве.

Введение/дозы/препараты

35 В другом аспекте настоящего документа предложена фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере одно соединение по изобретению вместе с фармацевтически приемлемым носителем.

Фактические уровни доз активных ингредиентов в фармацевтических композициях по настоящему изобретению можно варьировать таким образом, чтобы получить количество активного ингредиента, эффективного для достижения требуемого терапевтического ответа для конкретного пациента, композиции и способа введения, без
5 вреда для пациента.

В частности, выбранный уровень дозы будет зависеть от множества факторов, включая активность конкретного используемого соединения, время введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, другие лекарства, соединения или материалы, используемые в комбинации с соединением, возраст, пол, вес, состояние,
10 общее состояние здоровья и предшествующую историю болезни пациента, которого лечат, а также другие факторы, известные в области медицины.

Врач, *например*, терапевт или ветеринарный врач, обладающий стандартными навыками в данной области техники, может без труда определить и назначить эффективное количество требуемой фармацевтической композиции. Например, терапевт
15 или ветеринарный врач может начать введение фармацевтической композиции с дозы раскрытого соединения на уровнях, более низких, чем те, которые необходимы для достижения желаемого терапевтического эффекта, и постепенно увеличивать дозу до тех пор, пока не будет достигнут желаемый эффект.

В конкретных вариантах осуществления особенно предпочтительным является
20 приготовление соединения в стандартной дозированной форме для простоты введения и однородности дозирования. Стандартная дозированная форма, используемая в данном документе, относится к физически дискретным единицам, подходящим в качестве разовых доз для пациентов, подлежащих лечению; каждая единица содержит заданное количество раскрытого соединения, рассчитанное для получения требуемого
25 терапевтического эффекта в сочетании с требуемым фармацевтическим носителем. Стандартные дозированные формы изобретения определены и напрямую зависят от (а) уникальных характеристик раскрытого соединения и конкретного терапевтического эффекта, который должен быть достигнут, и (b) ограничений, характерных для составления/приготовления такого раскрытого соединения для лечения нарколепсии или
30 катаплексии у пациента.

В одном из вариантов осуществления соединения по изобретению приготовлены с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых вспомогательных веществ или носителей. В одном из вариантов осуществления фармацевтические
35 композиции по изобретению содержат терапевтически эффективное количество раскрытого соединения и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления доза раскрытого соединения составляет от примерно 1 мг до примерно 1000 мг. В некоторых вариантах осуществления доза раскрытого соединения, используемого в композициях, описанных в настоящем документе, составляет менее примерно 1000 мг, или менее примерно 800 мг, или менее примерно 600 мг, или менее примерно 500 мг, или менее примерно 300 мг. или менее примерно 200 мг, или менее примерно 100 мг, или менее примерно 50 мг, или менее примерно 20 мг, или менее примерно 10 мг. Например, доза составляет примерно 10 мг, 20 мг, 25 мг, 30 мг, 40 мг, 50 мг, 60 мг, 70 мг, 80 мг, 90 мг, 100 мг, 120 мг, 140 мг, 160 мг, 180 мг. мг, 200 мг, 220 мг, 240, 260 мг, 280 мг, 300 мг, 350 мг, 400 мг, 450 мг, 500 мг, 550 мг или примерно 600 мг.

Пути введения любой из композиций по изобретению включают пероральный, назальный, ректальный, интравагинальный, парентеральный, буккальный, сублингвальный или местный. Соединения для применения в настоящем изобретении могут быть приготовлены для введения любым подходящим путем, таким как пероральный или парентеральный, например, трансдермальный, трансмукозальный (например, сублингвальный, лингвальный, (транс)буккальный, (транс)уретральный, вагинальный (например, транс- и перивагинальный), (интра)назальный и (транс)ректальный), внутрипузырный, внутрилегочный, интрадуоденальный, внутрижелудочный, интратекальный, подкожный, внутримышечный, интрадермальный, внутриартериальный, внутривенный, внутрибронхиальный, ингаляционный и местный. В одном из вариантов осуществления предпочтительным путем введения является пероральный.

Подходящие композиции и лекарственные формы включают, например, таблетки, капсулы, капли, пилюли, желатиновые капсулы, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, сиропы, гранулы, шарики, трансдермальные пластыри, гели, порошки, пеллеты, болтушки, пастилки, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, суппозитории, жидкие спреи для назального или перорального введения, сухие порошковые или аэрозольные препараты для ингаляции, композиции и препараты для внутрипузырного введения и тому подобное. Следует понимать, что препараты и композиции, которые могут использоваться в настоящем изобретении, не ограничиваются конкретными препаратами и композициями, которые описаны в данном документе.

Для перорального применения особенно подходящими являются таблетки, драже, жидкости, капли, суппозитории или капсулы, капли и гелевые капсулы. Композиции, предназначенные для перорального применения, могут быть приготовлены любым способом, известным в данной области, при этом такие композиции могут содержать один или несколько агентов, выбранных из группы, состоящей из инертных, нетоксичных фармацевтических вспомогательных веществ, подходящих для изготовления таблеток.

Такие вспомогательные вещества включают, например, инертный разбавитель, такой как лактоза; гранулирующие и дезинтегрирующие агенты, такие как кукурузный крахмал; связующие агенты, такие как крахмал; и смазывающие агенты, такие как стеарат магния. Таблетки могут не иметь покрытия или они могут быть покрыты оболочкой известными способами для придания элегантности или для задержки высвобождения активных ингредиентов. Препараты для перорального применения также могут быть представлены в виде твердых желатиновых капсул, в которых активный ингредиент смешан с инертным разбавителем.

В целях парентерального введения раскрытые соединения могут быть приготовлены для инъекции или инфузии, например, внутривенной, внутримышечной или подкожной инъекции или инфузии, или для введения в виде болюсной дозы или непрерывной инфузии. Могут быть использованы суспензии, растворы или эмульсии в масляном или водном носителе, необязательно содержащие другие вспомогательные вещества, такие как суспендирующие, стабилизирующие или диспергирующие агенты.

Специалисты в данной области техники поймут или смогут установить, используя рутинные эксперименты, многочисленные эквиваленты конкретных процедур, вариантов осуществления, формулы изобретения и примеров, описанных в настоящем документе. Считается, что такие эквиваленты входят в объем настоящего изобретения и на них распространяется прилагаемая формула изобретения. Например, следует понимать, что модификации условий реакции, включая, помимо прочего, время реакции, размер/объем реакции и экспериментальные реагенты, такие как растворители, катализаторы, давление, атмосферные условия, например, атмосфера азота, и восстанавливающие/окислители с альтернативами, признанными в данной области техники и использующие не более чем рутинные эксперименты, входят в объем настоящей заявки.

Следует понимать, что везде, где представлены значения и диапазоны, все значения и диапазоны, охватываемые данными значениями и диапазонами, считаются включенными в объем настоящего изобретения. Более того, настоящей заявкой также рассматриваются все значения, попадающие в эти диапазоны, а также верхние или нижние пределы диапазона значений.

Следующие примеры дополнительно иллюстрируют аспекты настоящего изобретения. Однако они никоим образом не ограничивают идеи или раскрытие настоящего изобретения, изложенного в данном документе.

Примеры

Настоящее изобретение будет дополнительно проиллюстрировано следующими примерами, что не должно рассматриваться как их дальнейшее ограничение. В практике

настоящего изобретения будут использоваться, если не указано иное, общепринятые методики органического синтеза, клеточной биологии, клеточного культивирования, молекулярной биологии, трансгенной биологии, микробиологии и иммунологии, которые находятся в пределах компетенции специалиста в данной области.

5

Общие методики

Данные по жидкостной хроматографии-масс-спектрологии (ЖХ-МС) получали на приборе Shimadzu ЖХ-МС-2020 с программным обеспечением LabSolutions. Данные по масс-спектрологии были получены на основе ЖХ-МС анализов. Масс-спектрологию (МС) проводили с помощью источников химической ионизации при атмосферном давлении (APCI), ионизации электрораспылением (ESI), ионизации электронным ударом (EI) или рассеяния электронов (ES).

Данные по ядерному магнитному резонансу (ЯМР) получали на приборе Bruker AVANCE III HD или на приборе Bruker AVANCE NEO с программным обеспечением Topspin 3.5pl7 или Topspin 4.1.1. Химические сдвиги протонно-ядерной магнитной спектрологии (^1H ЯМР) указаны в частях на миллион в слабом поле тетраметилсилана и зарегистрированы на спектрометрах 300 или 400 МГц, если не указано иное. Химические сдвиги выражены в частях на миллион (ч./млн, δ) относительно остаточных пиков дейтерированного растворителя.

20

Пример 1: методики синтеза

Методики синтеза для получения соединений по изобретению легко доступны рядовому специалисту в данной области техники. Если не указано иное, исходные вещества обычно получали из коммерческих источников. Методики синтеза родственных соединений можно найти, например, в заявке США №: 17/104,993 и в РСТ заявке №: РСТ/US20/62320, обе были поданы 25 ноября 2020 г., и обе из которых явным образом включены в данный документ посредством ссылки.

В приведенных ниже примерах синтеза используются следующие сокращения:

AcOH = уксусная кислота

30 ДХМ = дихлорметан

MsCl = метансульфонилхлорид

MeOH = метанол

ТГФ = тетрагидрофуран

EtOH = этанол

PtO₂ = диоксид платины

HATU = гексафторфосфат 1-[бис(диметиламино)метилен]-1*H*-1,2,3-триазоло[4,5-
b]пиридиний-3-оксида

DIPEA или DIEA = N,N-диизопропилэтиламин

5 tBu = *tert*-бутил

ACN или MeCN = ацетонитрил

PE = петролейный эфир

EtOAc = этилацетат

DMF = диметилформаид

10 TFA = трифторуксусная кислота

LiOH = гидроксид лития

мин = минуты

час = часы

NaN = гидрид натрия

15 Pd₂(dba)₃ = трис(добензилиденацетон)дипалладий(0)

DMCO = диметилсульфоксид

i-PrOH = изопропанол

Pd/C = палладий на углероде

Ксантфос = 4,5-бис(дифенилфосфино)-9,9-диметилксантен

20 Boc = *tert*-бутилоксикарбонил

Ms = метансульфонил

Bn = бензил

Et = этил

Cbz = карбоксибензил

25 PMB = пара-метоксибензил

DBU = 1,8-диазабицикло[5.4.0]ундец-7-ен

NBS = N-бромсукцинимид

Pd(dppf)Cl₂ = [1,1'-бис(дифенилфосфино)ферроцен]дихлорпалладий(II)

DMAP = 4-(диметиламино)пиридин

NCS = N-хлорсукцинимид

DMPU = 1,3-диметил-3,4,5,6-тетрагидро-2(1H)-пиримидинон.

LDA = диизопропиламид лития

TfO = трифторметансульфонат

5 KHMDS = раствор бис(триметилсилил)амида калия.

KOAc = ацетат калия

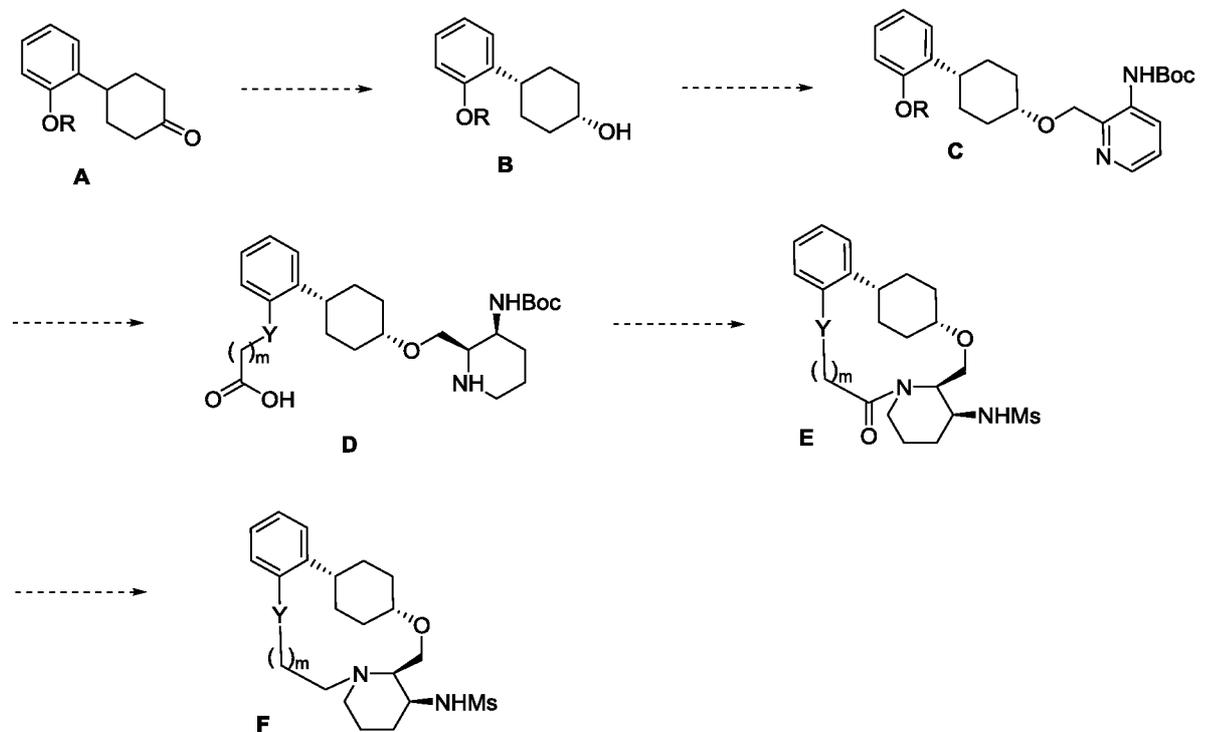
XPhos = 2-дициклогексилфосфино-2',4',6'-триизопропилбифенил

Et3N или TEA = триэтиламин

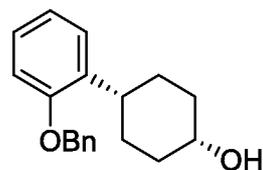
TMSOTf = триметилсилилтрифторметансульфонат.

10

Схема 1

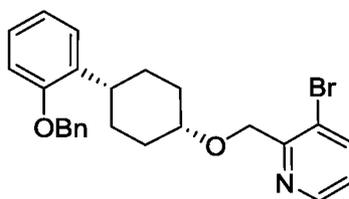


Пример 1.1

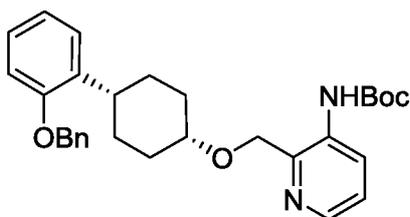


15

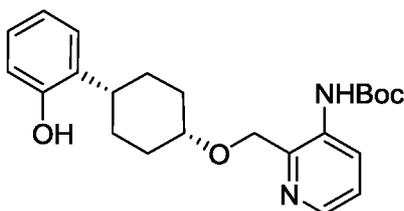
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 5 литров, которую подвергали продувке и держали в инертной атмосфере азота, вносили 4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-он (210 г, 749 ммоль, 1,00 экв.) в тетрагидрофуране (2,1 л). После этого добавляли по каплям L-селектрид (1 моль/л в ТГФ) (1123 мл, 5257 ммоль, 1,50 экв.) при перемешивании при 0°C. Полученный раствор перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением воды/льда. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом и органическую фазу промывали солевым раствором. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия, фильтровали, концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:100–1:5) с получением 137 г (64%) (1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-ола в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7.45 – 7.26 (6H, m), 7.16 (1H, dd), 6.98 – 6.90 (2H, m), 5.09 (2H, s), 4.13 (1H, s), 3.12 – 3.02 (1H, m), 1.93 – 1.82 (4H, m), 1.73 – 1.41 (4H, m).



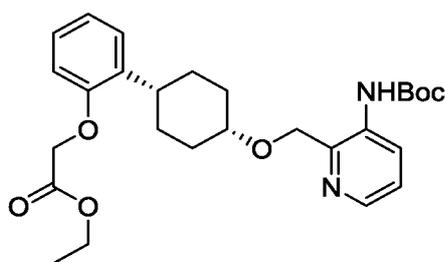
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 литра, которую подвергали продувке и держали в инертной атмосфере азота, вносили NaH (60% масс., 26,9 г, 2,00 экв.) в тетрагидрофуране (200 мл). После этого добавляли по каплям раствор (1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексан-1-ола (95 г, 336 ммоль, 1,00 экв.) в ТГФ (200 мл) при перемешивании при 50–55°C. После перемешивания в течение 2 часов к смеси добавляли по каплям раствор 3-бром-2-(бромметил)пиридина (143,5 г, 571 ммоль, 1,70 экв.) в ТГФ (550 мл) при перемешивании при 50–55°C. Полученный раствор перемешивали в течение 14 часов при температуре 50-55°C. Реакционную смесь охлаждали. Затем реакцию гасили добавлением воды. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом, органические слои объединяли и сушили над безводным сульфатом натрия. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:100–1:2) с получением 94 г (62%) 3-бром-2-([(1s,4s)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил)окси]метил)пиридина в виде твердого вещества. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 8.57 (1H, d), 7.90 (1H, dd), 7.48 – 7.26 (6H, m), 7.18 – 7.14 (2H, m), 6.98 – 6.91 (2H, m), 5.12 (2H, s), 4.77 (2H, s), 3.86 (1H, s), 3.17 – 3.10 (1H, m), 2.20 – 2.15 (2H, m), 1.98 – 1.88 (2H, m), 1.69 – 1.57 (4H, m).



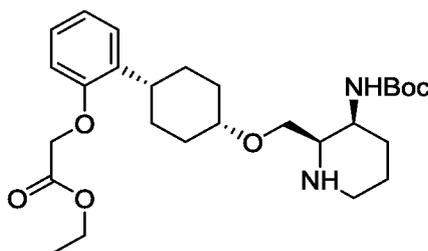
В 4-горлую круглодонную колбу объемом 2 литра, которую подвергали продувке и держали в инертной атмосфере азота, вносили Ксантофос (10,7 г, 18 ммоль, 0,10 экв.), Cs₂CO₃ (84 г, 258 ммоль, 1,39 экв.), 3-бром-2-(((1S,4S)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил]окси)метил)пиридин (84 г, 185 ммоль, 1,00 экв.), Pd₂(dba)₃ (8,5 г, 9 ммоль, 0,05 экв.) и *tert*-бутилкарбамат (26 г, 222 ммоль, 1,20 экв.) в диоксане (840 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 5 часов при 100°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:100–1:4) с получением 74 г (82%) *tert*-бутил *N*-[2-(((1S,4S)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата в виде твердого вещества.



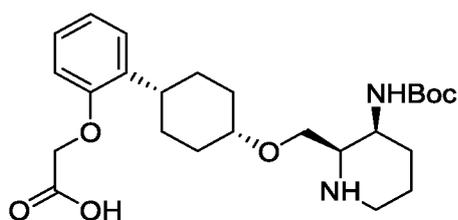
В 3-горлую круглодонную колбу объемом 2 л вносили *tert*-бутил *N*-[2-(((1S,4S)-4-[2-(бензилокси)фенил]циклогексил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамат (74 г, 151 ммоль, 1,00 экв.) и Pd/C (7,4 г, 10 масс.%) в этиловом спирте (740 мл), затем пропускали газообразный водород. Полученный раствор перемешивали в течение 14 часов при комнатной температуре. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:100–1:2) с получением 51,36 г (85%) *tert*-бутил *N*-[2-(((1S,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил]окси)метил)пиридин-3-ил]карбамата в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 399.1; ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.65 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.19 (1H, q), 7.26 – 7.21 (1H, m), 7.09 – 7.03 (1H, m), 6.92 – 6.86 (1H, m), 6.75 (1H, q), 5.77 (1H, s), 4.84 (1H, s), 3.80 (1H, s), 2.94 – 2.93 (1H, m), 2.15 – 2.06 (2H, m), 1.88 – 1.47 (7H, m), 1.45 (9H, s), 1.26 (1H, d).



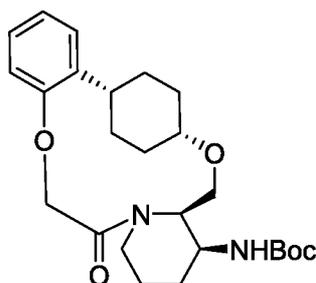
В круглодонную колбу объемом 250 мл, которую подвергали продувке и держали в инертной атмосфере азота, вносили *трет*-бутил *N*-[2-(((1*S*,4*S*)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил]пиридин-3-ил]карбамат (8 г, 20,075 ммоль, 1 экв.),
 5 K_2CO_3 (13,97 г, 100,35 ммоль, 5 экв.), ацетон (120 мл) и этилбромацетат (5,03 г, 30,119 ммоль, 1,5 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение 24 часов при 50°C. Твердые вещества отфильтровывали. Фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем смесью этилацетат/петролейный эфир (1:2) с получением этил 2-[2-[(1*S*,4*S*)-4-([3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиридин-
 10 2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]ацетата (8,7 г, 89,43%) в виде желтого масла. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 485.



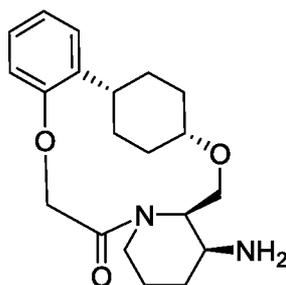
К перемешиваемой смеси этил 2-[2-[(1*S*,4*S*)-4-([3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиридин-2-ил]метокси)циклогексил]фенокси]ацетата (7,89 г,
 15 16,268 ммоль, 1 экв.) в MeOH (142 мл) и AcOH (15,8 мл) добавляли PtO₂ (1,85 г, 8,142 ммоль, 0,50 экв.) при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре концентрировали при пониженном давлении. Реакцию гасили насыщ. NaHCO₃ (водн.) при 0°C. Полученную смесь
 20 экстрагировали CH₂Cl₂ (3 x 500 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3 x 200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении с получением смеси *цис*- и *транс*-диастереомеров (7 г, 88,7%) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт очищали препаративной ТСХ (ДХМ/MeOH = 20:1) с получением *цис*-рацемической смеси этил 2-(2-
 25 ((1*S*,4*S*)-4-([3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогексил)фенокси]ацетата (4,1 г) и *транс*-рацемической смеси (1,7 г) ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 491.



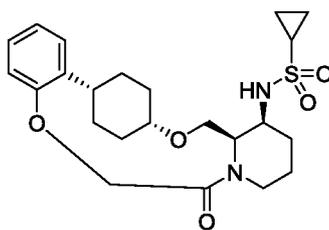
В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую подвергали продувке и держали в атмосфере азота, вносили *цис*-рацемическую смесь этил 2-(2-((1*S*,4*S*)-4-((3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)ацетата (4,1 г, 8,356 ммоль, 1 экв.), MeOH (30 мл), ТГФ (60 мл), H₂O (30 мл) и гидроксид лития (83 мг, 3,465 ммоль, 5 экв.). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре. Реакционную смесь концентрировали и остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии в следующих условиях, затем проводили сушку замораживанием с получением 2-(2-((1*S*,4*S*)-4-((3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусной кислоты (2,35 г, 60,8%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 463.



В круглодонную колбу объемом 2000 мл вносили 2-(2-((1*S*,4*S*)-4-((3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусную кислоту (100 мг, 0,216 ммоль, 1 экв.), MeCN (36 мл), ДМФ (9 мл), HATU (124 мг, 0,326 ммоль, 1,51 экв.) и DIPEA (56 мг, 0,436 ммоль, 2,02 экв.) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. ЖХ-МС показала полное превращение. Полученную смесь концентрировали. Неочищенный продукт *tert*-бутил ((2¹*S*,2⁴*S*,5²*R*,5³*S*)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамат использовали непосредственно на следующей стадии без очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 445.



В круглодонную колбу объемом 500 мл, которую подвергали продувке и держали в инертной атмосфере азота, вносили неочищенную смесь *трет*-бутил ((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (2 г, 4,499 ммоль, 1 экв.), ДХМ (120 мл), TFA (40 мл). Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 25 градусах С. ЖХ-МС показала полное превращение. Полученную смесь концентрировали под вакуумом. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением ((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она 32,1 г (800 мг, 51,6%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 345.



(соединение 1)

10

К перемешиваемой смеси ((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (100 мг, 1,0 экв., 0,3 ммоль) и DIEA (112 мг, 3,0 экв., 0,9 ммоль) в дихлорметане (5 мл) добавляли циклопропансульфонилхлорид (81 мг, 2,0 экв., 0,6 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ и хиральной ВЭЖХ с получением *N*-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2))-бензол-2(1,4)циклогексанциклооктафан-5³-ил)циклопропансульфонамида (55 мг, 41%) в виде твердого вещества.

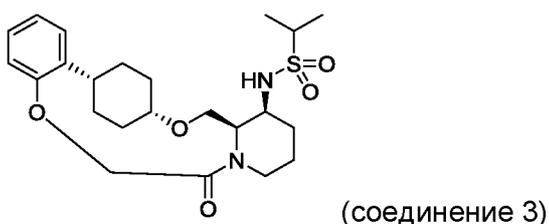
15

20

ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 449; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.16 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.89 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.23 - 5.35 (m, 1H), 5.13 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.32 (dd, J = 9.3, 6.3 Hz, 2H), 3.82 - 3.87 (m, 1H), 3.67 - 3.75 (m, 3H), 3.46 - 3.63 (m, 2H), 2.49 - 2.73 (m, 3H), 2.17 - 2.30 (m, 1H), 2.03 (s, 2H), 1.84 - 1.99 (m, 3H), 1.58 - 1.63 (m, 1H), 1.48 - 1.58 (m, 1H), 1.34 - 1.47 (m, 3H), 1.13 - 1.32 (m, 5H), 1.01 - 1.11 (m, 1H), 0.84 - 0.94 (m, 1H).

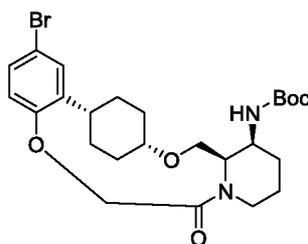
25

Пример 1.2

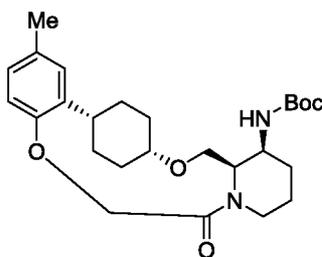


К перемешиваемой смеси ($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-6-она (100 мг, 1,0 экв., 0,3 ммоль) и DBU (132 мг, 3,0 экв., 0,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (82 мг, 2,0 экв., 0,6 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией и хиральной ВЭЖХ с получением N-(($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)пропан-2-сульфонамида (50 мг, 37%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 451; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.15 - 7.22 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.85 - 6.95 (m, 1H), 6.77 (dd, J = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 5.16 - 5.23 (m, 1H), 5.11 - 5.15 (m, 1H), 4.27 - 4.35 (m, 1H), 4.23 - 4.27 (m, 1H), 3.83 - 3.87 (m, 1H), 3.65 - 3.77 (m, 3H), 3.51 - 3.54 (m, 2H), 3.05 - 3.28 (m, 1H), 2.50 - 2.73 (m, 2H), 2.18 - 2.31 (m, 1H), 2.09 - 2.11 (m, 3H), 1.92 - 1.97 (m, 1H), 1.85 - 1.87 (m, 1H), 1.65 - 1.68 (m, 2H), 1.46 - 1.51 (m, 1H), 1.41 - 1.46 (m, 7H), 1.33 - 1.40 (m, 2H).

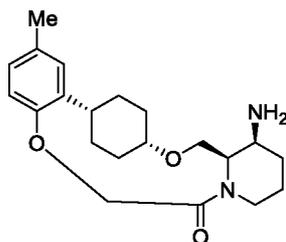
Пример 1.3



К перемешиваемой смеси *tert*-бутил (($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамата (1,5 г, 1,0 экв., 3,3 ммоль) в MeCN (50 мл) и ТГФ (50 мл) добавляли NBS (1,2 г, 2,0 экв., 6,7 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовывали из PE/EtOAc (10:1, 30 мл) с получением *tert*-бутил-($2^1S,2^4S,5^2R,5^3S$)-1⁵-бром-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (2,0 г, 90,5%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 523.

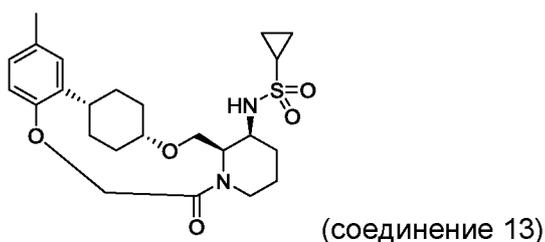


К перемешиваемой смеси *tert*-бутил((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-бром-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (1,0 г, 1,0 экв., 1,9 ммоль), MeB(OH)₂ (0,23 г, 2,0 экв., 3,8 ммоль) и Pd(dppf)Cl₂ (0,14 г, 0,1 экв., 0,2 ммоль) в 1,4-диоксане (100 мл) и H₂O (10 мл) добавляли K₂CO₃ (0,79 г, 3,0 экв., 5,7 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 100°C в атмосфере азота. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением *tert*-бутил((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (525 мг, 41,9%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 459.



К раствору *tert*-бутил((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (1,0 г, 1,0 экв., 2,2 ммоль) в дихлорметане (50 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (1,24 г, 5,0 экв., 10,9 ммоль). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (50 мл). Объединенные органические слои промывали NaHCO₃ (3x500 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали препаративной ВЭЖХ с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁵-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (440 мг, 51,0 %) в виде твердого вещества.

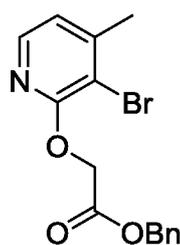
ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 359; ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 6.94 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.24 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.77 - 4.88 (m, 1H), 3.88 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.72 - 3.81 (m, 1H), 3.59 - 3.65 (m, 2H), 3.45 (dd, J = 9.0, 3.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 2.59 - 2.70 (m, 1H), 2.16 - 2.19 (m, 4H), 2.07 - 2.11 (m, 1H), 1.55 - 1.74 (m, 5H), 1.15 - 1.46 (m, 6H).



К раствору ($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)- 5^3 -амино- 1^5 -метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидин-1(1,2)-бензол-2(1, 4)-циклогексанциклооктафан-6-она (220 мг, 1,0 экв., 0,61 ммоль), DMAP (15 мг, 0,2 экв., 0,12 ммоль) и DIEA (238 мг, 3,0 экв., 1,8 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли циклопропансульфонилхлорид (173 мг, 2,0 экв., 1,2 ммоль). После перемешивания в течение 4 часов при 25°C в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью препаративной ТСХ и хиральной препаративной ВЭЖХ с получением *N*-(($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)- 1^5 -метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексана-циклооктафан- 5^3 -ил)циклопропансульфонамида (89,5 мг, 33 %) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 463; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 6.97 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.23 - 5.34 (m, 1H), 5.11 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 - 3.86 (m, 1H), 3.69 - 3.72 (m, 3H), 3.42 - 3.62 (m, 2H), 2.58 - 2.73 (m, 1H), 2.47 - 2.57 (m, 2H), 2.13 - 2.30 (m, 4H), 2.00 - 2.04 (m, 2H), 1.82 - 1.96 (m, 2H), 1.32 - 1.54 (m, 5H), 1.01 - 1.31 (m, 5H).

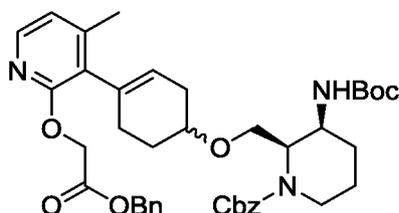
Пример 1.4



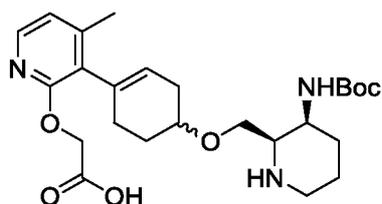
К перемешиваемой смеси бензил 2-гидроксиацетата (21,9 г, 5,0 экв., 131,6 ммоль) в ДМФ (100 мл) добавляли NaH (60%, 5,26 г, 5,0 экв., 131,6 ммоль) по частям при 0°C .

Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C в атмосфере азота. К вышеуказанной смеси добавляли 3-бром-2-фтор-4-метилпиридин (5,00 г, 1,0 экв., 26,314 ммоль) при комнатной температуре и полученную смесь перемешивали еще 2 часа при 80°C . Реакцию гасили добавлением насыщ. NH_4Cl (водн.) (500 мл) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 200 мл).

Объединенные органические слои промывали водой (3x300 мл) и сушили над безводной Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением бензил 2-((3-бром-4-метилпиридин-2-ил)окси)ацетата (7,3 г, 83,0%) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 337$.

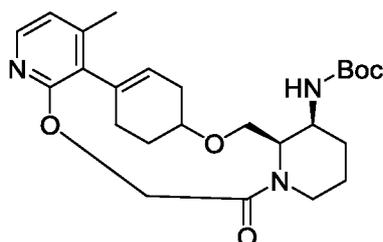


К раствору бензил(2R,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)-2-((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,00 г, 1,0 экв., 3,51 ммоль) и бензил-2-((3-бром-4-метилпиридин-2-ил)окси)ацетата (1,41 г, 1,2 экв., 4,21 ммоль) в 1,4-диоксане (20 мл) и воде (5,0 мл) добавляли Na_2CO_3 (1,12 г, 3,0 экв., 10,5 ммоль) и $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (385 мг, 0,15 экв., 0,53 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80 градусах С в атмосфере азота. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением бензил (2R,3S)-2-(((4-(2-(2-(бензилокси)-2-оксоэтокси)-4-метилпиридин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,0 г, 80,0 %) в виде масла.

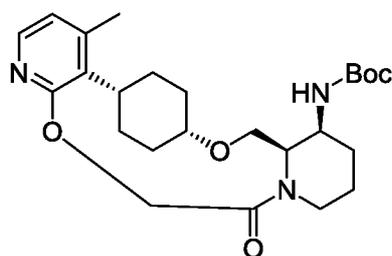


К раствору бензил(2R,3S)-2-(((4-(2-(2-(бензилокси)-2-оксоэтокси)-4-метилпиридин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-1-карбоксилата (2,00 г, 1,0 экв., 2,86 ммоль) в *i*-PrOH (30 мл) добавляли Pd/C (152 мг, 0,5 экв., 1,43 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 15 часов в атмосфере водорода с использованием водородного баллона. Смесь фильтровали посредством панели CELITE® (Imerys Minerals California Inc., Сан-Хосе, Калифорния) и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-((3-(4-(((2R,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-метилпиридин-2-

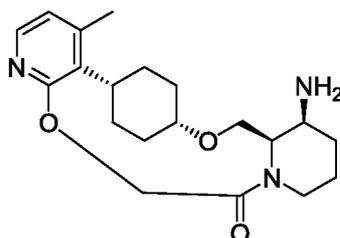
ил)окси)уксусной кислоты (950 мг, 69,9 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 477$.



- К перемешиваемой смеси 2-((3-(4-(((2R,3S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-метилпиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты (900 мг, 1,0 экв., 1,89 ммоль) и DIEA (734 мг, 3,0 экв., 5,68 ммоль) в MeCN (400 мл) добавляли HATU (1,08 г, 1,5 экв., 2,84 ммоль) при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *tert*-бутил-((5²R,5³S,E)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (650 мг, 75,1%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 469$.

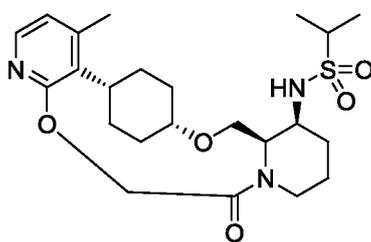


- К раствору *tert*-бутил-((5²R,5³S,E)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (1,2 г, 1,0 экв., 2,6 ммоль) в MeOH (200 мл) и уксусной кислоте (20,0 мл) добавляли Pd/C (0,56 г, 10 масс.%, 0,2 экв., 0,52 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 5 суток в атмосфере водорода. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *tert*-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамата (500 мг, 41,0 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 461$.



К раствору *трет*-бутил((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-
 пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)карбамата (400 мг, 1,0
 экв., 0,87 ммоль) в ДХМ (15 мл) и TFA (3 мл). Реакционную смесь перемешивали в
 течение 1 часа при 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь экстрагировали
 5 дихлорметаном (3x30 мл). Объединенные органические слои промывали солевым
 раствором и сушили над безводным Na₂SO₄.

После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении.
 Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с
 получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁴-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-
 10 пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (230 мг, 73,5 %) в виде твердого
 вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 360.

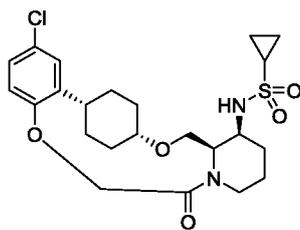


(соединение 10)

К перемешиваемому раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁴-метил-3,8-диокса-
 1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (50 мг, 1,0
 15 экв., 0,14 ммоль) и DBU (170 мг, 8,0 экв., 1,12 ммоль) в ДХМ (6 мл) добавляли по каплям
 раствор пропан-2-сульфонилхлорида (99 мг, 5,0 экв., 0,70 ммоль) в ДХМ (0,4 мл) при
 температуре 25°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4
 часов при 25°C. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении и остаток очищали
 препаративной ТСХ с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-
 20 пиридина-5(2,1)- пиперидина-2(1,4)-циклогексанциклооктафан-5³-ил)пропан-2-
 сульфонида (55 мг, 85 %) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт очищали
 препаративной хиральной ВЭЖХ с получением чистых энантиомеров.

ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 466; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.77 - 7.85 (m, 1H),
 6.81 (dd, 1H), 5.18 - 5.37 (m, 2H), 4.53 (dd, 1H), 3.98 (t, 1H), 3.81 (d, 1H), 3.54 - 3.64 (m, 2H),
 25 3.45 (d, 1H), 3.23 - 3.30 (m, 1H), 2.89 - 3.11 (m, 2H), 2.67 (dd, 1H), 2.34 (s, 4H), 2.21 (d, 1H),
 1.88 (d, 3H), 1.62 - 1.82 (m, 2H), 1.42 - 1.60 (m, 2H), 1.27 - 1.42 (m, 8H), 1.20 (d, 1H).

Пример 1.5

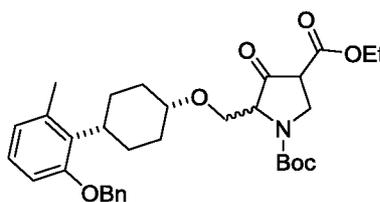


(соединение 16)

К перемешиваемому раствору *N*-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)циклогексанацклооктафан-5³-ил)циклопропансульфонамида (100 мг, 1,0 экв., 0,2 ммоль) в MeCN (5 мл) и ТГФ (5 мл) добавляли NCS (59 мг, 2,0 экв., 0,4 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *N*-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-хлор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)циклопропансульфонамида (64,6 мг, 60%) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 483; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.14 (dd, *J* = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.09 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 6.69 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.33 (m, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 4.40 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (d, *J* = 10.4 Hz, 1H), 3.83 (t, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.65 - 3.70 (m, 3H), 3.42 - 3.62 (m, 2H), 2.44 - 2.67 (m, 3H), 2.12 - 2.27 (m, 1H), 2.00 - 2.07 (m, 2H), 1.84 - 1.97 (m, 2H), 1.62 - 1.67 (m, 2H), 1.33 - 1.54 (m, 4H), 1.02 - 1.30 (m, 5H).

Пример 1.6

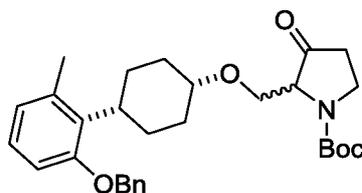


К перемешиваемому раствору 1-*трет*-бутил-3-этил-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (1,12 г, 1,0 экв., 4,35 ммоль) и DMPU (1,92 г, 3,5 экв., 15,0 ммоль) в ТГФ (30 мл) добавляли LDA (5,19 мл, 8,8 экв., 48,4 ммоль) по каплям в течение 5 минут при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали еще 1,5 часа при -78°C. К указанной выше смеси добавляли по каплям раствор 1-(бензилокси)-2-[4-(хлорметокси)циклогексил]-3-метилбензола (1,58 г, 1,1 экв., 4,57 ммоль) в ТГФ (5 мл) в течение 5 минут при -78°C. Полученную смесь перемешивали еще 30 минут при -78°C, затем полученную смесь перемешивали еще 3 часа при комнатной температуре. Реакцию

гасили водой и смесь экстрагировали EtOAc (3 x 50 мл). Органические слои сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с

получением 1-(*трет*-бутил) 3-этил-5-((((1s,4s)-4-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,25 г, 91,4%) в виде масла.

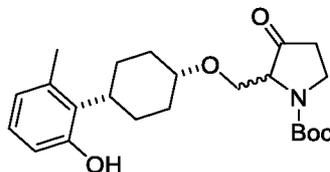
ЖХ-МС(ESI): m/z [M+H]⁺ = 566; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.33 – 7.49 (m, 4H), 7.29 - 7.33 (m, 1H), 6.91 - 7.03 (m, 1H), 6.62 - 6.81(m, 2H), 5.13 - 5.16 (m, 2H), 3.96 - 4.35 (m, 5H), 3.72 - 3.94 (m, 2H), 3.39 - 3.67 (m, 2H), 2.56 - 2.74 (m, 1H), 2.30 - 2.34 (m, 5H), 1.86 - 2.12 (m, 2H), 1.50 (d, J = 3.5 Hz, 9H), 1.37 - 1.47 (m, 4H), 1.22 - 1.27 (m, 3H).



Раствор 1-(*трет*-бутил)3-этил 5-((((1s,4s)-4-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-4-оксопирролидин-1,3-дикарбоксилата (2,0 г, 3,54 ммоль) в ДМСО (10 мл) и воде (1 мл) перемешивали в течение 2 часов при 125°C.

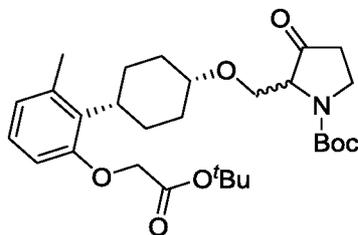
Реакцию гасили водой комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл) и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил 2-((((1s,4s)-4-(2-(бензилокси)-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,83 г, 100 %) в виде масла.

ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 494; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.34 - 7.44 (m, 4H), 7.29 - 7.34 (m, 1H), 6.96 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.21 (s, 2H), 3.90- 3.94 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.70 (s, 1H), 3.52 – 3.57 (m, 1H), 2.36 - 2.41 (m, 7H), 1.93 - 2.02 (m, 2H), 1.47 - 1.50 (m, 10H), 1.38 - 1.47 (m, 4H).



Смесь *трет*-бутил2-[[[4-[2-(бензилокси)-6-метилфенил]циклогексил]окси)метил]-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,78 г, 1,0 экв., 3,61 ммоль) и Pd/C (1,19 г, 3,1 экв., 0,011 ммоль) в EtOH (25 мл) перемешивали в течение ночи при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали и фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *трет*-бутил2-((((1s,4s)-4-(2-гидрокси-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,48 г, 100%) в

виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 404$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6.93 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 3.92 - 3.96 (m, 4H), 3.67 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 3.59 (s, 1H), 2.61 - 2.63 (m, 2H), 2.45 - 2.47 (m, 1H), 2.31 - 2.33 (m, 3H), 2.01 - 2.05 (m, 1H), 1.85 - 1.87 (m, 1H), 1.43 - 1.60 (m, 11H), 1.22 - 1.43 (m, 3H).



5

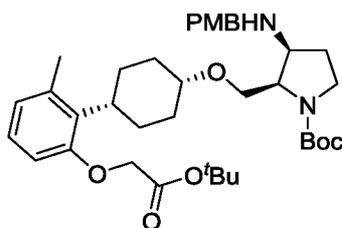
К перемешиваемой смеси 2-((((1s,4s)-4-(2-гидрокси-6-

метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,27 г, 1,0 экв., 3,15 ммоль) и K_3PO_4 (5,34 г, 8,0 экв., 25,2 ммоль) в MeCN (25 мл) добавляли *tert*-бутил 2-бромацетат (3,68 г, 6,0 экв., 18,9 ммоль) по каплям в течение 2 минут в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 5 часов при 25°C. Реакционную смесь очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *tert*-бутил

2-((((1s,4s)-4-(2-(2-(*tert*-бутокси))-2-оксоэтокси)-6-

метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,57 г, 84 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 518$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.00 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.54 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.66 (s, 2H), 4.48 - 4.62 (m, 1H), 4.01 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 1H), 3.80 - 3.86 (m, 2H), 3.78 (s, 1H), 3.55 (s, 1H), 2.48 - 2.67 (m, 2H), 2.32 - 2.35 (m, 3H), 1.93 - 1.96 (m, 2H), 1.52 (s, 18H), 1.40 - 1.43 (m, 2H), 1.33 - 1.36 (m, 2H).

15

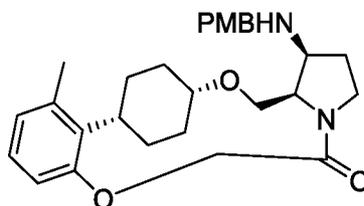


20

К перемешиваемой смеси *tert*-бутил 2-((((1s,4s)-4-(2-(2-(*tert*-бутокси))-2-оксоэтокси)-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (1,34 г, 1,0 экв., 2,59 ммоль), (4-метоксифенил)метанамина (2,13 г, 6,0 экв., 15,5 ммоль) и $MgSO_4$ (623 мг, 2,0 экв., 5,18 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли триацетоксиборгидрид натрия (4,39 г, 8,0 экв., 20,7 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 ч при температуре 25°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *tert*-бутил(2R,3S)-2-((((1s,4S)-4-(2-(2-(*tert*-бутокси))-2-оксоэтокси)-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-((4-

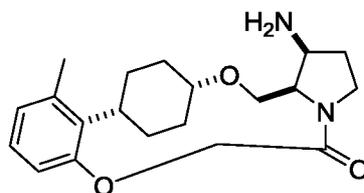
25

метоксибензил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,7 г, 99 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 640.45; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.30 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.83 - 6.90 (m, 2H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.91 (s, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.47 - 3.50 (m, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.17 - 3.31 (m, 1H), 2.36 (s, 3H), 2.11 - 2.14 (m, 2H), 2.00 - 2.03 (m, 4H), 1.37 - 1.52 (m, 22H).

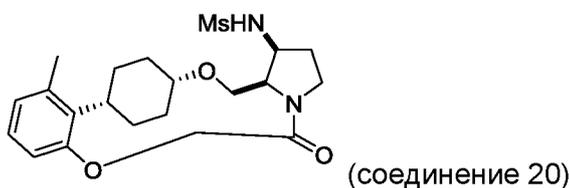


К перемешиваемой смеси *трет*-бутил (2R,3S)-2-(((1S,4S)-4-(2-(2-(*трет*-бутоксид)-2-оксоэтокси)-6-метилфенил)циклогексил)окси)метил)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-1-карбоксилата (1,66 г, 1,0 экв., 2,60 ммоль) в ДХМ (10 мл) добавляли TFA (5 мл) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C и концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением 2-(2-((1S,4S)-4-(((2R,3S)-3-((4-метоксибензил)амино)пирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)-3-метилфенокси)уксусной кислоты (1,52 г, 95%) в виде масла. К указанной выше смеси и диизопропилэтиламину (4,07 г, 10,0 экв., 31,5 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли 2,4,6-трипропил-1,3,5,2,4,6-триоксатрифосфинана 2,4,6-триоксид (3,01 г, 3,0 экв., 9,45 ммоль) по каплям в течение 2 минут в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при 25°C. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-((4-метоксибензил)амино)-16-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексана-циклооктафан-6-она (0,77 г, 45 %) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 465; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.30 - 7.37 (m, 2H), 7.05 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.95 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 4.48 (dd, J = 7.7, 3.1 Hz, 1H), 4.22 - 4.32 (m, 2H), 4.14 - 4.18 (m, 1H), 3.81 - 3.87 (m, 5H), 3.79 (s, 1H), 3.40 - 3.56 (m, 3H), 2.87 - 2.90 (m, 1H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.31 - 2.35 (m, 3H), 2.13 - 2.28 (m, 4H), 1.81 - 1.85 (m, 1H), 1.43 - 1.54 (m, 1H), 1.32 - 1.42 (m, 2H), 1.25 - 1.28 (m, 2H).



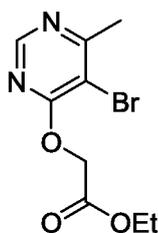
К перемешиваемой смеси ($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)-5³-((4-метоксибензил)амино)-16-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (236 мг, 1,0 экв., 0,51 ммоль) и Pd/C (270 мг, 5,0 экв., 2,54 ммоль) в *i*-PrOH (20 мл) добавляли формиат аммония (801 мг, 25,0 экв., 12,7 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 85°C. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением ($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)-5³-амино-16-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (169 мг, 96 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 345; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.05 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.63 (dd, *J* = 8.1, 1.2 Hz, 1H), 4.97 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.18 - 4.31 (m, 4H), 3.74 - 3.79 (m, 1H), 3.63 - 3.66 (m, 1H), 3.50 - 3.55 (m, 1H), 3.42 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 2.87 - 2.91 (m, 1H), 2.52 - 2.56 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.09 - 2.29 (m, 4H), 1.80 - 1.89 (m, 1H), 1.47 - 1.50 (m, 1H), 1.23 - 1.44 (m, 3H).



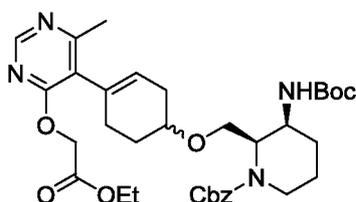
К перемешиваемой смеси ($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)-5³-амино-16-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (155 мг, 1,0 экв., 0,45 ммоль) и DIEA (116 мг, 2,0 экв., 0,90 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли MsCl (77,3 мг, 1,5 экв., 0,68 ммоль) по каплям в течение 2 минут в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Реакционную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением *N*-(($2^1S, 2^4S, 5^2R, 5^3S$)-16-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (126 мг, 65,9 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 423; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-*d*₄) δ 7.03 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.77 - 6.83 (m, 1H), 6.71 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 5.11 (d, *J* = 10.3 Hz, 1H), 4.37 (dd, *J* = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 4.26 (td, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 4.10 - 4.22 (m, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.69 (td, *J* = 10.0, 7.7 Hz, 1H), 3.51 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.95 - 2.97 (m, 1H), 2.60 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.48 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.12 - 2.30 (m, 3H), 1.89 - 1.91 (m, 1H), 1.46 - 1.60 (m, 2H), 1.29 - 1.42 (m, 2H), 1.17 - 1.25 (m, 1H).

30

Пример 1.7

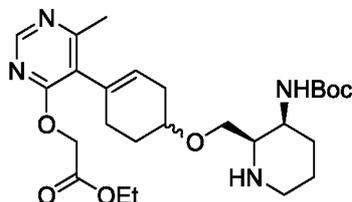


К перемешиваемому раствору этил-2-гидроксиацетата (5,42 г, 1,3 экв., 52,0 ммоль) в ДМФ (150 мл) добавляли гидрид натрия (3,20 г, 60 масс/ %, 2,0 экв., 80,0 ммоль) по частям при температуре 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 30 минут при 0°C. К вышеуказанной смеси добавляли 5-бром-4-хлор-6-метилпиримидин (8,30 г, 1,0 экв., 40,0 ммоль) и фторид калия (2,32 г, 1,0 экв., 40,0 ммоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали еще 30 минут при температуре 80°C. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного хлорида аммония при 0°C. Полученную смесь разбавляли этилацетатом. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, после фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением этил 2-((5-бром-6-метилпиримидин-4-ил)окси)ацетата (8,02 г, 72,9 %) в виде твердого вещества. ¹H ЯМР (300 МГц, CDCl₃): δ 8.49 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.25 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

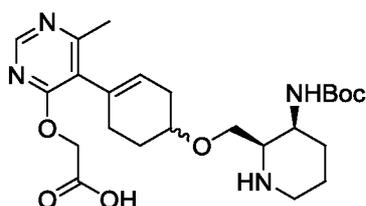


К раствору этил 2-((5-бром-6-метилпиримидин-4-ил)окси)ацетата (3,30 г, 1,2 экв., 12,0 ммоль) и бензил (2R,3S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,70 г, 1,0 экв., 10,0 ммоль) в 1,4-диоксане (60 мл) и H₂O (15 мл) добавляли Pd(dppf)Cl₂ (0,73 г, 0,1 экв., 1,00 ммоль) и Na₂CO₃ (3,20 г, 3,0 экв., 30,0 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при 80°C в атмосфере азота полученную смесь разбавляли H₂O (30 мл) и экстрагировали этилацетатом (3x100 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором (3x30 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали с помощью колоночной хроматографии на силикагеле с получением бензил (2R,3S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-(((4-(4-(2-этокси-2-оксоэтокси)-6-метилпиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,40 г, 85,0 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 639.40; ¹H ЯМР (400 МГц,

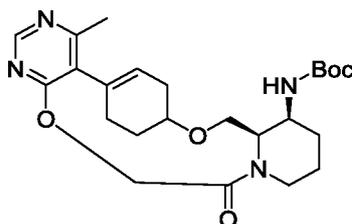
хлороформ-d) δ 8.48 (s, 1H), 7.28 - 7.37 (m, 6H), 5.63 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.00 - 5.25 (m, 3H), 4.80 - 4.96 (m, 2H), 4.58 (s, 1H), 4.17 - 4.19 (m, 2H), 3.98 - 4.12 (m, 2H), 3.88 (s, 1H), 3.54 - 3.82 (m, 5H), 2.77 - 2.81 (m, 1H), 2.41 - 2.62 (m, 4H), 2.37 (s, 3H), 2.13 - 2.31 (m, 4H), 1.77 - 2.10 (m, 5H), 1.50 - 1.73 (m, 4H), 1.34 - 1.47 (m, 13H), 1.22 - 1.27 (m, 4H), 1.17 - 1.21 (m, 10H).



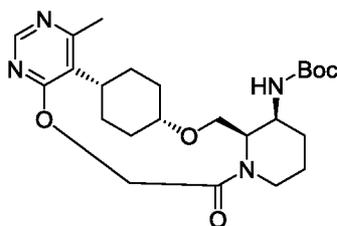
К раствору (2R,3S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)-2-(((4-(4-(2-этокси-2-оксоэтокси)-6-метилпиримидин-5-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилата (5,7 г, 1,0 экв., 8,9 ммоль) в 2-пропаноле (210 мл) добавляли палладий (0,95 г, 10 масс. %, 0,1 экв., 0,89 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 4 часов в атмосфере водорода с использованием водородного баллона, фильтровали через Целитовый слой и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки.



К раствору этил 2-((5-(4-(((2R,3S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)окси)ацетата (4,5 г, 1,0 экв., 8,9 ммоль) в ТГФ (24 мл) и H₂O (8,0 мл) добавляли LiOH (0,32 г, 1,5 экв., 13 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C и полученную смесь подкисляли до pH=5, затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 2-((5-(4-(((2R,3S)-3-((*tert*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)окси)уксусной кислоты (3,5 г, 82%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 477.



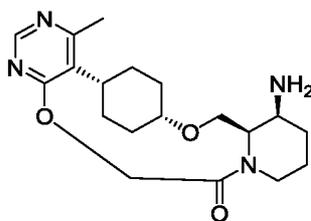
К перемешиваемой смеси HATU (2,6 г, 1,5 экв., 6,9 ммоль) и DIEA (1,8 г, 3,0 экв., 14 ммоль) в ацетонитриле (1,1 л) добавляли раствор 2-((5-(4-(((2R,3S)-3-((*трет*-бутоксикарбонил)амино)пиперидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-6-метилпиримидин-4-ил)окси)уксусной кислоты (2,2 г, 1,0 экв., 4,6 ммоль) в ДМФ (25 мл) по каплям в течение 5 минут в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-((5²R,5³S,E)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (1,8 г, 85 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 459; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.50 - 8.58 (m, 1H), 5.20 - 5.42 (m, 2H), 4.53 - 4.72 (m, 2H), 4.40 - 4.43 (m, 1H), 4.05 - 4.08 (m, 1H), 3.79 - 3.97 (m, 1H), 3.71 (dd, J = 11.6, 3.4 Hz, 1H), 3.50 - 3.53 (m, 1H), 2.80 - 2.89 (m, 1H), 2.50 - 2.55 (m, 1H), 2.37 - 2.41 (m, 4H), 2.13 - 2.38 (m, 3H), 1.70 - 2.12 (m, 5H), 1.52 - 1.70 (m, 2H), 1.35 - 1.53 (m, 9H), 1.32 (s, 1H).



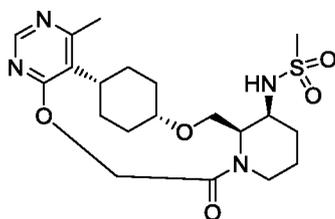
15

К раствору *трет*-бутил((5²R,5³S, E)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (500 мг, 1,0 экв., 1,09 ммоль) в MeOH (90 мл) и AcOH (10 мл) добавляли Pd/C (580 мг, 10 масс.%, 0,5 экв., 0,55 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 7 суток в атмосфере водорода с использованием водородного баллона, фильтровали через Целитовый слой и фильтрат затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамата (310 мг, 62 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 461; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8.52 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 5.56 (d, J=11.8 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.19 (d, J=11.1 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.72 - 4.76 (m, 1H), 4.61 (d, J=11.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 3.78 - 3.98 (m, 2H), 3.56 - 3.75 (m, 2H), 3.39 - 3.51 (m, 1H), 2.84 - 2.88 (m, 2H), 2.47 - 2.20 (m, 5H), 2.25 - 2.30 (m, 1H), 2.07 - 2.12 (m, 3H), 1.85 - 1.90 (m, 4H), 1.19 - 1.75 (m, 18H).

25



К раствору *трет*-бутил ((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамата (430 мг, 1,0 экв., 0,93 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли TFA (0,5 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-16-метил-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-онф (299 мг, 89,0 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 361.



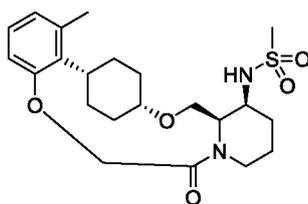
10

(соединение 27)

К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-16-метил-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (45 мг, 1,0 экв., 0,12 ммоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIEA (81 мг, 5,0 экв., 0,62 ммоль) и метансульфонилхлорид (43 мг, 3,0 экв., 0,37 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при температуре 25°C. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением *N*-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфанамида (35 мг, 62,0%) в виде твердого вещества. Рацемический продукт был очищен хиральной препаративной ВЭЖХ до чистых энантиомеров. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 439; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.44 - 8.48 (m, 1H), 5.37 - 5.40 (m, 1H), 5.22 - 5.25 (m, 1H), 4.75 - 4.80 (m, 1H), 4.39 - 4.54 (m, 1H), 3.84 - 4.04 (m, 2H), 3.73 - 3.76 (m, 1H), 3.62 - 3.65 (m, 1H), 3.40 - 3.60 (m, 1H), 2.89 - 3.13 (m, 5H), 2.52 - 2.57 (m, 1H), 2.45 - 2.51 (m, 3H), 2.16 - 2.40 (m, 2H), 1.83 - 1.87 (m, 3H), 1.62 - 1.82 (m, 2H), 1.39 - 1.61 (m, 3H), 1.22 - 1.38 (m, 2H).

25

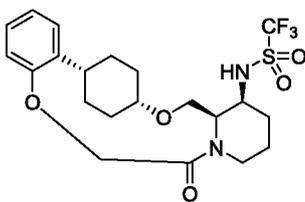
Пример 1.8



(соединение 2)

К перемешиваемому раствору ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-1⁶-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (287,00 мг, 1,0 экв., 0,801 ммоль) и TEA (243,0 мг, 3,0 экв., 2,40 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли MsCl (137,6 мг, 1,5 экв., 1,20 ммоль) по каплям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (260 мг, 74,4%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 437; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.02 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.74 - 6.67 (m, 1H), 5.31 - 5.20 (m, 2H), 4.09 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.69 - 3.60 (m, 1H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.37 - 3.33 (m, 6H), 3.04 (s, 3H), 2.98 - 2.94 (m, 1H), 2.81 - 2.68 (m, 1H), 2.39 - 2.24 (m, 4H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 1.98 - 1.81 (m, 3H), 1.79 - 1.63 (m, 2H), 1.56 - 1.32 (m, 3H), 1.22 - 1.20 (m, 1H).

Пример 1.9

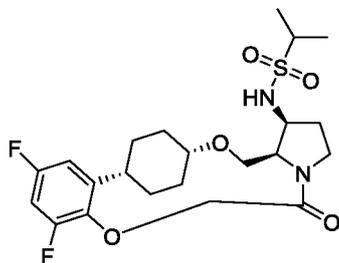


(соединение 11)

К перемешиваемому раствору ((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (100 мг, 1,0 экв., 0,30 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли Et₃N (176 мг, 6,0 экв., 1,74 ммоль) и трифторметансульфонилхлорид (196 мг, 4,0 экв., 1,16 ммоль) при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 40°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением 1,1,1-трифтор-N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (75,0 мг, 54,2%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 477; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (dd, J = 7.4, 1.8 Hz, 1H), 6.92 - 6.80 (m, 2H), 5.31 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 5.25 - 5.17 (m, 1H), 4.13 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 4.02 - 3.94 (m, 1H), 3.87 - 3.71 (m, 3H), 3.54 - 3.46 (m, 2H), 3.06 - 3.03 (m, 2H), 2.79 -

2.69 (m, 1H), 2.64 - 2.51 (m, 1H), 2.35 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.15 (m, 1H), 1.99 - 1.78 (m, 4H), 1.74 - 1.62 (m, 2H), 1.58 - 1.40 (m, 3H), 1.32 - 1.29 (m, 4H).

Пример 1.10



(соединение 29)

5

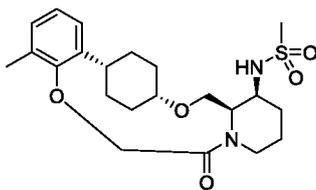
К перемешиваемой смеси (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-1³,1⁵-дифтор-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (500,0 мг, 1,0 экв., 1,365 ммоль) и DBU (1039 мг, 5,0 экв., 6,823 ммоль) в ДХМ (40 мл) добавляли пропан-2-сульфонилхлорид (574 мг, 3,0 экв., 4,026 ммоль) по каплям при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Реакцию гасили водой комнатной температуры. Полученную смесь экстрагировали ДХМ (3 x 50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (1x200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перекристаллизовали из ДХМ/MeOH (1:10 мл) с получением N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1³,1⁵-дифтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)пропан-2-сульфаниламида (500 мг, 77,5%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 473 ; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 6.94 - 6.86 (m, 1H), 6.80 - 6.73 (m, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.05 (m, 3H), 3.81 - 3.79 (s, 1H), 3.74 - 3.64 (m, 1H), 3.56 - 3.53 (m, 1H), 3.32 - 3.27 (m, 1H), 2.69 - 2.58 (m, 2H), 2.46 - 2.33 (m, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 2.04 - 1.87 (m, 2H), 1.50 - 1.46 (m, 2H), 1.39 - 1.36 (m, 8H), 1.35 - 1.25 (m, 3H), 0.96 - 0.84 (m, 1H).

10

15

20

Пример 1.11



(соединение 37)

25

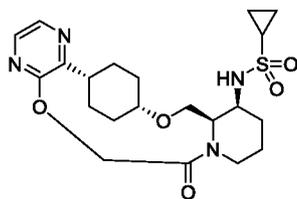
К перемешиваемому раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-1³-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (740,0 мг, 1,0 экв., 2,06 ммоль) и TEA (1040 мг, 5,0 экв., 10,3 ммоль) в дихлорметане (40,0 мл)

добавляли MsCl (709,4 мг, 3,0 экв., 6,193 ммоль) по каплям при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1,5 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Затем полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением N-

5 ((2¹S,24S,52R,53S)-1³-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (450 мг, 49,9%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 437; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.02 (dd, J = 6.9, 2.1 Hz, 1H), 6.97 - 6.87 (m, 2H), 5.36 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 11.4, 5.1 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 3.99 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 3.87 (dd, J = 10.9, 8.8 Hz, 1H), 3.75 (s, 1H),

10 3.67 - 3.60 (m, 1H), 3.59 - 3.47 (m, 2H), 3.04 - 3.00 (m, 3H), 2.75 - 2.63 (m, 1H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.32 - 2.29 (m, 3H), 2.24 - 2.09 (m, 2H), 1.90 - 1.86 (m, 3H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.54 - 1.31 (m, 5H).

Пример 1.12



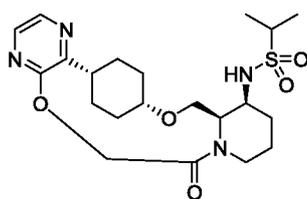
(соединение 65)

15 К раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(2,3)-пиазина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (50 мг, 1,0 экв., 144,33 мкмоль) и циклопропансульфонилхлорида (30,5 мг, 1,5 экв., 216,5 мкмоль) в ДХМ (2 мл) добавляли DIPEA (37,4 мг, 2,0 экв., 288,7 мкмоль) и DMAP (3,6 мг, 0,2 экв., 28,87 мкмоль).

20 Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25 градусах С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращенно-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(2,3)-пиазина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)циклопропансульфонамида (55 мг, 80 %). ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 451; ¹H ЯМР (400

25 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.13 - 7.96 (m, 2H), 7.34 - 7.32 (m, 1H), 5.24 - 5.21 (m, 1H), 5.05 - 4.68 (m, 1H), 4.27 - 4.25 (m, 1H), 3.96 - 3.73 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.26 - 3.22 (m, 1H), 2.86 - 2.85 (m, 1H), 2.78 - 2.59 (m, 2H), 2.31 - 2.08 (m, 2H), 1.89 - 1.62 (m, 4H), 1.60 - 1.28 (m, 5H), 1.28 - 1.10 (m, 1H), 1.10 - 0.78 (m, 4H).

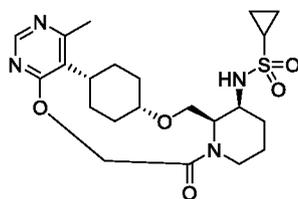
30 Пример 1.13



(соединение 66)

К раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(2,3)-пиразина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (50 мг, 1,0 экв., 144,33 мкмоль) и пропан-2-сульфонилхлорида (30,9 мг, 1,5 экв., 216,49 мкмоль) в ДХМ (5 мл) добавляли
 5 DIPEA (37,4 мг, 2,0 экв., 288,7 мкмоль) и DMAP (3,6 мг, 0,2 экв., 28,87 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25 градусах С. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали методом обращено-фазовой флэш-хроматографии с получением N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(2,3)-пиразина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)пропан-2-
 10 сульфонамида (35 мг, 51 %). ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 453; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8.12 - 8.00 (m, 2H), 7.28 - 7.25 (m, 2H), 5.24 - 5.21 (m, 2H), 4.98 - 4.95 (m, 1H), 4.67 - 4.64 (m, 1H), 4.26 - 4.22 (m, 1H), 4.01 - 3.76 (m, 2H), 3.67 - 3.65 (m, 1H), 3.44 - 3.41 (m, 2H), 3.30 - 3.09 (m, 2H), 2.86 - 2.84 (m, 2H), 2.41 - 2.04 (m, 3H), 1.71 - 1.67 (m, 4H), 1.39 - 1.36 (m, 5H), 1.30 - 0.93 (m, 7H).

15

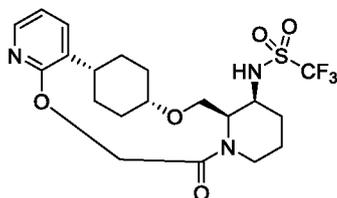
Пример 1.14

(соединение 68)

К раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-1⁶-метил-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (760 мг, 1,0 экв., 2,11 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли DMAP (25,8 мг, 0,1 экв., 210,8 мкмоль), DIEA (1,47 мл, 4,0 экв., 8,43 ммоль) и циклопропансульфонилхлорид (889,2 мг, 3,0 экв., 6,33 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре, а затем концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-1⁶-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(5,4)-пиримидина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-
 25 циклогексанацклооктафан-5³-ил)циклопропансульфонамида (990 мг, 93,8 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 465; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8.46 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.40 - 5.38 (m, 1H), 5.29 - 5.25 (m, 1H), 4.79 - 4.75 (m, 1H), 4.48 - 4.45 (m, 1H), 4.07 - 3.84 (m, 2H), 3.82 - 3.64 (m, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 1H), 3.52 - 3.38 (m, 1H), 3.13 -
 30 2.89 (m, 1H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 2.51 - 2.48 (m, 3H), 2.39 - 2.16 (m, 2H), 2.00 - 1.83 (m, 3H),

1.82 - 1.59 (m, 2H), 1.55 - 1.52 (m, 1H), 1.51 - 1.38 (m, 2H), 1.38 - 1.23 (m, 1H), 1.18 - 0.89 (m, 4H).

Пример 1.15



(соединение 91)

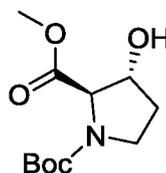
5

К раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (1,5 г, 1,0 экв., 4,35 ммоль) в ДХМ (30 мл) добавляли TEA (1,32 г, 3,0 экв., 13,0 ммоль) при комнатной температуре. Раствор охлаждали до -50°C, затем к раствору по каплям добавляли Tf₂O (1,84 г, 1,5 экв., 6,51 ммоль). Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при -50°C. Полученную смесь гасили насыщенным водным раствором NaHCO₃ и разбавляли 20 мл воды. Затем смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Органические фазы концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая 1,1,1-трифтор-N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пиперидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (1,68 г, 81,0 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 478; ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.99 (ddd, J = 9.6, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (ddd, J = 7.1, 5.1, 1.9 Hz, 1H), 6.92 (dd, J = 7.2, 5.2 Hz, 1H), 5.34 - 5.32 (m, 1H), 5.22 - 5.19 (m, 1H), 4.81 - 4.63 (m, 1H), 4.43 - 4.40 (m, 1H), 4.08 - 3.94 (m, 1H), 3.81 - 3.77 (m, 3H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 2.99 - 2.58 (m, 2H), 2.40 - 2.26 (m, 1H), 2.19 - 2.16 (m, 1H), 1.97 - 1.79 (m, 4H), 1.79 - 1.62 (m, 1H), 1.62 - 1.35 (m, 3H), 1.35 - 1.21 (m, 1H).

15

20

Пример 1.16

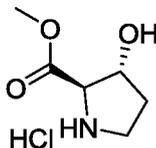


К перемешиваемой смеси (2R,3R)-1-(*tert*-бутоксикарбонил)-3-гидрокси-пирролидин-2-карбоновой кислоты (20,0 г, 1,0 экв., 86,5 ммоль) и K₂CO₃ (19,1 г, 1,6 экв., 138,0 ммоль) в ДМФ (300 мл) добавляли MeI (14,9 г, 1,2 экв., 104,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 90°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Полученную смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc. Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным MgSO₄. После фильтрации фильтрат

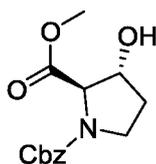
25

30

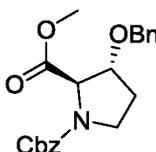
концентрировали при пониженном давлении с получением 1-*трет*-бутил-2-метил(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (21,0 г, 99,0%) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 246; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 4.45 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 4.25 - 4.22 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.71 - 3.46 (m, 2H), 2.14 - 2.11 (m, 1H), 1.92 - 1.89 (m, 1H), 1.46 - 1.43 (m, 9H).



Смесь 1-*трет*-бутил-2-метил(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (21,0 г, 1,0 экв., 85,6 ммоль) и 4N HCl в 1,4-диоксане (300,0 мл) перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Осажденные твердые вещества собирали фильтрацией и промывали этиловым эфиром с получением гидрохлорида метил (2R,3R)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (14,4 г, 92,6%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 146.



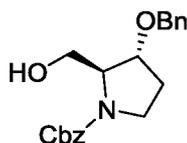
К перемешиваемому раствору гидрохлорида метил-(2R,3R)-3-гидроксипирролидин-2-карбоксилата (14,40 г, 1,0 экв., 79,3 ммоль) и DIEA (25,6 г, 2,5 экв., 198,0 ммоль) в ДХМ (300,0 мл) добавляли бензил-2,5-диоксопирролидин-1-илкарбонат (19,8 г, 1,0 экв., 79,3 ммоль) частями при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при комнатной температуре в атмосфере азота. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (300 мл). Полученную смесь промывали водн. 2 N HCl (500 мл*3). Полученные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным MgSO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 1-бензил-2-метил (2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (18 г, 81,3%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 280; 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-*d*) δ 7.45 - 7.21 (m, 5H), 5.31 - 4.96 (m, 2H), 4.54 - 4.24 (m, 2H), 3.88 - 3.53 (m, 5H), 2.66 (s, 1H), 2.11 - 2.07 (m, 1H), 1.95 - 1.87 (m, 1H).



К перемешиваемому раствору 1-бензил-2-метил (2R,3R)-3-гидроксипирролидин-1,2-дикарбоксилата (18,0 г, 1,0 экв., 64,4 ммоль) и бензилбромидом (16,5 г, 1,5 экв., 96,7

ммоль) в ДХМ (360,0 мл) добавляли Ag_2O (44,8 г, 3,0 экв., 193,3 ммоль) в атмосфере азота. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 суток, накрыв оловянной фольгой, чтобы закрыть от света. Полученную смесь фильтровали и осадок на фильтре промывали ДХМ. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении.

- 5 Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением 1-бензил 2-метил(2R,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,2 г, 72,2%) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 370$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.36 - 7.33 (m, 10H), 5.36 - 4.95 (m, 2H), 4.83 - 4.42 (m, 3H), 4.18 - 4.15 (m, 1H), 3.89 - 3.56 (m, 5H), 2.10 - 2.07 (m, 2H).



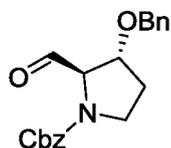
10

К перемешиваемому раствору 1-бензил 2-метил (2R,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-1,2-дикарбоксилата (17,2 г, 1,0 экв., 46,6 ммоль) в ТГФ (400 мл) добавляли NaBH_4 (17,6 г, 10 экв., 465,6 ммоль) и LiCl (19,7 г, 10 экв., 465,6 ммоль) по частям при 0°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 суток при комнатной температуре в атмосфере азота. Смеси давали остыть до 0°C . Реакцию гасили добавлением насыщ. NH_4Cl (водный) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc .

15

Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным MgSO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с получением бензил (2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (15 г, 94,4%) в виде масла. ЖХ-МС: m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 342$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.36 - 7.33 (m, 10H), 5.28 - 5.04 (m, 2H), 4.71 - 4.41 (m, 2H), 4.13 (m, 1H), 3.95 - 3.92 (m, 1H), 3.80 - 3.43 (m, 5H), 2.04 - 2.01 (m, 2H).

20

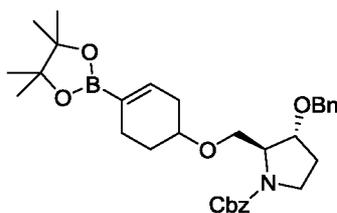


25

К перемешиваемому раствору $(\text{COCl})_2$ (6,69 г, 1,2 экв., 52,7 ммоль) в ДХМ (300 мл) по каплям добавляли раствор ДМСО (8,24 г, 2,4 экв., 105,4 ммоль) в ДХМ (50,0 мл). при температуре -78°C в атмосфере азота. Смесь перемешивали при этой температуре в течение 1,5 часов. По каплям добавляли раствор бензил-(2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(гидроксиметил)пирролидин-1-карбоксилата (15,0 г, 1,0 экв., 43,9 ммоль) в ДХМ (50,0 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа, затем по каплям добавляли TEA (22,2 г, 5,0 экв., 219,7 ммоль). Смесь перемешивали при -78°C в течение 1 часа и давали

30

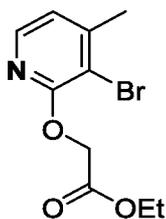
реакционной смеси нагреться до комнатной температуры. Реакцию гасили добавлением воды. Полученную смесь экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединенные органические слои промывали соевым раствором и сушили над безводным MgSO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением бензил (2R,3R)-3-(бензилокси)-2-формилпирролидин-1-карбоксилата (13,8 г, 80,7%) в виде масла. ЖХ-МС: m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 340$; ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9.60 - 9.55 (m, 1H), 7.45 - 7.29 (m, 10H), 5.26 - 5.06 (m, 2H), 4.71 - 4.33 (m, 3H), 4.23 - 4.20 (m, 1H), 3.71 - 3.65 (m, 2H), 2.14 - 2.10 (m, 1H), 1.91 - 1.86 (m, 1H).



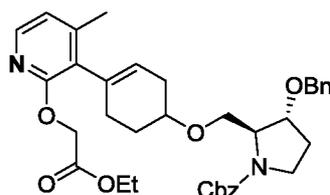
10

К бензил (2R,3R)-3-(бензилокси)-2-формилпирролидин-1-карбоксилату (10,0 г, 1,0 экв., 29,5 ммоль), который сушили в глубоком вакууме в течение 1 часа в трехгорлой круглодонной в колбе, добавляли *трет*-бутилдиметил((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)силан (9,90 г, 1,0 экв., 29,5 ммоль) в ДХМ (200 мл) в атмосфере N_2 . Смесь охлаждали до -78°C . К раствору смеси при -78°C по каплям добавляли TMSOTf (7,20 г, 1,1 экв., 32,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) и затем добавляли по каплям при -78°C раствор триэтилсилана (6,17 г, 1,8 экв., 53,0 ммоль) в ДХМ (20 мл). Полученный реакционный раствор перемешивали в течение 0,5 часов при -78°C . Затем нагревали до 20°C и перемешивали 0,5 часа. Реакцию гасили водн. насыщенным NaHCO_3 и экстрагировали ДХМ. Полученные органические фазы сушили над безводным сульфатом магния. Полученный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением бензил (2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (10,0 г, 62,0 %) в виде масла. ЖХ-МС: m/z (ES+), $[\text{M}+\text{H}]^+ = 548$, ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7.43 - 7.22 (m, 10H), 6.44 (s, 1H), 5.32 - 5.03 (m, 2H), 4.72 - 4.43 (m, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 2H), 3.80 - 3.18 (m, 5H), 2.54 - 2.23 (m, 2H), 2.18 - 1.94 (m, 4H), 1.78 (m, 1H), 1.44 (s, 1H), 1.28 - 1.25 (m, 11H).

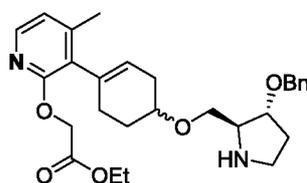
25



К перемешиваемому раствору 3-бром-2-фтор-4-метилпиридина (10 г, 1,0 экв., 53 моль) в ДМФ (150 мл) добавляли метил-2-гидроксиацетат натрия (27 г, 5,0 экв., 0,26 моль) и карбонат цезия (26 г, 1,5 экв., 79 моль). Смесь перемешивали в течение 4 часов при 60°C в атмосфере азота. Смесь фильтровали и полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 400 мл). Объединенные органические слои промывали водой (3x200 мл) и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением этил 2-((3-бром-4-метилпиридин-2-ил)окси)ацетата (11 г, 40 ммоль, 76%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 274.

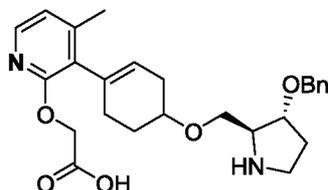


К раствору бензил (2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(((4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (20 г, 1,0 экв., 37 ммоль) и этил 2-((3-бром-4-метилпиридин-2-ил)окси)ацетата (11 г, 1,1 экв., 40 ммоль) в 1,4-диоксане (400 мл) и H₂O (100 мл) добавляли Na₂CO₃ (12 г, 3,0 экв., 0,11 моль) и Pd(dppf)Cl₂ (2,7 г, 0,1 экв., 3,7 ммоль) в атмосфере азота, полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 80°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3*300 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с получением бензил (2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(((4-(2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-4-метилпиридин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (16 г, 26 ммоль, 71 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 615.

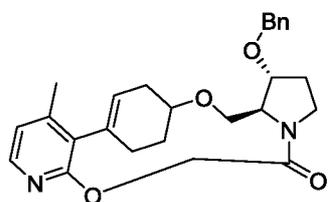


К раствору бензил (2S,3R)-3-(бензилокси)-2-(((4-(2-(2-этокси-2-оксоэтокси)-4-метилпиридин-3-ил)циклогекс-3-ен-1-ил)окси)метил)пирролидин-1-карбоксилата (16 г, 1,0 экв., 26 ммоль) в i-PrOH (500 мл) добавляли Pd/C (0,28 г, 0,1 экв., 2,6 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 5 часов в атмосфере водорода с использованием водородного баллона. Затем полученную смесь фильтровали через слой CELITE® и концентрировали при пониженном давлении,

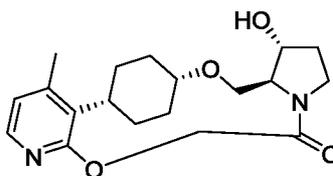
получая неочищенный продукт. Смесь концентрировали при пониженном давлении с получением этил 2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-метилпиридин-2-ил)окси)ацетата (11 г, 23 ммоль, 88 %) в виде твердого вещества. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 481$.



К перемешиваемой смеси этил 2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-метилпиридин-2-ил)окси)ацетата (11 г, 1,0 экв., 23 ммоль) в MeOH (150 мл) добавляли раствор гидроксида лития (1,6 г, 3,0 экв., 69 ммоль) в H₂O (75 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при температуре 25°C. pH смеси довели до 5-6. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-метилпиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты (9,5 г, 21 ммоль, 92 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 453$.



К перемешиваемой смеси HATU (12 г, 1,5 экв., 31 ммоль) и диизопропилэтиламина (8,1 г, 3,0 экв., 63 ммоль) в ацетонитриле (200 мл) добавляли раствор 2-((3-(4-(((2S,3R)-3-(бензилокси)пирролидин-2-ил)метокси)циклогекс-1-ен-1-ил)-4-метилпиридин-2-ил)окси)уксусной кислоты (9,5 г, 1,0 экв., 21 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением (5²S,5³R,E)-5³-(бензилокси)-14-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексана-циклооктафан-2¹-ен-6-она (5,6 г, 13 ммоль, 61 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 435$.

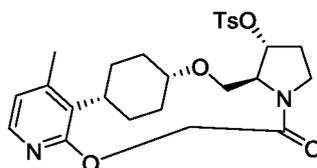


К раствору (5²S,5³R,E)-5³-(бензилокси)-14-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексана-циклооктафан-2¹-ен-6-она (5,6 г, 1,0 экв., 13 ммоль) в MeOH (300 мл) добавляли Pd/C (1,4 г, 1,0 экв., 13 ммоль) в атмосфере азота. Полученную

смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 5 суток в атмосфере водорода с использованием водородного баллона, фильтровали через слой CELITE® и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Затем к неочищенному продукту добавляли Pd/C (0,01 г, 5 масс. %) в атмосфере азота.

5 Полученную смесь гидрировали при 50°C в течение 24 часов при давлении 6 атм, фильтровали через слой CELITE® и концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением (2¹R,2⁴R,5²S,5³R)-5³-гидрокси-14-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (2,9 г, 8,4

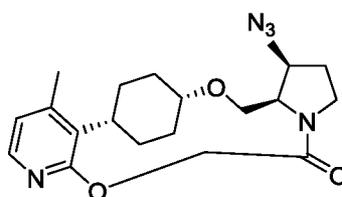
10 ммоль, 63 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 347.



К перемешиваемой смеси (2¹R,2⁴R,5²S,5³R)-5³-гидрокси-14-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (2,9 г, 1,0 экв., 8,4 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли тозил-Cl (2,4 г, 1,5 экв., 13 ммоль),

15 триэтиламин (3,5 мл, 3,0 экв., 25 ммоль) и 4-диметиламинопиридин (0,20 г, 0,2 экв., 1,7 ммоль). Полученную смесь с помощью ЖХ-МС. Полученный раствор концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением (2¹R,2⁴R,5²S,5³R)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил-4-метилбензолсульфоната (3,4 г,

20 6,8 ммоль, 81 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 501.

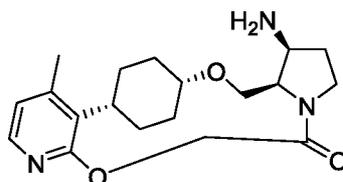


К перемешиваемому раствору (2¹R,2⁴R,5²S,5³R)-1⁴-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил-4-

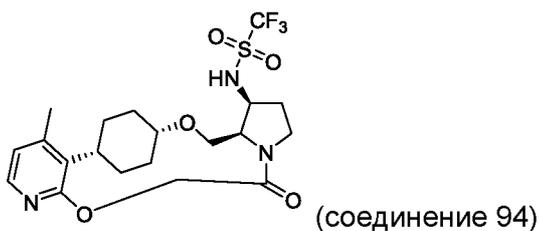
25 метилбензолсульфоната (3,4 г, 1,0 экв., 6,8 ммоль) в ДМФ (30 мл) добавляли азид тетрабутиламмония (5,8 г, 3,0 экв., 20 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 80°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3*100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали хроматографией на колонке с силикагелем с

30 получением (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-азидо-1⁴-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-

пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (1,6 г, 4,3 ммоль, 63 %) в виде масла. ЖХМС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 372.

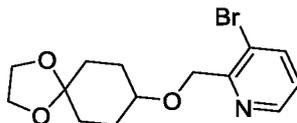


К раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-азидо-14-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-
 5 пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (1,6 г, 1,0 экв., 4,3 ммоль) в метаноле (100 мл) добавляли Pd/C (4,6 г, 10 масс. %, 4,3 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в течение 16 часов в атмосфере водорода с использованием водородного баллона. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-
 10 амино-1⁴-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (905 мг, 2,62 ммоль, 61 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 346.

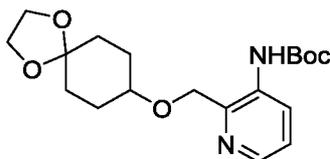


К раствору (2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-5³-амино-1⁴-метил-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-
 15 пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (10 мг, 1,0 экв., 29 мкмоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторметансульфоновый ангидрид (9,8 мг, 1,2 экв., 35 мкмоль) и триэтиламин (8,8 мг, 3,0 экв., 87 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 0,5 часов при -50°C. Полученную смесь экстрагировали NH₄HCO₃. Фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ВЭЖХ с
 20 получением 1,1,1-трифтор-N-((2¹S, 2⁴S, 5²R, 5³S)-14-метил-6-оксо-3,8-диокса-1(3,2)-пиридина-5(2,1)-пирролидина-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (4,4 мг, 9,2 мкмоль, 32 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 478; Н ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.83 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.96 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 2H), 4.23 - 4.10 (m, 2H), 3.83 (s, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.03 (m, 1H), 2.64 - 2.45 (m, 2H), 2.35 (m, 4H),
 25 2.17 (m, 2H), 1.94 (m, 1H), 1.57 (m, 1H), 1.47 - 1.27 (m, 2H), 1.23 - 1.14 (m, 1H).

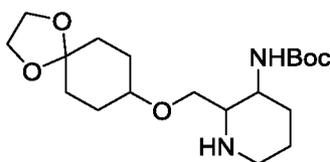
Пример 1.17



К перемешиваемому раствору 1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-ола (753,0 г, 1,0 экв., 4,8 моль) в ТГФ (10 л) добавляли *трет*-бутоксид калия (534,3 г, 1,3 экв., 4,8 моль) по частям при 0°C в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 30 минут при 0°C. К нему по каплям при перемешивании при 0°C добавляли раствор 3-бром-2-(бромметил)пиридина (919,0 г, 1,0 экв., 4,8 моль) в ТГФ (1,0 л). Полученный раствор оставляли перемешиваться на ночь при комнатной температуре. Затем реакцию гасили добавлением 10 л насыщ. NH₄Cl (водн.). Полученный раствор экстрагировали 3x1 л этилацетата, органический слой сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с получением 3-бром-2-([1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илокси]метил)пиридина (962,0 г, 80,0%) в виде масла.

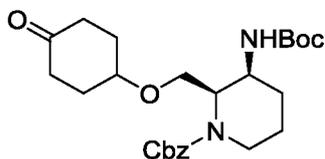


К перемешиваемому раствору 3-бром-2-([1,4-диоксаспиро[4,5]декан-8-илокси]метил)пиридина (962,0 г, 1,0 экв., 2,9 моль) и *трет*-бутилкарбамата (686,7 г, 2,0 экв., 5,9 моль) в диоксане (10,0 л) добавляли Pd₂(dba)₃ (134,2 г, 0,05 экв., 0,15 моль), ксанфос (169,6 г, 0,10 экв., 0,29 моль) и Cs₂CO₃ (2395 г, 2,5 экв., 7,3 моль) в атмосфере азота. Полученный раствор перемешивали в течение 20 часов при 100°C. Твердые вещества отфильтровывали. Полученную смесь концентрировали в вакууме. Остаток очищали на колонке с силикагелем, с получением *трет*-бутил-N-[2-([1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси]метил)пиридин-3-ил]карбамата (620,0 г, 58,0%) в виде твердого вещества.

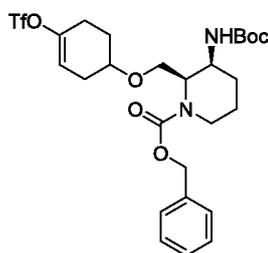


К перемешиваемой смеси *трет*-бутил N-[2-([1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси]метил)пиперидин-3-ил]карбамата (620,0 г, 1,0 экв., 1,7 ммоль) в ДХМ (6,0 л) добавляли N-(бензилоксикарбонил)сукцинимид (845,9 г, 1,2 экв., 2,0 моль) и DIEA (648,9 г, 3,0 экв., 5,0 моль) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили

добавлением 5 л воды/льда. Полученную смесь экстрагировали 2×2 л ДХМ. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и органический слой концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая бензил 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси]метил]пиперидин-1-карбоксилат (422,0 г, 50,0%) в виде масла.

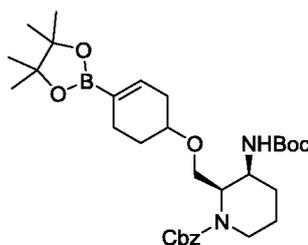


К перемешиваемому раствору бензил 3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[1,4-диоксаспиро[4.5]декан-8-илокси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (422,0 г, 1,0 экв., 0,84 моль) в уксусной кислоте (280 мл) добавляли воду (140 мл) при комнатной температуре. Полученный раствор перемешивали в течение 12 часов при 30°C. Смеси давали остыть до 10°C. Затем реакцию гасили добавлением 6 л ледяной воды. Полученный раствор перемешивали в течение 1 часа при 10°C. Выпавшие в осадок твердые вещества собирали фильтрацией. Неочищенный продукт очищали перекристаллизацией из смеси 5 Et₂O:1 EA (10 мл/г) три раза с получением бензилового рацемического-(*цис*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-оксоциклогексил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (108,7 г, 28,2%) в виде твердого вещества и фильтрат концентрировали в вакууме с получением бензил (2*R*,3*S*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-оксоциклогексил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилат (64,0 г) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 461; ¹H-NMR (300 МГц, ДМСО-*d*₆) δ 7.38 - 7.26 (m, 5H), 6.97 - 6.95 (m, 1H), 5.06 (brs, 2H), 4.60 (brs, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 1H), 3.76 - 3.42 (m, 4H), 2.95 - 2.72 (m, 1H), 2.39 - 2.23 (s, 2H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.73 - 1.48 (m, 3H), 1.39 - 1.36 (m, 10H).

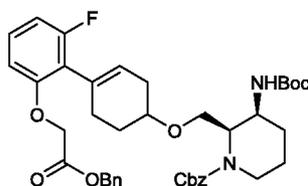


К перемешиваемому раствору бензил (2*R*,3*S*)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-оксоциклогексил]окси]метил]пиперидин-1-карбоксилата (30,0 г, 1,0 экв., 65,1 ммоль) в ТГФ (300 мл) добавляли KHMDS (78,2 мл, 1,2 экв., 78,2 ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при -78°C, а затем по каплям добавляли 1,1,1-трифтор-*N*-фенил-*N*-трифторметансульфонилметансульфонамид (27,9 г, 1,2 экв., 78,2 ммоль) в ТГФ (100 мл) при -78°C. Полученную смесь перемешивали в

течение 2 часов при -78°C . Смесь по каплям добавляли к 200 мл насыщ. NH_4Cl (водный) при 0°C . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (2×50 мл). Объединенные органические слои сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, с получением бензил (2R,3S)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(трифторметансульfonyлокси)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил)пиперидин-1-карбоксилата (41,0 г, неочищенный) в виде масла.

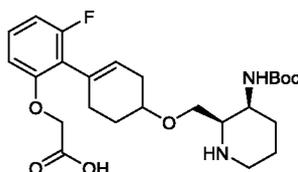


К раствору бензил (2R,3S)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(трифторметансульfonyлокси)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил)пиперидин-1-карбоксилата (350 г, 1,0 экв., 0,59 моль) и бис(пинаколато)диборона (180 г, 1,2 экв., 0,71 моль) в 1,4-диоксане (3,5 л) добавляли $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (24,1 г, 0,05 экв., 29,5 ммоль) и ацетат калия (116 г, 2,0 экв., 1,18 моль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 16 часов при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали хроматографией на колонке с силикагелем, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением бензил (2R,3S)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил)пиперидин-1-карбоксилата (90,8 г, 26,2%) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 571$; $^1\text{H-NMR}$ (300 МГц, $\text{DMCO}-d_6$): δ 7.41-7.24 (m, 5H), 6.91 (brs, 1H), 6.30 (brs, 1H), 5.08 (brs, 2H), 4.54 (brs, 1H), 3.85 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 3.75 - 3.40 (m, 4H), 2.91 - 2.70 (s, 1H), 2.40 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.85 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.70 - 1.61 (m, 1H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.39 (s, 11H), 1.18 (s, 12H).

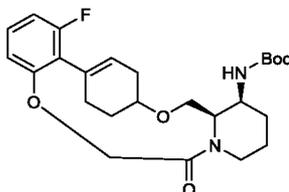


Смесь бензил (2R,3S)-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]-2-[[4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)циклогекс-3-ен-1-ил]окси]метил)пиперидин-1-карбоксилата (500,0 мг, 1,0 экв., 0,876 ммоль), бензил 2-(2-бром-3-фторфенокси)ацетата (386,4 мг, 1,3 экв., 1,14 ммоль), $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ CH_2Cl_2 (142,8 мг, 0,2 экв., 0,175 ммоль) и K_2CO_3 (302,8 мг, 2,5 экв., 2,19 ммоль) в 1,4-диоксане (8,0 мл) и H_2O (2,0 мл) перемешивали в течение ночи при

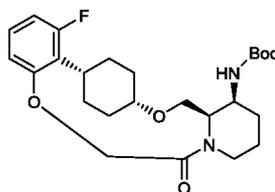
80°C в атмосфере азота. атмосфера. Реакцию гасили водой при комнатной температуре. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3 x 20 мл), сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением бензил 2-[[[4-[2-[2-(бензилокси)-2-оксоэтокси]-6-фторфенил]циклогекс-3-ен-1-ил)окси]метил]-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилата (470 мг, 76,3%) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 703.



Смесь бензил 2-[[[4-[2-[2-(бензилокси)-2-оксоэтокси]-6-фторфенил]циклогекс-3-ен-1-ил)окси]метил]-3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-1-карбоксилат (100,0 мг, 1,0 экв., 0,142 ммоль) и Pd/C (30,3 мг, 2,0 экв., 0,285 ммоль) в *i*-PrOH (6,0 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, осадок на фильтре промывали *i*-PrOH (3x3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, получая 2-[4-([3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогекс-1-ен-1-ил]-3-фторфеноксиуксусную кислоту (58,0 мг, 85,2%) в виде твердого вещества ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 479.

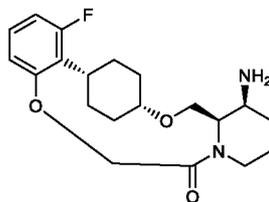


К раствору 2-[4-([3-[(*трет*-бутоксикарбонил)амино]пиперидин-2-ил]метокси)циклогекс-1-ен-1-ил]-3-фторфеноксиуксусной кислоты (53,0 мг, 1,0 экв, 0,11 ммоль) и диизопропилэтиламина (43 мг, 3,0 экв., 0,33 ммоль) в ацетонитриле (53 мл) добавляли NATU (63,0 мг, 1,5 экв., 0,17 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре в атмосфере азота полученную смесь концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил ((5²R,5³S,E)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексана-циклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (36,0 мг, 71 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 461.



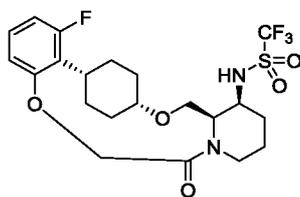
Смесь *трет*-бутил ((5²R,5³S,E)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-2¹-ен-5³-ил)карбамата (30,0 мг, 1,0 экв., 65 мкмоль) и Pd/C (6,9 мг, 1 экв., 65 мкмоль) в MeOH (6 мл) перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре в атмосфере водорода. Полученную смесь фильтровали, затем осадок на фильтре промывали MeOH (3x3 мл). Фильтрат концентрировали при пониженном давлении, с получением *тре,т*-бутил ((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамата (28,0 мг, 93%) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 463.



Смесь *трет*-бутил ((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)карбамата (28,0 мг, 1,0 экв., 61 мкмоль) в TFA (1,25 мл) и дихлорметане (5 мл) перемешивали в течение 1 часа при комнатной температуре. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁶-фтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (20,0 мг, 91%) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 363.

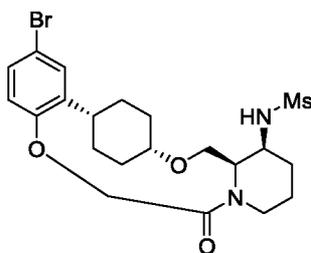


(соединение 95)

К раствору (2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-5³-амино-1⁶-фтор-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-6-она (2,00 г, 1,0 экв., 5,52 ммоль) и диизопропилэтиламина (1,44 мл, 1,5 экв., 8,28 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли Tf₂O (1,21 мл, 1,3 экв., 7,17 ммоль) в дихлорметане (0,2 мл) по каплям при -40°C. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при -40°C. Смесь концентрировали при пониженном давлении и экстрагировали этилацетатом (3x300 мл). Объединенные органические слои промывали соевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄.

После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт перетирали с этилацетатом (50 мл) и в конце сушили в глубоком вакууме с получением 1,1,1-трифтор-N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁶-фтор-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (2,2 г, 4,2 ммоль, 75 %) в виде твердого вещества. Смеси изомеров очищали хиральной препаративной ВЭЖХ с получением чистых энантиомеров в виде белого твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 495; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 9.72 (s, 1H), 7.17 (td, J = 8.3, 6.6 Hz, 1H), 6.84 - 6.63 (m, 2H), 5.32 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 4.98 (dt, J = 10.5, 4.5 Hz, 1H), 4.00 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 3.86 (dd, J = 11.2, 9.2 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.37 (dd, J = 9.1, 3.7 Hz, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.63 - 1.49 (m, 1H), 1.49 - 1.39 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.13 (m, 1H).

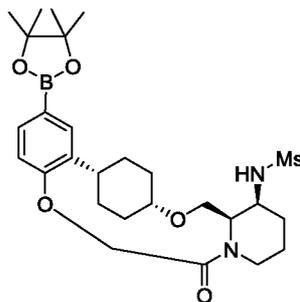
Пример 1.18



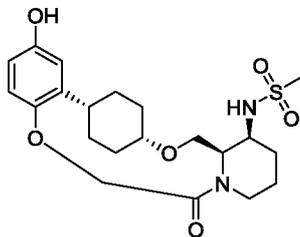
15

К раствору N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (4,00 г, 1,0 экв., 9,0 ммоль) в MeCN (40 мл) и ТГФ (40 мл) добавляли N-бромсукцинимид (3,37 г, 2,0 экв., 0,02 моль). Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при 25°C. Реакцию гасили добавлением насыщенного водного раствора хлорида аммония при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×40 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, после фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-бром-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (4,7 г, 9,4 ммоль, 100 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 502 ; ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 7.33 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.31 (m, 1H), 4.98 (m, 1H), 3.95 (m, 1H), 3.84 - 3.75 (m, 1H), 3.65 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.57 (m, 6H), 2.19 (m, 1H), 2.09 (m, 1H), 1.75 (m, 2H), 1.68 (m, 1H), 1.64 - 1.49 (m, 2H), 1.34 (s, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.17 (m, 1H).

30



К раствору N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-бром-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (2,50 г, 1,0 экв., 4,99 ммоль) и 4,4,4',4',5,5,5',5'-октаметил-2,2'-би(1,3,2-диоксаборолан) (1,90 г, 1,5 экв., 7,48 ммоль) в 1,4-диоксане (50 мл) добавляли KOAc (1,47 г, 3,0 экв., 15,0 ммоль), Pd₂(dba)₃ (457 мг, 0,1 экв., 499 мкмоль) и XPhos (475 мг, 0,2 экв., 997 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3,5 часов при 100°C в атмосфере азота. Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-15-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (2,2 г, 4,0 ммоль, 80 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 549.



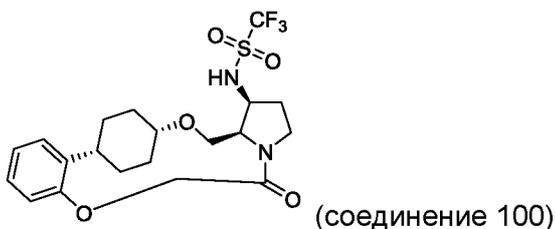
(соединение 96)

К перемешиваемой смеси N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-6-оксо-15-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (2,20 г, 1,0 экв., 4,01 ммоль) в 1,4-диоксане (25 мл) добавляли перекись водорода (30 масс. %, 20 экв., 80,2 ммоль) по каплям при 0°C. Полученную смесь перемешивали в течение 4 часов при 25°C. Реакцию гасили добавлением насыщенного NaHSO₃ при 0°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×100 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором, сушили над безводным Na₂SO₄, после фильтрования фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением N-((2¹S,2⁴S,5²R,5³S)-1⁵-гидрокси-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пиперидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанацклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (1,2 г, 2,7 ммоль, 68 %) в виде твердого вещества.

ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 439$; 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 8.85 (s, 1H), 7.22 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.54 - 6.47 (m, 2H), 5.21 (m, 1H), 4.97 (m, 1H), 3.85 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.26 (m, 1H), 2.96 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.38 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.69 - 1.51 (m, 3H), 1.42 - 1.10 (m, 5H).

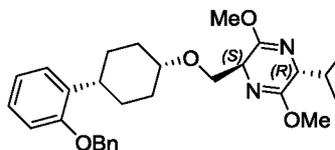
5

Пример 1.19

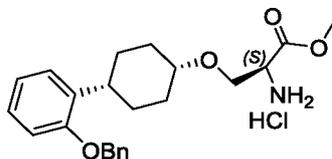


К перемешиваемой смеси (2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S)-5³-амино-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (1,4 г, 1,0 экв., 4,2 ммоль) и ТЕА (0,89 мл, 1,5 экв., 6,4 ммоль) в ДХМ (20 мл) добавляли раствор ангидрида трифторметансульфокислоты (1,4 г, 1,2 экв., 5,1 ммоль) в ДХМ (5 мл) по каплям при $-78^\circ C$ в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 40 минут при $-78^\circ C$. Реакцию гасили добавлением $NaHCO_3$ (водн.) при $0^\circ C$. Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×20 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением 1,1,1-трифтор-N-((2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S)-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (1,5 г, 3,2 ммоль, 77 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+ = 463$; 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 7.20 (td, $J = 7.7$, 1.7 Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4$, 1.8 Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.0$, 6.8 Hz, 1H), 6.82 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.63 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 5.07 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 4.56 (dd, $J = 8.3$, 2.7 Hz, 1H), 4.46 - 4.44 (m, 2H), 4.27 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 4.13 (dt, $J = 10.6$, 7.6 Hz, 1H), 3.89 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.72 (dt, $J = 10.6$, 6.3 Hz, 1H), 3.38 (d, $J = 9.8$ Hz, 1H), 2.62 - 2.46 (m, 2H), 2.35 - 2.23 (m, 2H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.88 - 1.80 (m, 1H), 1.63 - 1.50 (m, 2H), 1.40 - 1.37 (m, 2H).

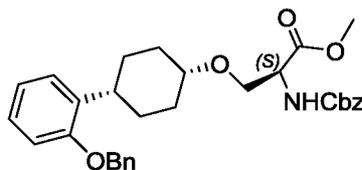
Пример 1.20



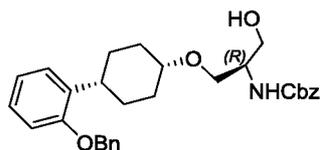
К перемешиваемому раствору (R)-2-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (5,0 г, 1,5 экв., 0,03 моль) и DMPU (7,0 мл, 3,0 экв., 0,05 моль) в ТГФ (50 мл) добавляли н-бутиллитий (2,0 г, 1,5 экв., 0,03 моль) порциями при -78°C в атмосфере N_2 . К указанной выше смеси добавляли 1-(бензилокси)-2-(((1s,4s)-4-(хлорметокси)циклогексил)бензол (6,0 г, 1,0 экв., 0,02 моля) порциями в течение 3 часов при -78°C . Полученную смесь перемешивали еще 4 часа при -78°C . Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3×80 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором (3×50 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Остаток очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением (2S,5R)-2-(((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина (5,6 г, 12 ммоль, 60 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 479$.



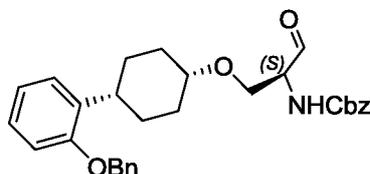
К раствору (2S,5R)-2-(((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)метил)-5-изопропил-3,6-диметокси-2,5-дигидропиразина, 2,5-дигидропиразина (5,2 г, 1,0 экв., 10 ммоль) в ацетонитриле (72 мл) добавляли HCl (30%) (72 мл) и полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 40°C . Неочищенный продукт очищали обращенно-фазовой флэш-хроматографией с получением метил O-((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)-L-серината, HCl (3,8 г, 90 %) в виде масла.



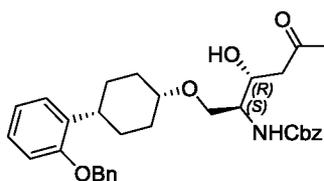
К раствору метил O-((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)-L-серината, HCl (3,8 г, 1,0 экв., 9,0 ммоль) и NaHCO_3 (водн.) (40 мл) в ТГФ (40 мл) добавляли бензилкарбонхлоридат (1,9 г, 1,2 экв., 11 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C . Полученную смесь экстрагировали дихлорметаном (3×50 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением метил N-((бензилокси)карбонил)-O-((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)-L-серината (3,23 г, 69%) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 518$.



К перемешиваемой смеси метил N-((бензилокси)карбонил)-O-((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)-L-серината (3,0 г, 1,0 экв., 6 ммоль) в диэтиловом эфире (150 мл) добавляли LiAlH_4 (0,3 г, 1,5 экв., 9 ммоль) при -20°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 18 часов при -20°C . К указанной выше смеси добавляли ТГФ при -20°C . Полученную смесь перемешивали еще 10 минут при -20°C . Реакцию гасили добавлением $\text{Na}_2\text{SO}_4 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$ при -20°C . Полученную смесь перемешивали еще 10 минут. Полученную смесь фильтровали и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением бензил ((R)-1-(((1s,4S)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (2,1 г, 70 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 490$.



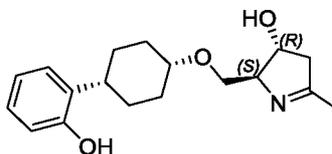
К раствору бензил ((R)-1-(((1s,4S)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)-3-гидроксипропан-2-ил)карбамата (1,9 г, 1,0 экв., 3,9 ммоль) в дихлорметане (80 мл) добавляли периодинан Десса-Мартина (2,0 г, 1,2 экв., 4,7 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 25°C . Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (3*20 мл). Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил((S)-1-(((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)-3-оксипропан-2-ил)карбамата (1,4 г, 3,1 ммоль, 80 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 488$.



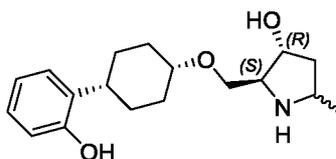
25

К перемешиваемой смеси диизопропилэтиламида лития (0,91 г, 2,5 экв., 8,5 ммоль) в ТГФ (2 мл) добавляли по каплям раствор пропан-2-она (0,20 г, 1,0 экв., 3,4

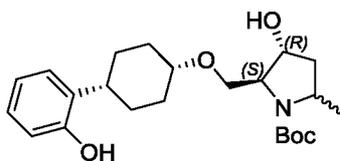
ммоль) при -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при -78°C . К указанной выше смеси добавляли раствор бензил((S)-1-оксо-3-(((1s,4R)-4-фенилциклогексил)окси)пропан-2-ил)карбамата (1,3 г, 1,0 экв., 3,4 ммоль) в ТГФ (2 мл) по каплям при температуре -78°C в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение еще 1 часа при -78°C . Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и гасили 5 мл насыщенного NH_4Cl при 0°C . Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3*5 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na_2SO_4 . После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали флэш-хроматографией с получением бензил ((2S)-1-(((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)-3-гидрокси-5-оксогексан-2-ил)карбамата (500 мг, 916 мкмоль, 27 %) в виде масла. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 546$.



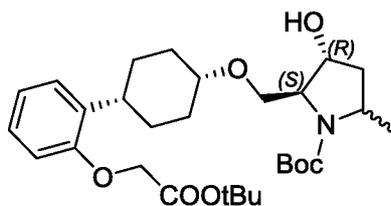
К раствору бензил ((2S)-1-(((1s,4R)-4-(2-(бензилокси)фенил)циклогексил)окси)-3-гидрокси-5-оксогексан-2-ил)карбамата (0,5 г, 1,0 экв., 0,9 ммоль) в *i*-PrOH (50 мл) добавляли Pd/C (0,3 г, 10 масс. %, 0,3 экв., 0,3 ммоль) в атмосфере азота. Полученную смесь гидрировали при комнатной температуре в атмосфере водорода с использованием водородного баллона, фильтровали через фильтр CELITE® и концентрировали при пониженном давлении с получением неочищенного продукта. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии напрямую, без дальнейшей очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 304$.



К раствору (2S,3R)-2-(((1s,4R)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)-5-метил-3,4-дигидро-2H-пиррол-3-ола (0,5 г, 1,0 экв., 2 ммоль) в *i*-PrOH (30 мл) добавляли $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (2,0 экв., 1,8 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 25°C . Полученную смесь концентрировали при пониженном давлении, получая неочищенный продукт. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ = 306$.

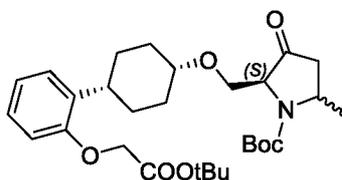


- К раствору (2S,3R)-2-(((1S,4R)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)-5-метилпирролидин-3-ола (500 мг, 1,0 экв., 1,64 ммоль) и NaHCO₃(водн.) (10 мл) в ацетонитриле (30 мл) добавляли ди-*трет*-бутилдикарбонат (536 мг, 1,5 экв., 2,46 ммоль).
- 5 Полученную смесь перемешивали в течение 3 часов при 25°C. Полученную смесь экстрагировали этилацетатом (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали солевым раствором и сушили над безводным Na₂SO₄. После фильтрации фильтрат концентрировали при пониженном давлении. Неочищенный продукт очищали обращенно-
- 10 фазовой флэш-хроматографией с получением *трет*-бутил-(2R,3R)-3-гидрокси-2-(((1S,4S)-4-(2-гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (210 мг, 518 мкмоль, 31,6 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 406.

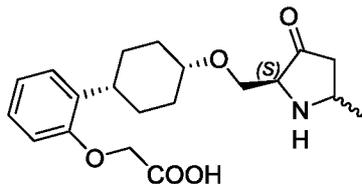


- К раствору *трет*-бутил (2S,3R)-3-гидрокси-2-(((1S,4R)-4-(2-
- 15 гидроксифенил)циклогексил)окси)метил)-5-метилпирролидин-1-карбоксилатf (210 мг, 1,0 экв., 518 мкмоль) и трет-бутил-2-бромацетата (121 мг, 1,2 экв., 621 мкмоль) в ацетонитриле (5 мл) добавляли K₂CO₃ (143 мг, 2,0 экв., 1,04 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 3 суток при 25°C. Остаток очищали препаративной ТСХ с
- 20 получением *трет*-бутил (2S,3R)-2-(((1S,4R)-4-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)фенил)циклогексил)окси)метил)-3-гидрокси-5-метилпирролидин-1-
- карбоксилата (195 мг, 375 мкмоль, 72,5 %) в виде полутвердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 7.83 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.98 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 4.38 (dd, J = 7.9, 3.4 Hz, 1H), 4.23 - 4.08 (m, 3H), 3.82 (s, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.52 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 3.04 - 3.00 (m, 4H), 2.60 - 2.57 (m, 1H), 2.50 - 2.37 (m, 1H),
- 25 2.35 (s, 3H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.23 - 2.12 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.63 - 1.51 (m, 1H), 1.45 - 1.34 (m, 2H), 1.22 - 1.14 (m, 1H).

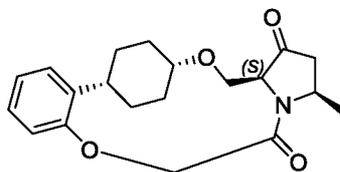
ЖХ-МС (ESI): m/z [M+H]⁺ = 519.



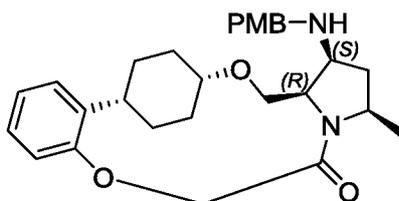
К раствору *трет*-бутил (2*S*,3*R*)-2-((((1*S*,4*R*)-4-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)фенил)циклогексил)окси)метил)-3-гидрокси-5-метилпирролидин-1-карбоксилата (190 мг, 1,0 экв., 366 мкмоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли периодинан Десс-Мартина (310 мг, 2,0 экв., 731 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 25°C. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением *трет*-бутил-(2*S*)-2-((((1*S*,4*R*)-4-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)фенил)циклогексил)окси)метил)-5-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (130 мг, 251 мкмоль, 68,7 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 518.



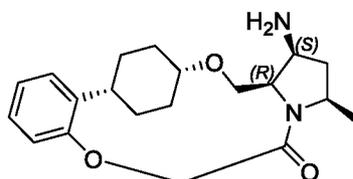
10 К раствору *трет*-бутил (2*S*)-2-((((1*S*,4*R*)-4-(2-(2-(*трет*-бутокси)-2-оксоэтокси)фенил)циклогексил)окси)метил)-5-метил-3-оксопирролидин-1-карбоксилата (120 мг, 1,0 экв., 232 мкмоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли триэтиламин (4 мл). Полученную смесь перемешивали в течение 3,5 часов при 25°C. Неочищенный продукт использовали непосредственно на следующей стадии без дальнейшей очистки. ЖХ-МС
15 (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 362.



К раствору 2-(2-((1*R*,4*S*)-4-(((2*S*)-5-метил-3-оксопирролидин-2-ил)метокси)циклогексил)фенокси)уксусной кислоты (100 мг, 1,0 экв., 277 мкмоль) и HATU (158 мг, 1,5 экв., 415 мкмоль) в ацетонитриле (50 мл) добавляли DIEA (145 мкл, 3,0 экв., 830 мкмоль). Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 25°C. Обнаружили 2 пика с помощью ЖХ-МС. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением (2¹*R*, 2⁴*R*, 5²*S*)-5⁵-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексана-циклооктафан-5³,6-диона (30 мг, 87 мкмоль, 32 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 344 ; ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 7.21 (td, *J* = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 6.95 (td, *J* = 7.4, 1.2 Hz, 1H), 6.86 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 5.22 (d, *J* = 10.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.93 (m, 1H), 4.40 - 4.37 (m, 1H), 4.33 - 4.29 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.38 - 3.34 (m, 1H), 3.12 - 3.07 (m, 1H), 2.59 - 2.56 (m, 2H), 2.30 - 2.27 (m, 1H), 1.78 - 1.75 (m, 1H), 1.47 (d, *J* = 6.5 Hz, 4H), 1.28 - 1.25 (m, 4H), 0.93 - 0.82 (m, 2H).



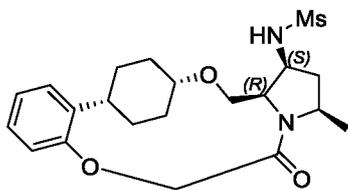
К раствору (2^1R , 2^4R , 5^2S)-5⁵-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-5³,6-диона (25 мг, 1,0 экв., 73 мкмоль) и MgSO₄ (1,8 мг, 0,2 экв., 15 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли (4-метоксифенил)метанами́н (12 мг, 1,2 экв., 87 мкмоль) и триацетоксиборгидрид натрия (31 мг, 2,0 экв, 0,15 ммоль). Полученную смесь перемешивали в течение 12 часов при 25°C. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением (2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S)-5³-((4-метоксибензил)амино)-5⁵-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (28 мг, 60 мкмоль, 83 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 465.



10

К раствору (2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S)-5³-((4-метоксибензил)амино)-5⁵-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (28,0 мг, 1,0 экв., 60,3 мкмоль) и формиата аммония (114 мг, 90,1 мкл, 30,0 экв., 1,81 ммоль) в 2-пропаноле (1,5 мл) добавляли сухой Pd/C (64,1 мг, 10 масс. %, 1,0 экв., 60,3 мкмоль) в атмосфере азота. Полученную смесь перемешивали в течение 2 часов при 85°C. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХ-МС (ESI): m/z $[M+H]^+$ = 345.

15



(соединение 103)

К раствору (2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S , 5^5R)-5³-амино-5⁵-метил-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-6-она (15 мг, 1,0 экв., 44 мкмоль) в дихлорметане (1 мл) добавляли DIEA (17 мг, 23 мкл, 3,0 экв., 0,13 ммоль) и метансульфононовый ангидрид (15 мг, 2,0 экв., 87 мкмоль) при комнатной температуре. Полученную смесь перемешивали в течение 1 часа при 20°C. Остаток очищали препаративной ТСХ с получением N-((2^1S , 2^4S , 5^2R , 5^3S , 5^5R)-5⁵-метил-6-оксо-3,8-диокса-5(2,1)-пирролидина-1(1,2)-бензол-2(1,4)-циклогексанациклооктафан-5³-ил)метансульфонамида (3,0 мг, 7,0 мкмоль, 16 %) в виде твердого вещества. ЖХ-МС

25

(ESI): m/z $[M+H]^+ = 423$. 1H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7.19 (td, $J = 7.7, 1.8$ Hz, 1H), 7.10 (dd, $J = 7.4, 1.7$ Hz, 1H), 6.93 (td, $J = 7.4, 1.1$ Hz, 1H), 6.80 (dd, $J = 8.1, 1.2$ Hz, 1H), 5.08 - 5.06 (m, 1H), 4.80 - 4.77 (m, 1H), 4.69 - 4.59 (m, 1H), 4.47 - 4.44 (m, 1H), 4.36 - 4.27 (m, 2H), 4.24 - 4.21 (m, 1H), 3.84 - 3.79 (m, 1H), 3.35 - 3.32 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.60 - 2.46 (m, 3H), 2.11 - 2.08 (m, 2H), 1.99 - 1.97 (m, 1H), 1.80 - 1.77 (m, 1H), 1.49 - 1.47 (m, 2H), 1.37 - 1.33 (m, 4H).

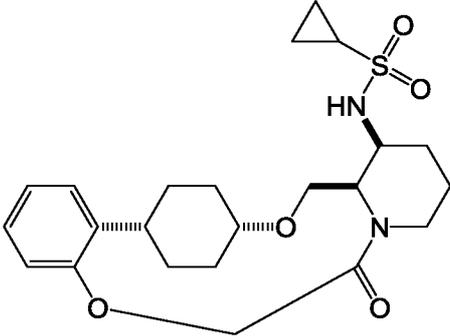
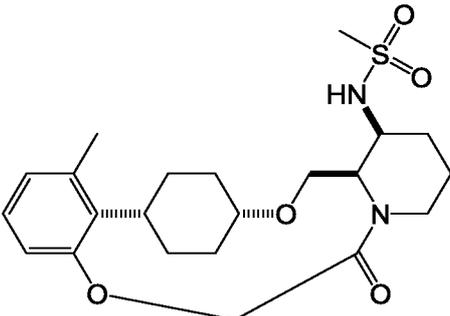
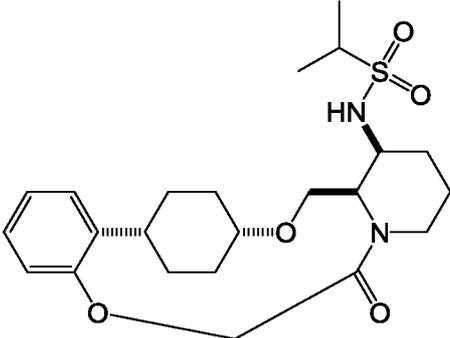
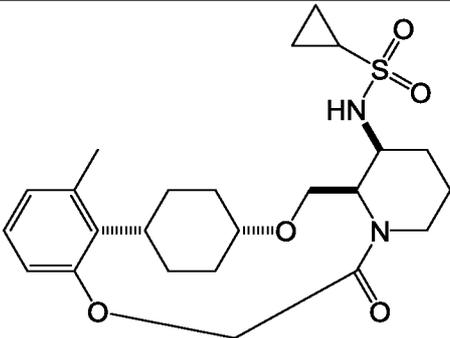
Пример 2: анализ IP1 OX₂R человека

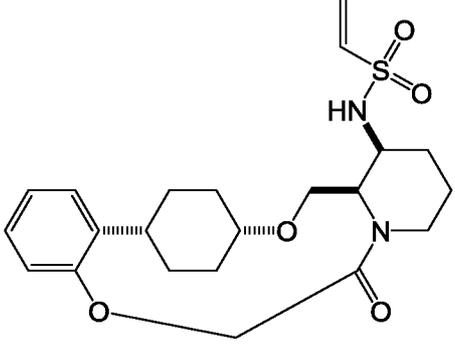
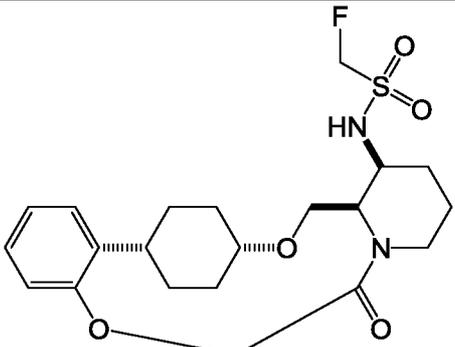
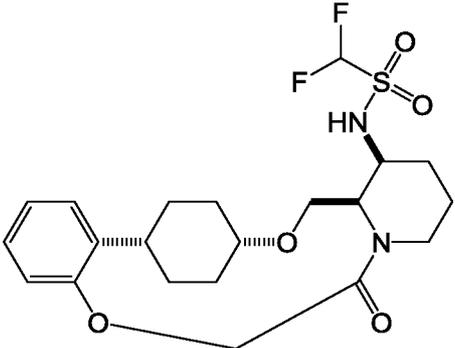
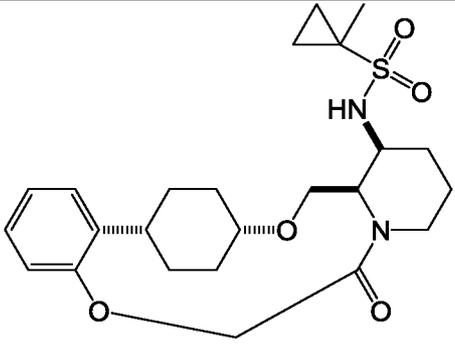
Клетки T-Rex CHO, стабильно сверхэкспрессирующие рецептор орексина-2 человека (OX₂R), индуцировали в течение ночи 1 мкг/мл доксицилина в колбе T225. Через 24 часа после индукции клетки отделяли аккутазой и высевали в 384-луночный планшет Proхuplate из расчета 30000 клеток/луночка. Затем клетки обрабатывали различными тестируемыми соединениями в 1X буфере для стимуляции, содержащем 10 mM Hepes, 1 mM CaCl₂, 0,5 mM MgCl₂, 4,2 mM KCl, 146 mM NaCl, 5,5 mM глюкозы и 50 mM LiCl, при pH 7,4, в течение 1 часа при 37°C. После инкубации реакцию останавливали добавлением смеси для обнаружения, которая состоящей из IP1-d2 и анти-IP1-криптата, разведенных в буфере для лизиса, а также в 1X буфере для стимуляции. Планшеты инкубировали в течение 1 часа при комнатной температуре, а затем считывали в многорежимном планшет-ридере ENVISION®, измеряя уровни инозитолфосфата.

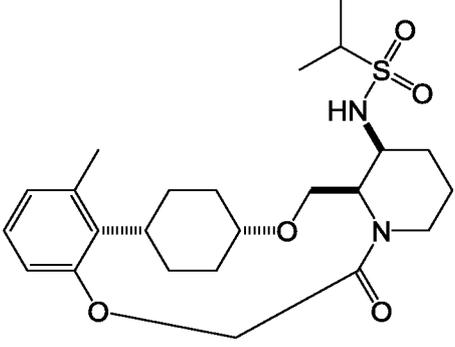
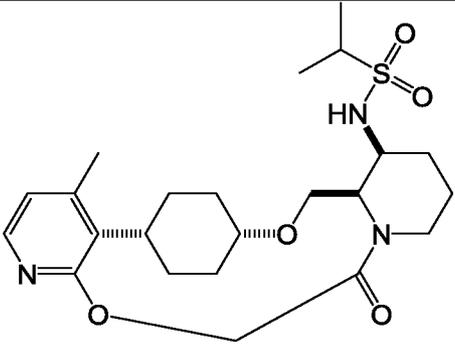
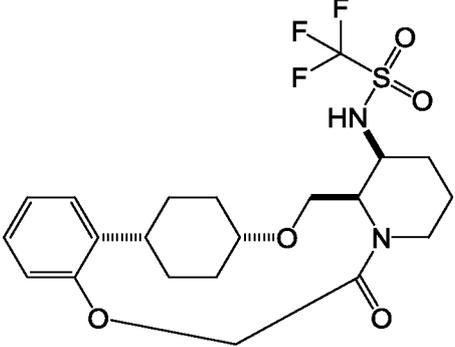
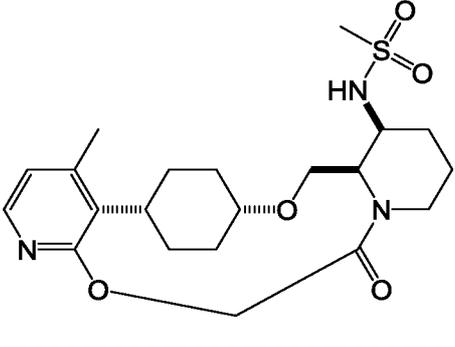
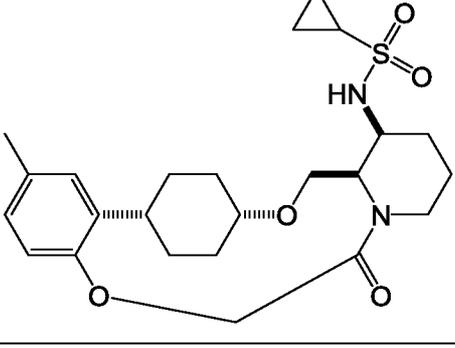
Cisbio IP1 представляет собой клеточный функциональный анализ, позволяющий провести количественную оценку накопления инозитолмонофосфата (IP), метаболита, высвобождающегося в результате активации рецептора орексина-2 через сигнальный путь фосфолипазы C-Gq. Это конкурентный иммуноанализ, в котором IP1, продуцируемый клетками при активации рецептора, конкурирует с аналогом IP1, связанным с флуорофором d2 (акцептор), за связывание с моноклональным антителом к IP1, меченным Eu криптатом (донор). Измеренный на основе HTRF-FRET сигнал обратно пропорционален продуцируемой концентрации IP1.

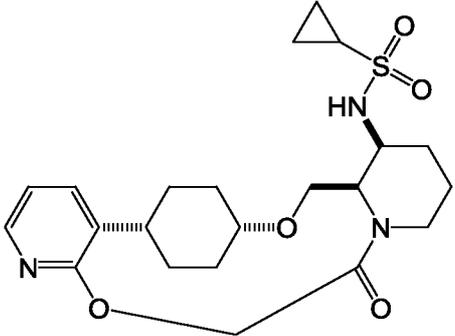
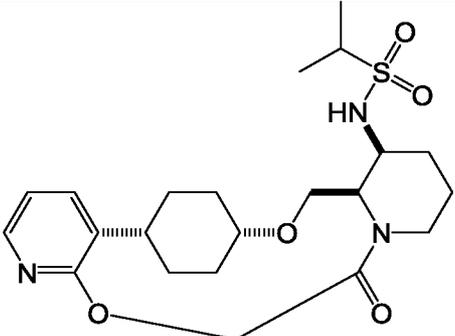
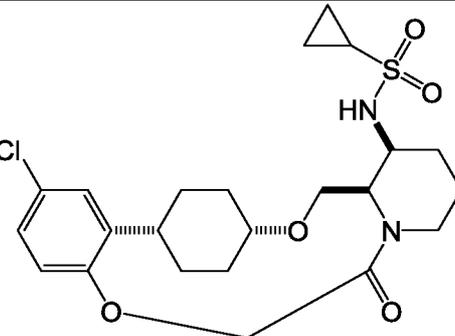
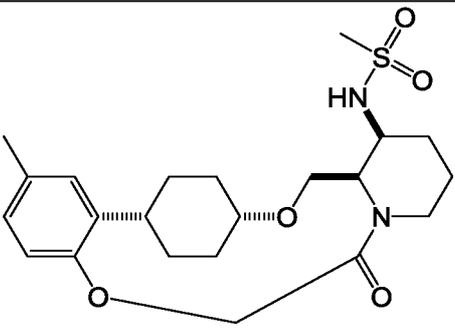
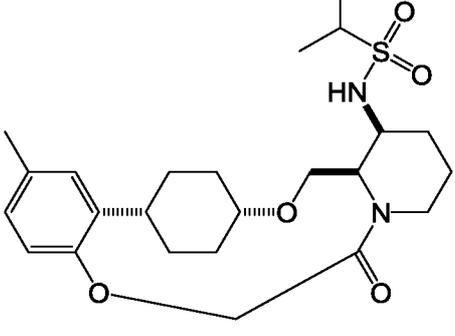
Значения EC₅₀, приведенные в таблице 2, были получены на основе анализа IP1 OX₂R человека, описанного выше. Данные представляют собой средние значения EC₅₀ ± S.E.M. Эталонное соединение А представляет собой метил (2R,3S)-3-((метилсульфонил)амино)-2-(((цис-4-фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин-1-карбоксилат (Пример 5 PCT публикации № WO2017/135306). Эталонное соединение В представляет собой N-((2S,3S)-1-(2-гидрокси-2-метилпропаноил)-2-((2,3',5'-трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин-3-ил)метансульфонамид (пример 483 PCT публикации № WO2019/027058).

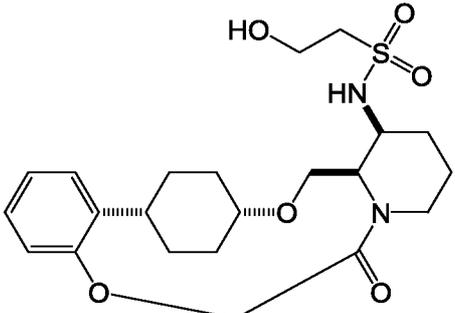
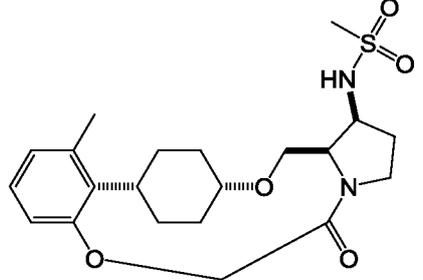
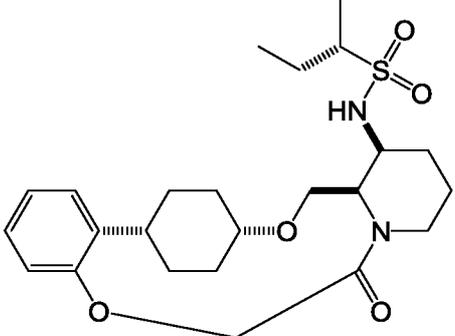
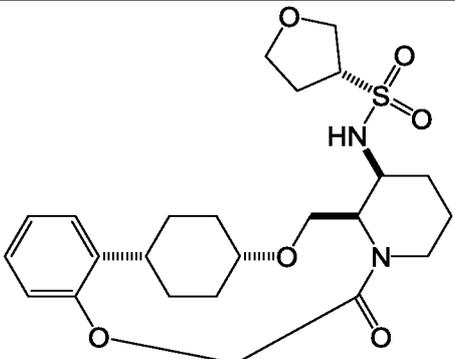
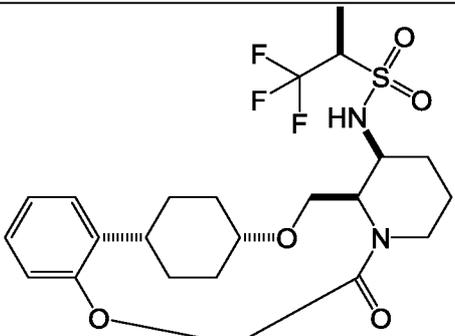
Таблица 2

Соединение	No. соед-я	EC ₅₀ (нМ)
	1	***
	2	***
	3	***
	4	***

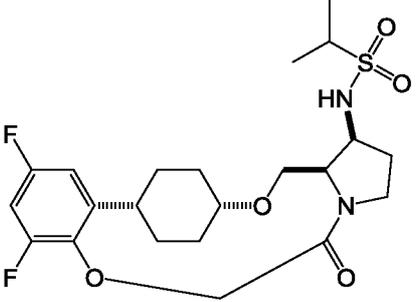
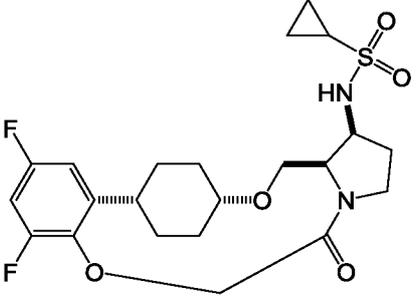
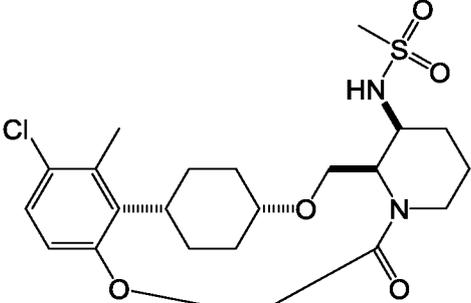
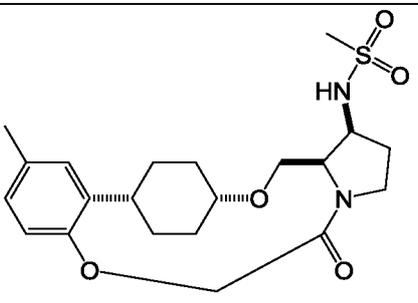
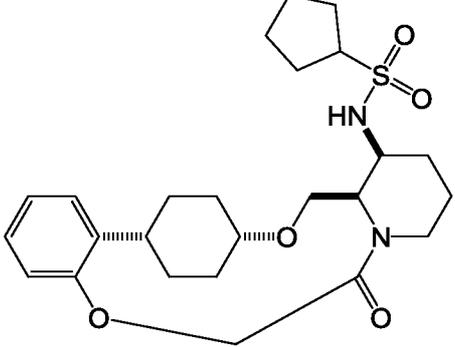
	5	***
	6	***
	7	***
	8	***

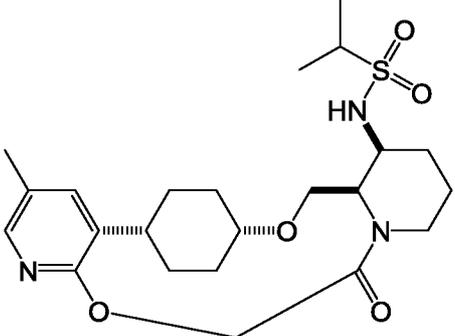
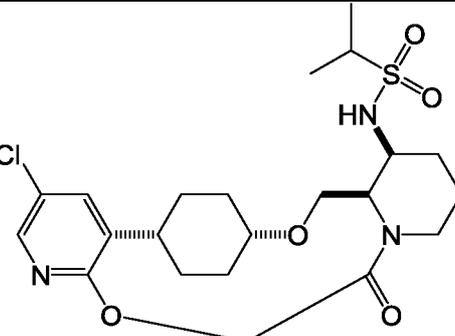
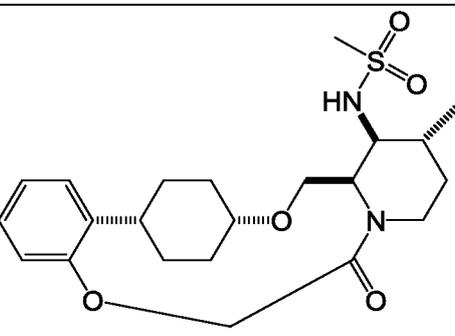
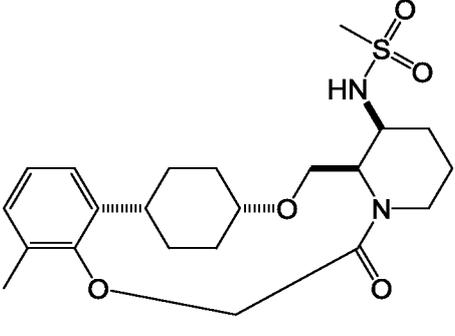
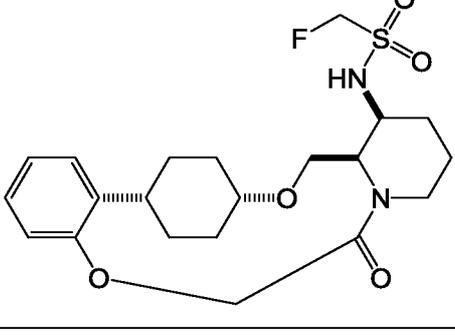
	9	***
	10	***
	11	***
	12	***
	13	***

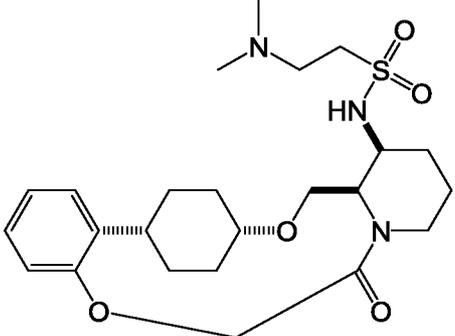
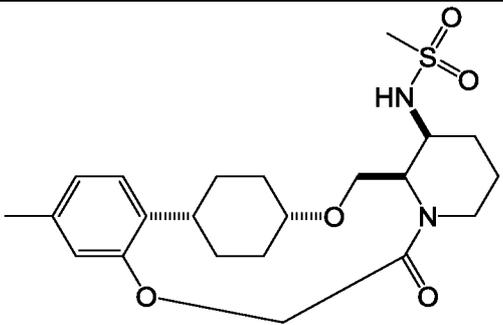
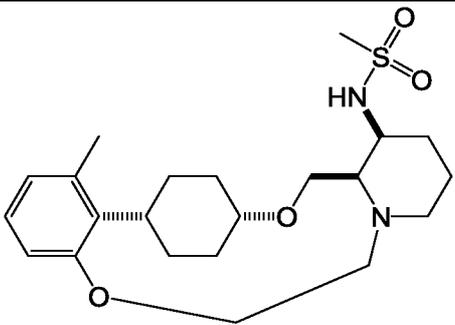
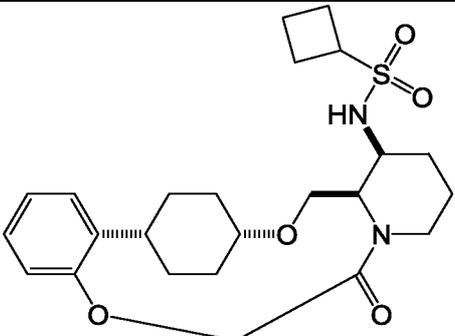
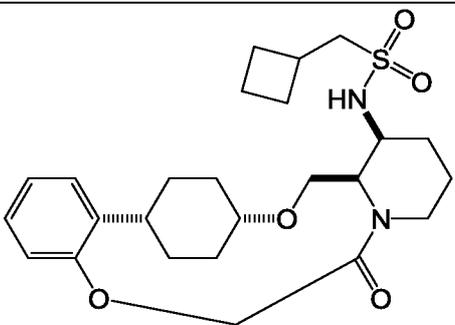
	14	***
	15	***
	16	***
	17	***
	18	***

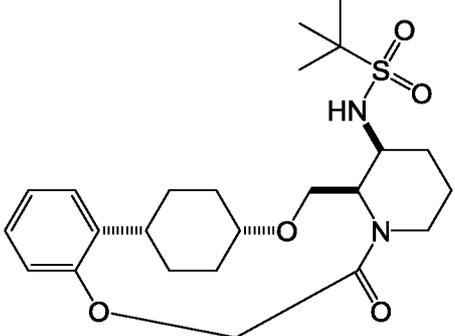
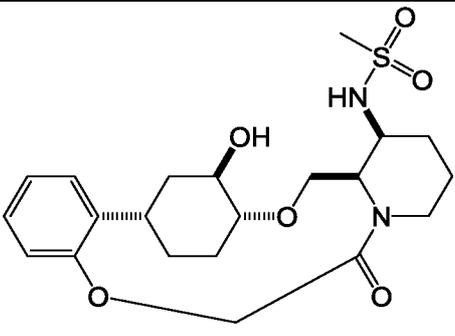
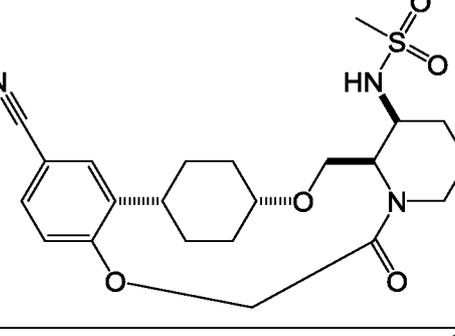
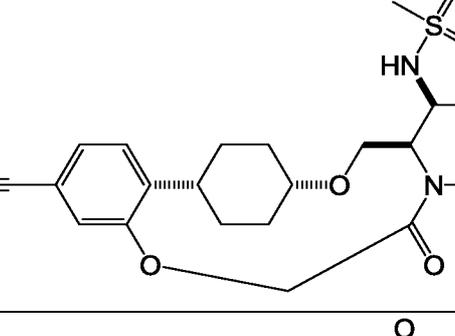
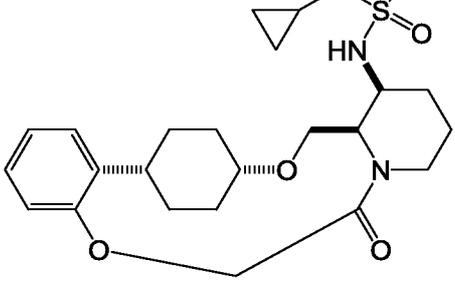
	19	***
	20	***
	21	***
	22	***
	23	***

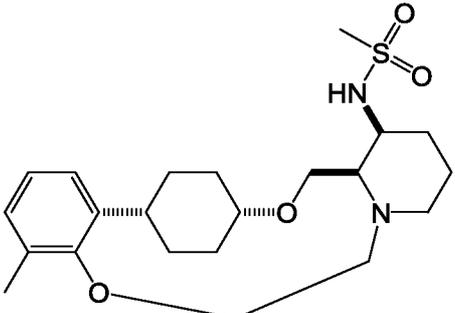
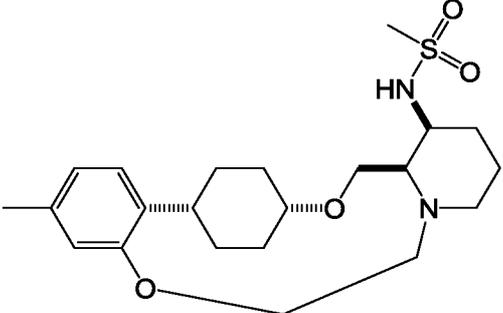
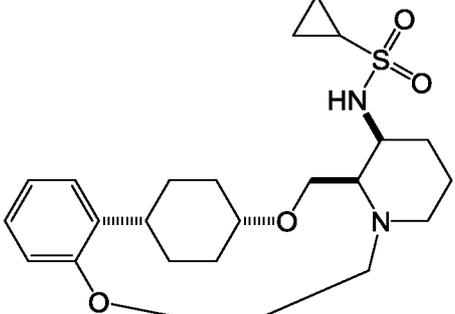
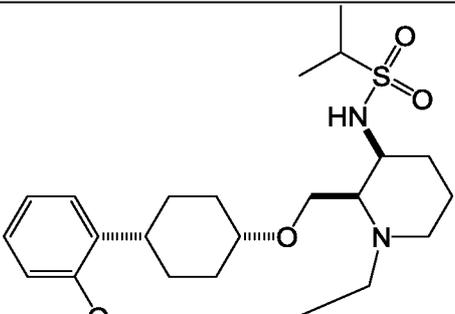
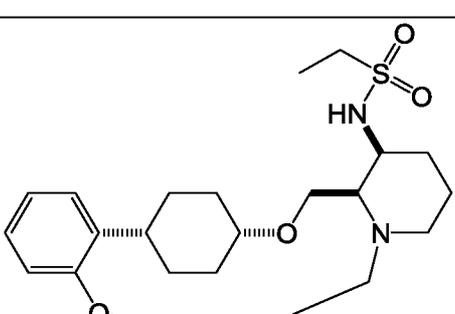
	24	***
	25	***
	26	***
	27	***
	28	***

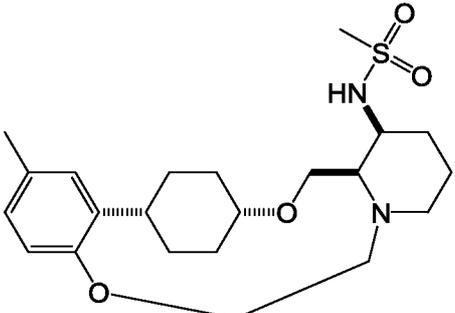
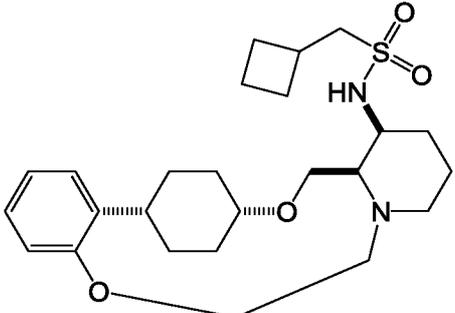
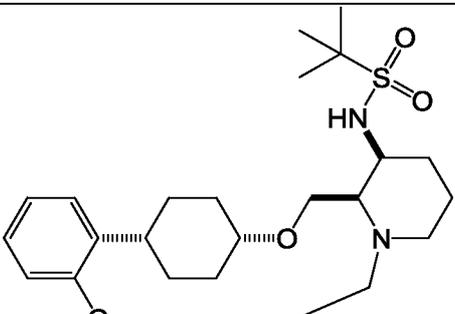
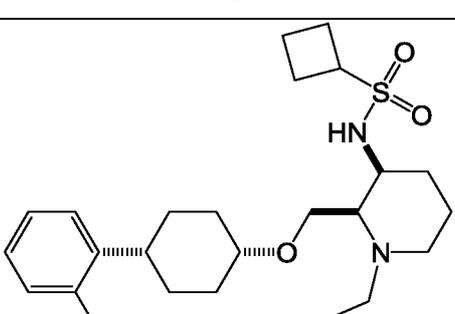
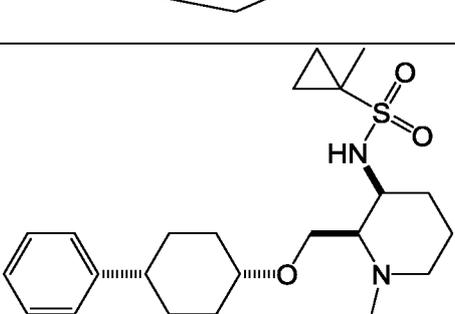
	29	***
	30	***
	31	***
	32	***
	33	***

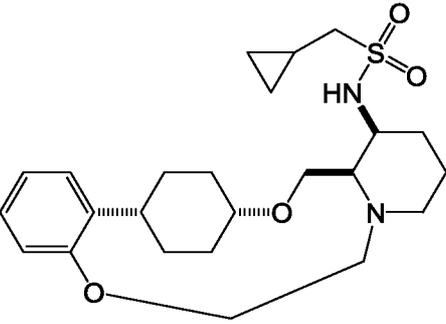
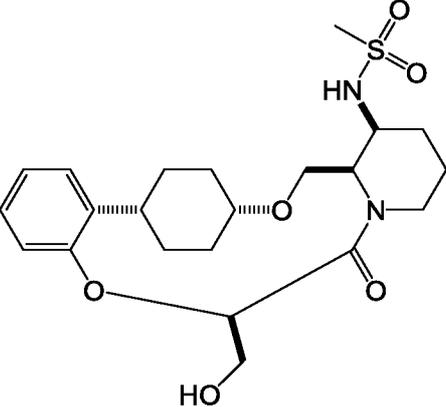
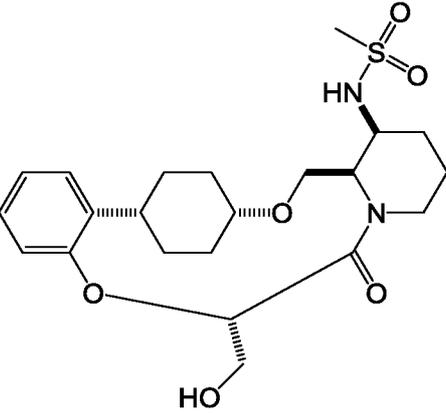
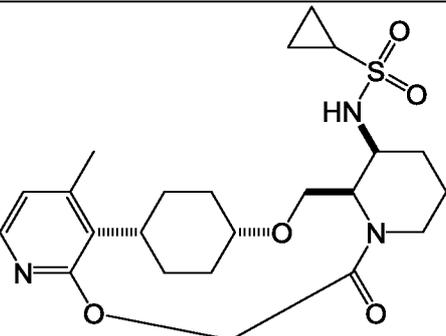
 <chem>CC(C)S(=O)(=O)N[C@@H]1CCN(C1)CC2OCC3C=CC=C(N3)O2</chem>	34	***
 <chem>CC(C)S(=O)(=O)N[C@@H]1CCN(C1)CC2OCC3C=CC(Cl)=CN3</chem>	35	***
 <chem>CC1(C)CCN(C1)CC2OCC3=CC=CC=C3O2</chem>	36	***A
 <chem>CC1(C)CCN(C1)CC2OCC3=CC=C(C)C=C3O2</chem>	37	***
 <chem>CC(F)S(=O)(=O)N[C@@H]1CCN(C1)CC2OCC3=CC=CC=C3O2</chem>	38	***

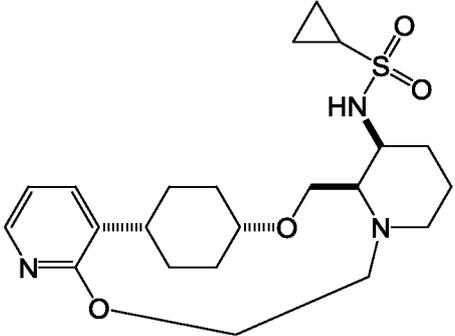
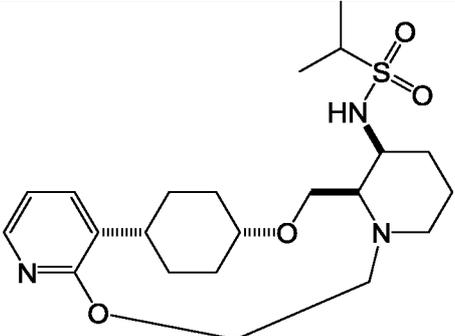
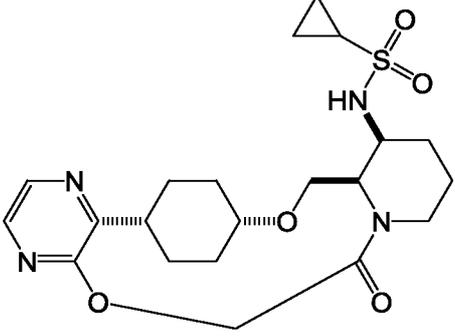
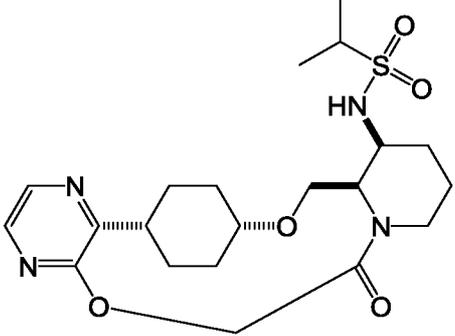
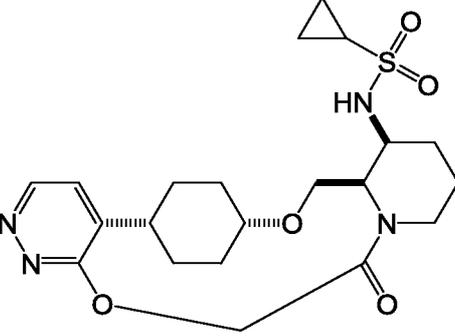
	39	***
	40	**
	41	**
	42	***
	43	**

	44	**
	45	**
	46	**
	47	**
	48	***

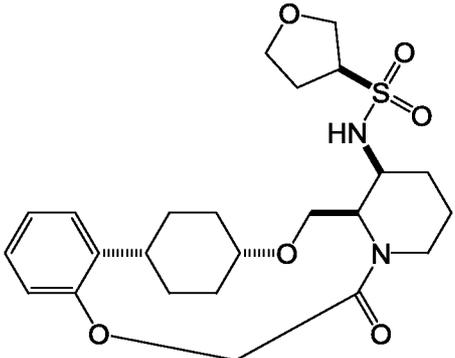
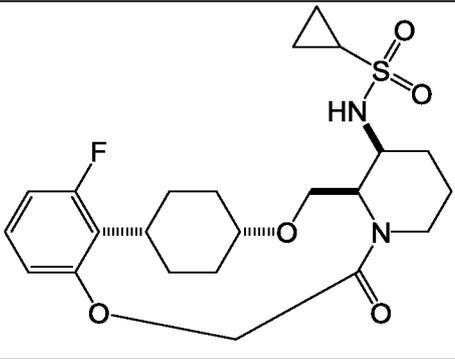
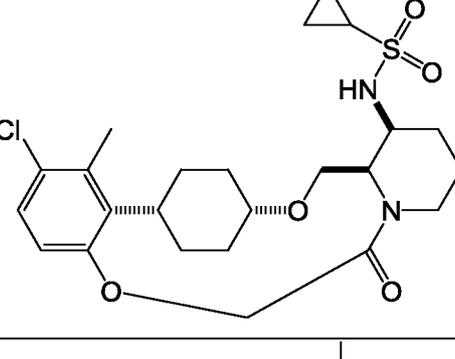
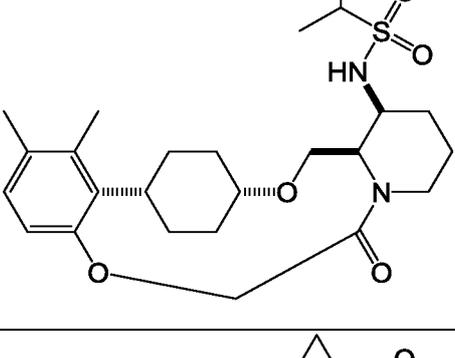
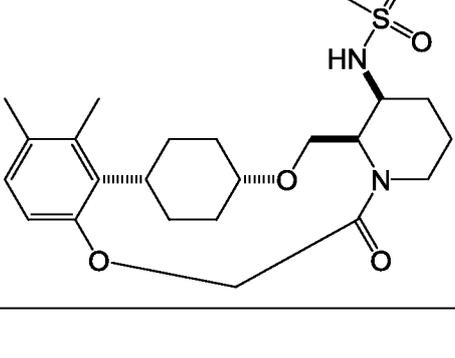
	49	*
	50	*
	51	**
	52	*
	53	*

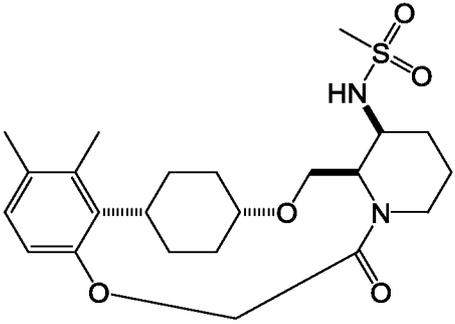
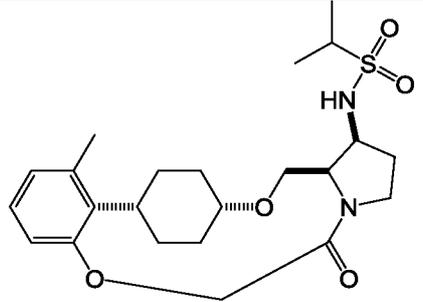
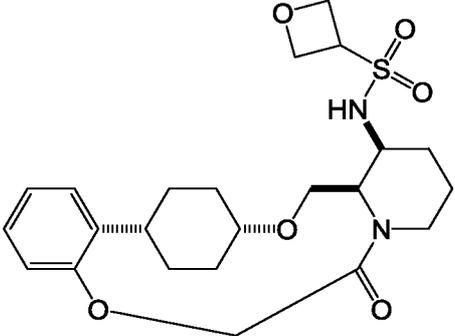
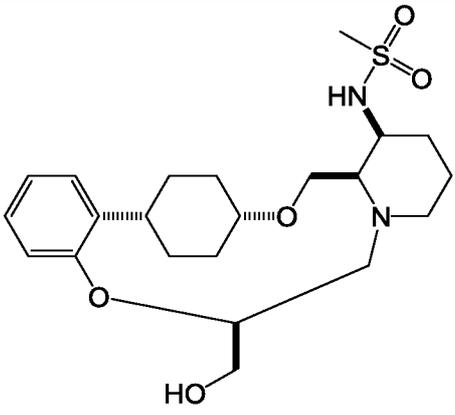
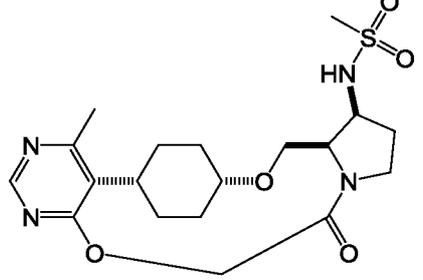
	54	**
	55	*
	56	*
	57	**
	58	**

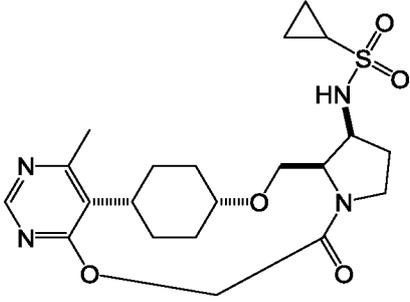
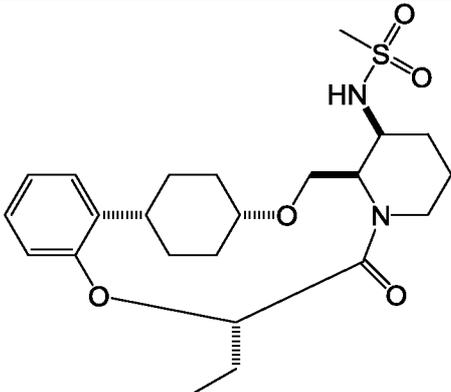
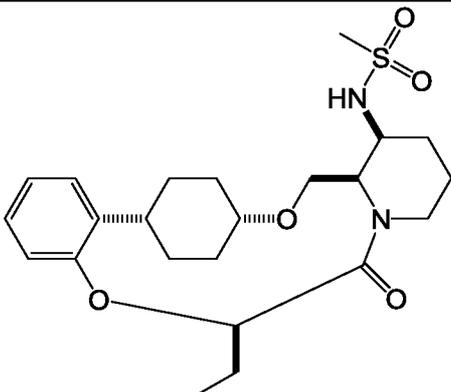
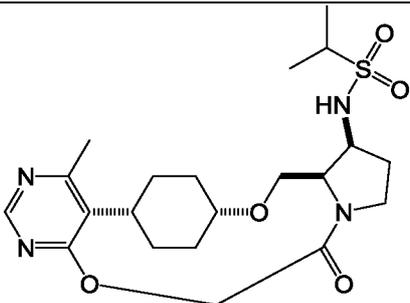
	59	**
	60	***
	61	***
	62	***

	63	*
	64	*
	65	***
	66	***
	67	**

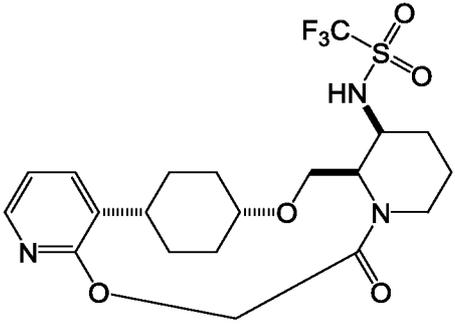
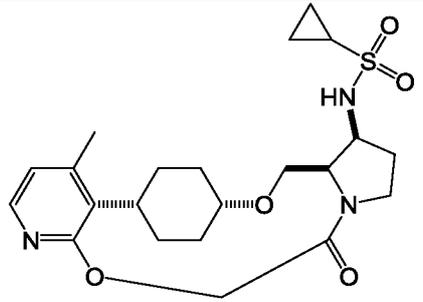
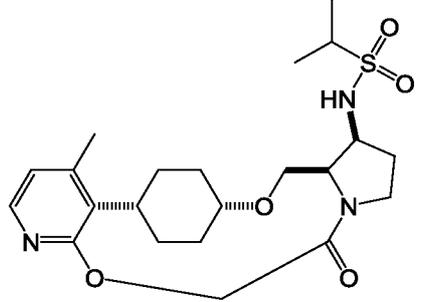
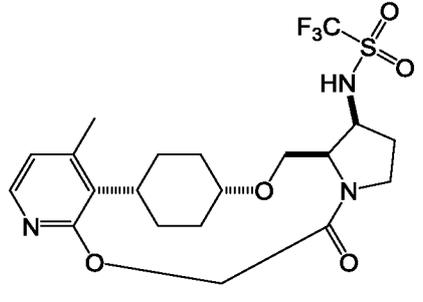
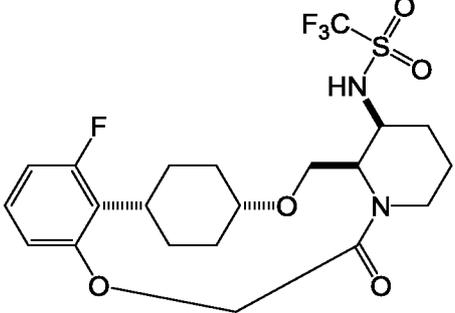
	68	***
	69	***
	70	***
	71	***
	72	***

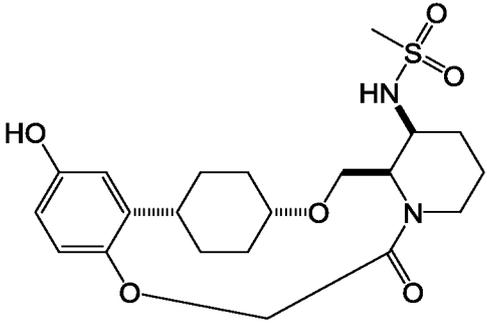
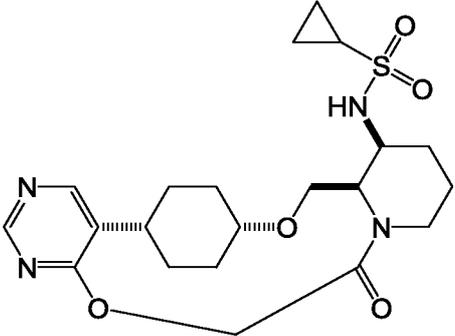
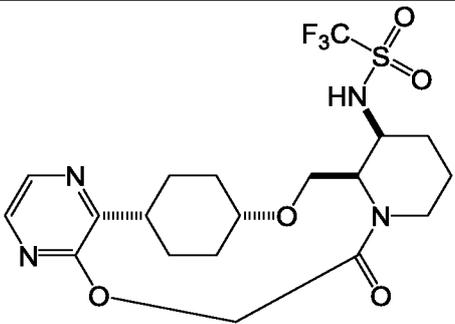
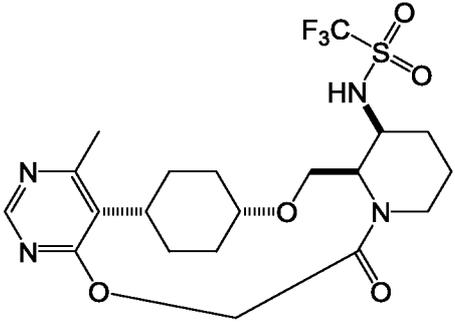
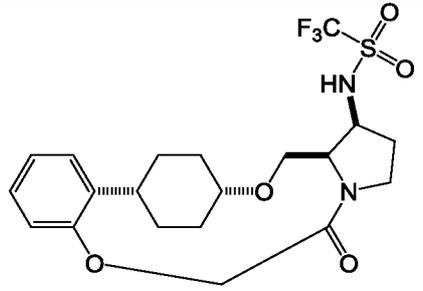
	73	***
	74	***
	75	***
	76	***
	77	***

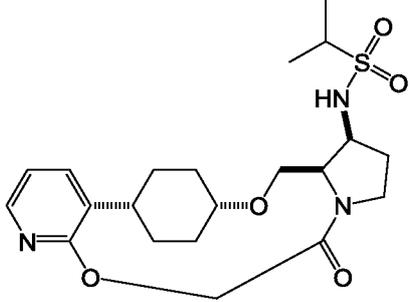
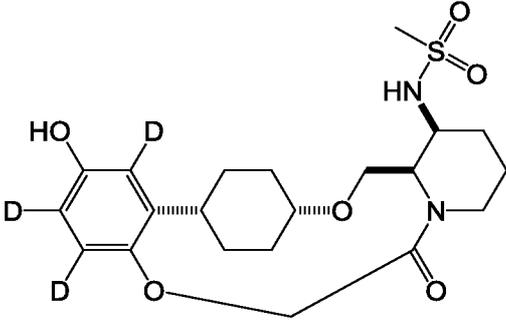
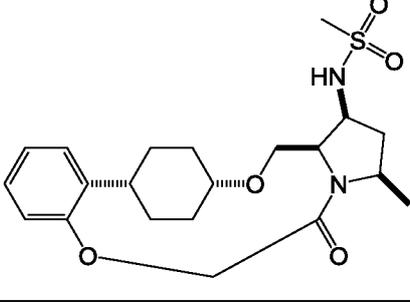
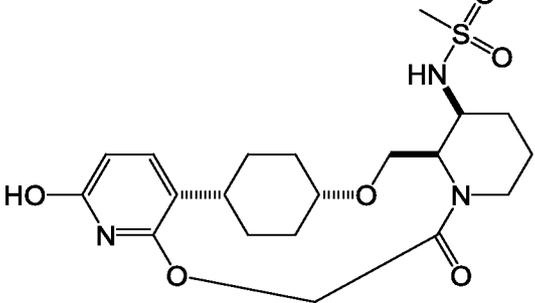
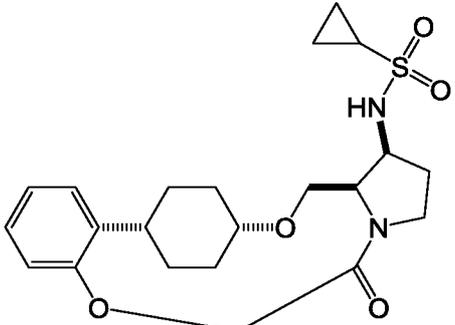
	78	***
	79	***
	80	***
	81	**
	82	**

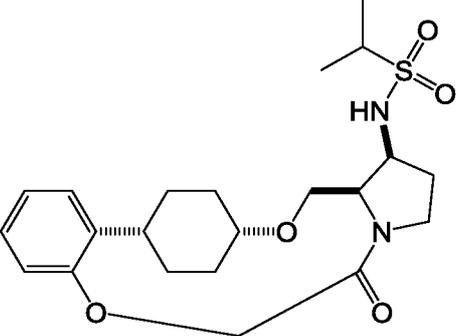
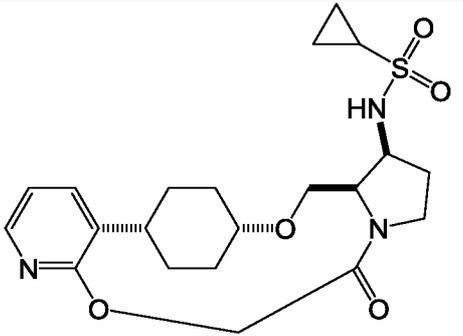
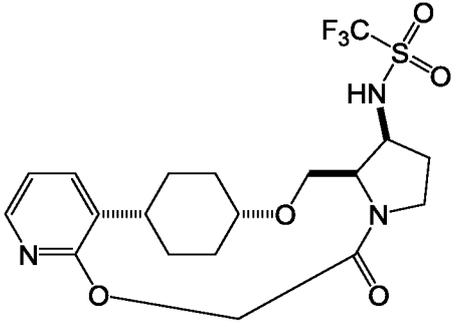
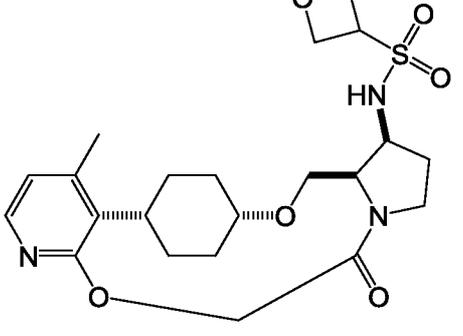
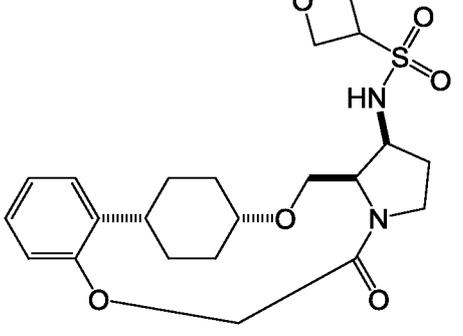
	83	**
	84	***
	85	***
	86	**

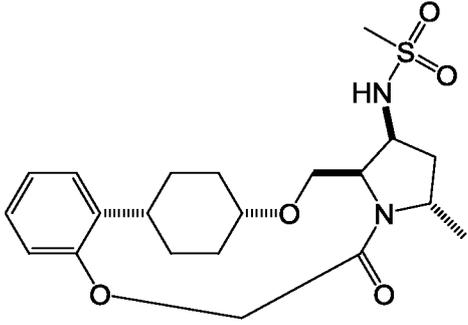
	87	**
	88	***
	89	***
	90	***

	91	***
	92	***
	93	***
	94	***
	95	***

	96	***
	97	**
	98	***
	99	***
	100	***

	101	***
	102	***
	103	**
	104	***
	105	***

	106	***
	107	***
	108	***
	109	***
	110	***

	111	**
метил (2 <i>R</i> ,3 <i>S</i>)-3- ((метилсульфонил)амино)-2-(((<i>цис</i> -4- фенилциклогексил)окси)метил)пиперидин- 1-карбоксилат	Эталонное соединение А	***
N-((2 <i>S</i> ,3 <i>S</i>)-1-(2-гидрокси-2- метилпропаноил)-2-((2,3',5'- трифторбифенил-3-ил)метил)пирролидин- 3-ил)метансульфонамид	Эталонное соединение В	**

***EC₅₀ < 10 нМ

**EC₅₀ 10-1,000 нМ

*EC₅₀ > 1,000 нМ

^рацемическая смесь

5

Пример 3: анализ проницаемости MDCK-MDR1

Двунаправленную проницаемость (апикально-базальное и базально-апикальное направления) тестируемых соединений в клетках MDCK-MDR1 оценивали с использованием клеток MDCK-MDR1, которые высевали в 96-луночный планшет Solvo PreadyPort™ MDCK. После получения планшета от ReadyCell (Барселона, Испания) с ним обращались в соответствии с руководством пользователя PreadyPort™.

Для оценки апикально-базолатеральной проницаемости (A→B) на донорскую сторону (A) вносили 80 мкл тестируемого соединения (3 мкМ), совместно дозированного с LY (люциферовый желтый) (100 мкМ) в аналитическом буфере HBSS (сбалансированный солевой раствор Хэнка), при этом 250 мкл буфера HBSS вносили на реципиентную сторону (B). Для определения базолатерально-апикальной проницаемости (B→A) 255 мкл тестируемого соединения (3 мкМ) в аналитическом буфере HBSS вносили на донорскую сторону (B), в то время как 75 мкл буфера HBSS, содержащего LY (100 мкМ), вносили на реципиентную сторону (A).

Планшет помещали в инкубатор, нагретый до 37 градусов Цельсия. После 10 минут предварительного нагрева из донорского отсека отбирали аликвоту объемом 5 мкл и оставляли в качестве раствора для дозирования. Планшет для инкубирования MDCK-MDR1 помещали обратно в инкубатор на 2 часа для инкубации при 37 градусах C. После 2 часов инкубации 25 мкл и 5 мкл аликвоты отбирали с реципиентной и донорской сторон

соответственно. 5 мкл аликвоты, взятые с донорской стороны (до и после 2-часовой инкубации), разбавляли 20 мкл буфера HBSS. Все образцы смешивали с 150 мкл ацетонитрила, содержащего внутренний стандарт (IS), и 200 мкл воды, и анализировали методом ЖХ-МС/МС.

- 5 Кажущуюся проницаемость (P_{app}) рассчитывали по следующей формуле:

$$P_{app} = dQ/dt \times 1/A \times C_0$$

где:

dQ/dt : количество транслоцированного материала за время инкубации (нмоль/с).

A: площадь вставки (0,14 см² для PreadyPort™ MDR1-96)

- 10 C_0 : начальная концентрация продукта, внесенного в апикальный (A→B) или базальный (B→A) отсек (нмоль/мл).

Коэффициент эффлюкса (ER) измеряли путем деления P_{app} (направление от базолатерального к апикальному) на P_{app} (направление от апикального к базолатеральному). Это общая мера вовлеченности активных процессов. ER > 2

- 15 считается позитивным в отношении активного транспорта.

Процент восстановления вычисляли с использованием следующего уравнения:

$$\text{Процент восстановления} = 100 \times \frac{C_R^{\text{final}} \times V_R + C_D^{\text{final}} \times V_D}{V_D \times C_N}$$

Где:

V_R : Объем реципиентного отсека (мл)

- 20 V_D : Объем донорского отсека (мл)

C_N : концентрация дозируемого раствора (мкМ), собранного после 10 минут инкубации.

C_R^{final} : концентрация в реципиентном отсеке в конце инкубации (мкМ).

C_D^{final} : концентрация в донорском отсеке в конце инкубации (мкМ).

- 25 Данные, приведенные в таблице 3, были получены на основе анализа проницаемости MDCK-MDR1, описанного выше.

Таблица 3

Но. соединения	P_{app} A→B (10 ⁻⁶ см/с)	Козф-т эффлюкса (ER)

1	1,6	6,7
2	0,69	46
3	1,8	10
4	0,66	31
5	1,3	29
6	1,0	35
7	1,4	22
8	1,8	3,6
9	0,87	50
10	0,38	>100
11	1,6	52
12	0,49	74
13	0,35	72
14	0,30	>100
15	0,34	100
16	0,20	>100
17	0,84	40
18	0,83	19
19	<0,092	>100
20	6,8	6,4
21	0,80	52
22	0,18	>100
23	0,44	87
24	0,65	43
25	0,62	27
26	<0,12	>100
27	0,33	48
28	0,43	92
29	6,4	2,5
30	5,3	3,3
31	0,32	>100
32	5,2	3,2
33	0,55	59
34	0,44	67
35	0,35	81
36	0,30	>100
37	0,23	>100

38	1,32	35
39	<0,086	>100
40	<0,18	>100
41	3,7	2,4
42	0,92	7,4
43	0,96	10
44	2,0	7,8
45	<0,14	>5,3
46	0,18	81
47	0,19	>100
48	0,56	60
49	8,6	0,73
50	9,6	0,76
51	7,8	1,1
52	3,9	2,4
53	5,6	1,8
54	5,2	2,0
55	0,23	31
56	1,7	3,3
57	1,7	6,0
58	1,4	7,5
59	1,67	5,4
60	0,041	>100
61	<0,034	>100
62	0,092	>100
63	7,5	1,4
64	12	1,2
65	0,10	>100
66	0,22	88
67	<0,036	63
68	0,24	72
69	<0,041	>100
70	3,7	4,2
71	2,5	13
72	<0,091	49
73	0,23	>100
74	0,62	41

75	0,30	65
76	0,57	28
77	0,79	27
78	0,41	74
79	5,7	3,8
80	0,79	51
81	0,49	72
82	0,58	59
83	0,85	46
84	0,43	100
85	0,45	97
86	1,9	24
87	5,0	4,0
88	0,84	25
89	0,56	49
90	0,62	48
91	0,96	47
92	3,4	18
93	4,7	11
94	8,7	4,7
95	2,0	15
96	0,53	9,2
97	0,42	44
98	0,52	57
99	0,46	52
100	12	1,3
101	3,9	14
102	0,24	24
103	1,4	28
Эталонное соед-е А	5,0	5,9
Эталонное соед-н В	0,21	>100

Пример 4: анализ стабильности гепатоцитов

5 Метаболическую стабильность *in vitro* оценивали с использованием криоконсервированных гепатоцитов самцов крыс Спрег-Доули и группы из 50 людей разного пола (BioIVT, Балтимор, Мэриленд). Инкубационные смеси готовили путем

смешивания 250 мкл предварительно нагретого КХБ (буфера Кребса-Хенселейта), содержащего гепатоциты в концентрации 2×10^6 клеток/мл, с 250 мкл предварительно нагретого буфера КХБ, содержащего 2 мкм тестируемых соединений, в 48-луночном планшете с получением конечной концентрации тестируемого соединения 1 мкм (0,1% ДМСО) и 1×10^6 клеток/мл гепатоцитов. Реакционную смесь инкубировали при 37 градусах С. Аликвоту инкубационной смеси объемом 50 мкл отбирали в определенные моменты времени (0, 15, 30, 60, 120 и 240 минут) и переносили в 96-луночный планшет, содержащий 300 мкл ледяного ацетонитрила (содержащего 30 нг/мл лабеталола и 10 нг/мл налтрексона-d3 в качестве внутренних стандартов) и сразу же помещали на лед для прекращения реакции. Образцы центрифугировали, а супернатанты переносили в 96-луночные планшеты для проведения жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС) для мониторинга истощения тестируемого соединения.

Данные вычисляли по формуле остаточного процента, принимая соотношение площадей пиков в нулевую минуту времени (аналит/IS) за 100% и разделив соотношения площадей пиков в оставшиеся моменты времени на соотношение площадей пиков в нулевую минуту. Данные были адаптированы к модели распада первого порядка для определения периода полувыведения. По графику зависимости площади пика $\log(\ln)$ от времени определяли наклон линии. Затем период полувыведения ($T_{1/2}$) и собственный клиренс (CL_{int}) рассчитывали с использованием приведенных ниже уравнений:

Константа скорости элиминации (k) = (- наклон)

Период полувыведения ($T_{1/2}$) мин = $0,693/k$.

Собственный клиренс (CL_{int}) (мл/мин/миллион клеток) = $(V \times 0,693)/T_{1/2}$

V = инкубируемый объем мл/количество клеток

$T_{1/2}$ *in vitro* конвертировали в собственный клиренс *in vitro* ($CL_{int, hep}$) в единицах мл/мин/кг по формуле, показанной ниже:

$$L_{int, hep} = \frac{0,693}{T_{1/2}} \times \frac{\text{мл инкубац.}}{\text{миллион клеток}} \times \frac{120 \text{ млн. клеток}}{\text{г печени}} \times \frac{\text{г печени}}{\text{кг массы тела}}$$

Собственный клиренс *in vitro* ($CL_{int, hep}$) преобразовывали в печеночный клиренс *in vivo* ($CL_{, hep}$) с использованием следующего уравнения, основанного на модели хорошего перемешивания (англ. «well-stirred model»).

$$L_{, hep} = \frac{Q \times f_u \times CL_{int, hep}}{Q + f_u \times CL_{int, hep}}$$

где Q — кровоток в печени, а f_u — несвязанная фракция (в данном случае предполагается, что она единична). Все параметры, использованные в расчете, приведены ниже (табл. 4).

Таблица 4: физиологические параметры, используемые в *In Vitro -In Vivo* преобразовании

	Мышь	Крыса	Собака	Обезьяна	Человек
Масса тела (кг)	0,02	0,25	10	5	70
Масса печени (г/кг)	87,5	40	32	30	25,7
Поток крови в печени (мл/мин/кг)	90	55,2	30,9	43,6	20,7

Davies B. and Morris T. (1993) Physiological Parameters in Laboratory Animals and Humans. *Pharma Res.* 10 (7):1093-1095.

- 5 Коэффициент экстракции (ER) рассчитывали путем деления печеночного клиренса соединения на печеночный кровоток. Данные, приведенные в таблице 5, были получены на основе анализа стабильности гепатоцитов человека, описанного выше.

Таблица 5

№ соедин- я	CL _{int} (мкл/мин/ миллион клеток)	Коэф-т экстракции (ER)
1	31	0,82
2	28	0,80
3	21	0,76
4	29	0,81
5	22	0,77
6	18	0,73
7	19	0,74
8	31	0,82
9	32	0,83
10	9,4	0,58
11	4,2	0,38
12	9,7	0,59
13	6,3	0,48
14	20	0,75
15	15	0,69
16	6,1	0,47
17	7,5	0,53
18	5,8	0,46
19	6,6	0,50

20	27	0,80
21	36	0,84
22	13	0,66
23	30	0,82
24	28	0,81
25	35	0,84
26	5,1	0,43
27	<1,9	<0,22
28	3,8	0,36
29	15	0,70
30	36	0,84
31	3,9	0,37
32	16	0,70
33	41	0,86
34	7,1	0,52
35	16	0,70
36	17	0,71
37	24	0,78
38	18	0,73
39	20	0,75
40	6,4	0,49
41	58	0,90
42	36	0,84
43	55	0,89
44	46	0,87
45	<1,9	<0,22
46	2,8	0,29
47	4,3	0,39
48	41	0,86
49	58	0,90
50	61	0,90
51	42	0,86
52	59	0,90
53	58	0,90
54	38	0,85
55	69	0,91
56	69	0,91

57	65	0,91
58	55	0,89
59	62	0,90
60	3,7	0,36
61	6,9	0,51
62	21	0,76
63	44	0,87
64	46	0,87
65	<1,9	<0,22
66	<1,9	<0,22
67	2,5	0,27
68	3,9	0,37
69	3,4	0,34
70	45	0,87
71	31	0,82
72	<1,9	<0,22
73	21	0,76
74	15	0,69
75	11	0,61
76	9,8	0,59
77	12	0,63
78	7,2	0,52
79	46	0,87
80	11	0,63
81	59	0,90
82	<1,9	<0,22
83	2,6	0,28
84	31	0,82
85	37	0,84
86	4,1	0,38
87	103	0,94
88	6,7	0,50
89	12	0,64
90	11	0,61
91	4,8	0,42
92	24	0,78
93	20	0,75

94	<1,9	<0,22
95	3,3	0,33
96	2,3	0,25
97	5,2	0,43
98	<1,4	<0,22
99	<1,4	<0,22
100	2,5	0,274
101	19	0,74
102	<1,9	<0,22
103	41	0,86
Эталонн. Соед-е А	76	0,92
Эталонн. Соед-е В	1,5	0,19

Пример 5: анализ усиления бодрствования у крыс Спрэг-Доули

Усиление бодрствования оценивали с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ) и электромиографии (ЭМГ) у взрослых самцов крыс Спрэг-Доули. Всем крысам (Charles River Laboratories, Роли, Северная Каролина, США) внутрибрюшинно имплантировали телеметрические устройства (F50-EEE, Data Sciences International Inc., Миннесота, США) под изофлурановой анестезией. Для ЭЭГ винты из нержавеющей стали имплантировали в лобную и теменную кору, а контрольные винты помещали в мозжечок. Дополнительно в мышцу шеи помещали электрод для ЭМГ. После операции крысам вводили карпрофен, и период восстановления составлял от 7 до 10 суток. Крыс приучали к экспериментальной комнате в течение 7 суток и содержали при 12-часовом цикле света и темноты.

Данные по ЭЭГ и ЭМГ записывали с использованием телеметрической системы DSI и программного обеспечения Ponemah (Data Sciences International Inc., Миннесота, США). Стадии сна и бодрствования оценивались как вручную, так и с помощью Somnivore, контролируемой платформы с алгоритмами машинного обучения, за 10 секунд. Записи проверялись визуально при необходимости после обработки.

Все тестируемые соединения растворяли в 5% ДМСО и суспендировали в 95% физиологическом растворе с 0,5% метилцеллюлозы и 0,5% твина. В перекрестном дизайне крысам вводили дозу во время неактивной световой фазы в 5-й момент времени по датчику ритма (ZT5) в объеме 3,33 мл/кг массы тела. Если не указано иное, все соединения вводили перорально. Запись данных для каждой крысы начиналась сразу после введения дозы и продолжалась в течение 6 часов после введения дозы.

Двумя ключевыми конечными точками являются время бодрствования и время активации коры головного мозга. Время бодрствования определяется на основе анализа стадий сна и бодрствования. Время активации коры головного мозга основано на периоде времени, когда гамма-колебательная активность лобной доли (30–100 Гц), ключевая особенность бодрствования, была повышена по сравнению с исходным уровнем до лечения. Среднее время активации коры головного мозга рассчитывали относительно обработки носителем в течение 6-часового периода после введения дозы. Результаты представлены в Таблице 6 ниже.

Таблица 6

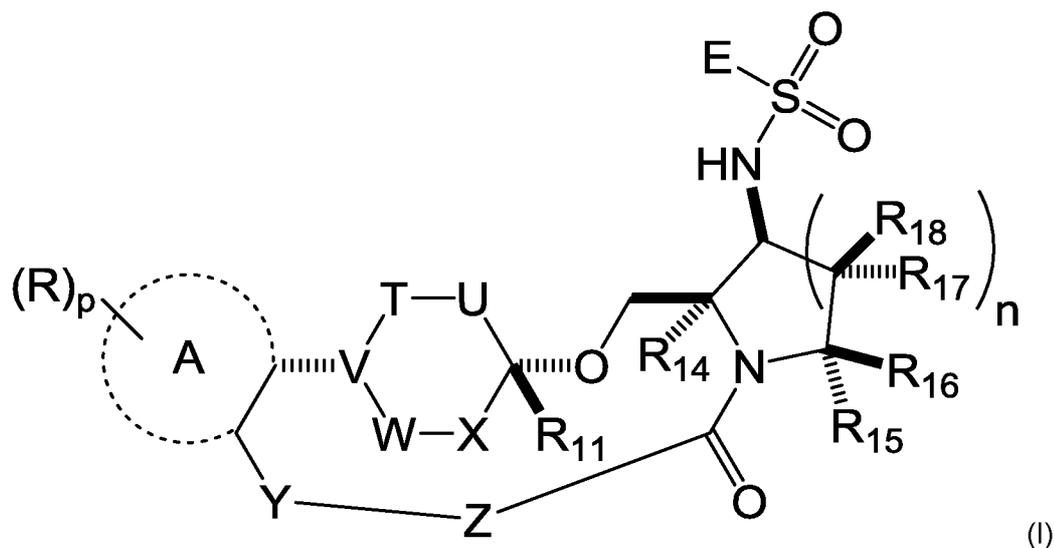
Соединение	Путь	Доза (мг/кг)	Среднее время активации коры головного мозга (% лечение носителем)
1	PO	3	160,00
2	PO	3	182,50
3	PO	3	204,79
10	PO	3	82,61
11	PO	3	411,43
12	PO	3	108,70
15	PO	3	107,59
17	PO	3	212,31
20	PO	3	154,26
27	PO	3	138,57
29	PO	3	214,61
30	PO	3	141,24
65	PO	3	121,28
66	PO	3	141,30
68	PO	3	157,14
71	PO	3	86,52
91	PO	3	151,55
92	PO	3	97,94
93	PO	3	138,14
94	PO	3	152,81
95	PO	3	312,26
96	PO	3	74,48
97	PO	3	79,25
98	PO	3	84,91
99	PO	3	97,17
100	PO	3	265,17
101	PO	3	109,66
Эталонное соед-е А	SC	3	118,75
Эталонное соед-е В	PO	3	110,4

PO (перорально); SC (подкожно); МПК (миллиграмм на килограмм)

Хотя данное изобретение было подробно показано и описано со ссылками на его предпочтительные варианты осуществления, специалистам в данной области техники будет понятно, что в нем могут быть сделаны различные изменения в форме и деталях, без выхода за рамки изобретения, охватываемого прилагаемой формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение формулы I или его фармацевтически приемлемая соль:



где

кольцо А выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

Е выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкила, C_2-C_4 алкенила, C_2-C_4 алкинила, C_3-C_8 циклоалкила, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арила, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членного гетероарила и C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C_1-C_3 алкилен- NR_aR_b , C_1-C_3 алкил, C_2-C_4 алкенил, C_2-C_4 алкинил, C_3-C_8 циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилем, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилем;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

p равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C₁-C₃ алкил;

m равно 1, 2, 3 или 4;

и дополнительно, где:

каждый из R₁, R₂, R₄ и R₅ независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R₂ и R₅ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R₃ выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R₃ и R₁ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

или в альтернативном варианте R₃ и R₄ вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C₃-C₅ циклоалкил;

каждый из R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R₁₀ выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₃ алкила, и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R₁₂ и R₁₃ независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного гидроксилом или одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R₁₄, R₁₅ и R₁₆ независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₃ алкила или C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R₁₇ и R₁₈ независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C₁-C₃ алкила или C₁-C₃ алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует одно или более из (a)-(f):

(a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b, C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈

циклоалкил, C_1-C_3 алкилен-(C_3-C_8 циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C_1-C_3 алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C_6-C_{10} арил, C_1-C_3 алкилен-(C_6-C_{10} арил), 5-10-членный гетероарил или C_1-C_3 алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилом;

(с) E представляет собой C_1 алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C_1-C_3 алкилом или C_1-C_3 алкоксилом;

(d) по меньшей мере один из R_{14} , R_{15} , R_{16} , R_{17} и R_{18} представляет собой незамещенный C_1-C_3 алкил или C_1-C_3 алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R_1 , R_2 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} представляет собой гидроксил; или

(f) по меньшей мере один из R_{12} и R_{13} представляет собой C_1-C_3 алкил, замещенный гидроксилом.

2. Соединение по п. 1, где n равно 1.
3. Соединение по п. 1, где n равно 2.
4. Соединение по любому из пп.1-3, где кольцо A представляет собой фенил.
5. Соединение по любому из пп.1-3, где кольцо A представляет собой пиридинил.
6. Соединение по любому из пп. 1-5, где Y представляет собой O.
7. Соединение по любому из пп.1-5, где Y отсутствует.
8. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо A представляет собой фенил, а Y представляет собой O.
9. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо A представляет собой пиридинил, а Y представляет собой O.
10. Соединение по любому из пп.1-3, где кольцо A представляет собой фенил, а Y отсутствует.
11. Соединение по любому из пп.1-3, где кольцо A представляет собой пиридинил, а Y отсутствует.

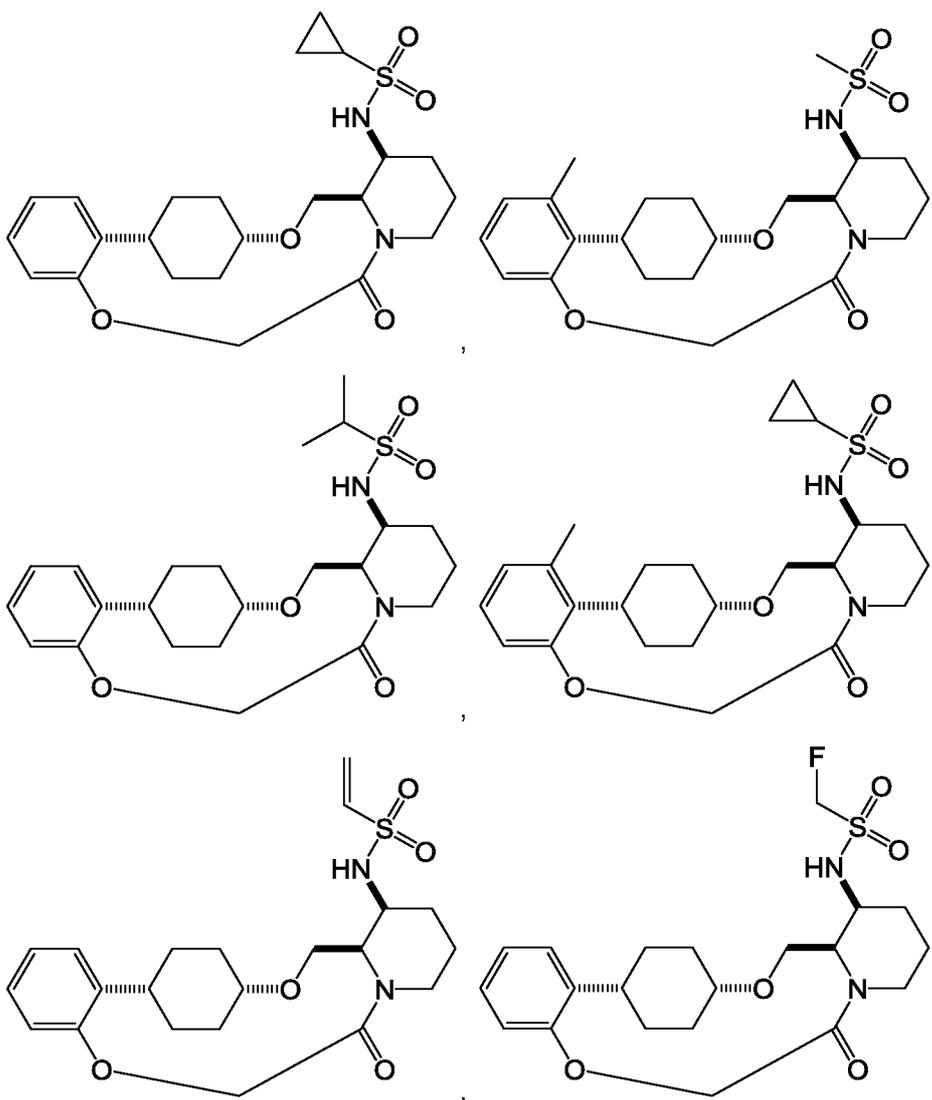
12. Соединение по любому из предшествующих пп., где T представляет собой CR_1R_2 .
13. Соединение по любому из предшествующих пп., где T представляет собой O .
14. Соединение по любому из предшествующих пп., где W представляет собой CR_4R_5 .
15. Соединение по любому из предшествующих пп., где W представляет собой O .
16. Соединение по любому из предшествующих пп., где V представляет собой CR_3 .
17. Соединение по любому из пп. 1-11, где T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , и V представляет собой CR_3 .
18. Соединение по любому из предшествующих пп., где m равно 1 или 2.
19. Соединение по любому из пп. 1-17, где m равно 1.
20. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо A представляет собой фенил, T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , и V представляет собой CR_3 .
21. Соединение по п. 20, где Y отсутствует.
22. Соединение по п. 20, где Y представляет собой O .
23. Соединение по любому из пп. 20-22, где m равно 1 или 2.
24. Соединение по любому из пп. 20-22, где m равно 1.
25. Соединение по любому из пп. 1-3, где кольцо A представляет собой пиридинил, T представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , и V представляет собой CR_3 .
26. Соединение по п. 25, где Y отсутствует.

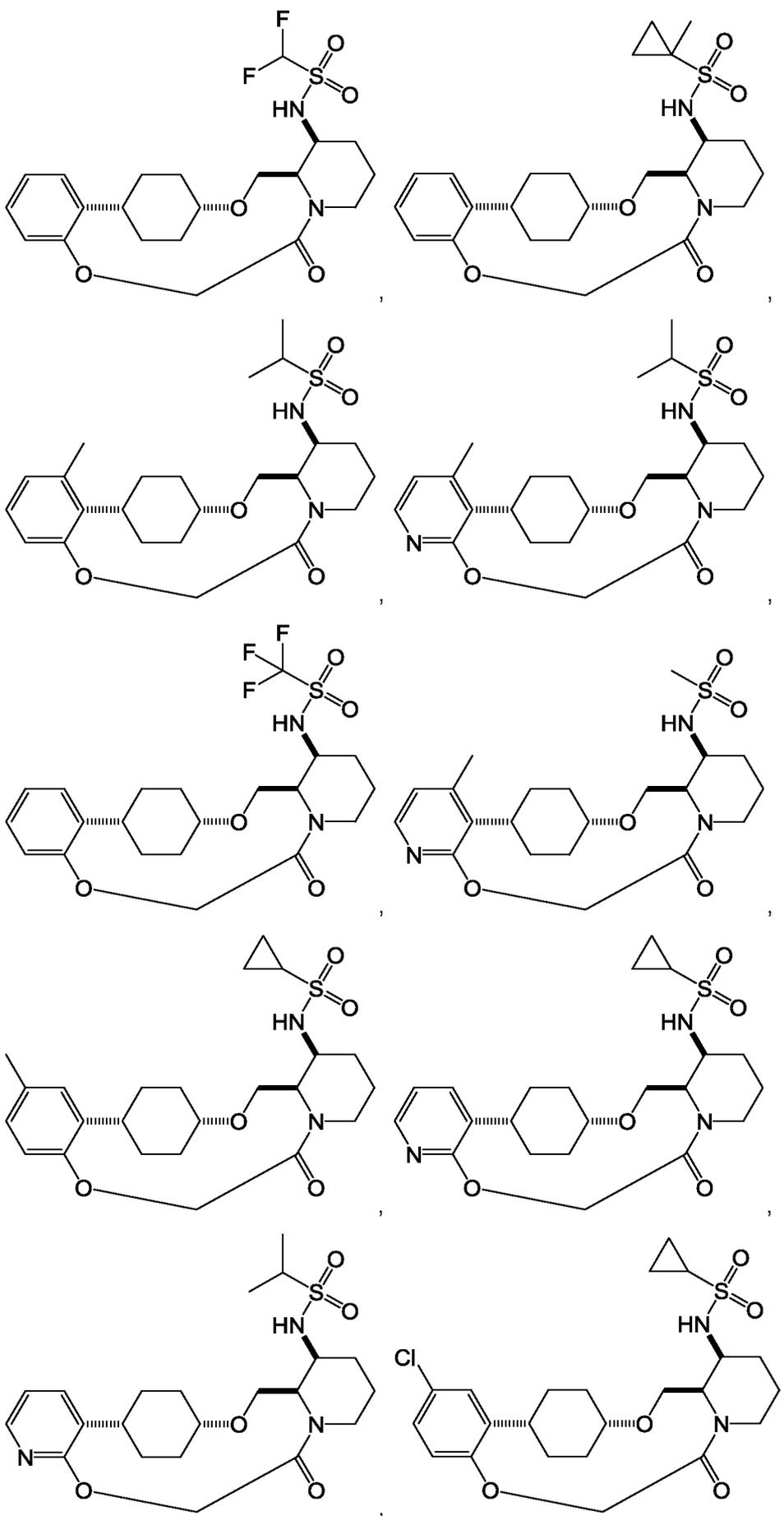
27. Соединение по п. 25, где Y представляет собой O.

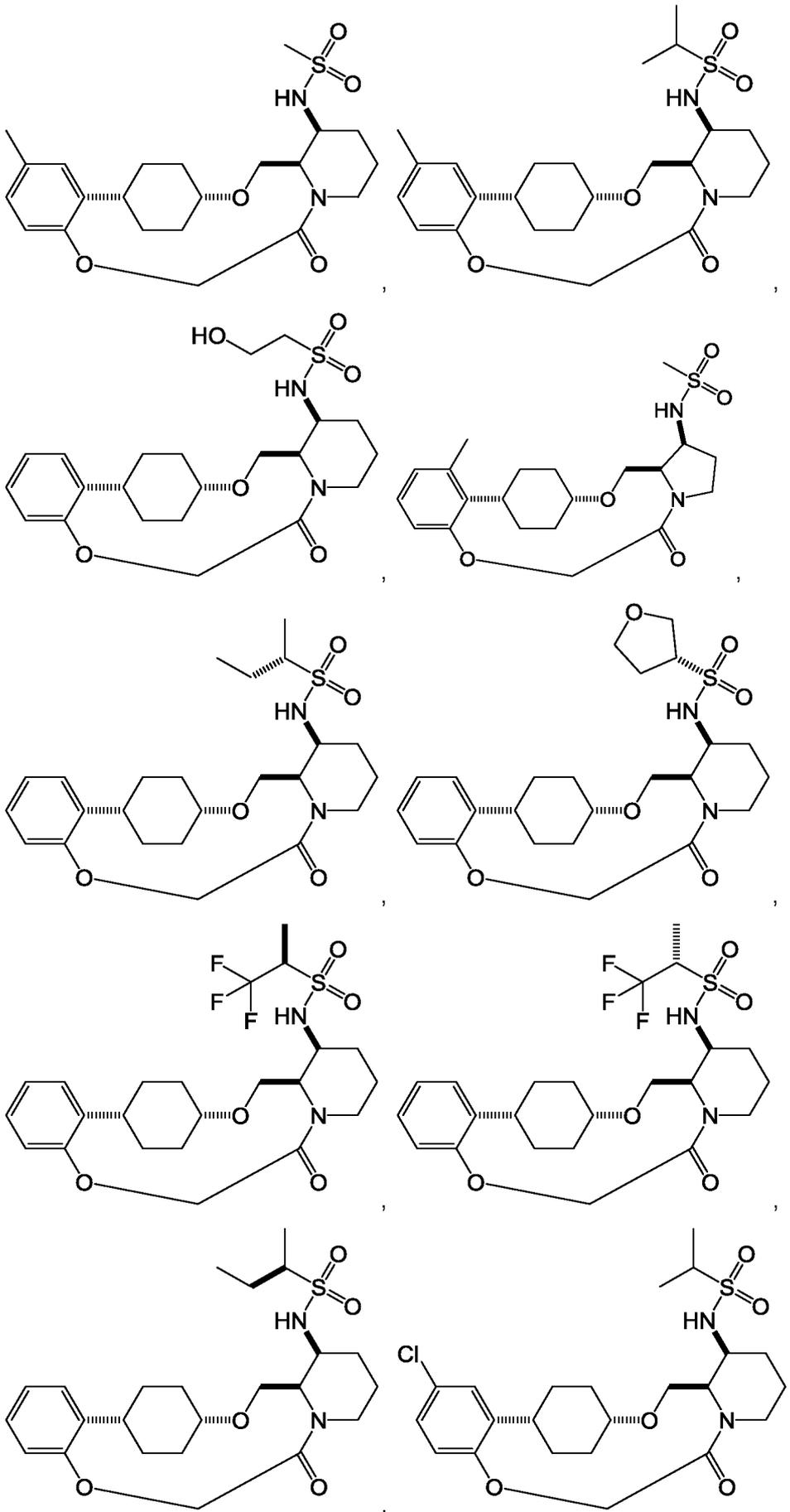
28. Соединение по любому из пп. 25-27, где m равно 1 или 2.

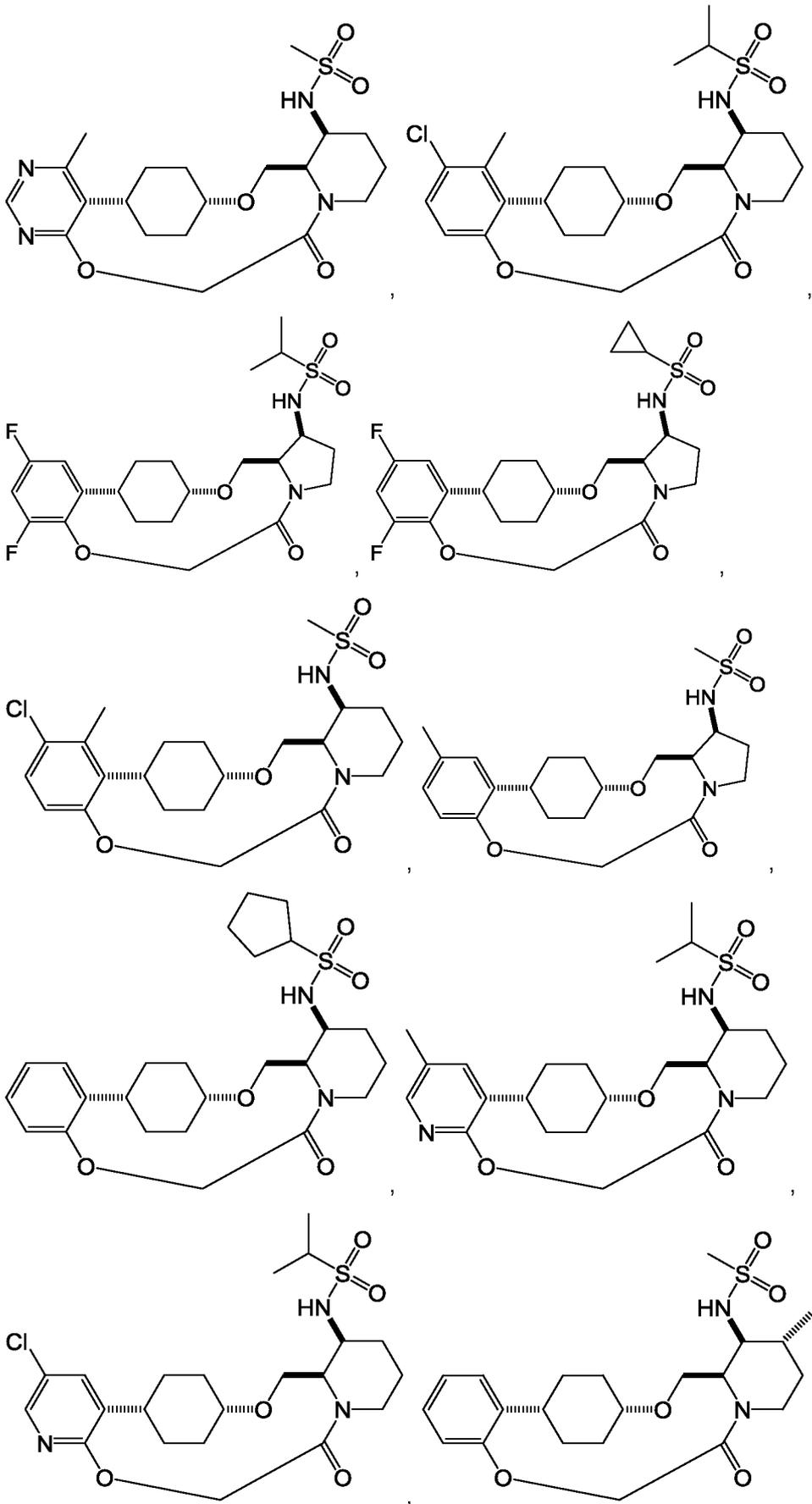
29. Соединение по любому из пп. 25-27, где m равно 1.

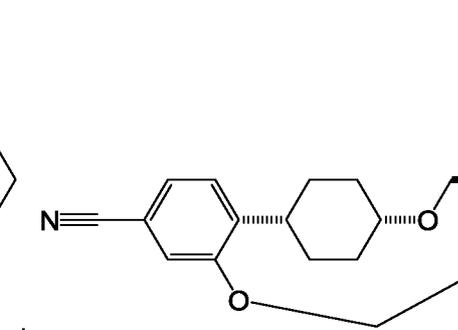
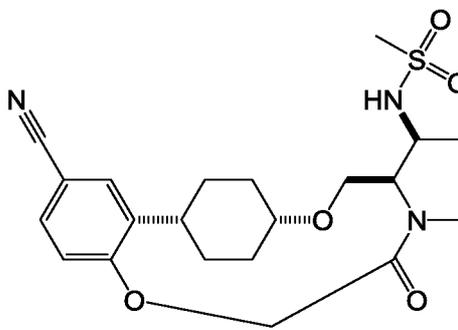
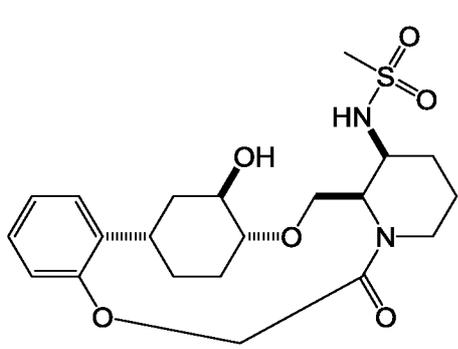
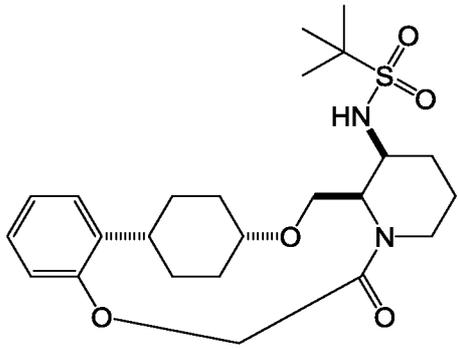
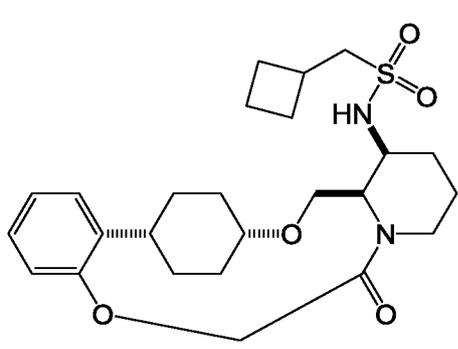
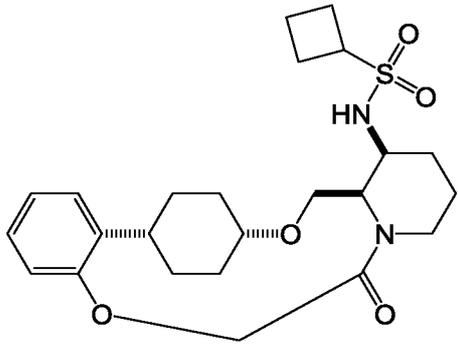
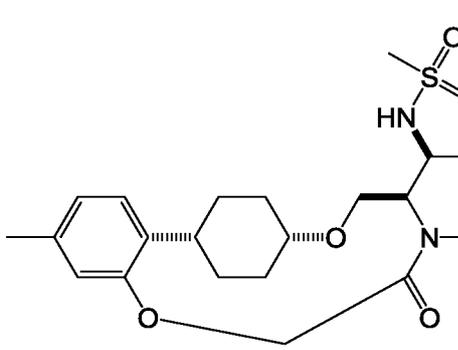
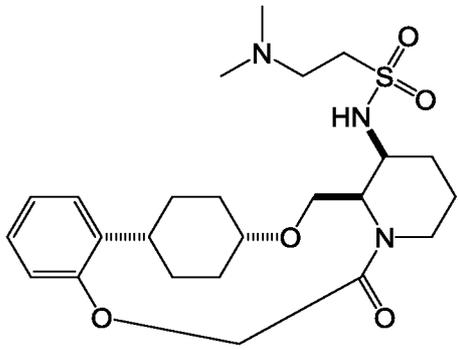
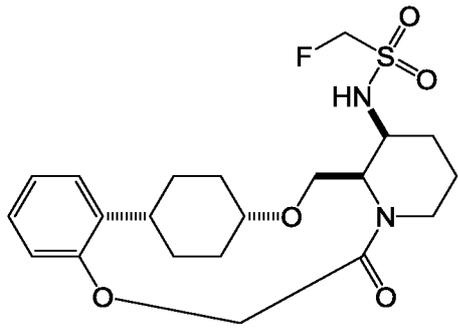
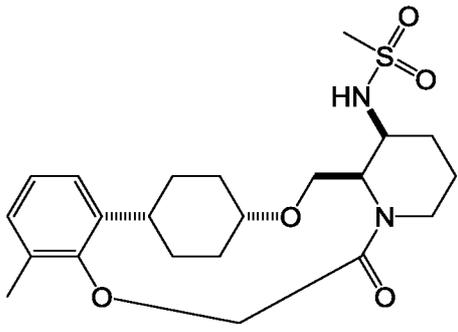
30. Соединение по п. 1, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из:

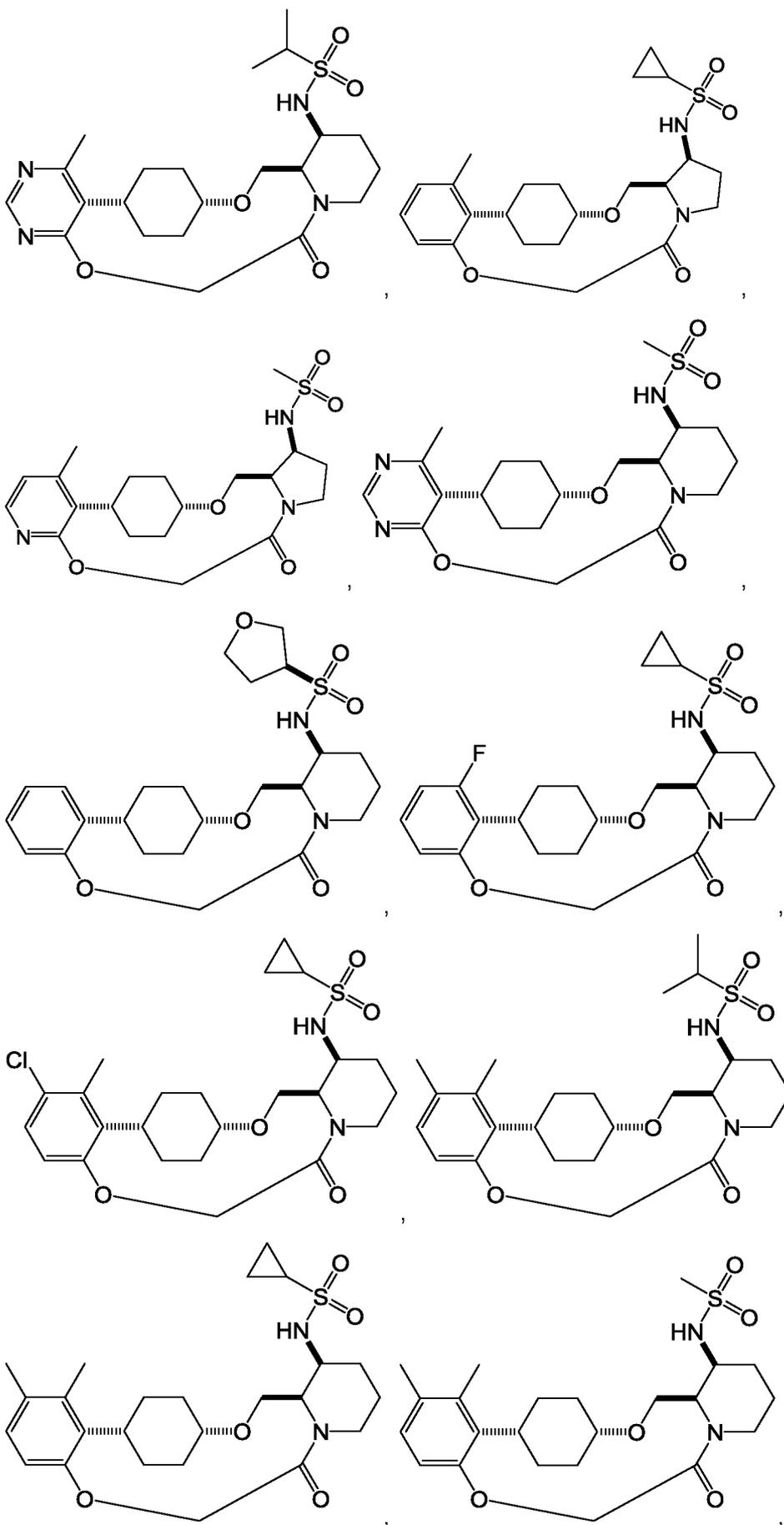


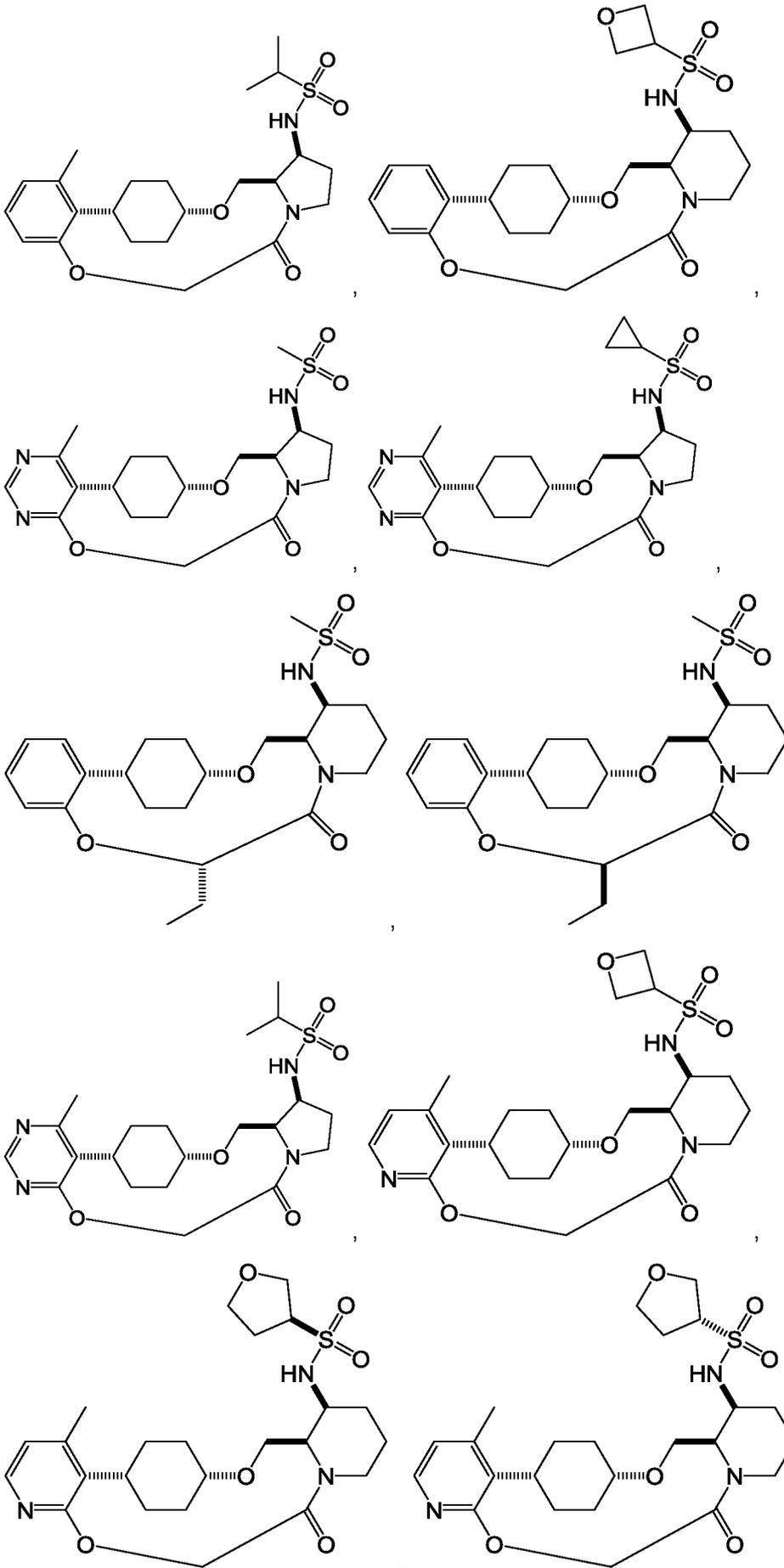


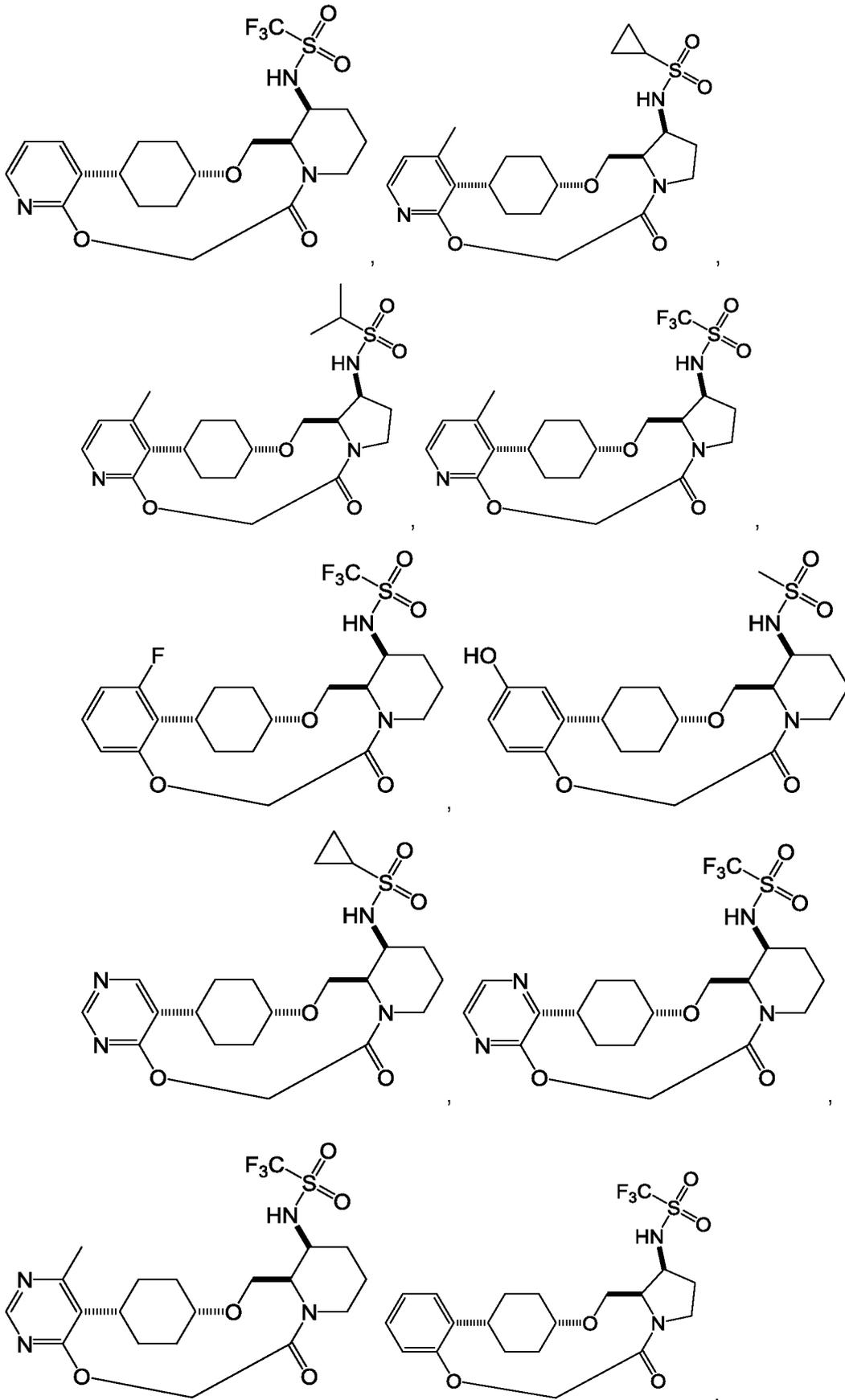


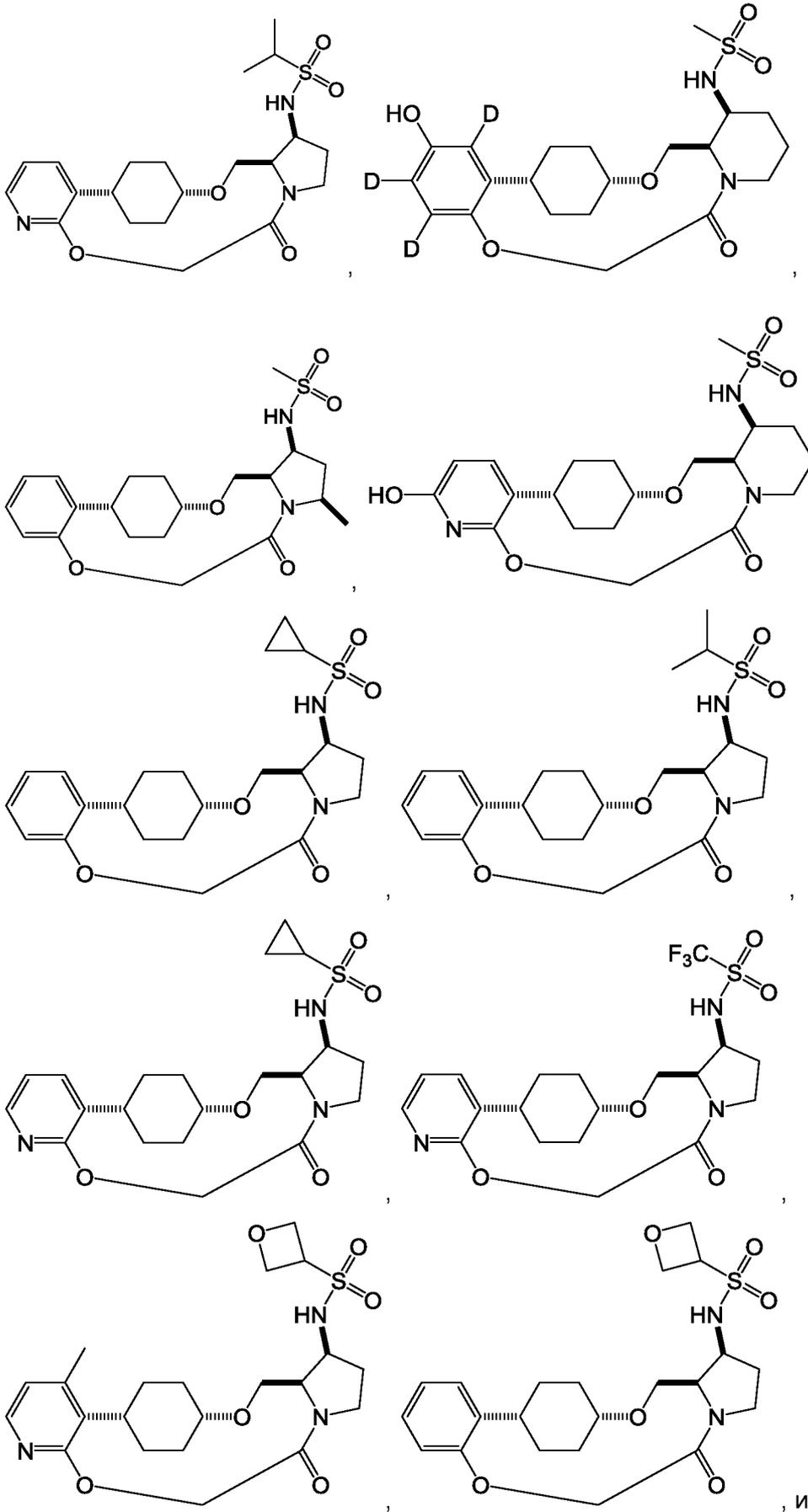


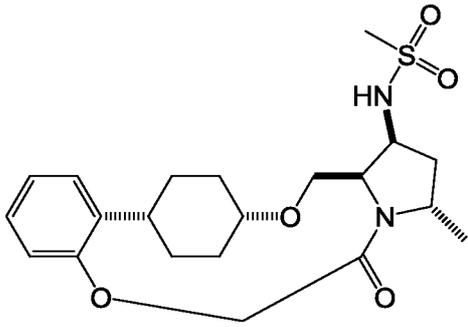




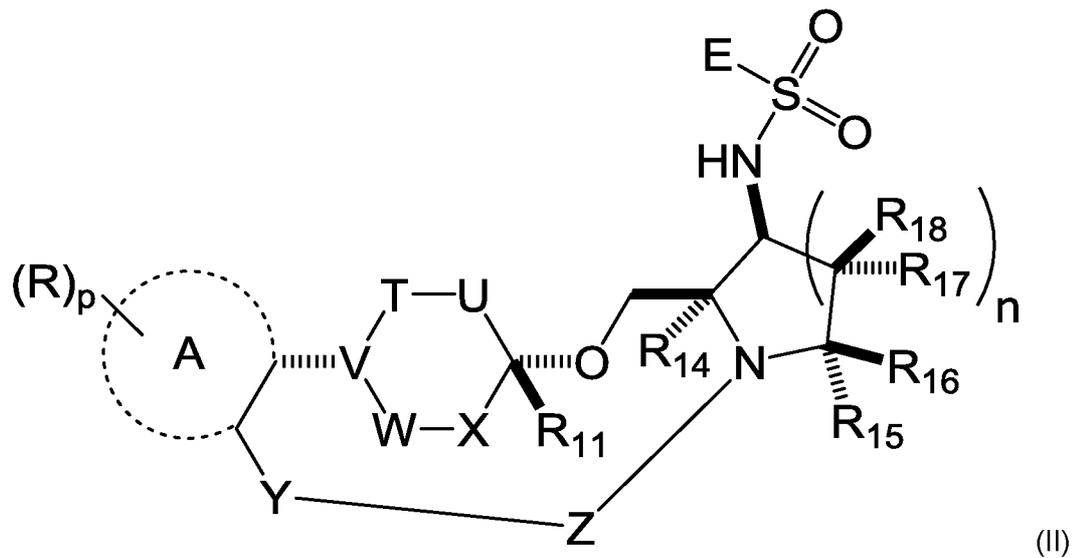








31. Соединение формулы II или его фармацевтически приемлемая соль:



где:

кольцо A выбрано из группы, состоящей из фенила, пиридинила, пиридазинила, пиримидинила, пиразинила и триазинила;

n равно 1, 2 или 3;

E выбран из группы, состоящей из NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкила, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенила, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинила, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членного гетероциклила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арила, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членного гетероарила и $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил), где $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен- NR_aR_b , $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкенил, $\text{C}_2\text{-C}_4$ алкинил, $\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_3\text{-C}_8$ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), $\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилен-($\text{C}_6\text{-C}_{10}$ арил), 5-10-членный гетероарил или $\text{C}_1\text{-C}_3$ -алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкилом или $\text{C}_1\text{-C}_3$ алкоксилом;

T представляет собой CR_1R_2 или O;

W представляет собой CR_4R_5 или O;

U представляет собой CR_6R_7 ;

X представляет собой CR_8R_9 ;

V представляет собой CR_3 или N;

Y представляет собой NR_{10} , O или отсутствует;

Z представляет собой $(CR_{12}R_{13})_m$;

каждый из R независимо выбран из группы, состоящей из галогена, дейтерия, гидроксила, циано, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

r равно 0, 1, 2, 3 или 4;

каждый из R_a и R_b независимо представляет собой H или незамещенный C_1-C_3 алкил;

m равно 2, 3, 4 или 5, когда Y отсутствует; или

m равно 1, 2, 3 или 4, когда Y представляет собой NR_{10} или O;

и дополнительно, где:

каждый из R_1 , R_2 , R_4 и R_5 независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

или, в альтернативном варианте, R_2 и R_5 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют одинарную связь;

R_3 выбран из группы, состоящей из H, дейтерия, галогена, гидроксила и циано;

или в альтернативном варианте R_3 и R_1 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

или в альтернативном варианте R_3 и R_4 вместе с атомами углерода, к которым они присоединены, образуют C_3-C_5 циклоалкил;

каждый из R_6 , R_7 , R_8 , R_9 и R_{11} независимо выбран из группы, состоящей из H, гидроксила, галогена и дейтерия;

R_{10} выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

каждый из R_{12} и R_{13} независимо выбран из группы, состоящей из H, галогена, дейтерия, незамещенного C_1-C_3 алкила и C_1-C_3 алкила, замещенного гидроксильной группой или одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{14} , R_{15} и R_{16} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена; и

каждый из R_{17} и R_{18} независимо выбран из группы, состоящей из H, незамещенного C_1-C_3 алкила или C_1-C_3 алкила, замещенного одним или несколькими атомами галогена;

при условии, что присутствует одно или более из (a)-(f):

(a) по меньшей мере один R выбран из группы, состоящей из гидроксила, циано, незамещенного C₁-C₃ алкила и C₁-C₃ алкила, замещенного одним или более галогеном или дейтерием;

(b) E представляет собой NR_aR_b, C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил), где C₁-C₃ алкилен-NR_aR_b, C₂-C₃ алкил, C₂-C₄ алкенил, C₂-C₄ алкинил, C₃-C₈ циклоалкил, C₁-C₃ алкилен-(C₃-C₈ циклоалкил), 4-10-членный гетероциклил, C₁-C₃ алкилен-(4-10-членный гетероциклил), C₆-C₁₀ арил, C₁-C₃ алкилен-(C₆-C₁₀ арил), 5-10-членный гетероарил или C₁-C₃ алкилен-(5-10-членный гетероарил) является незамещенным или замещен одним или более галогеном, гидроксилом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксиллом;

(c) E представляет собой C₁ алкил, замещенный одним или более галогеном, гидроксилом, C₁-C₃ алкилом или C₁-C₃ алкоксиллом;

(d) по меньшей мере один из R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇ и R₁₈ представляет собой незамещенный C₁-C₃ алкил или C₁-C₃ алкил, замещенный одним или несколькими атомами галогена;

(e) по меньшей мере один из R₁, R₂, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ и R₁₁ представляет собой гидроксил; или

(f) по меньшей мере один из R₁₂ и R₁₃ представляет собой C₁-C₃ алкил, замещенный гидроксилом.

32. Соединение по п. 31, где n равно 1.

33. Соединение по п. 31, где n равно 2.

34. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо A представляет собой фенил.

35. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо A представляет собой пиридинил.

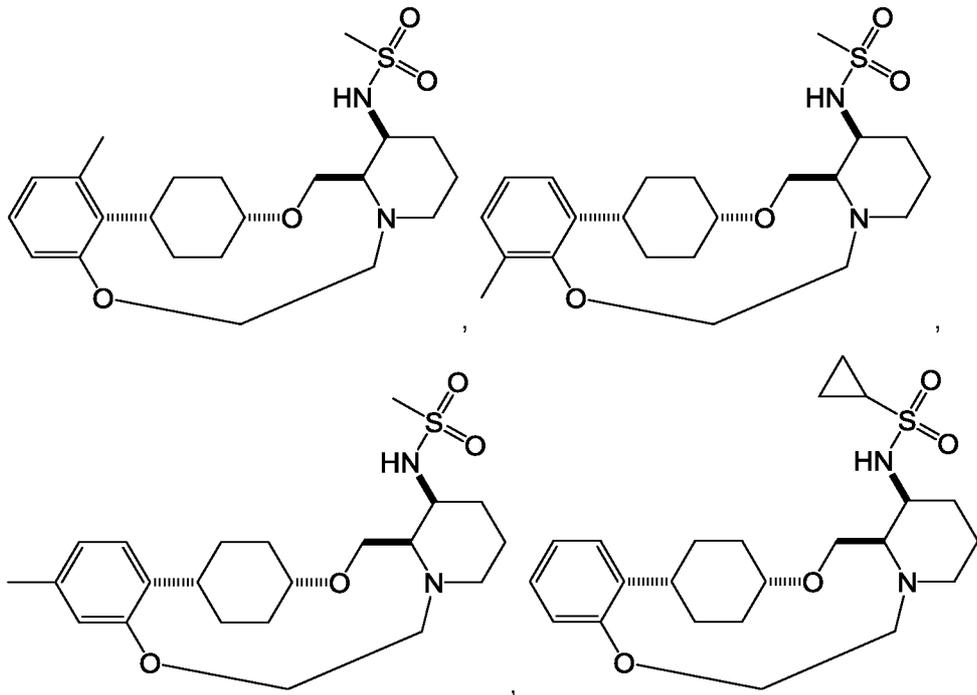
36. Соединение по любому из пп. 31-35, где Y представляет собой O.

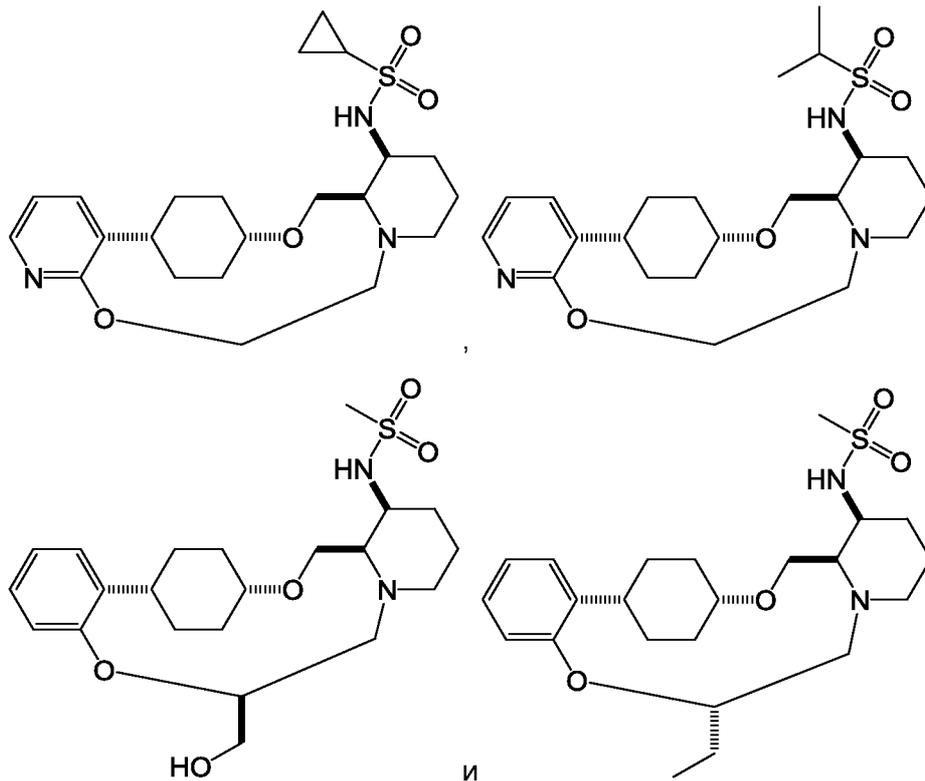
37. Соединение по любому из пп. 31-35, где Y отсутствует.

38. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо A представляет собой фенил, а Y представляет собой O.

39. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо А представляет собой пиридинил, а Y представляет собой О.
40. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо А представляет собой фенил, а Y отсутствует.
41. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо А представляет собой пиридинил, а Y отсутствует.
42. Соединение по любому из пп. 31-41, где Т представляет собой CR_1R_2 .
43. Соединение по любому из пп. 31-41, где Т представляет собой О.
44. Соединение по любому из пп. 31-43, где W представляет собой CR_4R_5 .
45. Соединение по любому из пп. 31-43, где W представляет собой О.
46. Соединение по любому из пп. 31-45, где V представляет собой CR_3 .
47. Соединение по любому из пп. 31-41, где Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , и V представляет собой CR_3 .
48. Соединение по любому из пп. 31-47, где m равно 2 или 3.
49. Соединение по любому из пп. 31-47, где m равно 2.
50. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо А представляет собой фенил, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , и V представляет собой CR_3 .
51. Соединение по п. 50, где Y отсутствует.
52. Соединение по п. 50, где Y представляет собой О.
53. Соединение по любому из пп. 50-52, где m равно 2 или 3.
54. Соединение по любому из пп. 50-52, где m равно 2.

55. Соединение по любому из пп. 31-33, где кольцо А представляет собой пиридинил, Т представляет собой CR_1R_2 , W представляет собой CR_4R_5 , и V представляет собой CR_3 .
56. Соединение по п. 55, где Y отсутствует.
57. Соединение по п. 55, где Y представляет собой O.
58. Соединение по любому из пп. 55-57, где m равно 2 или 3.
59. Соединение по любому из пп. 55-57, где m равно 2.
60. Соединение по п. 31, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемая соль выбраны из группы, состоящей из:





61. Фармацевтическая композиция, содержащая соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель.
62. Способ лечения нарколепсии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 61.
63. Способ лечения катаплексии у субъекта, нуждающегося в этом, включающий введение указанному субъекту соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 61.
64. Применение соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п. 61 для изготовления лекарственного средства от нарколепсии.
65. Применение соединения по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемой соли, или композиции по п.61 для изготовления лекарственного средства от катаплексии.

66. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция по п. 61 для применения в способе лечения нарколепсии у субъекта, нуждающегося в этом.
67. Соединение по любому из пп. 1-60 или его фармацевтически приемлемая соль, или композиция по п. 61 для применения в способе лечения катаплексии у субъекта, нуждающегося в этом.