

(19)



Евразийское
патентное
ведомство

(21) 201991349 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2019.12.30

(22) Дата подачи заявки
2017.11.30

(51) Int. Cl. C07D 487/16 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/5365 (2006.01)
A61K 31/424 (2006.01)

(54) ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПОЛЕЗНЫЕ В КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ

(31) 62/429,470

(32) 2016.12.02

(33) US

(86) PCT/US2017/063831

(87) WO 2018/102485 2018.06.07

(71) Заявитель:

МЕРК ШАРП И ДОУМ КОРП. (US)

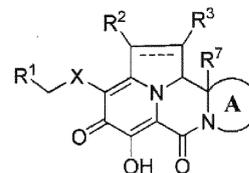
(72) Изобретатель:

Грэхэм Томас Х., Юй Тао, Чжан Юнлянь, Макколи Джон А. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к тетрациклическим гетероциклическим соединениям формулы (I) и их фармацевтически приемлемым солям или пролекарствам, где А, X, R¹, R², R³ и R⁷ являются такими, как определено в описании. Настоящее изобретение также относится к композициям, содержащим по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение, и к способам применения тетрациклических гетероциклических соединений для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.



(I)

201991349

A1

A1

201991349

**ТЕТРАЦИКЛИЧЕСКИЕ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИЕ СОЕДИНЕНИЯ, ПОЛЕЗНЫЕ В
КАЧЕСТВЕ ИНГИБИТОРОВ ИНТЕГРАЗЫ ВИЧ**

ОБЛАСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение относится к тетрациклическим гетероциклическим соединениям, композициям, содержащим по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение, и способам применения тетрациклических гетероциклических соединений для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.

ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Ретровирус, названный вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), и, в частности, штаммы, известные как вирус ВИЧ типа-1 (ВИЧ-1) и вирус типа-2 (ВИЧ-2), представляет собой этиологический агент комплексного заболевания, которое включает прогрессирующее разрушение иммунной системы (синдром приобретенного иммунодефицита; СПИД) и дегенерацию центральной и периферической нервной системы. Общей особенностью ретровирусной репликации является инсерция в геном клетки-хозяина +провирусной ДНК ВИЧ-кодируемой интегразы в геном клетки-хозяина, стадия необходимой репликации ВИЧ в Т-лимфоидных и моноцитоидных клетках. Считается, что интеграция опосредована интегразой в три стадии: сборка стабильного нуклеопротеинового комплекса с последовательностями вирусной ДНК; расщепление двух нуклеотидов с 3'-конца линейной провирусной ДНК и ковалентное присоединение рецессированных 3'-ОН концов провирусной ДНК в смещенном порядке в сайте-мишени хозяина. Четвертая стадия процесса, репаративный синтез образованного промезутка, может осуществляться с помощью клеточных ферментов.

Нуклеотидное секвенирование ВИЧ показывает наличие гена *pol* в одной открытой рамке считывания [Ratner, L et al. Nature, 313, 277 (1985)]. Гомология аминокислотной последовательности дает доказательство того, что последовательность *pol* кодирует обратную транскриптазу, интегразу и протеазу ВИЧ [Tohours, H. et al., EMBO J. 4, 1267 (1985); Power, M.D. et al., Science, 231,

1567 (1986); Pearl, L.H. et al., *Nature*, 329, 351 (1987)]. Все три фермента являются существенными для репликации ВИЧ.

Известно, что некоторые противовирусные соединения, которые действуют как ингибиторы репликации ВИЧ, являются эффективными агентами для лечения СПИДа и подобных заболеваний, и они включают ингибиторы обратной транскриптазы, такие как азидотимидин (AZT) и эфавиренц, и ингибиторы протеазы, такие как индинавир и нелфинавир. Соединения настоящего изобретения являются ингибиторами интегразы ВИЧ и ингибиторами репликации ВИЧ.

Следующие ссылки могут представлять интерес в качестве уровня техники:

Международные публикации WO 11/045330 и WO 11/121105 описывают макроциклические соединения, обладающие ингибирующей активностью в отношении интегразы ВИЧ.

В публикации Kinzel et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37): pp. 6552-6555 описан синтез тетрагидропиридопиримидонов в качестве каркаса для ингибиторов интегразы ВИЧ-1.

В публикации Ferrara et al., *Tet. Letters* 2007, 48(37), pp. 8379-8382 описан синтез производного гексагидропиримидо[1,2-а]азепин-2-карбоксамиды, используемого в качестве ингибитора интегразы ВИЧ.

В публикации Muraglia et al., *J. Med. Chem.* 2008, 51: 861-874 описана структура и синтез бициклических пиримидинов в качестве сильнодействующих и перорально биодоступных ингибиторов интегразы ВИЧ-1.

В US 2004/229909 описаны некоторые соединения, обладающие интегразной ингибирующей активностью.

В US 7232819 и US 2007/0083045 описаны некоторые 5,6-дигидропиримидин-4-карбоксамиды в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В US 7169780, US 717713 и US 2007/0123524 описаны некоторые N-замещенные 5-гидрокси-6-оксо-1,6-дигидропиримидин-4-карбоксамиды в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В US 7279487 описаны некоторые гидроксинафтиридинок-карбоксамиды, которые могут быть полезны в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В US 7135467 и US 7037908 описаны некоторые пиримидин-карбоксамиды, которые могут быть полезны в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В US 7211572 описаны некоторые азотсодержащие конденсированные циклические соединения, которые являются ингибиторами интегразы ВИЧ.

В US 7414045 описаны некоторые тетрагидро-4Н-пиридо[1,2-а]пиримидин-карбоксамиды, гексагидропиримидо[1,2-а]азепин-карбоксамиды и родственные соединения, которые могут быть полезны в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В US 8129385 описаны некоторые гексагидро-2Н-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-б][1,3]оксазин-9-карбоксамиды и родственные соединения, которые могут быть полезны в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В WO 2006/103399 описаны некоторые тетрагидро-4Н-пиримидооксазепин-карбоаксомиды, тетрагидропиазинопиримидин-карбоксамиды, гексагидропиримидодиазепин-карбоксамиды и родственные соединения, которые могут быть полезны в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В US 2007/0142635 описаны способы получения гексагидропиримидо[1,2-а]азепин-2-карбоксилатов и родственных соединений.

В US 2007/0149556 описаны некоторые производные гидроксипиримидинона, обладающие ингибирующей активностью в отношении интегразы ВИЧ.

Различные пиримидиноновые соединения, полезные в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ, также описаны в US 7115601, US 7157447, US 7173022, US 7176196, US 7192948, US 7273859 и US 7419969.

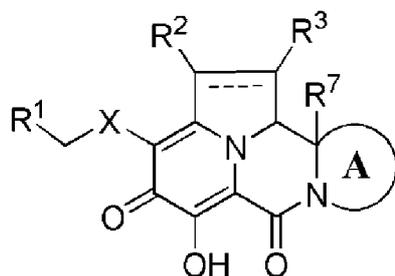
В US 2007/01151984 описана серия бициклических пиримидиноновых соединений, полезных в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В каждом из US 2006/0276466, US 2007/0049606, US 2007/0111985, US 2007/0112190, US 2007/0281917, US 2008/0004265 описан ряд бициклических пиримидиноновых соединений, полезных в качестве ингибиторов интегразы ВИЧ.

В каждом из US 7462608 и US 7649015 описаны фосфат- и фосфонат-замещенные гетероциклы, полезные в качестве nNRTI ингибиторов ВИЧ и ингибиторов протеазы ВИЧ, соответственно.

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

или к их фармацевтически приемлемым солям,

где:

---- представляет необязательно двойную связь;

кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которым присоединено кольцо А, представляет собой (5-8)-членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, которая может быть необязательно и независимо замещена на атоме углерода кольца А группой, выбранной из C₁-C₆ алкила, -O-(C₁-C₆ алкил) и C₃-C₇ циклоалкила, и которая может быть необязательно и независимо замещена на кольцевом атоме азота группой, выбранной из C₁-C₆ алкила, -C(O)-(C₁-C₆ алкил) и -S(O)₂-(C₁-C₆ алкил);

X выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и -N(R⁴)C(O)-;

R¹ представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена 1-3 группами, где каждая группа независимо выбрана из C₁-C₆ алкила, галогена, -O-(C₁-C₆ алкил), C₁-C₆ галогеналкила, -O-(C₁-C₆ галогеналкил), -CN, -NO₂, -N(R⁴)₂, -C(O)OR⁶, -C(O)N(R⁴)₂ и -NHC(O)R⁶;

R^2 выбран из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, галогена, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ и $-NHC(O)R^5$, где указанная C_1-C_6 алкильная группа необязательно замещена одной или несколькими группами, где каждая группа независимо выбрана из галогена, $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкил) и $-N(R^4)_2$;

R^3 выбран из H, C_1-C_6 алкила и $-O-(C_1-C_6$ алкил), $-N(R^4)_2$;

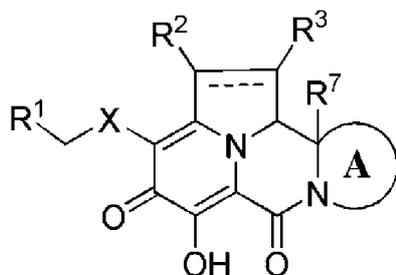
в каждом случае R^4 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

в каждом случае R^5 независимо выбран из H, C_1-C_6 алкила и C_3-C_7 циклоалкила;

в каждом случае R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила; и

R^7 выбран из H и C_1-C_6 алкила.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к соединениям формулы (I):



(I)

или к их фармацевтически приемлемым солям,

где:

где:

---- представляет необязательно двойную связь;

кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которому присоединено кольцо А, представляет собой (5-7)-членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, которая может быть необязательно и независимо замещена на атоме углерода кольца А группой, выбранной из C_1-C_6 алкила, $-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3-C_7 циклоалкила, и которая может быть необязательно и независимо замещена на кольцевом атоме азота группой, выбранной из C_1-C_6 алкила, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-S(O)_2-(C_1-C_6$ алкил);

X выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и $-N(R^4)C(O)-$;

R^1 представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена 1-3 группами, где каждая группа

независимо выбрана из C_1-C_6 алкила, галогена, $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, C_1-C_6 галогеналкила, $-O-(C_1-C_6 \text{ галогеналкил})$, $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^4)_2$ и $-NHC(O)R^6$;

R^2 выбран из H , C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, галогена, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ и $-NHC(O)R^5$, где указанная C_1-C_6 алкильная группа необязательно замещена одной или несколькими группами, где каждая группа независимо выбрана из галогена, $-OH$, $-O(C_1-C_6 \text{ алкил})$ и $-N(R^4)_2$;

R^3 выбран из H , C_1-C_6 алкила и $-O-(C_1-C_6 \text{ алкил})$, $-N(R^4)_2$;

в каждом случае R^4 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

в каждом случае R^5 независимо выбран из H , C_1-C_6 алкила и C_3-C_7 циклоалкила;

в каждом случае R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила; и

R^7 выбран из H и C_1-C_6 алкила.

Соединения формулы (I) (также обозначаемые здесь как "тетрациклические гетероциклические соединения") и их фармацевтически приемлемые соли или пролекарства могут быть полезны, например, для ингибирования репликации вируса ВИЧ или активности репликона, или для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта. Не ограничиваясь какой-либо конкретной теорией, считается, что тетрациклические гетероциклические соединения ингибируют репликацию вируса ВИЧ путем ингибирования интегразы ВИЧ.

Соответственно, настоящее изобретение относится к способам лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта, включающим введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения.

Детали изобретения изложены в следующем подробном описании, приведенном ниже.

Хотя в практике или при испытании настоящего изобретения могут быть использованы любые способы и материалы, аналогичные тем, которые описаны здесь, могут быть использованы иллюстративные способы и материалы, описанные ниже. Другие варианты осуществления, аспекты и признаки настоящего изобретения либо дополнительно описаны здесь или будут

очевидными из последующего описания, примеров и прилагаемой формулы изобретения.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Настоящее изобретение включает тетрациклические гетероциклические соединения, композиции, содержащие по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение, и способы применения тетрациклических гетероциклических соединений для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта.

Определения и сокращения

Термины, используемые в данном описании, имеют свое обычное значение, и значение таких терминов в каждом случае является независимым. Таким образом, если только не указано иное, следующие определения применяются по всему описанию и в формуле изобретения. Химические названия, общие названия и химические структуры могут использоваться взаимозаменяемо для описания одной и той же структуры. Эти определения применимы независимо от того, используется ли термин сам по себе или в сочетании с другими терминами, если не указано иное. Следовательно, определение "алкил" относится к "алкилу", а также к "алкильным" частям "гидроксиалкила", "галогеналкила", "-О-алкила" и т.п.

Следует понимать, что как используется здесь и во всем описании, следующие термины, если не указано иное, имеют следующие значения.

"Субъект" представляет собой человека или млекопитающее, не являющееся человеком. В одном варианте осуществления изобретения субъектом является человек. В другом варианте осуществления изобретения субъект представляет собой примата. В другом варианте осуществления субъект представляет собой обезьяну. В другом варианте осуществления субъект представляет собой шимпанзе. В еще одном варианте осуществления субъект представляет собой макаку резус.

Термин "эффективное количество", как он использован здесь, относится к количеству тетрациклического гетероциклического соединения и/или к дополнительному терапевтическому агенту, или к их композиции, которая эффективна для ингибирования репликации ВИЧ и получения желаемого терапевтического, улучшающего,

ингибирующего или профилактического эффекта при введении его субъекту, страдающему от ВИЧ-инфекции или СПИДа. В комбинированной терапии по изобретению эффективное количество может относиться к каждому индивидуальному агенту или к комбинации в целом, где количества всех вводимых агентов вместе эффективны, но при этом отдельный компонент комбинации может не присутствовать в эффективном количестве.

Термин "профилактика", используемый здесь в отношении ВИЧ-вирусной инфекции или СПИДа относится к снижению вероятности инфицирования или тяжести ВИЧ-инфекции или СПИДа.

Термин "алкил", как он использован здесь, относится к алифатической углеводородной группе, имеющей один из атомов водорода, замещенный связью. Алкильная группа может быть прямой или разветвленной и содержать от приблизительно 1 до приблизительно 20 атомов углерода. В одном варианте алкильная группа содержит от приблизительно 1 до приблизительно 12 атомов углерода. В различных вариантах осуществления алкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода (C_1 - C_6 алкил) или от приблизительно 1 до приблизительно 4 атомов углерода (C_1 - C_4 алкил) Неограничивающие примеры алкильных групп включают метил, этил, н-пропил, изопропил, н-бутил, втор-бутил, изобутил, трет-бутил, н-пентил, неопентил, изопентил, н-гексил, изогексил и неогексил. Алкильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, циано, гидроксигруппы, -О-алкила, -О-арила, -алкилен-О-алкила, алкилтио, $-NH_2$, $-NH$ (алкил), $-N$ (алкил) $_2$, $-NH$ (циклоалкил), $-O-C(O)$ -алкила, $-O-C(O)$ -арила, $-O-C(O)$ -циклоалкила, $-C(O)OH$ и $-C(O)O$ -алкила. В одном варианте осуществления алкильная группа является линейной. В другом варианте осуществления алкильная группа является разветвленной. Если не указано иное, алкильная группа является незамещенной.

Термин "алкенил", как он использован здесь, относится к алифатической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну двойную углерод-углеродную связь, и имеющую один из атомов

водорода, замещенного на связь. Алкенильная группа может быть прямой или разветвленной и содержать от приблизительно 2 до приблизительно 15 атомов углерода. В одном варианте осуществления алкенильная группа содержит от приблизительно 2 до приблизительно 12 атомов углерода. В другом варианте осуществления алкенильная группа содержит от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкенильных групп включают этенил, пропенил, н-бутенил, 3-метилбут-2-енил, н-пентенил, октенил и деценил. Алкенильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или несколькими заместителями, которые могут быть одинаковыми или различными, каждый из которых независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, циано, гидроксигруппы, -O-алкила, -O-арила, -алкилен-O-алкила, алкилтио, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(циклоалкил), -O-C(O)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)циклоалкила, -C(O)ОН и -C(O)O-алкила. Термин "C₂-C₆ алкенил" относится к алкенильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода. Если не указано иное, алкенильная группа является незамещенной.

Термин "алкинил", как он использован здесь, относится к алифатической углеводородной группе, содержащей по меньшей мере одну тройную углерод-углеродную связь, и имеющую один из атомов водорода, замещенного на связь. Алкинильная группа может быть прямой или разветвленной и содержать от приблизительно 2 до приблизительно 15 атомов углерода. В одном варианте алкинильная группа содержит от приблизительно 2 до приблизительно 12 атомов углерода. В другом варианте алкинильная группа содержит от приблизительно 2 до приблизительно 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры алкинильных групп включают этинил, пропинил, 2-бутинил и 3-метилбутинил. Алкинильная группа может быть незамещенной или замещенной одним или более чем одним заместителем, которые могут быть одинаковыми или различными, причем каждый заместитель независимо выбран из группы, состоящей из галогена, алкенила, алкинила, арила, циклоалкила, циано, гидроксигруппы, -O-алкила, -O-арила, -алкилен-O-алкила, алкилтио, -NH₂, -NH(алкил), -N(алкил)₂, -NH(циклоалкил), -O-C(O)-алкила, -O-C(O)-

арила, $-O-C(O)$ циклоалкила, $-C(O)OH$ и $-C(O)O$ -алкила. Термин " C_2-C_6 алкинил" относится к алкинильной группе, имеющей от 2 до 6 атомов углерода. Если не указано иное, алкинильная группа является незамещенной.

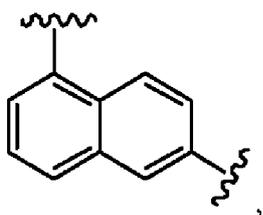
Термин "алкилен", как он использован здесь, относится к алкильной группе, как определено выше, где один из атомов водорода алкильной группы заменен на связь. Неограничивающие примеры алкиленовых групп включают $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)CH_2CH_2-$, $-CH(CH_3)-$ и $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$. В одном варианте осуществления алкиленовая группа имеет от 1 до приблизительно 6 атомов углерода. В другом варианте осуществления алкиленовая группа имеет от приблизительно 3 до приблизительно 5 атомов углерода. В другом варианте осуществления алкиленовая группа является разветвленной. В другом варианте осуществления алкиленовая группа является линейной. В одном варианте осуществления алкиленовая группа представляет собой $-CH_2-$. Термин " C_1-C_6 алкилен" относится к алкиленовой группе, имеющей от 1 до 6 атомов углерода. Термин " C_1-C_3 алкилен" относится к алкиленовой группе, имеющей от 1 до 3 атомов углерода.

Термин "алкенилен", используемый здесь, относится к алкенильной группе, как определено выше, где один из атомов водорода алкенильной группы заменен на связь. Неограничивающие примеры алкениленовых групп включают $-CH=CH-$, $-CH=CHCH_2-$, $-CH_2CH=CH-$, $-CH_2CH=CHCH_2-$, $-CH=CHCH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH=CH-$ и $-CH(CH_3)CH=CH-$. В одном варианте осуществления алкениленовая группа содержит от 2 до приблизительно 6 атомов углерода. В другом варианте осуществления алкениленовая группа содержит от приблизительно 3 до приблизительно 5 атомов углерода. В другом варианте алкениленовая группа является разветвленной. В другом варианте алкениленовая группа является линейной. Термин " C_2-C_6 алкилен" относится к алкениленовой группе, содержащей от 2 до 6 атомов углерода. Термин " C_3-C_5 алкенилен" относится к алкениленовой группе, содержащей от 3 до 5 атомов углерода.

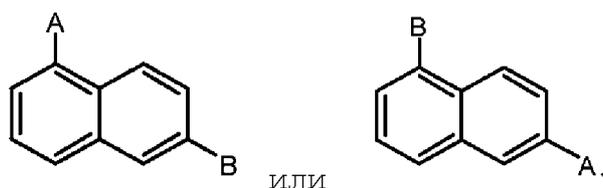
Термин "арил", как он использован здесь, относится к ароматической моноциклической или мультициклической кольцевой

системе, содержащей от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода. В одном варианте осуществления арильная группа содержит от приблизительно 6 до приблизительно 10 атомов углерода. Арильная группа необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными, и являются такими, как определено ниже. В одном варианте осуществления арильная группа может быть необязательно конденсирована с циклоалкильной или циклоалканоильной группой. Неограничивающие примеры арильных групп включают фенил и нафтил. В одном варианте осуществления арильная группа представляет собой фенил. Если не указано иное, арильная группа является незамещенной.

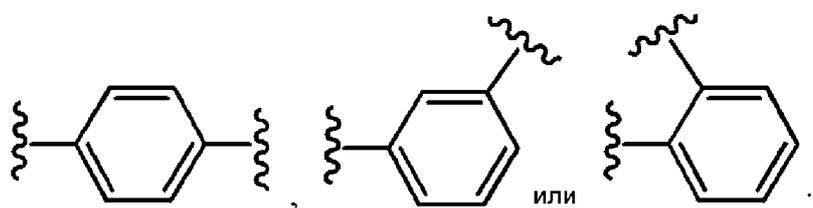
Термин "арилен", как он использован здесь, относится к двухвалентной группе, полученной из арильной группы, которая определена выше, путем удаления атома водорода от кольцевого атома углерода арильной группы. Ариленовая группа может быть получена из моноциклической или мультициклической кольцевой системы, содержащей от приблизительно 6 до приблизительно 14 атомов углерода. В одном варианте осуществления ариленовая группа содержит от приблизительно 6 до приблизительно 10 атомов углерода. В другом варианте осуществления ариленовая группа представляет собой нафтиленовую группу. В другом варианте ариленовая группа представляет собой фениленовую группу. Ариленовая группа необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными, и являются такими, как определено здесь ниже. Ариленовая группа является двухвалентной, и любая доступная связь на ариленовой группе может соединяться с любой из групп, фланкирующих ариленовую группу. Например, понятно, что когда ариленовая группа представляет собой:



то группа "А-арилен-В" может представлять собой:



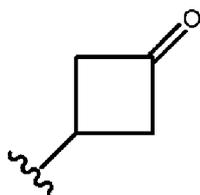
В одном варианте ариленовая группа может быть необязательно конденсирована с циклоалкильной или циклоалканоильной группой. Неограничивающие примеры ариленовых групп включают фенилен и нафталин. В одном варианте ариленовая группа является незамещенной. В другом варианте осуществления ариленовая группа представляет собой:



Если не указано иное, ариленовая группа является незамещенной.

Термин "циклоалкил", как он использован здесь, относится к неароматической моно- или мультициклической насыщенной кольцевой системе, содержащей от приблизительно 3 до приблизительно 10 атомов углерода в кольце. В одном варианте осуществления циклоалкил содержит от приблизительно 5 до приблизительно 10 атомов углерода в кольце. В другом варианте осуществления циклоалкил содержит от приблизительно 3 до приблизительно 7 атомов в кольце. В другом варианте осуществления циклоалкил содержит от приблизительно 5 до приблизительно 6 атомов в кольце. Термин "циклоалкил" также охватывает циклоалкильную группу, как определено выше, которая присоединена к арильному (например, бензольному) или гетероарильному кольцу. Неограничивающие примеры моноциклических циклоалкилов включают циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Неограничивающие примеры мультициклических циклоалкилов включают 1-деканил, норборнил и адамантил. Циклоалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными, и они являются такими, как определено здесь ниже. В

одном варианте осуществления циклоалкильная группа является незамещенной. Термин "3-7-членный циклоалкил" относится к циклоалкильной группе, содержащей от 3 до 7 атомов углерода в кольце. Если не указано иное, циклоалкильная группа является незамещенной. Кольцевой атом углерода в циклоалкильной группе может быть функционализирован как карбонильная группа. Иллюстративный пример такой циклоалкильной группы (также упоминаемой здесь как "циклоалканоильная" группа) включает, но без ограничения, циклобутаноил:



Термин "галоген", используемый здесь, означает -F, -Cl, -Br или -I.

Термин "галогеналкил", используемый здесь, относится к алкильной группе, которая определена выше, где один или несколько атомов водорода в алкильной группы заменены галогеном. В одном варианте осуществления галогеналкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. В другом варианте галогеналкильная группа замещена от 1 до 3 атомов F. Неограничивающие примеры галогеналкильных групп включают -CH₂F, -CHF₂, -CF₃, -CH₂Cl и -CCl₃. Термин "C₁-C₆ галогеналкил" относится к галогеналкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "гидроксиалкил", как он использован здесь, относится к алкильной группе, которая определена выше, где один или несколько атомов водорода в алкильной группы замещены группой -OH. В одном варианте осуществления гидроксиалкильная группа содержит от 1 до 6 атомов углерода. Неограничивающие примеры гидроксиалкильных групп включают -CH₂OH, -CH₂CH₂OH, -CH₂CH₂CH₂OH и -CH₂CH(OH)CH₃. Термин "C₁-C₆ гидроксиалкил" относится к гидроксиалкильной группе, содержащей от 1 до 6 атомов углерода.

Термин "гетероарил", как он использован здесь, относится к ароматической моноциклической или мультициклической кольцевой системе, содержащей от приблизительно 5 до приблизительно 14

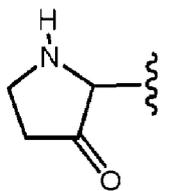
атомов в кольце, где от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляет собой O, N или S, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. В одном варианте осуществления гетероарильная группа содержит от 5 до 10 атомов в кольце. В другом варианте гетероарильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6 атомов в кольце. В другом варианте гетероарильная группа является бициклической. В другом варианте осуществления гетероарильная группа является бициклической и содержит 9 или 10 атомов в кольце. Гетероарильная группа необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными и являются такими, как определено здесь ниже. Гетероарильная группа присоединена через кольцевой атом углерода, и любой атом азота гетероарила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида. Термин "гетероарил" также охватывает гетероарильную группу, как определено выше, которая конденсирована с бензольным кольцом. Неограничивающие примеры гетероарилов включают пиридил, пирозинил, фуранил, тиенил, пиримидинил, пиридон (включая N-замещенные пиридоны) изоксазолил, изотиазолил, оксазолил, оксадиазолил, тиазолил, пиразолил, фуразанил, пирролил, триазолил, 1,2,4-тиадиазолил, пирозинил, пиридазинил, хиноксалинил, фталазинил, оксаиндолил, имидазо[1,2-a]пиридинил, имидазо[2,1-b]тиазолил, бензофуразанил, индолил, азаиндолил, бензимидазолил, бензотиенил, хинолинил, имидазолил, бензимидазолил, тиенопиридил, хиназолинил, тиенопиримидил, пирролопиридил, имидазопиридил, изохинолинил, бензоазаиндолил, 1,2,4-триазинил, бензотиазолил и т.п., а также все их изомерные формы. Термин "гетероарил" также относится к частично насыщенным гетероарильным группам, таким как, например, тетрагидроизохинолил, тетрагидрохинолил и т.п. В одном варианте гетероарильная группа представляет собой 5-членный гетероарил. В другом варианте осуществления гетероарильная группа представляет собой 6-членный моноциклический гетероарил. В другом варианте гетероарильная группа включает 5-6-членную моноциклическую гетероарильную группу, конденсированную с бензольным кольцом.

Если не указано иное, гетероарильная группа является незамещенной.

Термин "гетероциклоалкил", используемый здесь, относится к неароматической насыщенной моноциклической или мультициклической кольцевой системе, содержащей от 3 до приблизительно 1 атомов в кольце, где от 1 до 4 кольцевых атомов независимо представляют собой O, S, N или Si, а остальные атомы в кольце представляют собой атомы углерода. Гетероциклоалкильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода, кольцевой атом кремния или кольцевой атом азота. В одном варианте осуществления изобретения гетероциклоалкильная группа является моноциклической, и она содержит от приблизительно 3 до приблизительно 7 атомов в кольце. В другом варианте гетероциклоалкильная группа является моноциклической, содержащей от приблизительно 5 до приблизительно 8 атомов в кольце. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической, и она содержит от приблизительно 8 до приблизительно 11 атомов в кольце. В еще одном варианте гетероциклоалкильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6 атомов в кольце. В одном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является моноциклической. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа является бициклической. В кольцевой системе отсутствуют расположенные по соседству атомы кислорода и/или серы. Любая -NH группа в гетероциклоалкильном кольце может быть защищена, и представлена, например, как группа -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) и т.п.; такие защищенные гетероциклоалкильные группы считаются частью данного изобретения. Термин "гетероциклоалкил" также охватывает гетероциклоалкильную группу, определенную выше, которая конденсирована с арильным (например, бензольным) или гетероарильным кольцом. Гетероциклоалкильная группа необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными, и являются такими, как определено здесь ниже. Атом азота или атом серы в гетероциклоалкиле может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксид или S,S-диоксида.

Неограничивающие примеры моноциклических гетероциклоалкильных колец включают оксетанил, пиперидил, пирролидинил, пиперазинил, морфолинил, тиоморфолинил, тиазолидинил, 1,4-диоксанил, тетрагидрофуранил, тетрагидротиафенил, дельта-лактамы, дельта-лактон и тому подобное, а также все их изомеры.

Кольцевой атом углерода гетероциклоалкильной группы может быть функционализирован как карбонильная группа. Иллюстративным примером такой гетероциклоалкильной группы является:

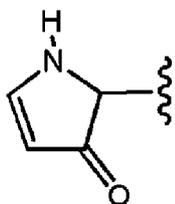


В одном варианте осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой 5-членный моноциклический гетероциклоалкил. В другом варианте осуществления гетероциклоалкильная группа представляет собой 6-членный моноциклический гетероциклоалкил. Термин "4-7-членный моноциклический гетероциклоалкил" относится к моноциклической гетероциклоалкильной группе, содержащей от 4 до 7 атомов в кольце. Термин "5-8-членный моноциклический гетероциклоалкил" относится к моноциклической гетероциклоалкильной группе, содержащей от 5 до 8 атомов в кольце. Термин "8-11-членный бициклический гетероциклоалкил" относится к бициклической гетероциклоалкильной группе, содержащей от 8 до 11 атомов в кольце. Если не указано иное, гетероциклоалкильная группа является незамещенной.

Термин "гетероциклоалкенил", используемый здесь, относится к гетероциклоалкильной группе, которая определена выше, которая является неароматической и которая содержит по меньшей мере одну эндоциклическую двойную связь между двумя соседними атомами кольца. Гетероциклоалкенильная группа может быть присоединена через кольцевой атом углерода, кольцевой атом кремния кольца или кольцевой атом азота. В одном варианте осуществления гетероциклоалкенильная группа является моноциклической, и она содержит от приблизительно 3 до приблизительно 7 атомов в кольце. В другом варианте осуществления гетероциклоалкенильная

группа является моноциклической, содержащей от приблизительно 5 до приблизительно 8 атомов в кольце. В другом варианте осуществления гетероциклоалкенильная группа является бициклической, и она содержит от приблизительно 8 до приблизительно 11 атомов в кольце. В еще одном варианте гетероциклоалкенильная группа является моноциклической и содержит 5 или 6 атомов в кольце. В одном варианте осуществления гетероциклоалкенильная группа является моноциклической. В другом варианте осуществления гетероциклоалкенильная группа является бициклической. В кольцевой системе отсутствуют расположенные по соседству атомы кислорода и/или серы. Любая -NH группа в гетероциклоалкильном кольце может быть защищена, и представлена, например, как группа -N(BOC), -N(Cbz), -N(Tos) и т.п.; такие защищенные гетероциклоалкенильные группы считаются частью данного изобретения. Термин "гетероциклоалкенил" также охватывает гетероциклоалкенильную группу, определенную выше, которая присоединена к арильному (например, бензольному) или гетероарильному кольцу. Гетероциклоалкенильная группа необязательно замещена одним или несколькими "заместителями кольцевой системы", которые могут быть одинаковыми или различными, и они являются такими, как определено здесь ниже. Атом азота или серы гетероциклоалкенила может быть необязательно окислен до соответствующего N-оксида, S-оксида или S,S-диоксида.

Кольцевой атом углерода в гетероциклоалкенильной группе может быть функционализован как карбонильная группа. Иллюстративным примером такой гетероциклоалкенильной группы является:

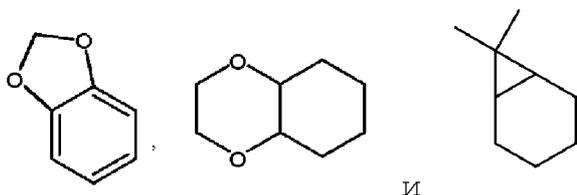


В одном варианте осуществления гетероциклоалкенильная группа представляет собой 5-членный моноциклический гетероциклоалкенил. В другом варианте осуществления гетероциклоалкенильная группа представляет собой 6-членный

моноциклический гетероциклоалкенил. Термин "4-7-членный моноциклический гетероциклоалкенил" относится к моноциклической гетероциклоалкенильной группе, содержащей от 4 до 7 атомов в кольце. Термин "5-8-членный моноциклический гетероциклоалкенил" относится к моноциклической гетероциклоалкенильной группе, содержащей от 5 до 8 атомов в кольце. Термин "8-11-членный бициклический гетероциклоалкенил" относится к бициклической гетероциклоалкенильной группе, содержащей от 8 до 11 атомов в кольце. Если не указано иное, гетероциклоалкенильная группа является незамещенной.

Термин "заместитель кольцевой системы", используемый здесь, относится к группе заместителя, присоединенной к ароматической или неароматической кольцевой системе, которая, например, замещает доступный водород в кольцевой системе. Заместители кольцевой системы могут быть одинаковыми или различными, и каждый независимо выбран из группы, состоящей из алкила, алкенила, алкинила, арила, гетероарила, -алкилен-арила, -арилен-алкила, -алкилен-гетероарила, -алкинилен-гетероарила, -алкинилен-гетероарила, -ОН, гидроксиалкила, галогеналкила, -О-алкила, -О-галогеналкила, -алкилен-О-алкила, -О-арила, -О-алкилен-арила, ацила, -C(O)-арила, галогена, -NO₂, -CN, -SF₅, -C(O)OH, -C(O)O-алкила, -C(O)O-арила, -C(O)O-алкилен-арила, -S(O)-алкила, -S(O)₂-алкила, -S(O)-арила, -S(O)₂-арила, -S(O)-гетероарила, -S(O)₂-гетероарила, -S-алкила, -S-арила, -S-гетероарила, -S-алкилен-арила, -S-алкилен-гетероарила, -S(O)₂-алкилен-арила, -S(O)₂-алкилен-гетероарила, -Si(алкил)₂, -Si(арил)₂, -Si(гетероарил)₂, -Si(алкил)(арил), -Si(алкил)(циклоалкил), -Si(алкил)(гетероарил), циклоалкила, гетероциклоалкила, -O-C(O)-алкила, -O-C(O)-арила, -O-C(O)-циклоалкила, -C(=N-CN)-NH₂, -C(=NH)-NH₂, -C(=NH)-NH(алкил), -N(Y₁)(Y₂), -алкилен-N(Y₁)(Y₂), -C(O)N(Y₁)(Y₂) и -S(O)₂N(Y₁)(Y₂), где Y₁ и Y₂ могут быть одинаковыми или различными, и они независимо выбраны из группы, состоящей из водорода, алкила, арила, циклоалкила и -алкилен-арила. Термин "заместитель кольцевой системы" может также означать одну группу, которая одновременно замещает два доступных атома водорода на двух

смежных атомах углерода (один Н на каждом атоме углерода) в кольцевой системе. Примерами таких групп являются метилendioкси, этилендиоокси, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ и т.п., которые образуют группы, например, такие как:



Термин "замещенный" означает, что один или несколько атомов водорода на указанном атоме заменены по выбору из указанной группы, при условии, что нормальная валентность обозначенного атома в существующих условиях не превышена, и что замещение приводит к устойчивому соединению. Комбинации заместителей и/или групп допустимы только в том случае, если такие комбинации приводят к стабильным соединениям. Под "стабильным соединением" или "стабильной структурой" подразумевается соединение, которое является достаточно устойчивым, чтобы выдержать процесс выделения из реакционной смеси соединения подходящей степени чистоты, и которое позволяет проводить операции по изготовлению эффективного терапевтического средства.

Термин "в по существу очищенной форме", как он использован здесь, относится к физическому состоянию соединения после выделения его после процесса синтеза (например, из реакционной смеси), из природного источника или их комбинации. Термин "в по существу очищенной форме" также относится к физическому состоянию соединения после того, как соединение получено после процесса очистки или процессов, описанных здесь, или процессов, хорошо известных специалистам в данной области (например, после хроматографии, перекристаллизации и т.п.) с чистотой, достаточной для охарактеризования соединения стандартными аналитическими методами, описанными здесь или хорошо известными специалистам в данной области.

Следует также отметить, что любой углерод, а также гетероатом с "неудовлетворенными" валентностями, представленными далее в тексте, на схемах и в примерах, предполагается, что они

имеют достаточное число атомов водорода, чтобы соответствовать корректной валентности.

Когда функциональную группу в соединении называют "защищенной", это означает, что группа находится в модифицированной форме для исключения нежелательных побочных реакций в защищенном месте, когда соединение подвергают реакции. Подходящие защитные группы известны специалистам в данной области техники, а также они описаны в стандартных справочниках и руководствах, например, в T.W. Greene et al. *Protective groups in Organic Synthesis* (1991), Wiley, New York.

Когда любой заместитель или группа (например, R⁴ и R⁵) встречается более чем один раз в любой части или в формуле (I), его определение в каждом случае не зависит от его определения в любом другом месте, если не указано иное.

Используемый здесь термин "композиция" охватывает продукт, содержащий указанные ингредиенты в указанных количествах, а также любой продукт, который получают из комбинации указанных ингредиентов в указанных количествах.

Пролекарства и сольваты соединений по настоящему изобретению также рассматриваются здесь. Обсуждение пролекарств представлено в T. Higuchi and V. Stella, *Pro-drugs as Novel Delivery Systems* (1987) 14 of the A.C.S. Symposium Series, и в *Bioreversible Carriers in Drug Design*, (1987) Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press. Термин "пролекарство" означает соединение (например, предшественник лекарственного средства) которое трансформируется в условиях *in vivo* с получением тетрациклического гетероциклического соединения или его фармацевтически приемлемой соли. Трансформация может происходить по различным механизмам (например, метаболическими или химическими путями), например, путем гидролиза в крови. В частности, если тетрациклическое гетероциклическое соединение или его фармацевтически приемлемая соль, гидрат или сольват соединения содержит функциональную группу карбоновой кислоты, то пролекарство может содержать сложный эфир, образованный замещением атома водорода в кислотной группе группой, например, такой как (C₁-C₈) алкил, (C₂-

C_{12}) алканоилоксиметил, 1-(алканоилокси)этил, содержащий от 4 до 9 атомов углерода, и 1-метил-1-(алканоилокси)этил, содержащий от 5 до 10 атомов углерода, алкоксикарбонилоксиметил, содержащий от 3 до 6 атомов углерода, 1-(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 4 до 7 атомов углерода, 1-метил-1-(алкоксикарбонилокси)этил, содержащий от 5 до 8 атомов углерода, N-(алкоксикарбонил)аминометил, содержащий от 3 до 9 атомов углерода, 1-(N-(алкоксикарбонил)амино)этил, содержащий от 4 до 10 атомов углерода, 3-фталидил, 4-критонолактонил, гамма-бутиролактон-4-ил, ди-N,N-(C_1-C_2) алкиламино (C_2-C_3) алкил (такой как β -диметиламиноэтил), карбамоил-(C_1-C_2) алкил, N,N-ди(C_1-C_2) алкилкарбамоил-(C_1-C_2) алкил и пиперидино-, пирролидино- или морфолино-(C_2-C_3) алкил и т.п.

Аналогично, если тетрациклическое гетероциклическое соединение содержит функциональную спиртовую группу, то пролекарство может быть образовано замещением одного или нескольких атомов водорода спиртовых групп на группу, например, такую как (C_1-C_6) алканоилоксиметил, 1-((C_1-C_6) алканоилокси)этил, 1-метил-1-((C_1-C_6) алканоилокси)этил, (C_1-C_6) алкоксикарбонилоксиметил, N-(C_1-C_6) алкоксикарбониламинометил, сукциноил, (C_1-C_6) алканоил, α -амино(C_1-C_4) алкил, α -амино(C_1-C_4) алкилен-арил, арилацил и α -аминоацил или α -аминоацил- α -аминоацил, где каждая α -аминоацильная группа независимо выбрана из встречающихся в природе L-аминокислот, или гликозила (радикал, полученный в результате удаления гидроксильной группы полуацетальной формы углевода).

Если тетрациклическое гетероциклическое соединение содержит аминофункциональную группу, то пролекарство может быть образовано замещением атома водорода в аминогруппе группой, например, такой как, R-карбонил-, RO-карбонил-, NRR'-карбонил- где R и R' независимо представляют собой (C_1-C_{10}) алкил, (C_3-C_7) циклоалкил, бензил, природный α -аминоацил, $-C(OH)C(O)OY^1$, где Y^1 представляет собой H, (C_1-C_6) алкил или бензил, $-C(OY^2)Y^3$, где Y^2 представляет собой (C_1-C_4) алкил, и Y^3 представляет собой (C_1-C_6) алкил; карбокси(C_1-C_6) алкил; amino(C_1-C_4) алкил или моно-N- или

ди-N,N-(C₁-C₆) алкиламиноалкил; -C(Y⁴)Y⁵, где Y⁴ представляет собой H или метил, и Y⁵ представляет собой моно-N- или ди-N,N-(C₁-C₆) алкиламиноморфолино; пиперидин-1-ил или пирролидин-1-ил и т.п.

Фармацевтически приемлемые сложные эфиры соединений по изобретению включают следующие группы: (1) сложные эфиры карбоновых кислот, полученные этерификацией гидроксильной группы гидроксильного соединения, в котором некарбонильный фрагмент части карбоновой кислоты эфирной группы выбирают из алкила с прямой или разветвленной цепью (например, из метила, этила, n-пропила, изопропила, трет-бутила, втор-бутила или n-бутила), алкоксиалкила (например, такого как метоксиэтил), аралкила (например, бензила), арилоксиалкила (например, феноксиметила), арила (например, фенила, необязательно замещенного, например, галогеном, C₁₋₄алкилом, -O-(C₁₋₄алкил) или амино); (2) сложные сульфонатные эфиры, такие как алкил- или аралкил-сульфонил (например, метансульфонил); (3) сложные аминокислотные эфиры, включающие как природные, так и неприродные аминокислоты (например, L-валил или L-изолейцил); (4) фосфонатные эфиры; и (5) моно-, ди- или три-фосфатные эфиры. Фосфатные эфиры могут быть дополнительно этерифицированы, например, C₁₋₂₀ спиртом или его реакционноспособным производным, или с помощью 2,3-ди(C₆₋₂₄)ацил глицерина.

Одно или более соединений по изобретению могут существовать как в несольватированных, а так и в сольватированных формах с фармацевтически приемлемыми растворителями, такими как вода, этанол и т.п., и подразумевается, что изобретение охватывает как сольватированные, так и несольватированные формы. "Сольват" означает физическую ассоциацию соединения по изобретению с одной или несколькими молекулами растворителя. Эта физическая ассоциация включает различные степени ионного и ковалентного связывания, включая водородные связи. В некоторых случаях сольват способен выделять соединение, например, когда одна или более молекул растворителя включены в кристаллическую решетку кристаллического твердого вещества. "Сольват" охватывает как фазу в виде раствора, так и выделяемые сольваты. Неограничивающие примеры сольватов включают этаноляты,

метанолаты и т.п. "Гидрат" представляет собой сольват, в котором молекула растворителя представляет собой воду.

Одно или несколько соединений по изобретению могут быть необязательно превращены в сольват. Получение сольватов общеизвестно. Так, например, в M Caira et al. *J. Pharmaceutical Sci*, 93(3) 601-611 (2004) описано получение сольватов противогрибкового флуконазола в этилацетате, а также из воды. Аналогичные препараты сольватов, гемисольватов, гидратов и т.п. описаны в E.C.van Tonder et al, *AAPS PharmSciTech*ours., 5(1), article 12 (2004); и в A.L. Bingham et al, *Chem. Commun.*, 603-604 (2001). Неограничивающий типовой способ включает растворение соединения по изобретению в целевых количествах в целевом растворителе (органическом растворителе или в воде, или в их смесях) при температуре выше комнатной, и охлаждение раствора со скоростью, достаточной для образования кристаллов, которые затем выделяют стандартными методами. Аналитические методы, такие как, например, ИК-спектроскопия, показывают присутствие растворителя (или воды) в кристаллах в виде сольвата (или гидрата).

Тетрациклические гетероциклические соединения могут образовывать соли, которые также входят в объем настоящего изобретения. Подразумевается, что ссылка на тетрациклическое гетероциклическое соединение включает ссылку на его соли, если не указано иное. Термин "соль (соли)" означает кислотные соли, образованные с неорганическими и/или органическими кислотами, а также основные соли, образованные с неорганическими и/или органическими основаниями. Кроме того, когда тетрациклическое гетероциклическое соединение содержит в качестве основной части, например, но без ограничения, пиридин или имидазол, и кислотный остаток, такой как, но без ограничения, карбоновая кислота, то могут быть образованы цвиттерионы ("внутренние соли") и они также включены в понятие "соль (соли)", как используется здесь. В одном варианте осуществления соль является фармацевтически приемлемой (то есть нетоксичной, физиологически приемлемой) солью. В другом варианте осуществления соль отличается от фармацевтически приемлемой соли. Соли соединений формулы (I) могут быть получены, например, путем взаимодействия

тетрациклического гетероциклического соединения с кислотой или основанием, в количестве, таком как эквивалентное количество, в среде, в которой соль осаждается, или в водной среде с последующей лиофилизацией.

Примеры кислотно-аддитивных солей включают ацетаты, аскорбаты, бензоаты, бензолсульфонаты, бисульфаты, бораты, бутираты, цитраты, камфораты, камфорсульфонаты, фумараты, гидрохлориды, гидробромиды, гидроиодиды, лактаты, малеаты, метансульфонаты, нафталинсульфонаты, нитраты, оксалаты, фосфаты, пропионаты, салицилаты, сукцинаты, сульфаты, тартраты, тиоцианаты, толуолсульфонаты (также известные как тозилаты) и т.п. Кроме того, кислоты, которые обычно считаются пригодными для образования фармацевтически приемлемых солей из основных фармацевтических соединений, обсуждаются, например, в P. Stahl et al, Camille G. (eds.) Handbook of Pharmaceutical Salts. Properties, Selection and Use. (2002) Zurich: Wiley-VCH; S. Berge et al, Journal of Pharmaceutical Sciences (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, International J. of Pharmaceutics (1986)33 201-217; Anderson et al, The Practice of Medicinal Chemistry (1996), Academic Press, New York; и в The Orange Book (Food & Drug Administration, Washington, D.C., см. соответствующий вебсайт). Эти документы включены в настоящее описание посредством ссылки.

Примеры основных солей включают соли аммония, соли щелочных металлов, такие как соли натрия, лития и калия, соли щелочноземельных металлов, такие как соли кальция и магния, соли с органическими основаниями (например, с органическими аминами) такими как дициклогексиламин, трет-бутиламин, холин, и соли с аминокислотами, такими как аргинин, лизин и т.п. Основные азотсодержащие группы могут быть кватернизированы агентами, такими как низшие алкилгалогениды (например, метил-, этил- и бутил-хлориды, бромиды и иодиды), диалкилсульфаты (например, диметил, диэтил и дибутилсульфаты), длинноцепочечные галогениды (например, децил-, лаурил- и стеарил-хлориды, бромиды и иодиды), арилалкилгалогениды (например, бензил- и фенетил-бромиды) и другими.

Подразумевается, что все такие кислые и основные соли являются фармацевтически приемлемыми солями, входящими в объем изобретения, и все кислые и основные соли считаются эквивалентными свободным формам соответствующих соединений для целей изобретения.

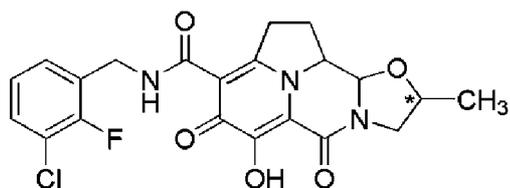
Диастереомерные смеси могут быть разделены на индивидуальные диастереомеры на основе их физико-химических различий методами, хорошо известными специалистам в данной области, например, путем хроматографии и/или фракционной кристаллизации. Энантиомеры могут быть разделены путем превращения энантиомерной смеси в диастереомерную смесь путем взаимодействия с соответствующим оптически активным соединением (например, с хиральными вспомогательными веществами, такими как хиральный спирт или хлорангидрид Мошера), путем разделения диастереомеров и превращение (например, гидролизом) отдельных диастереомеров в соответствующие чистые энантиомеры. Стереохимически чистые соединения также могут быть получены с использованием хиральных исходных материалов или с использованием методов разложения солей. Кроме того, некоторые из тетрациклических гетероциклических соединений могут представлять собой атропоизомеры (например, замещенные биарилы), и они также считаются частью данного изобретения. Энантиомеры могут быть также непосредственно разделены с использованием методов хиральной хроматографии.

Также возможно, что тетрациклические гетероциклические соединения могут существовать в различных таутомерных формах, и все эти формы входят в объем изобретения. Например, все кето-енольные и имин-енаминовые формы соединений включены в объем изобретения.

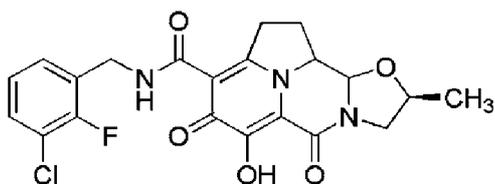
Если не указана конкретная стереохимия, подразумевается, что настоящее изобретение охватывает все изомерные формы этих соединений. Например, геометрические изомеры, оптические изомеры и т.п. соединений по изобретению (включая их соли, сольваты, гидраты, сложные эфиры и пролекарства, а также соли, сольваты и сложные эфиры пролекарств), такие как те, которые могут существовать из-за наличия асимметричных атомов углерода в

различных заместителях, включая энантиомерные формы (которые могут существовать даже в отсутствие асимметричных атомов углерода), ротационные формы, атропизомеры и диастереомерные формы также рассматриваются в рамках настоящего изобретения. Если тетрациклическое гетероциклическое соединение включает двойную связь или конденсированное кольцо, то цис- и транс-формы, так же как и их смеси, входят в объем изобретения.

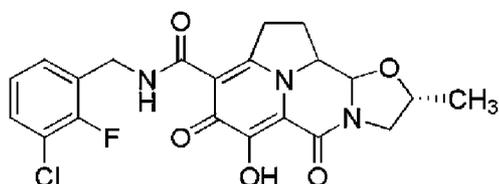
Когда заместитель на хиральном атоме углерода изображен в виде рацемата (путем использования прямой линии связи с хиральным центром), то следует понимать, что альфа- и бета-конфигурации указанной группы должны рассматриваться как часть настоящего изобретения. Например, следует понимать, что соединение по настоящему изобретению, которое изображено следующим образом:



охватывает оба диастереомера при указанном хиральном центре, структуры которых являются следующими:



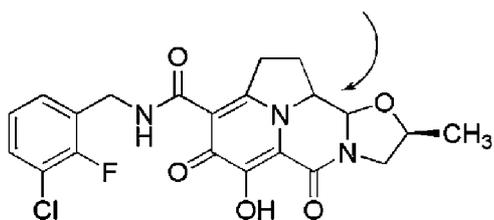
и



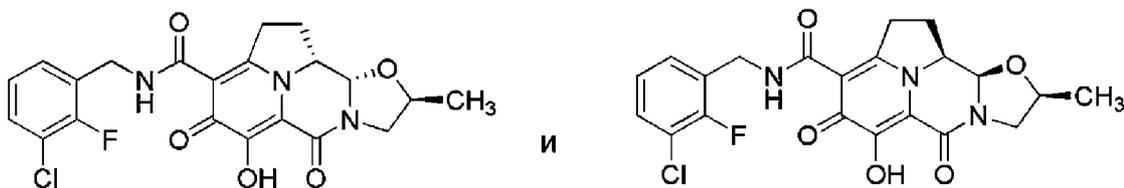
В приведенных ниже Примерах соединения по настоящему изобретению, которые были очищены с получением чистых диастереомеров, иногда представлены в рацемической форме, но не обозначены как "энантиомер А" и "энантиомер В". В этом случае абсолютная стереохимия каждого выделенного диастереомера не

определена, а обозначения А и В используются для обозначения каждого отдельного очищенного энантиомера.

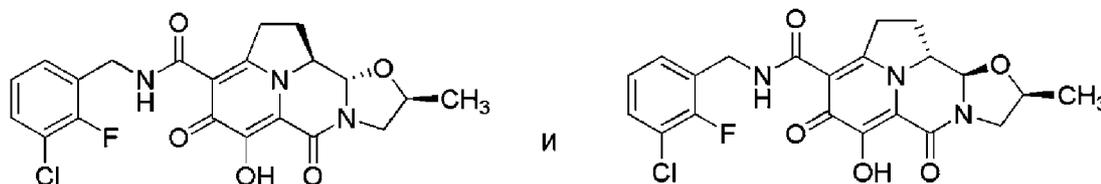
В разделе "Примеры" выбранные соединения по изобретению иногда также обозначаются как имеющие цис- или транс-стереохимию. Это указание относится к изомерии вокруг циклической кольцевой связи, указанной стрелкой на формуле, приведенной ниже:



где следующие изомеры имеют обозначение "цис":



и следующие изомеры имеют обозначение "транс":



Отдельные стереоизомеры соединений по изобретению могут быть, например, по существу свободными от других изомеров, или могут быть смешаны, например, в виде рацематов со всеми другими или выбранными другими стереоизомерами. Хиральные центры у соединений по изобретению могут иметь S- или R-конфигурацию, как определено в рекомендациях IUPAC 1974 года. Использование терминов "соль", "сольват", "сложный эфир", "пролекарство" и т.п. применимо в равной степени к соли, сольвату, эфиру и пролекарству энантиомеров, стереоизомеров, ротамеров, таутомеров, рацематов или пролекарств соединений по изобретению.

В соединениях формулы (I) атомы могут иметь свои природные изотопные концентрации, или один или несколько атомов могут быть искусственно обогащены конкретным изотопом, имеющим одинаковый

атомный номер, но у которого атомная масса или массовое число отличается от атомной массы или массового числа изотопа, преимущественно встречающегося в природе. Подразумевается, что настоящее изобретение включает все подходящие изотопные изменения соединений общей формулы I. Например, различные изотопные формы водорода (H) включают протий (^1H) и дейтерий (^2H). Протий является преобладающим изотопом водорода, встречающимся в природе. Обогащение дейтерием может дать определенные терапевтические преимущества, такие как увеличение времени полужизни в условиях *in vivo* или снижение требований к дозированию, или может обеспечивать соединение, пригодное в качестве стандарта для охарактеризования биологических образцов. Обогащенные изотопами соединения формулы (I) могут быть получены без чрезмерного экспериментирования обычными методами, хорошо известными специалистам в данной области, или способами, аналогичными способам, показанным на схемах или описанным в Примерах, с использованием обогащенных изотопами соответствующих реагентов и/или промежуточных соединений. В одном варианте осуществления изобретения соединение формулы (I) имеет один или несколько атомов водорода, замещенных дейтерием.

Тетрациклические гетероциклические соединения могут быть использованы в медицине и ветеринарии для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта. В одном варианте осуществления изобретения тетрациклические гетероциклические соединения могут быть ингибиторами репликации вируса ВИЧ. В конкретном варианте осуществления тетрациклические гетероциклические соединения являются ингибиторами ВИЧ-1. Соответственно, тетрациклические гетероциклические соединения могут быть полезны для лечения ВИЧ-инфекций и СПИДа. В соответствии с настоящим изобретением тетрациклические гетероциклические соединения могут быть введены субъекту, нуждающемуся в лечении или профилактике ВИЧ-инфекции.

Соответственно, в одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения ВИЧ-инфекции у субъекта, включающим введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения или его

фармацевтически приемлемой соли. В конкретном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения СПИДа у субъекта, включающим введение субъекту эффективного количества, по меньшей мере, одного тетрациклического гетероциклического соединения или его фармацевтически приемлемой соли.

Перечень сокращений

Ac=ацетил
 ACN=ацетонитрил
 Bn=бензил
 BnBr=бензилбромид
 Boc=трет-бутоксикарбонил
 Boc₂O=ангидрид трет-бутилоксикарбонила
 t-BuOH=трет-бутанол
 DCM=дихлорметан
 DEA=диэтиламин
 Реагент Десса-Мартина=1,1,1-триацетокси-1,1-дигидро-1,2-бензиодоксол-3(1H)-он
 DIBAL=диизобутилалюминийгидрид
 DMF=диметилформамид
 DMSO=диметилсульфоксид
 Et=этил
 EtOAc=этилацетат
 EtOH=этанол
 FBS=фетальная телячья сыворотка
 HCl=хлористоводородная кислота
 HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография (жидкостная хроматография высокого давления)
 IPA=изопропанол
 KHMDS=гексаметилдисилазан калия
 LiHMDS=гексаметилдисилазан лития
 m-CPBA=мета-хлорпероксибензойная кислота
 MeCN=ацетонитрил
 MeOH=метанол
 MePh₃PBr=трифенилфосфонийбромид
 MS=масс-спектроскопия

MeI=иодометан

Ms=метансульфонил ("месил")

MsCl=метансульфонилхлорид

NBS=N-бромсукцинимид

NHS=нормальная человеческая сыворотка

NIS=N-иодсукцинимид

NMR (ЯМР)=спектроскопия ядерного магнитного резонанса

Pd/C=палладий на угле

Pd(PPh₃)₄=тетраakis(трифенилфосфин)палладий (0)

RP-HPLC=высокоэффективная жидкостная хроматография с
обращенной фазой

R_t=время удерживания

SC-CO₂=сверхкритический диоксид углерода

SFC=сверхкритическая жидкостная хроматография

SiO₂=силикагель

TBAF=тетра-н-бутиламмоний фторид

TEMPO=2, 2, 6, 6-тетраметилпиперидин-N-оксид

TFA=трифторуксусная кислота

THF=тетрагидрофуран

THP=тетрагидропиран

TLC=тонкослойная хроматография

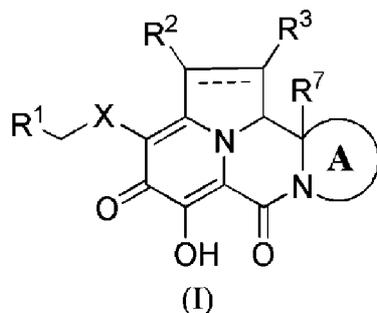
TMS=триметилсилил

TMSBr=триметилсилилбромид

TMSCHN₂=триметилсилилдиазометан

Соединения формулы (I)

Настоящее изобретение относится к тетрациклическим
гетероциклическим соединениям формулы (I):

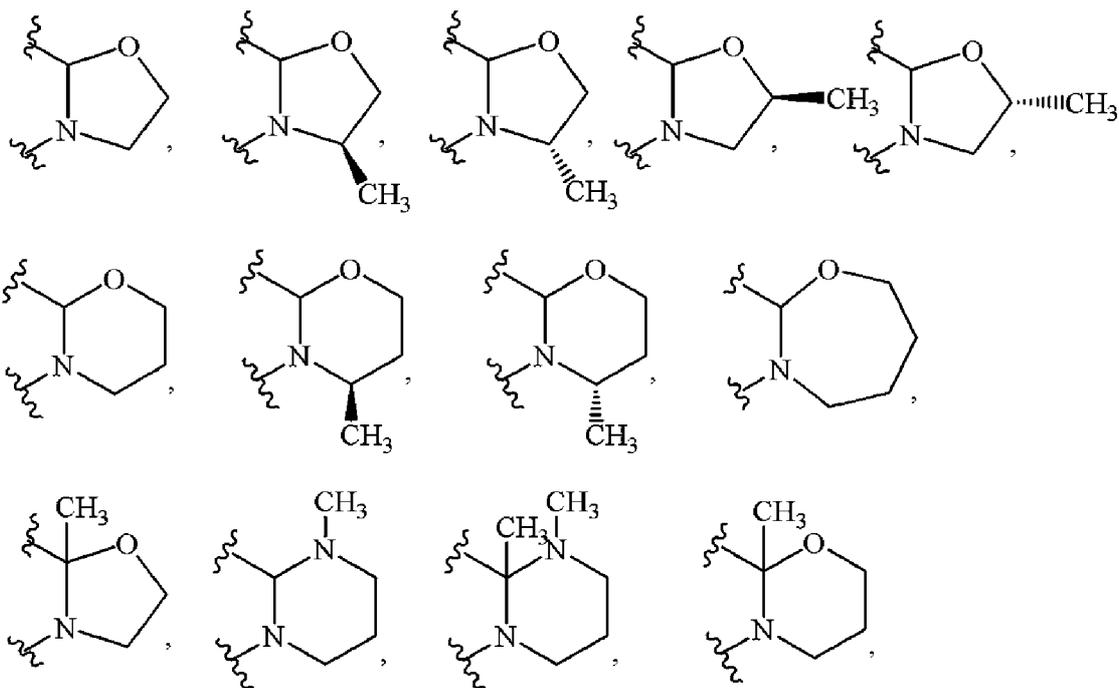


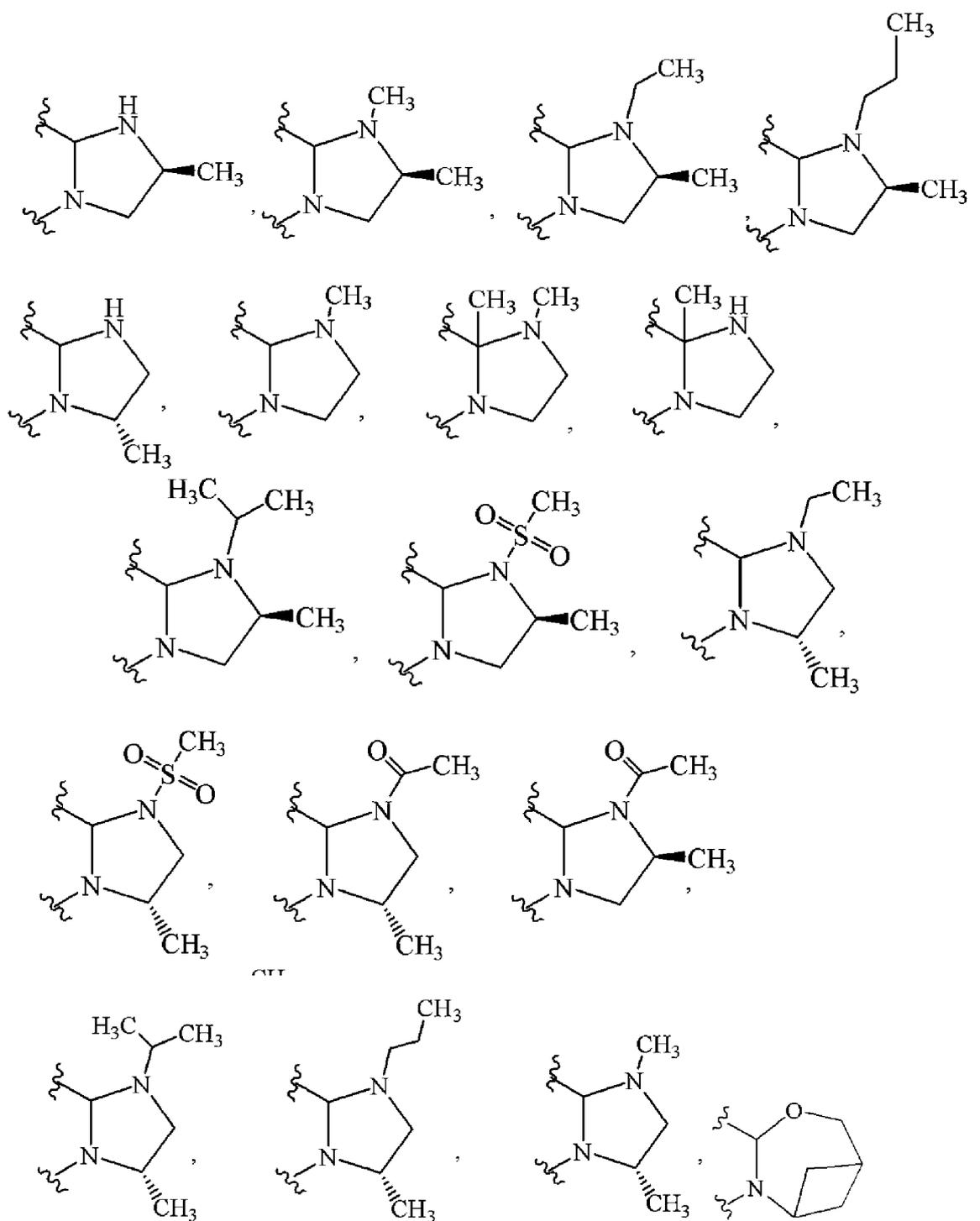
и их фармацевтически приемлемым солям, где A, X, R¹, R², R³
и R⁷ определены выше для соединений формулы (I).

В одном варианте осуществления двойная связь, представленная как -----, отсутствует.

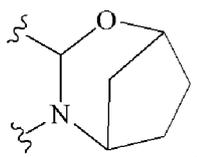
В другом варианте осуществления изобретения двойная связь, представленная как -----, присутствует.

В одном варианте осуществления, кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которому кольцо А присоединено, выбраны из следующих структур:

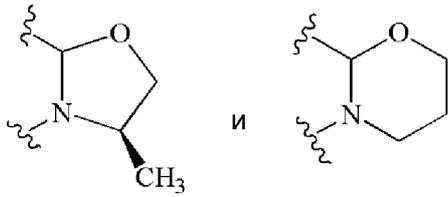




и



В другом варианте осуществления кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которому присоединено кольцо А, выбрано из:



В одном варианте осуществления изобретения X представляет собой -NHC(O)- .

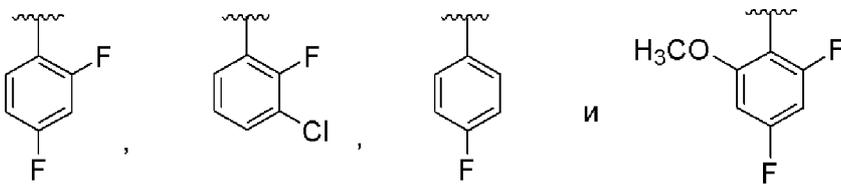
В другом варианте осуществления X представляет собой 5-членный гетероарил.

В другом варианте осуществления X представляют собой триазазолилы.

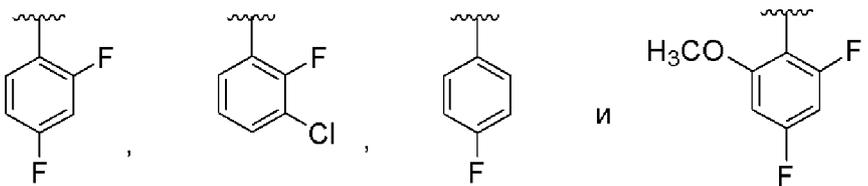
В одном варианте осуществления R^1 представляет собой фенил, который необязательно замещен 1-3 группами, каждая из которых, независимо выбрана из C_1 - C_6 алкила, галогена и -O- (C_1 - C_6 алкил);

В одном варианте R^1 представляет собой фенил, который замещен 1 или 2 атомами галогена, каждый из которых независимо выбран из Cl и F.

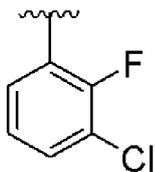
В другом варианте R^1 выбран из:



В другом варианте осуществления изобретения X представляет собой -NHC(O)- , и R^1 выбран из:



В другом варианте осуществления X представляет собой -NHC(O)- , и R^1 представляет собой:



В одном варианте осуществления R^2 представляет собой H или -O-(C₁-C₆ алкил).

В другом варианте осуществления R^2 представляет собой H.

В другом варианте R^2 представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил).

В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой метокси.

В одном варианте осуществления R^3 представляет собой H.

В другом варианте осуществления R^3 представляет собой -O-(C₁-C₆ алкил).

В еще одном варианте осуществления каждый R^2 и R^3 представляет собой H.

В другом варианте R^2 представляет собой метокси, и R^3 представляет собой H.

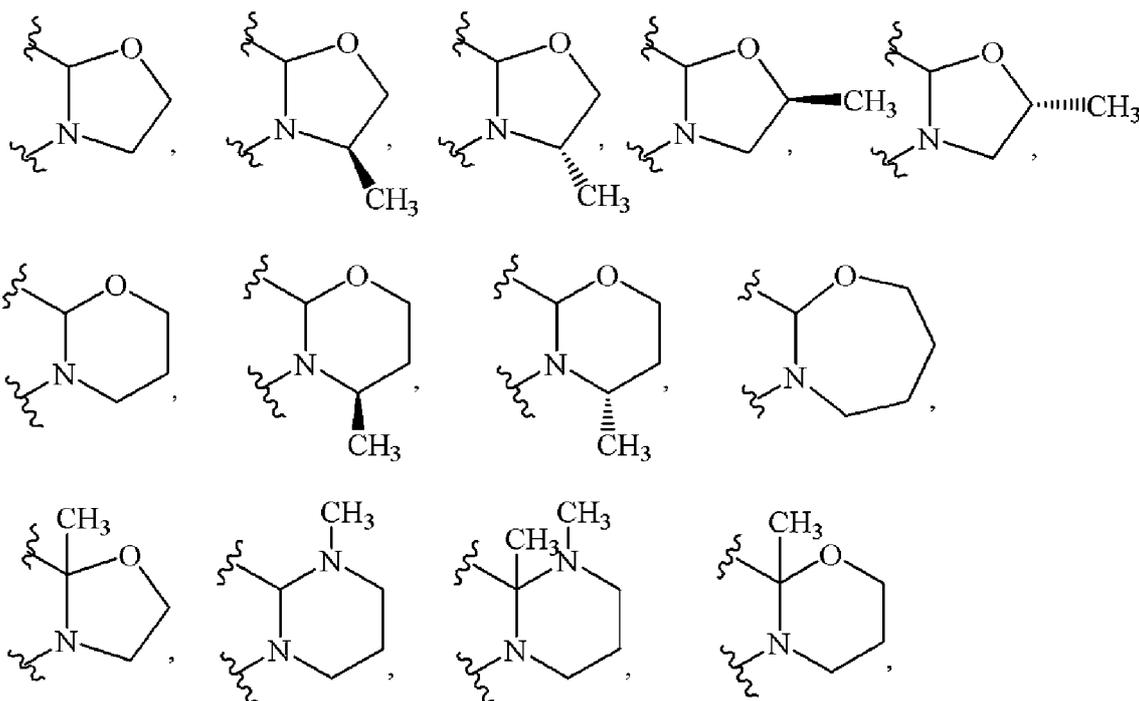
В одном варианте осуществления R^7 представляет собой H.

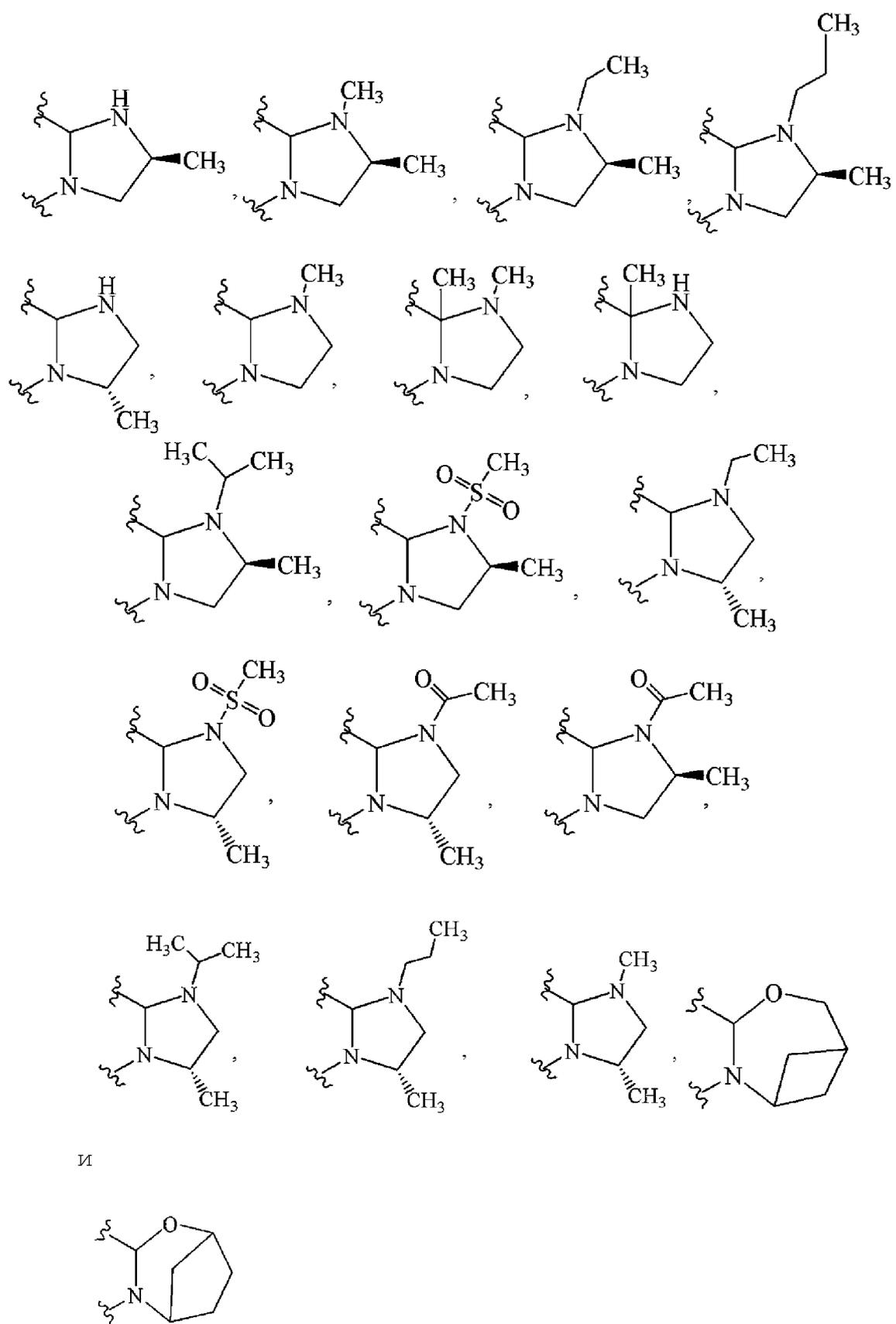
В другом варианте осуществления R^7 представляет собой C₁-C₆ алкил.

В другом варианте R^7 представляет собой метил.

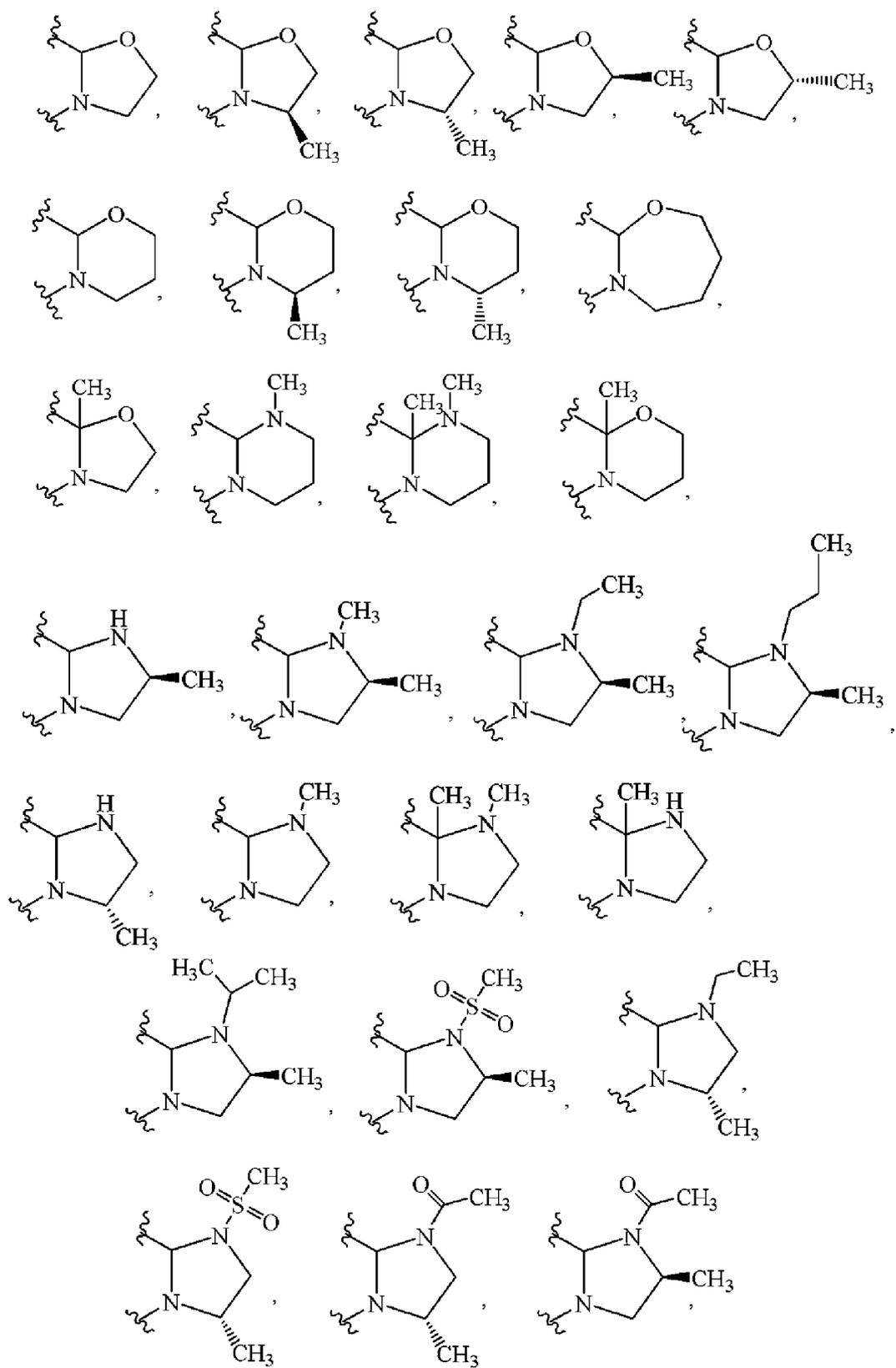
В еще одном варианте осуществления R^2 представляет собой метокси, R^3 представляет собой H, и R^7 представляет собой H.

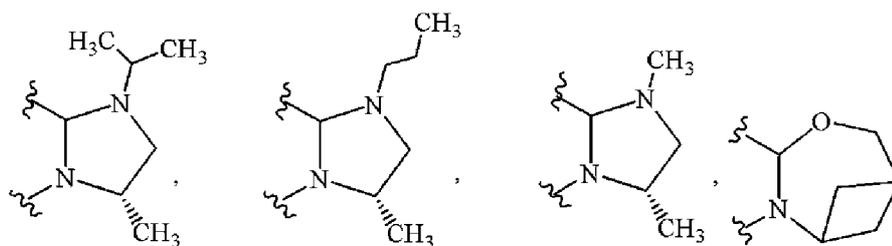
В одном варианте осуществления изобретения, кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которому кольцо А присоединено, выбраны из:



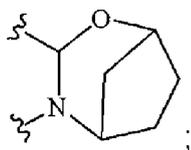


В другом варианте кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которому кольцо А присоединено, выбраны из:



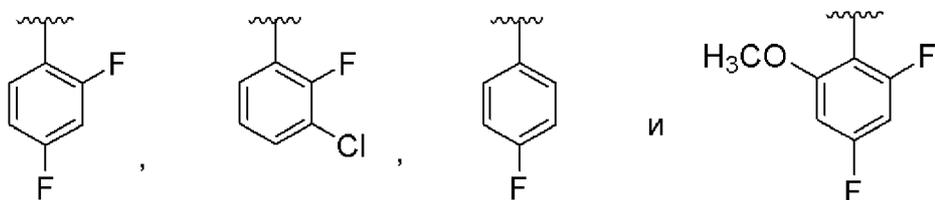


и

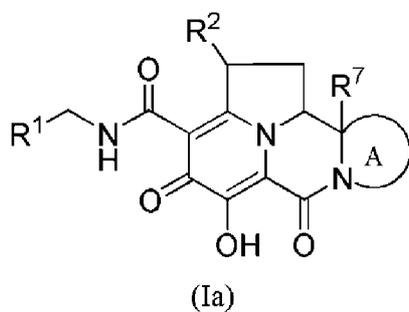


X представляет собой $-\text{NHC}(O)-$; и

R^1 выбран из:



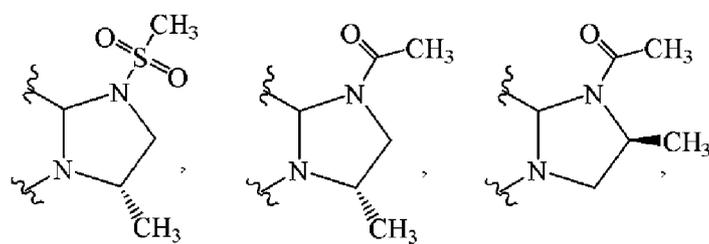
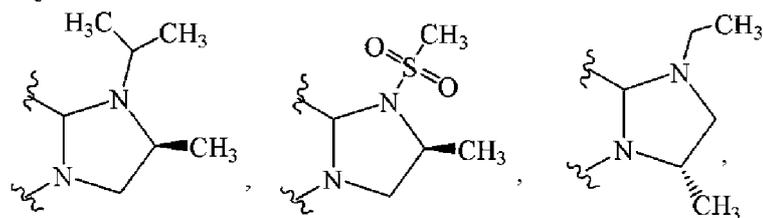
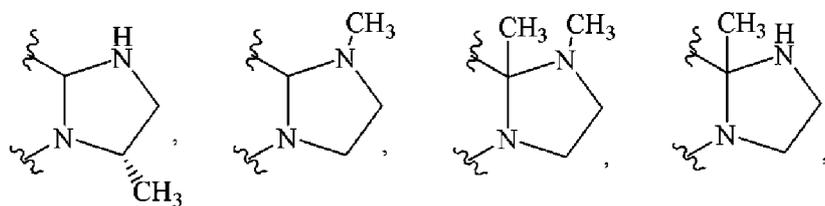
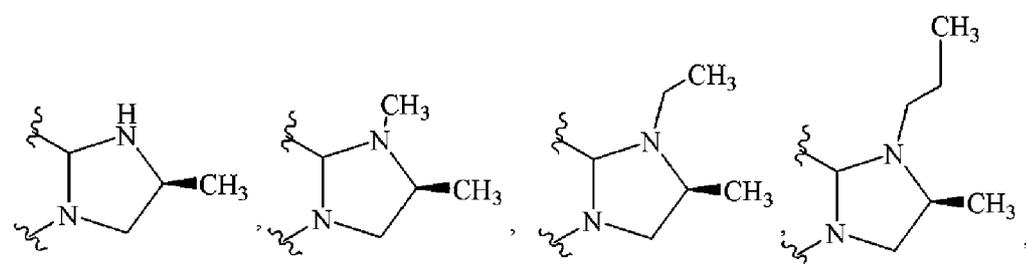
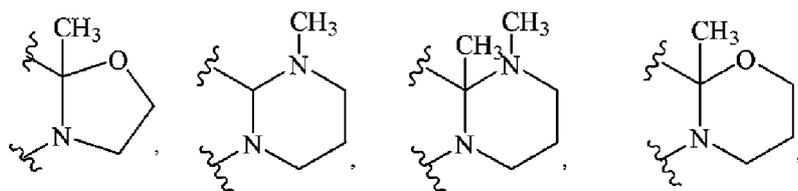
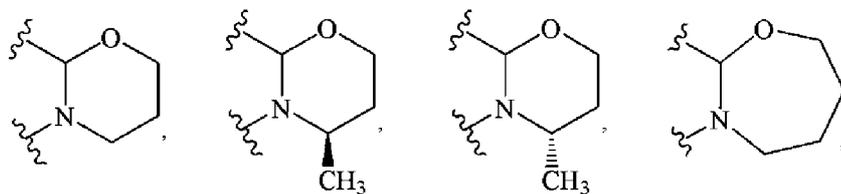
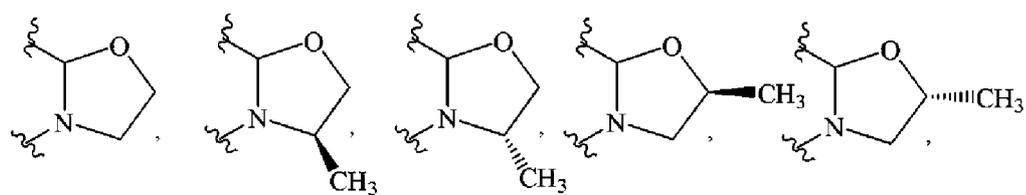
В одном варианте осуществления изобретения соединения формулы (I) имеют формулу (Ia):

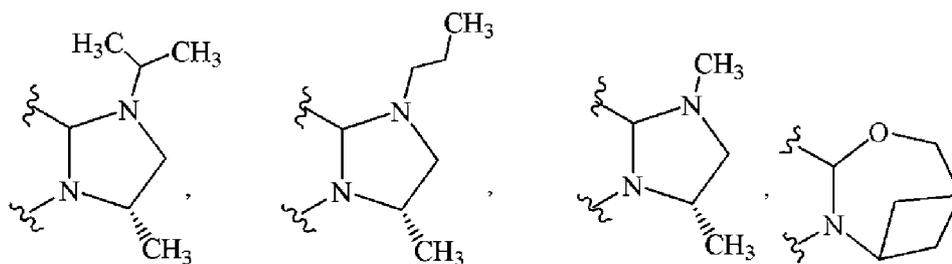


или их фармацевтически приемлемая соль,

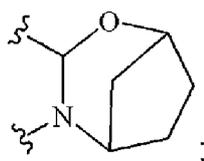
где

кольцо A, включая атом углерода и атом азота, к которому присоединено кольцо A, выбраны из:





и



R^1 представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена 1-3 группами, каждая из которых независимо выбрана из C_1-C_6 алкила, галогена и $-O-(C_1-C_6)$ алкил);

R^2 выбран из H и $-O-(C_1-C_6)$ алкил); и

R^7 Выбран из H и C_1-C_6 алкила.

В одном варианте осуществления изобретения А, X, R^1 , R^2 , R^3 и R^7 для соединений формулы (I) выбраны независимо друг от друга.

В другом варианте осуществления соединения формулы (I) находятся по существу в очищенной форме.

Следует понимать, что любой из вышеупомянутых вариантов осуществления изобретения может быть объединен с одним или несколькими отдельными вариантами осуществления.

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

(а) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

(b) Фармацевтическая композиция по (а), дополнительно содержащая второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторы и противоинфекционные агенты.

(с) Фармацевтическая композиция по (b), где противовирусный агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(d) Фармацевтическая комбинация, которая представляет собой (i) соединение формулы (I) и (ii) второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из антивирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов, где соединение формулы (I) и второй терапевтический агент используют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для ингибирования репликации HIV, или для лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции.

(e) Комбинация по (d), где антивирусное средство против ВИЧ представляет собой антивирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(f) Способ ингибирования репликации ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

(g) Способ лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I).

(h) Способ по (g), где соединение формулы (I) вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из антивирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов.

(i) Способ по (h), где антивирусный агент против ВИЧ представляет собой антивирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(j) Способ ингибирования репликации ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (a), (b) или (c), или комбинации по (d) или (e).

(k) Способ лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (a), (b) или (c), или комбинации по (d) или (e).

Дополнительные варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

(l) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемый носитель.

(m) Фармацевтическая композиция по (l), дополнительно содержащая второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов.

(n) Фармацевтическая композиция по (m), где противовирусный агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(o) Фармацевтическая комбинация, которая представляет собой (i) фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) и (ii) второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов, и противоинфекционных агентов; где фармацевтически приемлемая соль соединения формулы (I) и второе терапевтическое средство используют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для ингибирования репликации ВИЧ, или для лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции.

(p) Комбинация по (o), где противовирусный агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(q) Способ ингибирования репликации ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение в субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

(r) Способ лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества фармацевтически приемлемой соли соединения формулы (I).

(s) Способ по (r), где фармацевтически приемлемую соль соединения формулы (I) вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из противовирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов.

(t) Способ по (s), где противовирусный агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и ингибиторов NS5B-полимеразы ВИЧ.

(u) Способ ингибирования репликации ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (l), (m) или (n), или комбинации по (o) или (p).

(v) Способ лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (l), (m) или (n), или комбинации по (o) или (p).

Другие варианты осуществления настоящего изобретения включают следующее:

(w) Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли и фармацевтически приемлемый носитель.

(x) Фармацевтическая композиция по (w), дополнительно содержащая второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов.

(y) Фармацевтическая композиция по (x), где противовирусный агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(z) Фармацевтическая комбинация, которая представляет собой (i) соединение формулы (I) и (ii) или его фармацевтически приемлемую соль, второй терапевтический агент, выбранный из группы, состоящей из противовирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов, где соединение

формулы (I) и второй терапевтический агент используют в количестве, которое делает комбинацию эффективной для ингибирования репликации ВИЧ, или для лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции.

(aa) Комбинация по (z), где антивирусный агент против ВИЧ представляет собой антивирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(bb) Способ ингибирования репликации ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

(cc) Способ лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту эффективного количества соединения формулы (I) или его фармацевтически приемлемой соли.

(dd) Способ по (cc), где соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль вводят в комбинации с эффективным количеством по меньшей мере одного второго терапевтического агента, выбранного из группы, состоящей из антивирусных агентов против ВИЧ, иммуномодуляторов и противоинфекционных агентов.

(ee) Способ по (dd), где антивирусный агент против ВИЧ представляет собой противовирусный агент, выбранный из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ и NNRTI ингибиторов ВИЧ.

(ff) Способ ингибирования репликации ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (w), (x) или (y), или комбинации по (z) или (aa).

(gg) Способ лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции у субъекта, нуждающегося в этом, который включает введение субъекту фармацевтической композиции по (w), (x) или (y), или комбинации по (z) или (aa).

Настоящее изобретение также включает соединение по изобретению для применения (i) в, (ii) в качестве лекарственного средства для, или (iii) для получения лекарственного средства для: (a) медикаментозного лечения; (b) ингибирования репликации ВИЧ или (c) лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции. В этих применениях соединения по изобретению могут необязательно использоваться в комбинации с одним или несколькими вторыми терапевтическими агентами, выбранными из антивирусных агентов против ВИЧ, противоинфекционных агентов и иммуномодуляторов.

Дополнительные варианты осуществления изобретения включают фармацевтические композиции, комбинации и способы, изложенные в (a)-(gg) выше и применения, представленных в предыдущем абзаце, где соединение по изобретению, используемое в этих вариантах, представляет собой соединение согласно одному из вариантов осуществления, аспектов, классов, подклассов, или соединение, имеющее признаки, описанные выше. Во всех этих вариантах осуществления изобретения, соединение может быть необязательно использовано в форме фармацевтически приемлемой соли или гидрата, где это приемлемо.

Кроме того, следует понимать, что варианты осуществления, касающиеся композиций и способов, которые представлены как (a)-(gg), включают все варианты осуществления соединений, включая такие варианты осуществления, как результат комбинаций вариантов осуществления.

Неограничивающие примеры соединений Формулы (I) включают соединения 2-207, как указано в приведенных ниже примерах, а также их фармацевтически приемлемые соли.

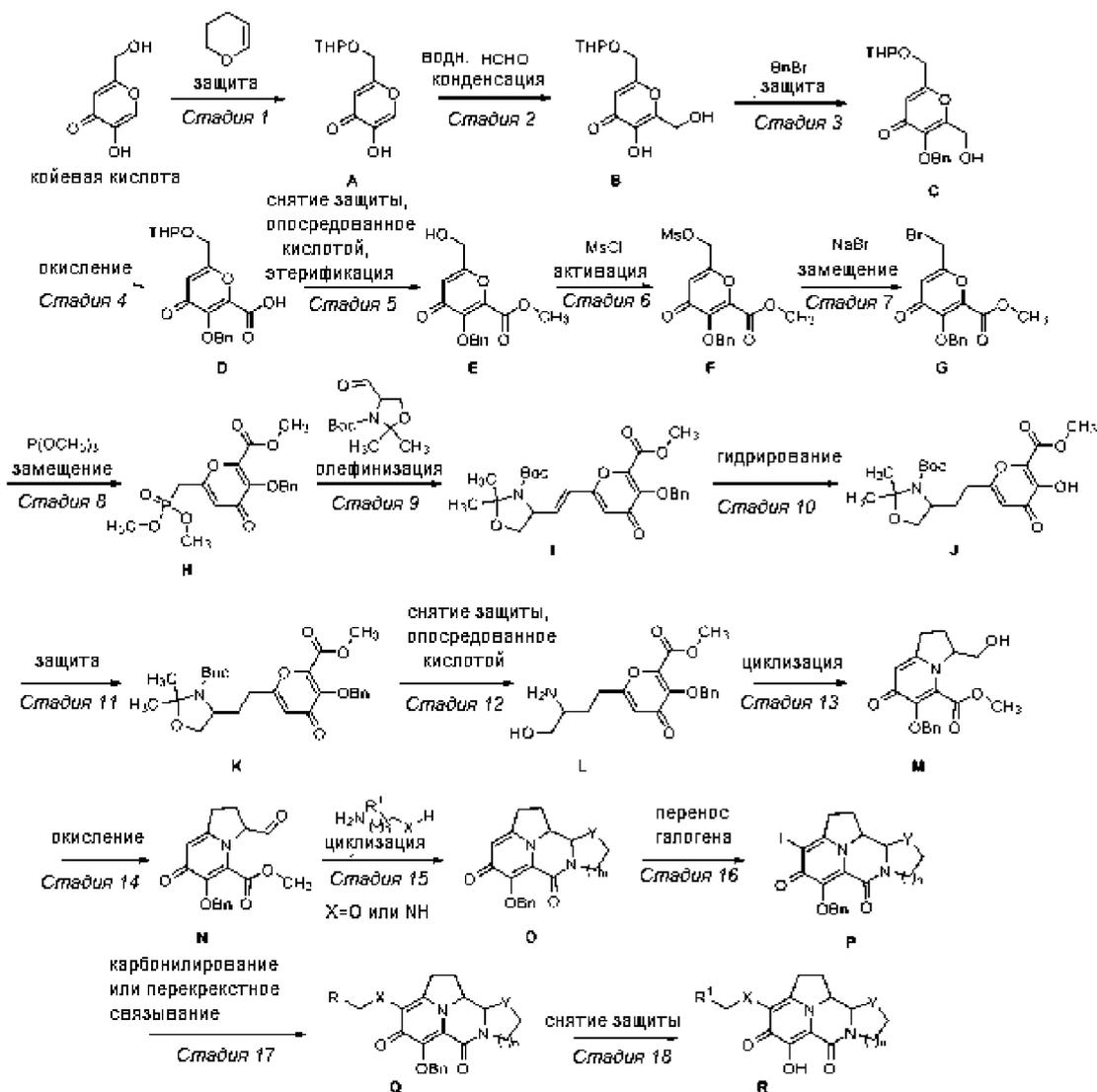
Способы получения соединений формулы (I)

Соединения формулы (I) могут быть получены из известных исходных материалов или из легко получаемых исходных материалов, используя способы, известные специалистам в области органического синтеза. Способы, пригодные для получения соединений формулы (I), представлены в приведенных ниже примерах и обобщены на Схемах 1-4, приведенных ниже. Для специалистов в

области органического синтеза очевидны альтернативные пути синтеза и аналогии структур.

Схема 1

Схема 1 описывает способы, пригодные для получения соединений Формулы (I)



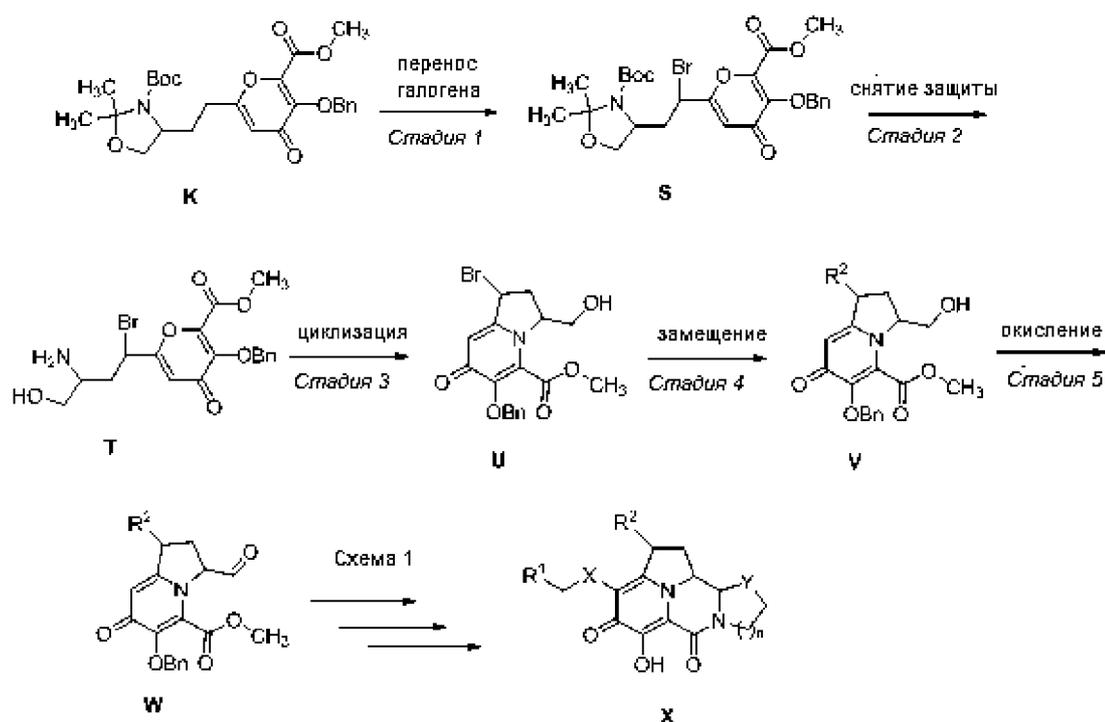
где X и R¹ являются такими, как определено выше для соединений формулы (I); n равно 1, 2 или 3; и Y представляет собой O или замещенный или незамещенный атом азота.

Койевую кислоту защищают как ТНР эфир с получением соединения А, которое конденсируют с формальдегидом для получения соединения В. Защита более кислого гидроксила приводит к соединению С, которое окисляют с получением кислоты D. Удаление ТНР в кислых условиях с сопутствующей этерификацией дает соединение E, которое активируют в виде мезилата F. Соединение F

подвергают серии реакций замещения, получая соединение Н. Олефинизация с помощью альдегида Гарнера приводит к получению соединения I, которое гидрируют для получения соединения J. Повторная защита гидроксила с последующим снятием защиты, опосредованной кислотой, с ВОС-ацетала приводит к получению соединения L. Циклизация соединения L дает соединение M, которое окисляют, получая соединение N. Конденсация с функционализированным соответствующим образом диамином или аминспиртом дает соединение O. Перенос галогена приводит к получению соединения P, которое подвергают катализируемому переходным металлом карбонилированию или перекрестному взаимодействию, получая соединение Q. В конце концов, снятие защиты с соединения Q приводит к получению соединения R.

Схема 2 описывает дополнительные способы, пригодные для получения соединений формулы (I)

Схема 2



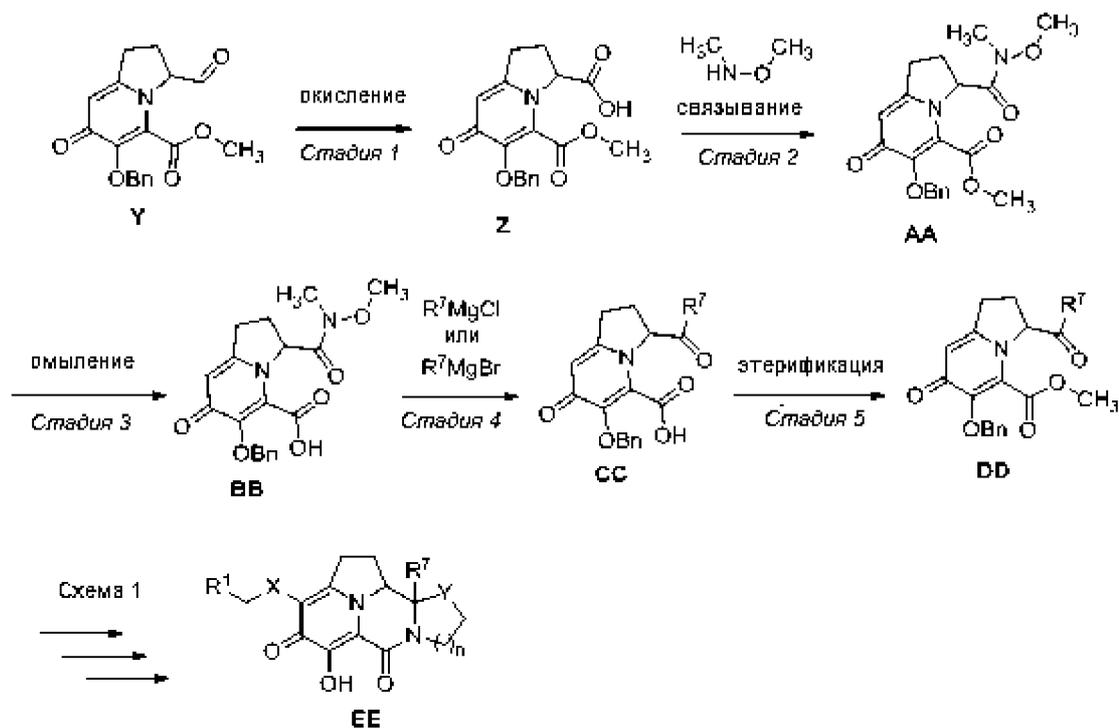
где X, R¹ и R² являются такими, как определено выше для соединений формулы (I); n равно 1, 2 или 3; и Y представляет собой O или замещенный или незамещенный атом азота.

Соединение K подвергают воздействию в условиях переноса галогена для получения соединения S. Снятие защиты, опосредованное кислотой, приводит к получению соединения T,

которое циклизуют с получением соединения U. Замещение приводит к соединению V, которое окисляют с получением соединения W. Затем соединение W превращают в конечное соединение X в соответствии со способами, показанными на Схеме 1.

Схема 3 описывает дополнительные способы, пригодные для получения соединений формулы (I).

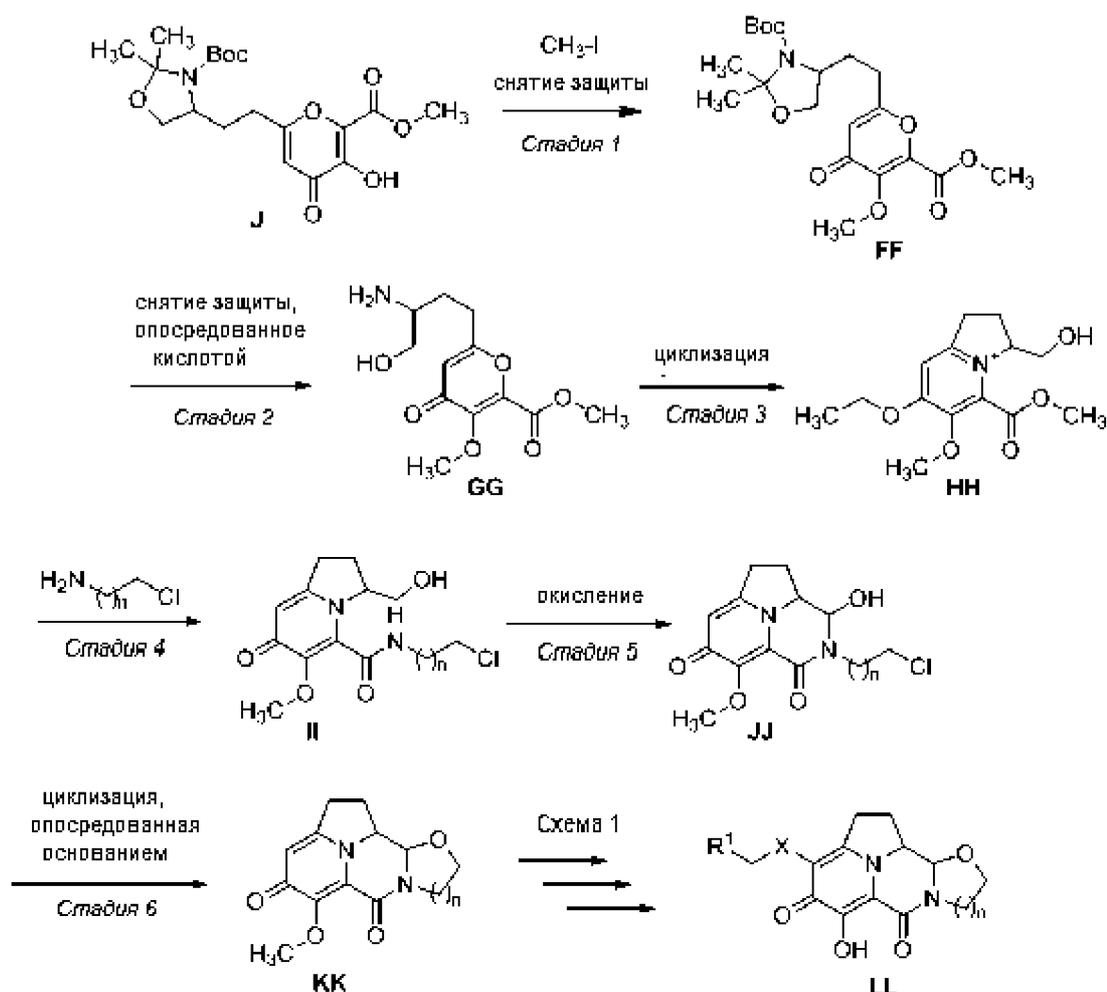
Схема 3



Соединение Y окисляют с получением соединения Z, которое подвергают сочетанию с N,O-диметилгидроксиламином, получая соединения AA. Омыление дает соединение BB, которое подвергают взаимодействию с подходящим металлоганическим реагентом с получением соединения CC. Этерификация приводит к получению соединения DD. Затем соединение DD превращают в конечное соединение EE в соответствии со способами, показанными на Схеме 1.

Схема 4 описывает дополнительные способы, пригодные для получения соединений формулы (I).

Схема 4



Соединение J превращают в метиловый эфир FF. Снятие защиты, опосредованное кислотой приводит к получению соединения GG, которое циклизуют с получением соединения HH. Конденсация с соответствующим образом функционализированным аминоалкилгалогенидом дает соединение II. Окисление приводит к получению соединения JJ, которое подвергают циклизации, опосредованной основанием, с получением соединения KK. Затем соединение KK превращают в конечное соединение LL в соответствии со способами, показанными на Схеме 1.

ПРИМЕРЫ

Общие способы

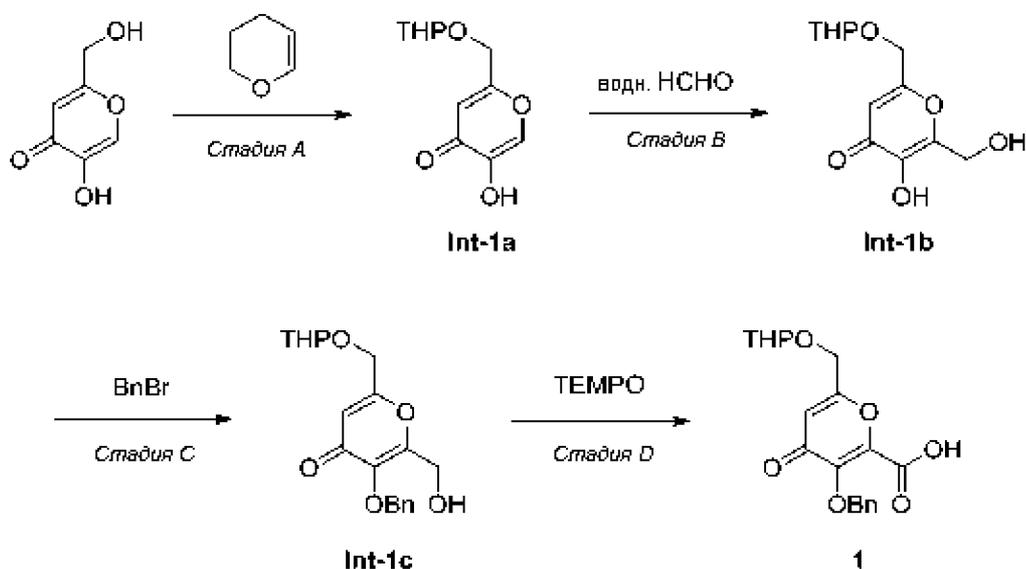
Соединения, описанные здесь, могут быть получены в соответствии с процедурами, показанными на схемах и описанными в примерах, с использованием соответствующих материалов, что иллюстрируются далее следующими конкретными примерами. Однако

соединения, проиллюстрированные в примерах, не должны рассматриваться как единственные соединения, представляющие изобретение. Примеры дополнительно иллюстрируют детали получения соединений по изобретению. Специалисты в данной области техники понимают, что известные изменения условий и процессов для показанных препаративных методик также могут быть использованы для получения этих соединений. Концентрирование относится к удалению летучих компонентов при пониженном давлении (например, в роторном испарителе) если не указано иное. Все температуры указаны в градусах Цельсия, если не указано иное. Масс-спектры (MS) измеряли с помощью масс-спектрометрии с электрораспылением (ESI) в режиме положительного ионного детектирования m/z означает $[M+H]^+$ ион, если не указано иное. 1H -ЯМР спектры регистрировали при 400–500 Мгц при температуре окружающей среды, если не указано иное. RP-HPLC (ОФ-ВЭЖХ) относится к обращенно-фазовой ВЭЖХ на C18-функционализированных препаративных или полупрепаративных колонках с градиентным элюированием при использовании в качестве элюентов ацетонитрила и воды, модифицированной трифторуксусной кислотой. Полученные фракции лиофилизировали или концентрировали в вакууме с помощью роторного испарителя, если не указано иное. Очистку колоночной хроматографией на силикагеле осуществляли с использованием системы флэш-хроматографии (например, ISCO или Biotage) и коммерческих упакованных колонок с силикагелем, с элюированием с использованием указанных систем растворителей. Соединения, описанные здесь, синтезировали в виде рацематов, если не указано иное в описании экспериментальных методиках и в таблицах, касающихся свойств соединений. Если не указано особо для стереоизомеров, энантиомер А или 1 относится к более раннему элюируемому энантиомеру, а энантиомер В или 2 относится к более позднему элюируемому энантиомеру в точке разделения, и эта номенклатура сохраняется во всей последовательности синтезов для данной энантиомерной серии независимо от того, что последующие промежуточные и конечные соединения могут иметь одинаковые или разные порядки элюирования. Если не указано иное, диастереомер А или 1 относится к ранее элюируемому диастереомеру, а

диастереомер В или 2 относится к более позднему элюируемому диастереомеру, и эта номенклатуре сохраняется во всей последовательности синтезов для данной серии диастереомеров, независимо от того, что последующие промежуточные и конечные соединения могут иметь одинаковые или разные порядки элюирования. Относительную стереохимию диастереомеров определяли с использованием стандартных методов ЯМР.

Пример 1

Получение промежуточного соединения 1



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-1a

100-литровый реактор продували и создавали в нем инертную атмосферу азота. В реактор загружали раствор 5-гидрокси-2-(гидроксиметил)-4Н-пиран-4-она (5 кг, 35,18 моль, 1,00 экв.) в дихлорметане (50 л) и 3,4-дигидро-2Н-пиран (3,54 кг, 42,08 моль, 1,20 экв.). После этого добавляли моногидрат п-толуолсульфоновой кислоты (60 г, 315 ммоль, 0,01 экв) несколькими порциями при 10°C в течение 20 минут. Полученный раствор перемешивали в течение 3 часов при комнатной температуре. Раствор доводили до рН 7 гидроксидом натрия (5М). Органическую фазу промывали 1×10 л насыщенного солевого раствора и концентрировали в вакууме, получая Int-1a, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-1b

В 50-литровую 4-горлую круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали раствор Int-1 (5,5 кг, 24,31 моль, 1,00 экв.) в воде (27,5 л), гидроксид натрия (973,5 г, 24,34 моль, 1,00 экв) и формальдегид (2,15 кг, 26,49 моль, 1,09 экв., 37% водный раствор). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Значение pH раствора доводили до pH 5 уксусной кислотой. Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (5×20 л) и органические слои объединяли. Полученную смесь промывали 5 л насыщенного солевого раствора. Смесь сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая Int-1b, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-1c

В 50-литровую 4-горлую круглодонную колбу с поддерживаемой инертной атмосферой азота помещали раствор Int-1b (5,6 кг, 21,85 моль, 1,00 экв) в N,N-диметилформамиде (20л), карбонат калия (6,04 кг, 43,70 моль, 2,00 экв) и бензилбромид (3,93 кг, 22,98 моль, 1,05 экв.). Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Затем реакцию гасили путем выливания в воде (100 л). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 л), органические слои объединяли и концентрировали в вакууме, получая Int-1c, которое использовали далее без дополнительной очистки.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения 1

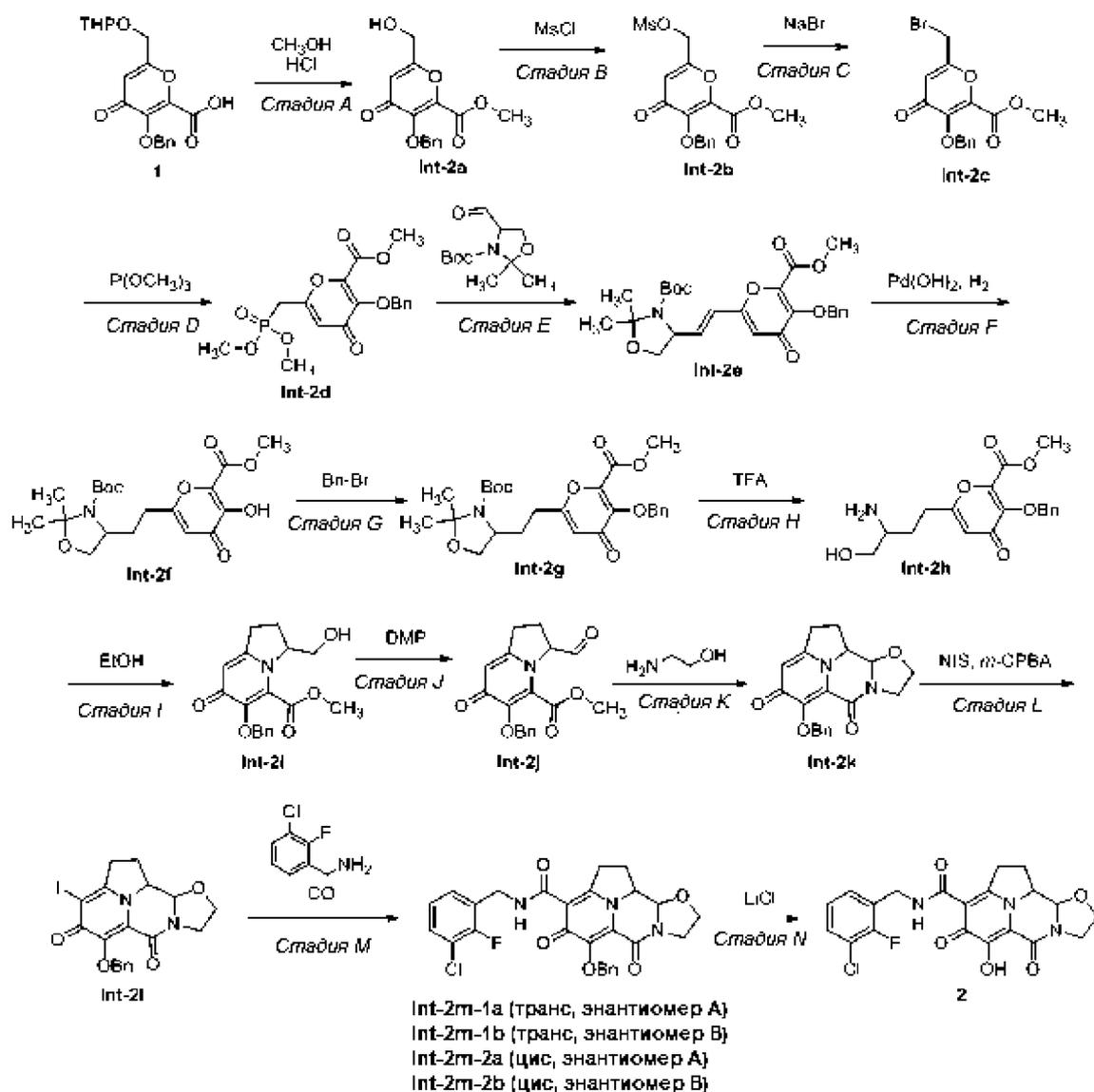
В 50-литровую 4-горлую круглодонную колбу загружали раствор Int-1c (5 кг, 14,44 моль, 1,00 экв.) в дихлорметане (25 л) затем раствор KBr (343,6 г, 2,89 моль, 0,20 экв.) в воде (5л), раствор KNO_3 (5,058 кг, 50,58 моль, 3,50 экв.) в воде (20 л) и 2,2,6,6-тетраметилпиперидин-1-оксил (TEMPO) (40,75 г, 0,02 экв.). После этого добавляли по каплям раствор NaClO (30 кг, 32%) при перемешивании при 5°C в течение 4 часов. Полученный раствор перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Полученный раствор экстрагировали дихлорметаном (2×10л) и водные слои объединяли. Значение pH объединенного водного раствора доводили до pH 3 водным раствором хлористого водорода (6M).

Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×20 л) и органические слои объединяли. Сушили над безводным сульфатом натрия и концентрировали в вакууме, получая соединение 1.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,50 (5H, м), 6,66 (1H, с), 5,65 (2H, с), 4,76 (1H, с), 4,64 (1H, м), 4,45 (1H, м), 3,82 (1H, м), 3,58 (1H, м), 1,69–1,90 (6H, м). расчетная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_7$: 360,1, найдено 361,1 (M+H) $^+$.

Пример 2

Получение соединения 2



Стадия А – Синтез промежуточного соединения Int-2а

К раствору соединения 1 (15,03 г, 42,5 ммоль) в метаноле (150 мл) добавляли 4Н НСl в метаноле (150 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 6 часов.

Реакционную смесь концентрировали в вакууме, разбавляли водой (50 мл), экстрагировали этилацетатом (3×200 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, и органическую фазу концентрировали в вакууме, получая Int-2a, которое далее использовали без дальнейшей очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45–7,43 (м, 1H), 7,38–7,34 (м, 4H), 6,61 (с, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,53 (с, 2H), 3,86 (с, 3H). MS: расчетная масса для C₁₅H₁₄O₆: 290,1, найдено 291,1 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-2b

К перемешиваемому раствору метил-Int-2a (11,27 г, 38,7 ммоль) в дихлорметане (200 мл) добавляли триэтиламин (1,17 г, 116,1 ммоль) и метансульфонилхлорид (6,3 мл, 77,4 ммоль). После перемешивания в течение 2 часов при комнатной температуре смесь разбавляли дихлорметаном (200 мл) и промывали насыщенным раствором соли. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, и концентрировали в вакууме, получая Int-2b, которое использовали без дальнейшей очистки. MS: расчетная масса для C₁₆H₁₆O₈S: 368,1, найдено 369,1 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-2с

К перемешиваемому раствору Int-2b (1,95 г, 32,47 ммоль) в N,N-диметилформамиде (150 мл) добавляли NaBr (6,54 г, 64,11 ммоль) при комнатной температуре. После дополнительного перемешивания в течение 50 минут реакционную смесь выливали в воду (100 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0 до 10% этилацетата в гексане), получая Int-2с.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45–7,46 (м, 2H), 7,34–7,36 (м, 3H), 6,53 (с, 1H), 5,30 (с, 2H), 4,19 (с, 2H), 3,80 (с, 3H). MS: расчетная масса для C₁₅H₁₃BrO₅: 352,0, 354,0, найдено 353,0, 355,0 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-2d

К раствору Int-2с (9,02 г, 25,6 ммоль) в толуоле (400 мл) добавляли триметилфосфит (31,7 г, 256 ммоль) и смесь кипятили с обратным холодильником в течение 86 часов. Избыток

триметилфосфита удаляли дистилляцией и полученный маслянистый остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 10% до 50% этилацетата в гексане), получая Int-2d.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,46 (м, 2H), 7,32-7,35 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,78 (с, 6H), 3,10 (с, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{O}_8\text{P}$: 382,1, найдено 383,1 (M+H)⁺.

Стадия E - Синтез промежуточного соединения Int-2e

К раствору Int-2d (7,67 г, 19,9 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли 2M раствор диизопропиламина лития (12,93 мл, 25,87 ммоль) в тетрагидрофуране под атмосферой азота. Смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, затем добавляли трет-бутил-4-формил-2,2-диметилпиперазин-3-карбоксилат (5,9 г, 25,87 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) и смесь перемешивали при той же температуре в течение 2 часов. Смесь гасили добавлением 1N HCl и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (от 0% до 30% этилацетата в гексане), получая Int-2e.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,45-7,47 (м, 2H), 7,30-7,37 (м, 3H), 6,59-6,66 (м, 1H), 6,31 (с, 1H), 6,15-6,27 (м, 2H), 5,31 (с, 2H), 4,44-4,57 (м, 3H), 4,08-4,15 (м, 1H), 3,87 (с, 1H), 1,42-1,66 (м, 15H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_8$: 485,2, найдено 486,2 (M+H)⁺.

Стадия F - Синтез промежуточного соединения Int-2f

Смесь Int-2e (5,49 г, 1,3 ммоль) и 10% Pd(OH)₂ на углеводе (1,2 г) в тетрагидрофуране (200 мл) перемешивали при комнатной температуре в атмосфере H₂ (1 атм) в течение 10 минут. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая Int-2f, которое переносили на следующую стадию без дополнительной очистки.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{27}\text{NO}_8$: 397,2, найдено 398,2 (M+H)⁺.

Стадия G - Синтез промежуточного соединения Int-2g

К раствору Int-2f (3,96 г, 9,97 ммоль) в N,N-диметилформамиде (40 мл) при 0°C добавляли карбонат калия (4,13

г, 29,9 ммоль), а затем бензилбромид (3,40 г, 19,95 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 16 часов. Смесь гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу промывали насыщенным соевым раствором (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=3:1), получая Int-2g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,46 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,31-7,38 (м, 3H), 6,31 (д, $J=14,8$ Гц, 1H), 5,29 (с, 2H), 3,97 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 3,85 (с, 3H), 3,68-3,77 (м, 1H), 2,58 (д, $J=7,6$ Гц, 2H), 1,97 (м, 2H), 1,42-1,52 (м, 15H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{26}\text{H}_{33}\text{NO}_8$: 487,2, найдено 488,2 (M+H)⁺.

Стадия H - Синтез промежуточного соединения Int-2h

К раствору Int-2g (4,36 г, 12,88 ммоль) в дихлорметане (10 мл) при 0°C добавляли по каплям трифторуксусную кислоту (3 мл, 38,9 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенное Int-2h, которое использовали далее без дополнительной очистки.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}_6$: 347,1, найдено 348,1 (M+H)⁺.

Стадия I - Синтез промежуточного соединения Int-2i

Раствор Int-2h (3,14 г, 8,98 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 90°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1), получая Int-2i.

^1H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,32-7,46 (м, 5H), 6,68 (с, 1H), 5,29 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,06 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,84 (с, 3H), 3,59-3,74 (м, 3H), 3,11-3,13 (м, 2H), 2,40-2,54 (м, 1H), 2,15-2,27 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 329,1, найдено 330,1 (M+H)⁺.

Стадия J - Синтез промежуточного соединения Int-2j

К раствору Int-2i (1,95 г, 5,9 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли реагент Десса-Мартина (7,53 г, 17,7 ммоль).

Смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь доводили до pH 7 насыщенным водным NaHCO_3 (50 мл) и экстрагировали дихлорметаном (20 мл x 3). Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1), получая Int-2j.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,61 (уш.с, 1H), 7,32-7,38 (м, 5H), 6,51 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,19-5,36 (м, 2H), 3,75 (с, 3H), 3,35-3,36 (м, 1H), 2,97-3,03 (м, 2H), 2,32-2,51 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_5$: 327,1, найдено 328,2 (M+H)⁺.

Стадия K - Синтез промежуточного соединения Int-2k

К раствору Int-2j (1,56 г, 4,76 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли 2-аминоэтанол (870,8 мг, 14,26 ммоль), а затем уксусную кислоту (855,3 мг, 14,26 ммоль). Смесь нагревали при 70°C путем микроволнового нагревания в течение 30 минут. Смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1), получая Int-2k.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56-7,65 (м, 2H), 7,26-7,34 (м, 3H), 6,41 (д, $J=8$ Гц, 1H), 5,16-5,38 (м, 2H), 4,84-5,03 (м, 1H), 4,61-4,62 (м, 1H), 4,12-4,34 (м, 1H), 3,75-3,79 (м, 3H), 2,95-3,04 (м, 2H), 2,02-2,28 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$: 338,1, найдено 339,2 (M+H)⁺.

Стадия L - Синтез промежуточного соединения Int-2l

К раствору Int-2k (933 мг, 2,75 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли м-CPBA (1,9 г, 11,0 ммоль), а затем N-иодсукцинимид (2,5 г, 11,0 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 4 часов, разбавляли дихлорметаном (20 мл), промывали водным NaHSO_3 (5 мл), 5% водн. NaOH (2 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,67-7,68 (м, 2H), 7,26-7,37 (м, 3H), 5,12-5,26 (м, 2H), 4,96-5,01 (м, 1H), 4,44-4,54 (м, 1H),

4,15-4,20 (м, 1H), 3,75-3,79 (м, 3H), 3,14-3,34 (м, 3H), 2,30-2,55 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{19}H_{17}IN_2O_4$: 464,0, найдено 465,0 (M+H)⁺.

Стадия М - Синтез промежуточных соединений Int-2m

Раствор Int-21 (700 мг, 1,50 ммоль), 2,4-дифторбензиламина (1,2 г, 7,5 ммоль), N,N-диизопропилэтиламина (0,97 г, 7,5 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$ (86,6 мг, 0,075 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) перемешивали при 80°C в течение 3 часов в атмосфере монооксида углерода (1 атм). Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (30 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали 0,5N HCl (4 мл), насыщенным водным $NaHCO_3$ (5 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-2m-1 (транс) и Int-2m-2 (цис).

Int-2m-1: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,81 (с, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 5H) 6,96-6,98 (м, 1H), 5,30-5,32 (м, 1H), 5,10-5,12 (м, 1H), 4,72-4,73 (м, 1H), 4,59-4,63 (м, 2H), 4,44-4,48 (м, 2H), 3,80-3,81 (м, 1H), 3,72-3,74 (м, 2H), 3,33-3,35 (м, 2H), 2,33-2,35 (м, 2H). MS: расчетная масса для $C_{27}H_{23}ClFN_3O_5$: 523,1, найдено 524,1 (M+H)⁺.

Int-2m-2: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,87 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,29-7,37 (м, 5H) 7,03-7,05 (м, 1H), 5,34-5,37 (м, 1H), 5,19-5,21 (м, 1H), 4,80-4,82 (м, 1H), 4,65-4,69 (м, 2H), 4,30-4,31 (м, 1H), 4,03-4,11 (м, 3H), 3,63-3,65 (м, 1H), 3,41-3,42 (м, 2H), 2,61-2,64 (м, 1H), 2,02-2,08 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{27}H_{23}ClFN_3O_5$: 523,1, найдено 524,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-2m-1 (транс) на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×50 мм, 10 мкм, 45% метанола в $SC-CO_2$, 200 мл/мин, 220 нм), получая Int-2m-1a (транс, энантиомер А) и Int-2m-1b (транс, энантиомер В).

Разделение Int-2m-2 (цис) на энантиомеры выполняли с помощью SFC (OD, 250×50 мм, 10 мкм, 45% метанол (0,1% $NH_3 \cdot H_2O$) в

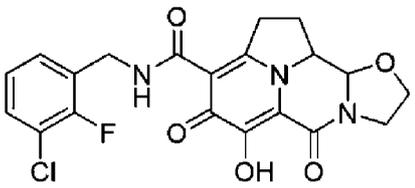
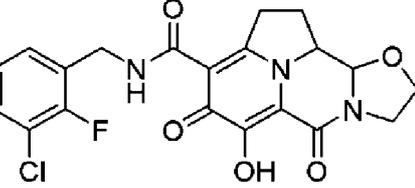
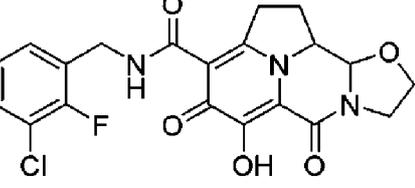
SC-CO₂, 200 мл/мин), получая Int-2m-2a (цис, энантиомер А) и Int-2m-2b (цис, энантиомер В).

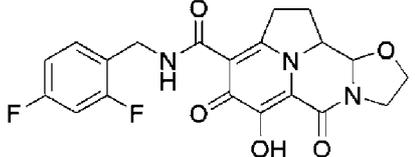
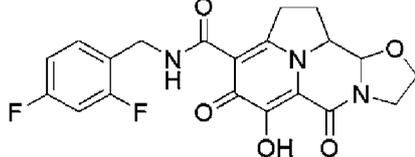
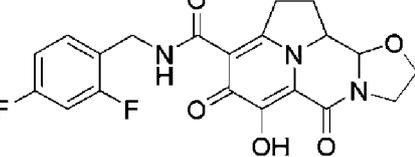
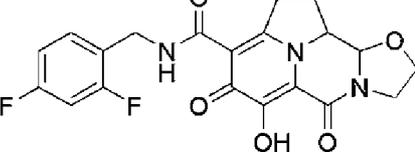
Стадия N - Синтез соединения 2

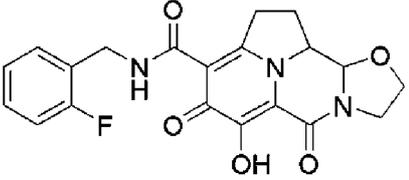
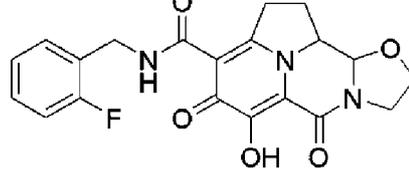
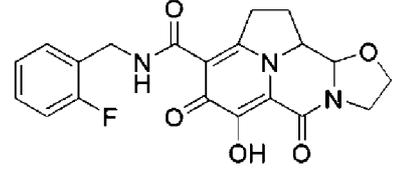
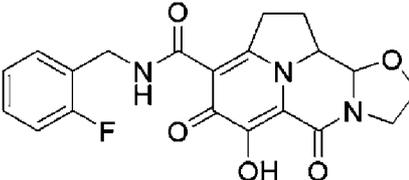
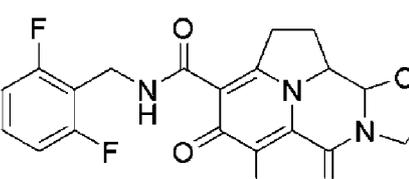
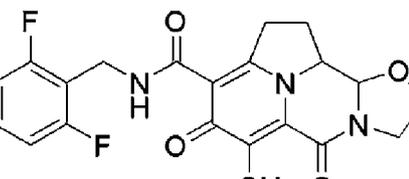
К раствору Int-2m-1a (транс, энантиомер А) (150 мг, 0,29 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли хлорид лития (121 мг, 2,9 ммоль). Полученный раствор нагревали при 110°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 2).

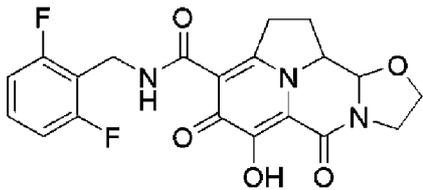
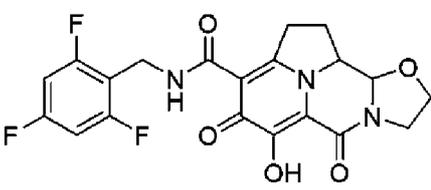
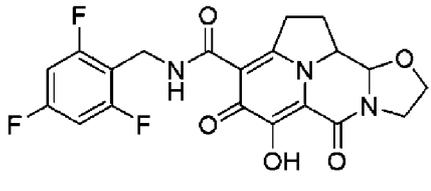
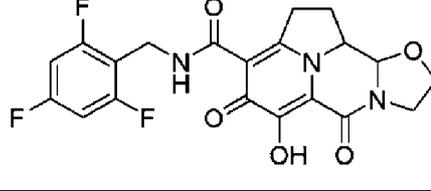
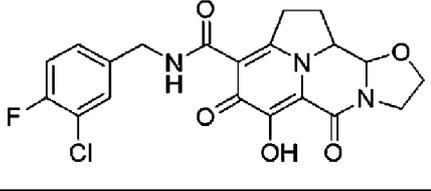
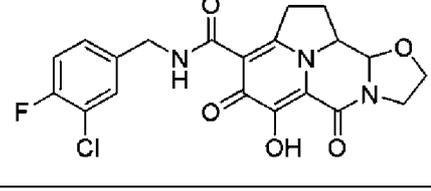
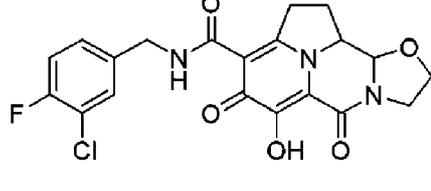
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,72 (с, 1H), 7,28-7,29 (м, 2H), 7,00-7,03 (м, 1H) 4,89-4,92 (м, 1H), 4,66-4,67 (м, 2H), 4,40-4,41 (м, 1H), 4,13-4,15 (м, 3H), 3,76-3,77 (м, 1H), 3,65-3,67 (м, 1H), 3,42-3,45 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,08-2,11 (м, 1H). MS: расчетная масса для C₂₀H₁₇ClFN₃O₅: 433,1, найдено 434,1 (M+H)⁺

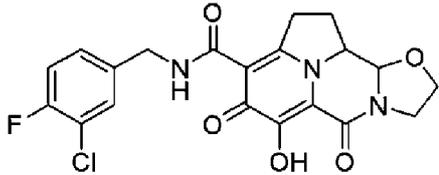
Следующие соединения по изобретению были получены с использованием методики, описанной в Примере 2, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
3		транс, энантиомер В	Расч. 434,1, Найд. 434,1
4		цис, энантиомер А	Расч. 434,1, Найд. 434,1
5		цис, энантиомер В	Расч. 434,1, Найд. 434,0
Соед.	¹ H ЯМР		
3	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,72 (с, 1H), 7,28-7,29 (м, 2H), 7,00-7,03 (м, 1H) 4,89-4,92 (м,		

	1H), 4,66-4,67 (м, 2H), 4,40-4,41 (м, 1H), 4,13-4,15 (м, 3H), 3,76-3,77 (м, 1H), 3,65-3,67 (м, 1H), 3,42-3,45 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,08-2,11 (м, 1H)		
4	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (с, 1H), 7,27-7,29 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 1H), 4,91-4,92 (м, 1H), 4,66-4,68 (м, 2H), 4,50-4,56 (м, 2H), 4,10-4,12 (м, 1H), 3,92-3,96 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 2,39-2,49 (м, 2H)		
5	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (с, 1H), 7,27-7,29 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 1H), 4,91-4,92 (м, 1H), 4,66-4,68 (м, 2H), 4,50-4,56 (м, 2H), 4,10-4,12 (м, 1H), 3,92-3,96 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 2H), 2,39-2,49 (м, 2H)		
Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
6		транс, энантиомер А	Расч. 418,1, Найд. 418,2
7		транс, энантиомер В	Расч. 418,1, Найд. 418,2
8		цис, энантиомер А	Расч. 418,1, Найд. 418,2
9		цис, энантиомер В	Расч. 418,1, Найд. 418,2

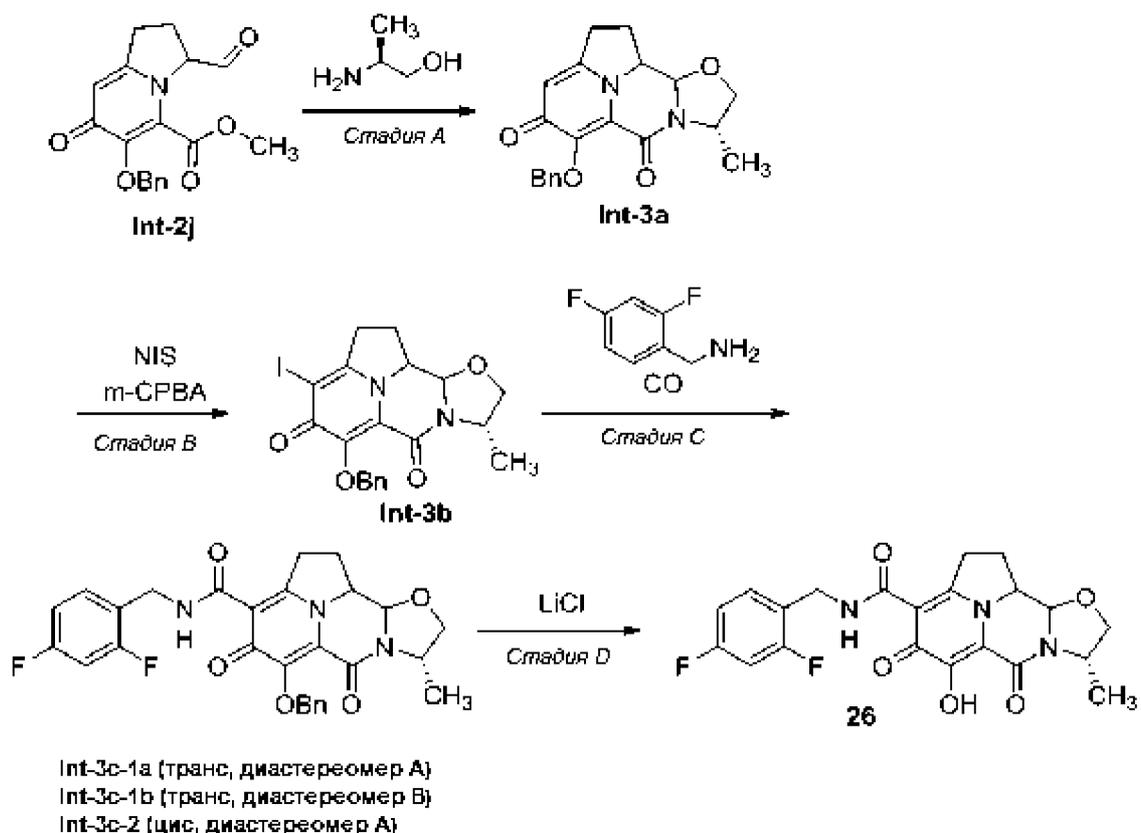
10		цис, энантиомер А	Расч. 400,1, Найд. 400,1
11		цис, энантиомер В	Расч. 400,1, Найд. 400,1
12		транс, энантиомер А	Расч. 400,1, Найд. 400,1
13		транс, энантиомер В	Расч. 400,1, Найд. 400,1
14		цис, энантиомер А	Расч. 418,1, Найд. 418,0
15		цис, энантиомер В	Расч. 418,1, Найд. 418,0
16		транс, энантиомер А	Расч. 418,1, Найд. 418,0

17		транс, энантиомер В	Расч. 418,1, Найд. 418,0
18		транс, энантиомер А	Расч. 436,1, Найд. 436,2
19		транс, энантиомер В	Расч. 436,1, Найд. 436,2
20		цис, энантиомер В	Расч. 436,1, Найд. 436,2
21		цис, энантиомер А	Расч. 436,1, Найд. 436,2
22		цис, энантиомер А	Расч. 434,1, Найд. 434,1
23		цис, энантиомер В	Расч. 434,1, Найд. 434,1
24		транс, энантиомер А	Расч. 434,1, Найд. 434,1

25		транс, энантиомер В	Расч. 434,1, Найд. 434,1
Соед.	¹ H ЯМР		
6	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,69 (с, 1H), 7,25-7,36 (м, 1H), 6,76-6,81 (м, 2H), 4,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,59-4,61 (м, 2H), 4,40-4,48 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 3H), 3,80-3,95 (м, 2H), 3,39-3,42 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,05-2,11 (м, 1H)		
7	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,69 (с, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,77-6,82 (м, 2H), 4,90 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,59-4,61 (м, 2H), 4,40-4,42 (м, 1H), 4,13-4,20 (м, 3H), 3,76-3,92 (м, 2H), 3,41-3,43 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,05-2,11 (м, 1H)		
8	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 7,39-7,42 (м, 1H), 6,90-6,97 (м, 2H), 5,04 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,54-4,62 (м, 2H), 4,40-4,42 (м, 1H), 3,92-3,98 (м, 3H), 3,52-3,57 (м, 1H), 3,36-3,43 (м, 2H), 2,49-2,50 (м, 1H), 2,33-2,39 (м, 1H)		
9	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD-d ₄) δ 7,41-7,42 (м, 1H), 6,92-6,97 (м, 2H), 5,04 (д, J=3,2 Гц, 1H), 4,40-4,77 (м, 4 H), 3,92-3,98 (м, 3H), 3,34-3,57 (м, 2H), 2,49-2,51 (м, 1H), 2,33-2,38 (м, 1H)		
10	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 2H), 4,90-4,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,60-4,66 (м, 3H), 4,46-4,49 (м, 1H), 4,08-4,15 (м, 1H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,47-3,50 (м, 2H), 2,41-2,46 (м, 2H)		
11	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,03-7,10 (м, 2H), 4,90-4,91 (д, J=2,4 Гц, 1H), 4,61-4,66 (м, 3H), 4,46-4,48 (м, 1H), 4,04-4,13 (м, 1H), 3,90-3,95 (м, 2H), 3,41-3,50 (м, 2H), 2,38-2,46 (м, 2H)		
12	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,72 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,02-7,10 (м, 2H), 4,90-4,92 (д, J=7,6 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,41 (с, 1H), 4,16-4,17 (м, 3H), 3,89-3,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,47-3,48 (м, 1H), 2,68 (с, 1H), 2,09-2,10 (м, 1H)		
13	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,70 (с, 1H), 7,39 (с, 1H), 7,22-7,24 (м, 1H), 7,04-7,11 (м, 2H), 4,90-4,92 (д, J=8 Гц, 1H), 4,67 (с, 2H), 4,41 (с, 1H), 4,14-4,18 (м, 3H), 3,90-3,92 (д, J=9,2 Гц, 1H), 3,77 (с, 1H), 3,45-3,46 (м, 1H), 2,67 (с, 1H), 2,09-2,10 (м, 1H)		

14	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,68 (с, 1H), 7,18-7,23 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 2H), 4,91 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,48-4,57 (м, 2H), 3,89-4,18 (м, 3H), 3,39-3,49 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 2H)
15	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,67 (с, 1H), 7,17-7,23 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 2H), 4,91 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,48-4,56 (м, 2H), 3,89-4,18 (м, 3H), 3,41-3,49 (м, 2H), 2,37-2,47 (м, 2H)
16	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,63 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 2H), 4,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,14-4,26 (м, 3H), 3,75-3,93 (м, 2H), 3,42-3,49 (м, 2H), 2,63-2,66 (м, 1H), 2,03-2,09 (м, 1H)
17	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,63 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 1H), 6,85-6,89 (м, 2H), 4,87 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,69 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,14-4,26 (м, 3H), 3,75-3,92 (м, 2H), 3,40-3,49 (м, 2H), 2,61-2,65 (м, 1H), 2,03-2,06 (м, 1H)
18	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,69 (с, 1H), 6,65-6,69 (м, 2H), 4,92 (м, 1H), 4,89 (м, 2H), 4,65-4,66 (м, 1H), 4,14-4,20 (м, 3H), 3,93 (м, 1H), 3,45-3,90 (м, 2H), 2,06-2,12 (м, 1H), 2,43-2,51 (м, 1H)
19	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,71 (с, 1H), 6,65-6,69 (т, 2H), 4,90-4,92 (м, 1H), 4,63-4,65 (м, 2H), 4,42-4,43 (м, 2H), 4,15-4,20 (м, 3H), 3,46-3,89 (м, 1H), 3,91 (м, 1H), 3,78-3,80 (м, 1H), 2,07-2,12 (м, 1H)
20	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (с, 1H), 6,65-6,69 (м, 2H), 4,93 (с, 1H), 4,64-4,65 (м, 2H), 4,64 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,42-3,52 (м, 2H), 2,43-2,51 (м, 2H)
21	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,72 (с, 1H), 6,64-6,68 (м, 2H), 4,92 (с, 1H), 4,54-4,65 (м, 2H), 4,64 (м, 2H), 4,50 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,48-3,51 (м, 2H), 2,43-2,51 (м, 2H)
22	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,85 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,19-7,20 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 4,90-4,92 (м, 1H), 4,49-4,54 (м, 4H), 4,11-4,14 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,46-3,51 (м, 2H), 2,43-2,52 (м, 2H)
23	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,85 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 7,19-7,20 (м, 1H), 7,04-7,09 (м, 1H), 4,90-4,92 (м, 1H), 4,49-4,54 (м, 4H), 4,11-4,14 (м, 1H), 3,91-3,97 (м, 2H), 3,46-3,51 (м, 2H), 2,43-2,52 (м, 2H)

24	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,77 (с, 1H), 7,36–7,38 (м, 1H), 7,19–7,20 (м, 1H), 7,04–7,09 (м, 1H), 4,90–4,92 (м, 1H), 4,53–4,54 (м, 2H), 4,41–4,42 (м, 1H), 4,14–4,19 (м, 3H), 3,89–3,91 (м, 1H), 3,77–3,78 (м, 1H), 3,40–3,43 (м, 1H), 2,66–2,69 (м, 1H), 2,06–2,12 (м, 1H)
25	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,77 (с, 1H), 7,36–7,38 (м, 1H), 7,19–7,20 (м, 1H), 7,04–7,09 (м, 1H), 4,90–4,92 (м, 1H), 4,53–4,54 (м, 2H), 4,41–4,42 (м, 1H), 4,14–4,19 (м, 3H), 3,89–3,91 (м, 1H), 3,77–3,78 (м, 1H), 3,40–3,43 (м, 1H), 2,66–2,69 (м, 1H), 2,06–2,12 (м, 1H)

Пример 3

Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-3а

К раствору Int-2j (1,1 г, 3,36 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1,0 мл) и (S)-2-аминопропан-1-ол (0,757 г, 10,08 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол: дихлорметан=от 1:30 до 1: 20), получая Int-3а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,58–7,64 (м, 2H), 7,30–7,35 (м, 3H), 6,38–6,45 (м, 1H), 5,24–5,30 (м, 3H), 4,85–4,87 (м, 1H),

4,27-4,29 (м, 2H), 4,00-4,04 (м, 1H), 3,02-3,06 (м, 2H), 2,49-2,51 (м, 2H), 1,36-1,45 (м, 3H). MS: расчетная масса для $C_{20}H_{20}N_2O_4$: 352,1, найдено 353,0 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-3b

К раствору Int-3a (650 мг, 1,844 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли m-CPBA (796 мг, 3,69 ммоль) и N-иодсукцинимид (1,66 мг, 7,38 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили добавлением 10 мл насыщенного водного раствора Na_2SO_3 и доводили pH до 7,0 с помощью 10% водного NaOH. Смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3), объединенные органические части сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол: дихлорметан=от 1: 30 до 1: 20), получая Int-3b.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,69 (м, 2H), 7,26-7,33 (м, 3H), 4,96-5,30 (м, 3H), 4,59 (с, 1H), 4,21-4,33 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,04-3,17 (м, 2H), 2,08-2,18 (м, 2H), 1,32-1,38 (м, 3H). MS: расчетная масса для $C_{20}H_{19}IN_2O_4$: 478,0, найдено 479,1 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-3c

К раствору Int-3b (700 мг, 1,308 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли $Pd(Ph_3P)_4$ (483 мг, 0,418 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (2,92 мл, 16,73 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (2,92 мл, 16,73 ммоль) и 2,4-дифторбензиламин (1197 мг, 8,36 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (60 мл) и фильтровали. Фильтрат промывали 0,2M водным раствором HCl (2x10 мл), насыщенным водным раствором $NaHCO_3$ (10 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=от 3:1 до 1:1) с последующей препаративной RP-HPLC, получая Int-3c-1 (транс) и Int-3c-2 (цис).

Int-3c-1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (с, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,24-7,35 (м, 4H), 6,78-6,80 (м, 2H), 5,14-5,27 (м, 2H), 4,83-4,85 (м, 1H), 4,57-4,58 (м, 2H), 4,38-4,41 (м, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 4,04-4,11 (м, 2H), 3,89 (с, 1H), 3,35-3,44 (м, 1H), 2,50-2,53 (м, 1H), 1,96-2,01 (м, 1H), 1,34-1,41 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 521,2, найдено 522,2 (M+H)⁺.

Int-3c-2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,79 (с, 1H), 7,56-7,57 (м, 2H), 7,24-7,31 (м, 4H), 6,71-6,77 (м, 2H), 5,29-5,32 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,07-5,10 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,80-4,81 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,67 (м, 1H), 4,54-4,55 (м, 2H), 4,41 (м, 1H), 4,00-4,02 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 2,31-2,39 (м, 2H), 1,33-1,34 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 521,2, найдено 522,2 (M+H)⁺.

Разделение Int-3c-1 (транс) на диастереомеры выполняли с помощью SFC (Chiral Pak AS, 250×30 мм, 5 мкм, 40% IPA (0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$) в SC-CO_2 , 40 мл/мин, 220 нм, 38°C), получая Int-3c-1a (транс, диастереомер А) и Int-3c-1b (транс, диастереомер В).

Int-3c-1a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,80 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 4H), 6,71-6,78 (м, 2H), 5,26-5,28 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,13-5,16 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,63-4,66 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,52-4,57 (м, 2H), 4,26-4,30 (м, 1H), 4,09-4,12 (м, 2H), 3,94-3,97 (м, 2H), 3,36-3,39 (м, 1H), 2,55-2,58 (м, 1H), 1,94-1,99 (м, 1H), 1,40-1,42 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 521,2, найдено 522,2 (M+H)⁺.

Int-3c-1b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,79 (с, 1H), 7,52-7,53 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 4H), 6,72-6,76 (м, 2H), 5,31-5,34 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,16-5,19 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,80-4,82 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,55 (м, 2H), 4,29-4,37 (м, 2H), 4,04-4,07 (м, 2H), 3,58-3,62 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 1,95-2,00 (м, 1H), 1,33-1,34 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 521,2, найдено 522,2 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез соединения 26

К раствору Int-3c-1a (транс, диастереомер А) (68 мг, 0,130 ммоль) в N,N -диметилформамиде (5 мл) добавляли хлорид лития

(55,3 мг, 1,304 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 26.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (с, 1H), 7,33–7,39 (м, 1H), 6,77–6,83 (м, 2H), 4,83–4,85 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,60–4,61 (м, 2H), 4,38 (с, 1H), 4,14–4,22 (м, 3H), 4,05–4,07 (м, 1H), 3,39–3,44 (м, 1H), 2,64–2,69 (м, 1H), 2,03–2,12 (м, 1H), 1,47–1,49 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 431,1, найдено 432,1 (M+H)⁺.

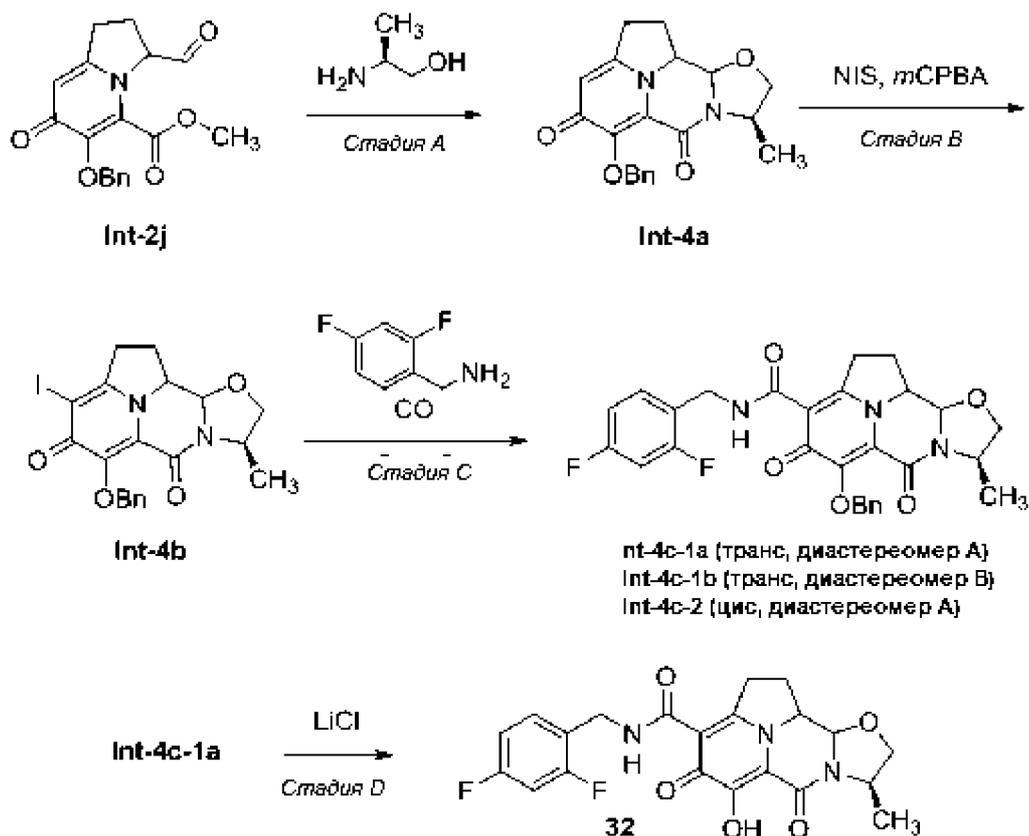
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 3, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
27		транс, диастереомер В	Расч. 432,1, Найд. 432,1
28		цис, диастереомер А	Расч. 432,1, Найд. 432,1
29		транс, диастереомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,1
30		транс, диастереомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,1
31		цис, диастереомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,1

Соед.	¹ H ЯМР
27	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,79 (с, 1H), 7,34-7,36 (м, 1H), 6,79-6,81 (м, 2H), 4,99-5,01 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,60-4,61 (м, 2H), 4,42-4,45 (м, 2H), 4,12-4,21 (м, 2H), 3,72-3,73 (м, 1H), 3,42-3,44 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,08-2,11 (м, 1H), 1,47-1,49 (м, 3H)
28	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (с, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 6,75-6,81 (м, 2H), 4,92-4,93 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,68-4,69 (м, 1H), 4,59-4,60 (м, 2H), 4,51-4,52 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 2H), 3,40-3,48 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 2H), 1,42-1,43 (м, 3H)
29	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,76 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 5,03-5,05 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,68-4,70 (м, 2H), 4,45-4,48 (м, 2H), 4,14-4,22 (м, 2H), 3,75-3,76 (м, 1H), 3,44-3,46 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,50-1,51 (м, 3H)
30	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,80 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,02-7,06 (м, 1H), 4,86-4,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,69-4,70 (д, 2H), 4,39-4,40 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 3H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,44-3,46 (м, 1H), 2,67-2,72 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 1,50-1,52 (м, 3H)
31	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,85 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,97-4,98 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,69-4,74 (м, 3H), 4,55-4,56 (м, 1H), 4,17-4,21 (м, 2H), 3,49-3,52 (м, 2H), 2,41-2,54 (м, 2H), 1,46-1,48 (м, 3H)

Пример 4

Получение соединения 32



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-4а

К раствору Int-2j (1,1 г, 3,36 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) добавляли уксусную кислоту (1,0 мл) и (S)-2-аминопропан-1-ол (0,757 г, 10,08 ммоль) при комнатной температуре. Смесь нагревали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол: дихлорметан, от 1:30 до 1:20), получая соединение Int-4а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,58–7,64 (м, 2H), 7,30–7,35 (м, 3H), 6,38–6,45 (м, 1H), 5,24–5,30 (м, 3H), 4,85–4,87 (м, 1H), 4,27–4,29 (м, 2H), 4,00–4,04 (м, 1H), 3,02–3,06 (м, 2H), 2,49–2,51 (м, 2H), 1,36–1,45 (м, 3H); MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 352,1, найдено 353,0 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-4b

К раствору Int-4а (325 мг, 0,922 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли mCPBA (796 мг, 3,69 ммоль) и N-иодсукцинимид (830 мг, 3,69 ммоль). Смесь кипятили с обратным холодильником при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным Na_2SO_3 (10 мл). Значение pH довели до 7 с

помощью 10%-ного водного раствора NaOH. Смесь экстрагировали дихлорметаном (30 мл x 3), объединенные органические части сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол: дихлорметан, от 1:30 до 1:20), получая соединение Int-4b.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,62-7,69 (м, 2H), 7,26-7,33 (м, 3H), 4,96-5,30 (м, 3H), 4,59 (с, 1H), 4,21-4,33 (м, 2H), 3,86 (с, 1H), 3,04-3,17 (м, 2H), 2,08-2,18 (м, 2H), 1,32-1,38 (м, 3H); MS: расчетная масса для C₂₀H₁₉IN₂O₄: 478,0, найдено 479,0 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-4с

К раствору Int-4b (400 мг, 0,836 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли Pd(Ph₃P)₄ (483 мг, 0,418 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (2,92 мл, 16,73 ммоль) и 2,4-дифторбензиламин (1197 мг, 8,36 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 3,5 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и фильтровали. Фильтрат промывали 0,2М водным раствором HCl (2x10 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=от 3:1 до 1:1) с последующей препаративной RP-HPLC, получая соединение Int-4с-1 (транс) и Int-4с-2 (цис).

Int-4с-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,80 (с, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,24-7,35 (м, 4H), 6,78-6,80 (м, 2H), 5,14-5,27 (м, 2H), 4,83-4,85 (м, 1H), 4,57-4,58 (м, 2H), 4,38-4,41 (м, 1H), 4,25-4,32 (м, 1H), 4,04-4,11 (м, 2H), 3,89 (с, 1H), 3,35-3,44 (м, 1H), 2,50-2,53 (м, 1H), 1,96-2,01 (м, 1H), 1,34-1,41 (м, 3H); MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅F₂N₃O₅: 521,2, найдено 522,0 (M+H)⁺.

Int-4с-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,79 (с, 1H), 7,56-7,57 (м, 2H), 7,24-7,31 (м, 4H), 6,71-6,77 (м, 2H), 5,29 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,07 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,80 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,67-

4,69 (м, 1H), 4,54-4,55 (м, 2H), 4,41-4,43 (м, 1H), 4,00-4,02 (м, 1H), 3,98-3,99 (м, 1H), 3,32-3,36 (м, 2H), 2,31-2,39 (м, 2H), 1,33-1,34 (м, 3H); MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_5$: 521,2, найдено 522,0 (M+H)⁺.

Разделение Int-4c-1 (транс) на диастереомеры выполняли с помощью SFC (ChiralPak AS, 5 мкм, 250×30 мм, 40% IPA (содержит 0,1% NH_3H_2O) в $SC-CO_2$, 220 нм, 38°C), получая Int-4c-1a (транс, диастереомер А) и Int-4c-1b (транс, диастереомер В).

Int-4c-1a: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,80 (с, 1H), 7,54-7,56 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 4H), 6,71-6,78 (м, 2H), 5,26 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,13 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,63 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,52-4,57 (м, 2H), 4,26-4,30 (м, 1H), 4,09-4,12 (м, 2H), 3,94-3,97 (м, 2H), 3,36-3,39 (м, 1H), 2,55-2,58 (м, 1H), 1,94-1,99 (м, 1H), 1,40-1,42 (м, 3H); MS: (M+H)⁺: 522.

Int-4c-1b: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,79 (с, 1H), 7,52-7,53 (м, 2H), 7,23-7,31 (м, 4H), 6,72-6,76 (м, 2H), 5,31 (д, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,16 (д, $J=10,8$ Гц, 1H), 4,80 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,55 (м, 2H), 4,29-4,37 (м, 2H), 4,04-4,07 (м, 2H), 3,58-3,62 (м, 1H), 3,35 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 1,95-2,00 (м, 1H), 1,33-1,34 (м, 3H); MS: (M+H)⁺: 522.

Стадия D - Синтез соединения 32

К раствору Int-4c-1a (транс, диастереомер А) (68 мг, 0,130 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (5 мл) добавляли хлорид лития (55,3 мг, 1,304 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 5 часов. Реакционную смесь фильтровали и фильтрат очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 32.

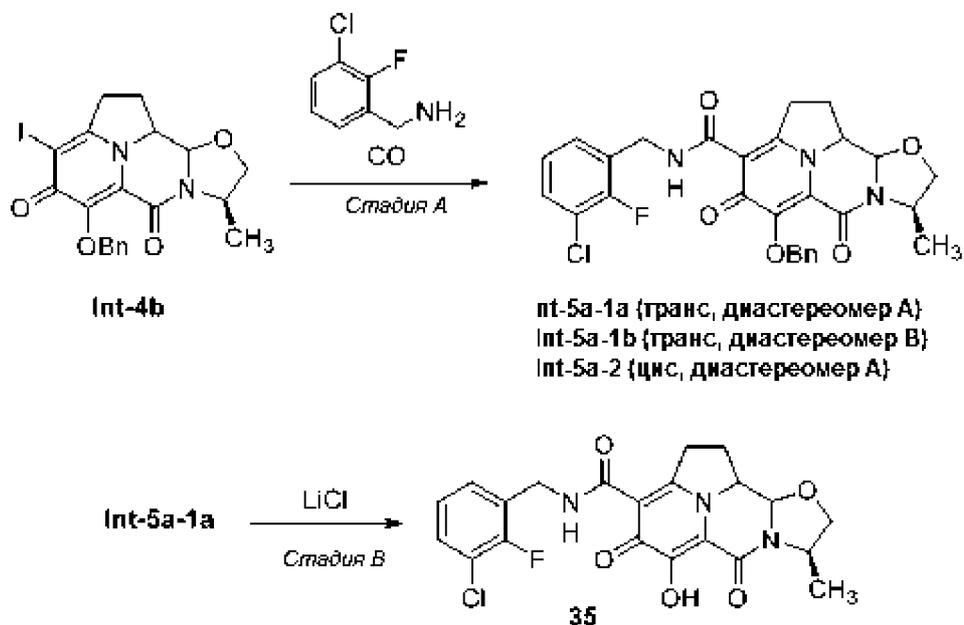
1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,74 (с, 1H), 7,33-7,39 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 4,83 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,60-4,61 (м, 2H), 4,38 (с, 1H), 4,14-4,22 (м, 3H), 4,05-4,07 (м, 1H), 3,39-3,44 (м, 1H), 2,64-2,69 (м, 1H), 2,03-2,12 (м, 1H), 1,47-1,49 (м, 3H); MS: расчетная масса для $C_{21}H_{19}F_2N_3O_5$: 431,1, найдено 432,1 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 4, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
33		транс, диастереомер В	Расч. 432,1, Найд. 432,1
34		цис, диастереомер А	Расч. 432,1, Найд. 432,1
Соед.	¹ H ЯМР		
33	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,79 (с, 1H), 7,34-7,36 (м, 1H), 6,79-6,81 (м, 2H), 4,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,60-4,61 (м, 2H), 4,42-4,45 (м, 2H), 4,12-4,21 (м, 2H), 3,72-3,73 (м, 1H), 3,42-3,44 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,08-2,11 (м, 1H), 1,47-1,49 (м, 3H),		
34	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,77 (с, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 6,75-6,81 (м, 2H), 4,92 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,68-4,69 (м, 1H), 4,59-4,60 (м, 2H), 4,51-4,52 (м, 1H), 4,13-4,17 (м, 2H), 3,40-3,48 (м, 2H), 2,37-2,48 (м, 2H), 1,42-1,43 (м, 3H),		

Пример 5

Получение соединения 35



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-5а

К раствору Int-4b (380 мг, 0,795 ммоль) в диметилсульфоксиде (12 мл) добавляли Pd(Ph₃P)₄ (459 мг, 0,397 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (2,78 мл, 15,89 ммоль) и 3-хлор-

2-фторбензиламин (1268 мг, 7,95 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 3 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом (100 мл) и фильтровали для удаления твердых веществ. Фильтрат промывали 0,2М водным раствором HCl (2×15 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушили безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный остаток очищали с использованием препаративной RP-HPLC, получая соединение Int-5a-1 (транс) и Int-5a-2 (цис).

Int-5a-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,95 (с, 1H), 7,56-7,61 (м, 2H), 7,24-7,34 (м, 5H), 7,02-7,04 (м, 1H), 5,21-5,36 (м, 2H), 4,85-4,87 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,65-4,71 (м, 2H), 4,34-4,36 (м, 2H), 4,00-4,16 (м, 2H), 3,65 (т, 1H), 3,41-3,43 (м, 1H), 2,58-2,64 (м, 1H), 2,02-2,05 (м, 1H), 1,38-1,47 (дд, 3H); MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Int-5a-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87 (с, 1H), 7,56-7,57 (м, 2H), 7,21-7,32 (м, 5H), 6,96-6,98 (м, 1H), 5,30-5,32 (м, 1H), 5,07-5,10 (м, 1H), 4,80-4,81 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,60-4,68 (м, 3H), 4,42 (м, 1H), 3,99-4,03 (м, 2H), 3,27-3,36 (м, 2H), 2,32-2,39 (м, 2H), 1,33-1,35 (д, 3H); MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Разделение Int-5a-1 (транс) на диастереомеры выполняли с помощью SFC (OD, 250×30 мм, 10 мкм, 55% этанола (содержит 0,1% NH₃·H₂O) в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм, 38°C), получая соединения Int-5a-1a (транс, диастереомер А) и Int-5a-1b (транс, диастереомер В).

Int-5a-1a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,90 (с, 1H), 7,59-7,61 (м, 2H), 7,27-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,38-5,40 (м, 1H), 5,23-5,25 (м, 1H), 4,87-4,89 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,67-4,68 (м, 2H), 4,41-4,43 (м, 1H), 4,34-4,37 (м, 1H), 4,10-4,13 (м, 2H), 3,63-3,66 (т, 1H), 3,41-3,42 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,01-2,07 (м, 1H), 1,39-1,41 (д, 3H); MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Int-5a-1b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,85 (с, 1H), 7,55-7,57 (м, 2H), 7,22-7,31 (м, 5H), 6,97-6,99 (м, 1H), 5,26-5,28 (м,

1H), 5,13-5,16 (м, 1H), 4,65-4,67 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,60-4,63 (м, 2H), 4,24-4,26 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 2H), 3,91-3,95 (м, 2H), 3,35-3,38 (м, 1H), 2,54-2,57 (м, 1H), 1,97-2,00 (м, 1H), 1,40-1,41 (д, 3H); MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}ClFN_3O_5$: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Разделение Int-5a-2 (цис) выполняли с помощью SFC (Chiralpak AD, 250×30 мм, 10 мкм, 55% этанола (содержит 0,1% NH_3H_2O) в $SC-CO_2$, 80 мл/мин, 220 нм, 38°C), получая Int-5a-2 (цис, диастереомер A).

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,83 (с, 1H), 7,56-7,58 (м, 2H), 7,22-7,32 (м, 5H), 6,96-6,98 (м, 1H), 5,29-5,32 (м, 1H), 5,07-5,09 (м, 1H), 4,78-4,79 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,60-4,68 (м, 3H), 4,41 (м, 1H), 3,98-4,02 (м, 2H), 3,32-3,35 (м, 2H), 2,30-2,38 (м, 2H), 1,32-1,34 (д, 3H); MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}ClFN_3O_5$: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез соединения 35

К раствору Int-5a-1a (82 мг, 0,152 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (6 мл) добавляли хлорид лития (64,6 мг, 1,524 ммоль). Смесь нагревали до 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 35.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,76 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 5,03-5,05 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,68-4,70 (м, 2H), 4,45-4,48 (м, 2H), 4,14-4,22 (м, 2H), 3,75-3,76 (м, 1H), 3,44-3,46 (м, 1H), 2,65-2,70 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,50-1,51 (м, 3H); MS: расчетная масса для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_5$: 447,1, найдено 448,1 (M+H)⁺.

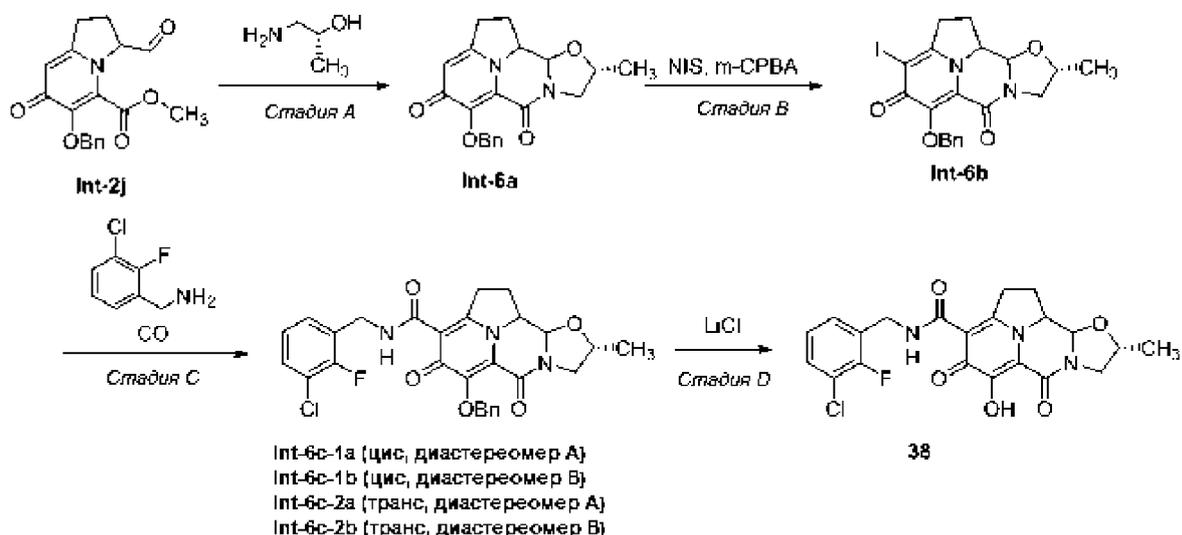
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 5, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
-------	-----------	-------------	--------------------------

36		транс, диастереомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,1
37		цис, диастереомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,1
Соед.	¹H ЯМР		
36	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,80 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,02-7,06 (м, 1H), 4,86-4,89 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,69-4,70 (д, 2H), 4,39-4,40 (м, 1H), 4,16-4,22 (м, 3H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,44-3,46 (м, 1H), 2,67-2,72 (м, 1H), 2,06-2,15 (м, 1H), 1,50-1,52 (м, 3H),		
37	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,85 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 4,97-4,98 (д, J=4,0 Гц, 1H), 4,69-4,74 (м, 3H), 4,55-4,56 (м, 1H), 4,17-4,21 (м, 2H), 3,49-3,52 (м, 2H), 2,41-2,54 (м, 2H), 1,46-1,48 (м, 3H),		

Пример 6

Получение соединения 38



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-6а

Готовили раствор Int-2j (300 мг, 0,917 ммоль) и (R)-1-аминопропан-2-ола (1377 мг, 18,33 ммоль) в тетрагидрофуране (50 мл) и уксусной кислоте (1,58 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме и очищали

колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-6a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,65 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 3H), 6,43-6,47 (м, 1H), 5,34-5,39 (м, 1H), 5,20-5,25 (м, 1H), 4,86-4,95 (м, 1H), 4,38-4,48 (м, 1H), 4,20-4,23 (м, 1H), 3,95-4,11 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 3H), 2,49-2,55 (м, 1H), 2,28-2,33 (м, 1H), 1,30-1,45 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 352,1, найдено 353,0 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-6b

К раствору Int-6a (170 мг, 0,482 ммоль) в метаноле (8 мл) при 80°C добавляли m-CPBA (416 мг, 1,930 ммоль) и N-иодсукцинимид (434 мг, 1,930 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и экстрагировали смесью CHCl_3 /2-пропанол (об.:об.=3:1) (3×10 мл). Объединенные органические слои промывали водным Na_2SO_3 (6 мл × 2), 5% раствором NaOH (4 мл × 2) и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол: дихлорметан=1:20), получая соединение Int-6b.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65-7,70 (м, 2H), 7,30-7,38 (м, 3H), 5,29-5,38 (м, 1H), 4,96-5,12 (м, 1H), 4,65-4,70 (м, 1H), 4,17-4,24 (м, 2H), 3,22-3,26 (м, 1H), 3,06-3,13 (м, 2H), 2,50-2,53 (м, 1H), 2,06-2,35 (м, 2H), 1,35-1,41 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_4$: 478,0, найдено 479,0 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-6c

К раствору Int-6b (150 мг, 0,315 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли 3-хлор-2-фторбензиламин (502,7 мг, 3,15 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (407,0 мг, 3,15 ммоль) и $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (182,0 мг, 0,158 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (1 атм) при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и гасили 1N HCl (2 мл). Смесь экстрагировали этилацетатом, промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной

хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=от 5:1 до 1: 2), получая смесь диастереомеров. Разделение диастереоизомеров выполняли с помощью SFC (OD, 250×30 мм, 10 мкм, 40% этанола+NH₃·H₂O в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая соединения Int-6с-1а (цис, диастереомер А), Int-6с-1b (цис, диастереомер В), Int-6с-2а (транс, диастереомер А), Int-6с-2b (транс, диастереомер В).

Int-6с-1а: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,90 (уш.с, 1H), 7,61-7,63 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,28-7,40 (м, 5H), 6,99-7,08 (м, 1H), 5,37-5,39 (д, J=10 Гц, 1H), 5,18-5,21 (д, J=10,4 Гц, 1H), 4,97-4,98 (д, J=3,6 Гц, 1H), 4,65-4,78 (м, 3H), 4,44-4,55 (м, 1H), 4,10-4,21 (м, 1H), 4,00-4,08 (м, 1H), 3,38 (м, 1H), 2,94 (м, 1H), 2,42 (м, 2H), 1,33-1,34 (д, J=5,6 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-6с-1b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,83 (уш.с, 1H), 7,52-7,56 (м, 2H), 7,22-7,30 (м, 5H), 6,96-6,98 (м, 1H), 5,30-5,32 (д, J=10 Гц, 1H), 5,14-5,17 (д, J=10 Гц, 1H), 4,80-4,81 (д, J=4 Гц, 1H), 4,58-4,63 (м, 2H), 4,36-4,39 (м, 1H), 4,01-4,18 (м, 3H), 3,46-3,47 (м, 1H), 3,22-3,38 (м, 1H), 1,96-2,51 (м, 2H), 1,31-1,32 (м, 1H), 1,08-1,10 (д, J=6 Гц, 2H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-6с-2а: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87-10,90 (м, 1H), 7,59-7,61 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,27-7,38 (м, 5H), 6,98-7,05 (м, 1H), 5,32-5,34 (д, J=9,6 Гц, 1H), 5,19-5,21 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,95-4,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,65-4,70 (м, 2H), 4,45-4,46 (м, 1H), 4,24-4,28 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 2H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,07-3,12 (м, 1H), 2,53-2,56 (м, 1H), 1,97-2,03 (м, 1H), 1,37-1,38 (д, J=5,6 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-6с-2b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,90 (уш.с, 1H), 7,61-7,63 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,29-7,38 (м, 5H), 7,02-7,06 (м, 1H), 5,35-5,38 (д, J=10 Гц, 1H), 5,20-5,22 (д, J=10 Гц, 1H), 4,83-4,86 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,66-4,70 (м, 2H), 4,23-4,32 (м, 1H), 4,14-4,19 (м, 2H), 3,76-3,79 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 2H), 2,62-

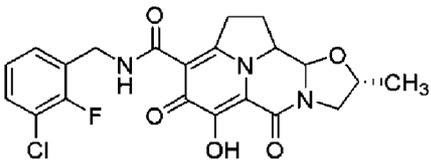
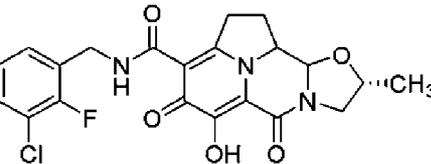
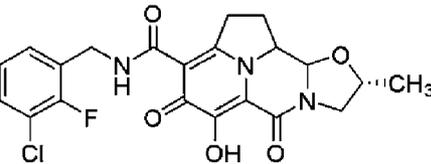
2,67 (м, 1H), 2,02-2,09 (м, 1H), 1,46-1,47 (д, $J=5,6$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}ClFN_3O_5$: 537,1, найдено 538,1 (M+N)⁺.

Стадия D - Синтез соединения 38

К раствору соединения Int-6c-1a (цис, диастереомер A) (20 мг, 0,037 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли хлорид лития (15,76 мг, 0,372 ммоль). Полученную смесь нагревали до 80°C в течение 1,5 часов и охлаждали до комнатной температуры. Неочищенную смесь непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 38.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,82 (с, 1H), 7,28-7,29 (м, 2H), 7,01-7,05 (м, 1H), 5,08-5,09 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,65-4,68 (м, 3H), 4,57 (с, 1H), 4,09-4,17 (м, 2H), 3,41-3,46 (м, 1H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,41-2,48 (м, 2H), 1,37-1,38 (д, $J=6$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_5$: 447,1, найдено 448,1 (M+N)⁺.

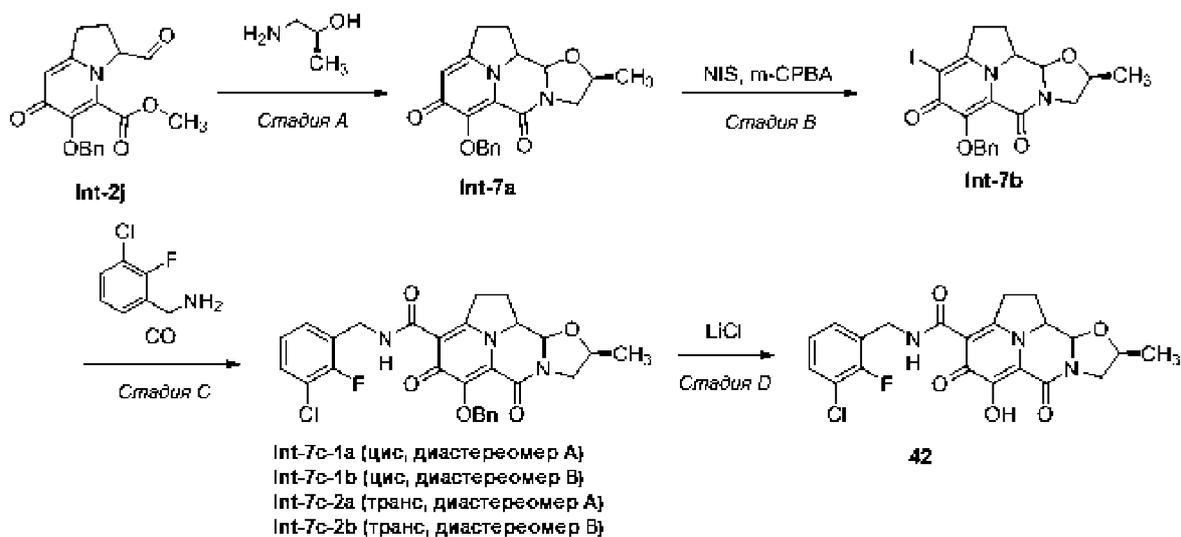
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 6, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+N] ⁺
39		Int-6c-1b (цис, диастереомер B)	Расч. 448,1, Найд. 448,1
40		Int-6c-2a (транс, диастереомер A)	Расч. 448,1, Найд. 448,1
41		Int-6c-2b (транс, диастереомер B)	Расч. 448,1, Найд. 448,1
Соед.	¹ H ЯМР		
39	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,81 (с, 1H), 7,27-7,28 (м, 2H), 7,00-7,04 (м, 1H), 4,98 (с, 1H), 4,69 (с, 2H), 4,52 (с, 1H), 4,32-4,33 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,12 (с, 1H), 4,01-4,05 (м, 1H), 3,58-3,63 (м, 1H), 3,41 (с, 1H), 2,46 (м, 2H), 1,21-1,22 (д, $J=6,4$ Гц, 3H)		
40	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,74 (с, 1H), 7,29-7,31 (м,		

	2H), 7,02-7,04 (м, 1H), 5,07-5,09 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,68 (с, 2H), 4,56-4,57 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 4,14-4,22 (м, 3H), 3,42-3,49 (м, 1H), 3,23-3,27 (м, 1H), 2,65 (с, 1H), 2,02-2,10 (м, 1H), 1,43-1,44 (д, $J=5,6$ Гц, 3H)
41	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,74 (с, 1H), 7,28-7,29 (м, 2H), 7,00-7,04 (м, 1H), 4,96-4,98 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,66-4,67 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,43-4,45 (м, 1H), 4,16-4,19 (м, 2H), 3,87-3,91 (м, 1H), 3,30-3,50 (м, 2H), 2,64-2,69 (м, 1H), 2,05-2,10 (м, 1H), 1,49-1,50 (д, $J=6$ Гц, 3H)

Пример 7

Получение соединения 42



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-7а

Раствор Int-2j (1,25 г, 3,82 ммоль) и (S)-1-аминопропан-2-ол (1,434 г, 19,09 ммоль) в тетрагидрофуране (100 мл) и уксусной кислоте (2 мл) нагревали при 80°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме и очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-7а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,65 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 3H), 6,43-6,47 (м, 1H), 5,34-5,39 (м, 1H), 5,20-5,25 (м, 1H), 4,86-4,95 (м, 1H), 4,38-4,48 (м, 1H), 4,20-4,23 (м, 1H), 3,95-4,11 (м, 1H), 3,02-3,12 (м, 3H), 2,49-2,55 (м, 1H), 2,28-2,33 (м, 1H), 1,30-1,45 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 352,1, найдено 353,0 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-7b

К раствору соединения Int-7а (1 г, 2,84 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли mCPBA (2,449 г, 11,35 ммоль) и N-иодсукцинимид

(2,55 г, 11,35 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме и гасили водным Na₂SO₃ (30 мл) и 10% водн. NaOH (20 мл), и экстрагировали дихлорметаном (50 мл x 3). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая соединение Int-7b.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,54-7,74 (м, 2H), 7,27-7,41 (м, 3H), 5,36-5,47 (м, 1H), 5,18-5,25 (м, 1H), 4,91 (д, J=8,6 Гц, 1H), 4,19-4,41 (м, 2H), 3,93-4,08 (м, 1H), 3,60-3,68 (м, 1H), 3,20-3,33 (м, 1H), 3,05-3,19 (м, 1H), 2,98 (с, 1H), 2,76 (с, 1H), 1,35-1,47 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₀H₁₉IN₂O₄: 478,0, найдено 479,2 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-7с

К раствору Int-7b (1,00 г, 2,09 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли 3-хлор-2-фторбензиламин (1,668 г, 10,45 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (1,351 г, 10,45 ммоль) и Pd(PPh₃)₄ (0,483 г, 0,418 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (1 атм) при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органические порции промывали водным раствором HCl (0,2M, 5 мл) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая соединения Int-7с.

MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Разделение диастереоизомеров выполняли с помощью SFC (Chiralpak OJ, 250 мм x 50 мм, 10 мкм, 40% метанола (0,1% NH₃H₂O) в SC-CO₂, 200 нл/мин, 220 нм), получая ранее элюируемое соединение Int-7с-2a (транс, диастереомер А) и позднее элюируемое соединение Int-7с-1b (цис, диастереомер В) и смесь, которую дополнительно очищали с использованием RP-HPLC и SFC (Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, 55% IP а (0,1% NH₃H₂O) в

SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая ранее элюируемое соединение Int-7c-1a (цис, диастереомер А) и позднее элюируемое соединение Int-7c-2b (транс, диастереомер В).

Int-7c-1a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87-10,95 (м, 1H), 7,60 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,29-7,38 (м, 5H), 7,04 (т, J=8,3 Гц, 1H), 5,41 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,26 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,66-4,71 (м, 2H), 4,34-4,47 (м, 2H), 4,06-4,20 (м, 2H), 3,68 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 3,38-3,47 (м, 1H), 2,58-2,67 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,0 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Int-7c-1b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87-10,95 (м, 1H), 7,60 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,29-7,38 (м, 5H), 7,04 (т, J=8,3 Гц, 1H), 5,41 (д, J=10,3 Гц, 1H), 5,26 (д, J=10,3 Гц, 1H), 4,89 (д, J=8,5 Гц, 1H), 4,66-4,71 (м, 2H), 4,34-4,47 (м, 2H), 4,06-4,20 (м, 2H), 3,68 (дд, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 3,38-3,47 (м, 1H), 2,58-2,67 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,0 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Int-7c-2a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,91 (с, 1H), 7,64 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,29-7,41 (м, 5H), 7,03 (с, 1H), 5,40 (д, J=10,0 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,0 Гц, 1H), 4,87-4,90 (м, 1H), 4,72-4,79 (м, 1H), 4,67-4,71 (м, 2H), 4,45-4,52 (м, 1H), 4,07-4,19 (м, 2H), 3,39-3,45 (м, 2H), 2,41-2,49 (м, 2H), 1,42 (д, J=6,8 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Int-7c-2b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,92 (уш.с, 1H), 7,63 (д, J=7,4 Гц, 2H), 7,28-7,40 (м, 5H), 7,04 (с, 1H), 5,31-5,38 (м, 1H), 5,23 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,65-4,76 (м, 2H), 4,35 (т, J=6,0 Гц, 1H), 4,14-4,22 (м, 2H), 4,00-4,07 (м, 2H), 3,38-3,48 (м, 1H), 2,58-2,70 (м, 1H), 1,96-2,12 (м, 2H), 1,49 (д, J=6,2 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅ClFN₃O₅: 537,1, найдено 538,2 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез соединения 42

К раствору Int-7c-1a (цис, диастереомер А) (160 мг, 0,297 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли хлорид лития (126 мг, 2,97 ммоль). Смесь нагревали при 80°C в течение 4 часов,

охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 42.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,59-11,08 (м, 1H), 7,27-7,38 (м, 2H), 6,97-7,10 (м, 1H), 5,09 (д, $J=3,75$ Гц, 1H), 4,64-4,76 (м, 3H), 4,53-4,63 (м, 1H), 4,07-4,23 (м, 2H), 3,37-3,53 (м, 1H), 3,03 (дд, $J=7,72, 11,91$ Гц, 1H), 2,36-2,55 (м, 2H), 1,39 (д, $J=6,17$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 447,1, найдено 448,0, $(\text{M}+\text{H})^+$.

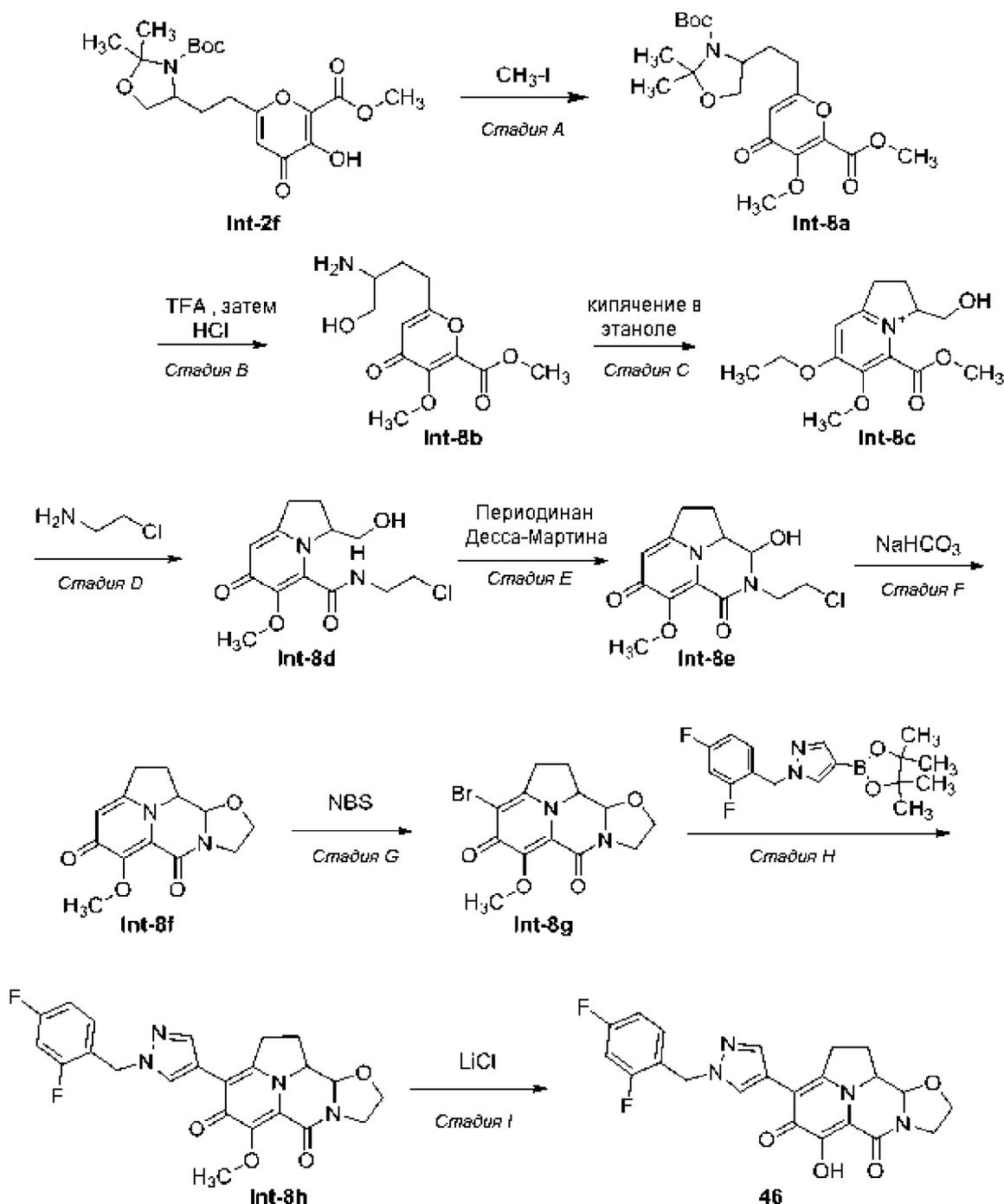
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 7, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса $[\text{M}+\text{H}]^+$
43		Int-7c-1b (цис, диастереомер В)	Расч. 448,1, Найд. 448,1
44		Int-7c-2a (транс, диастереомер А)	Расч. 448,1, Найд. 448,1
45		Int-7c-2b (транс, диастереомер В)	Расч. 448,1, Найд. 448,1
Соед.	^1H ЯМР		
43	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,63-10,91 (м, 1H), 7,26 (шир. с, 2H), 7,00 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 4,96 (д, $J=3,53$ Гц, 1H), 4,59-4,75 (м, 2H), 4,45-4,57 (м, 1H), 4,30 (д, $J=5,73$ Гц, 1H), 4,12 (дд, $J=8,27, 19,07$ Гц, 1H), 4,00 (дд, $J=4,41, 11,69$ Гц, 1H), 3,59 (дд, $J=8,16, 11,47$ Гц, 1H), 3,38 (тд, $J=9,56, 19,02$ Гц, 1H), 2,33-2,50 (м, 2H), 1,19 (д, $J=6,17$ Гц, 3H),		
44	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,53-11,02 (м, 1H), 7,29 (шир. с, 2H), 6,95-7,12 (м, 1H), 4,96 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,68 (д, $J=5,29$ Гц, 2H), 4,39-4,50 (м, 1H), 4,12-4,26 (м, 2H), 3,85-3,96 (м, 1H), 3,30-3,51 (м, 2H), 2,61-2,74 (м, 1H), 2,02-2,14 (м, 1H), 1,51 (д, $J=5,95$ Гц, 3H),		

45	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,47-10,90 (м, 1H), 7,25-7,31 (м, 2H), 6,95-7,06 (м, 1H), 5,06 (д, $J=8,82$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=5,29$ Гц, 2H), 4,47-4,59 (м, 1H), 4,20 (д, $J=5,95$ Гц, 3H), 3,33-3,49 (м, 1H), 3,23 (дд, $J=6,51, 11,36$ Гц, 1H), 2,57-2,69 (м, 1H), 2,00-2,11 (м, 1H), 1,42 (д, $J=6,17$ Гц, 3H),
----	---

Пример 8

Получение Соединения 46



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-8a

10-литровую 4-горлую круглодонную колбу продували и поддерживали в ней инертную атмосферу азота, а затем загружали

раствор Int-2f (250 г, 629 ммоль, 1,00 экв.) в N,N-диметилформамиде (2,5L), карбонат калия (261 г, 1,89 моль, 3,00 экв) и MeI (179 г, 1,26 моль, 2 экв.). Полученную смесь перемешивали в течение ночи при комнатной температуре. Реакцию гасили добавлением воды (10 л). Полученный раствор экстрагировали этилацетатом (3×2л) и объединенные органические части концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (этилацетат/петролейный эфир, 1:5), получая Int-8a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 1,38 (м, 12H), 1,60 (м, 3H), 2,08 (м, 2H), 2,59 (м, 2H), 3,76 (с, 1H), 4,01 (м, 8H), 6,32 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{NO}_8$: 411,2, найдено 434,2 (M+Na) $^+$.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-8b

Смесь Int-8a (6,0 г, 14,58 ммоль) в дихлорметане (120 мл) обрабатывали трифторуксусной кислотой (30 мл) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 4 часов, концентрировали в вакууме, полученный остаток растворяли в метаноле (120 мл) и обрабатывали в вакууме концентрированной HCl (0,25 мл). Полученную смесь кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме, получая Int-8b.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-8c

Раствор Int-8b (3,8 г, 14,01 ммоль) в этаноле (100 мл) кипятили с обратным холодильником в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, получая Int-8c, которое использовали далее без дополнительной очистки.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{NO}_5^+$: 282,1, найдено 282,1 (M+H) $^+$.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-8d

К раствору Int-8c (200 мг, 0,708 ммоль) в этаноле (20 мл) добавляли 2-хлорэтанамин (169 мг, 2,125 ммоль) и смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали препаративной RP-HPLC с использованием в качестве элюента смеси дихлорметана и петролейного эфира, получая Int-8d.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,63 (с, 1H), 5,26-5,28 (м, 1H), 4,08-4,12 (м, 2H), 3,95-3,98 (м, 3H), 3,89 (с, 3H), 3,74-3,82 (м, 2H), 3,47-3,56 (м, 1H), 3,10-3,14 (м, 1H), 2,38-2,51 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 300,1, найдено 301,0 (M+H)⁺.

Стадия E - Синтез промежуточного соединения Int-8e

Раствор Int-8d (80 мг, 0,266 ммоль) в дихлорметане (8 мл) обрабатывали реагентом Десса-Мартина (226 мг, 0,532 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при 20°C в течение 2 часов. Смесь обрабатывали насыщенным NaHCO_3 , и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором соли и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (10% метанола в дихлорметане), получая Int-8e.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{ClN}_2\text{O}_4$: 298,1, найдено 299,0 (M+H)⁺.

Стадия F - Синтез промежуточного соединения Int-8f

Раствор Int-8e (90 мг, 0,301 ммоль) в дихлорметане (10 мл) обрабатывали NaHCO_3 (50,6 мг, 0,603 ммоль) и смесь нагревали при 40°C в течение 30 минут, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (10% метанола в дихлорметане), получая Int-8f.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,36 (с, 1H), 4,91-4,93 (м, 1H), 4,30-4,31 (м, 1H), 4,06-4,14 (м, 2H), 3,95 (с, 3H), 3,86-3,88 (м, 1H), 3,64-3,65 (м, 1H), 3,06-3,09 (м, 2H), 2,56-2,58 (м, 1H), 2,09-2,18 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$: 262,1, найдено 263,0 (M+H)⁺.

Стадия G - Синтез промежуточного соединения Int-8g

К раствору Int-8f (60 мг, 0,229 ммоль) в дихлорметане (8 мл) добавляли NBS (81 мг, 0,458 ммоль) при 0°C. Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 часов. Неочищенный продукт непосредственно очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (5% метанола в дихлорметане), получая Int-8g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,94-4,96 (м, 1H), 4,30-4,33 (м, 1H), 4,23-4,25 (м, 1H), 4,09-4,11 (м, 1H), 4,05 (с, 3H), 3,90-3,93 (м, 1H), 3,68-3,69 (м, 1H), 3,14-3,33 (м, 2H), 2,63-2,66 (м, 1H), 2,16-2,23 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{BrN}_2\text{O}_4$: 340,0, найдено 341,2 (M+H)⁺.

Стадия H - Синтез промежуточного соединения Int-8h

К раствору Int-8g (10 мг, 0,029 ммоль) в диоксане (3 мл) и воде (0,3 мл) добавляли Cs_2CO_3 (32,5 мг, 0,100 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (6,77 мг, 5,86 мкмоль) и 1-(2,4-дифторбензил)-4-(4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксаборолан-2-ил)-1H-пиразол (31,9 мг, 0,100 ммоль). Смесь нагревали с микроволновым облучением при 130°C в течение 1 часа. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (метанол/дихлорметан=1/10), получая Int-8h.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,45 (с, 1H), 7,65 (с, 1H), 7,13-7,16 (м, 1H), 6,74-4,78 (м, 2H), 5,25 (с, 2H), 4,81-4,83 (м, 1H), 4,26-4,27 (м, 1H), 4,12-4,14 (м, 1H), 4,01-4,03 (м, 1H), 3,96 (с, 3H), 3,84-3,86 (м, 1H), 3,60-3,62 (м, 1H), 3,23-3,28 (м, 2H), 2,59-2,64 (м, 1H), 2,02-2,11 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 454,1, найдено 455,1 (M+H)⁺.

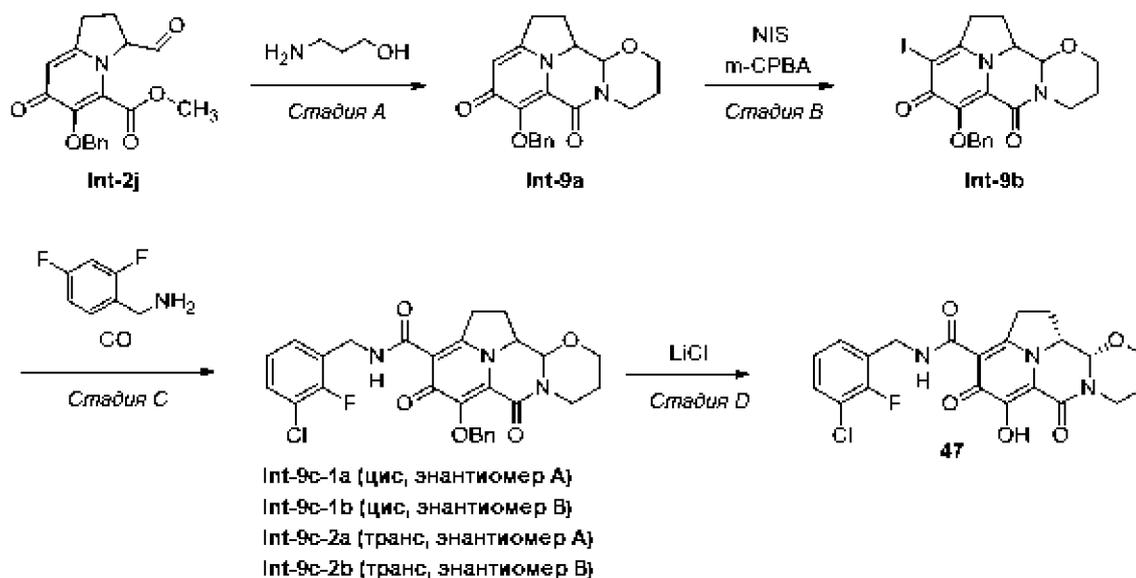
Стадия I - Синтез соединения 46

К раствору Int-8h (12 мг, 0,027 ммоль) в N,N-диметилформамиде (4 мл) добавляли безводный хлорид лития (10,92 мг, 0,26 ммоль). Смесь нагревали до 110°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 46.

^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6) δ 8,47 (с, 1H), 7,89 (с, 1H), 7,23-7,31 (м, 2H), 7,05-7,08 (м, 1H), 5,38 (с, 2H), 4,99-5,02 (м, 1H), 4,36-4,42 (м, 2H), 3,98-4,04 (м, 2H), 3,58-3,72 (м, 2H), 3,42 (с, 1H), 3,24-3,26 (м, 1H), 2,09-2,11 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{18}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 440,1, найдено 441,2 (M+H)⁺.

Пример 9

Получение соединения 47



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-9а

К смеси Int-2j (110 мг, 0,336 ммоль) и 3-аминопропан-1-ола (75,67 мг, 1,01 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) добавляли уксусную кислоту (0,05 мл). Смесь нагревали микроволновым облучением при 70°C в течение 30 минут, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (метанол/дихлорметан=1/10), получая Int-9а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57–7,59 (м, 2H), 7,23–7,27 (м, 3H), 6,37–6,39 (м, 1H), 5,19–5,23 (м, 2H), 4,79–4,80 (м, 1H), 4,51–4,54 (м, 1H), 4,02–4,08 (м, 2H), 3,50–3,51 (м, 1H), 2,92–2,98 (м, 4H), 2,49–2,50 (м, 1H), 1,89–1,95 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 352,1, найдено 353,1 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-9b

К раствору Int-9а (72,0 мг, 0,20 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли N-иодсукцинимид (153,6 мг, 0,68 ммоль), а затем 3-хлорпероксибензойную кислоту (117,5 мг, 0,68 ммоль). Смесь нагревали до 70°C в течение 3 часов и концентрировали в вакууме. Полученный остаток растворяли в смеси CHCl_3 /изопропанол=3/1, промывали сульфитом натрия (10 мл) и водным NaOH (0,5N, 10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (метанол: дихлорметан=1:10), получая Int-9b.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,68-7,69 (м, 2H), 7,35-7,36 (м, 3H), 5,28-5,31 (м, 2H), 5,19-5,21 (м, 1H), 4,80-4,83 (м, 1H), 4,58-4,60 (м, 1H), 4,29-4,31 (м, 1H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,53-3,58 (м, 1H), 3,19-3,25 (м, 1H), 3,00-3,04 (м, 2H), 2,10-2,12 (м, 1H), 1,73-1,76 (м, 1H), 1,56-1,58 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_4$: 478,0, найдено 479,3 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-9с

К раствору Int-9b (600 мг, 0,17 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,096 мл, 6,27 ммоль), (3-хлор-2-фторфенил)метанамин (601 мг, 3,76 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (290 мг, 0,251 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере монооксида углерода (1 атм) в течение 1,5 часов. Добавляли воду (10 мл) и смесь экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с использованием препаративной TLC на силикагеле, элюируя EtOAc, получая Int-9с-1 (цис) и Int-9с-2 (транс).

Int-9с-1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,96 (уш.с, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27-7,38 (м, 5H), 7,00-7,02 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,93 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,65-4,68 (м, 2H), 4,42-4,44 (м, 1H), 4,06-4,24 (м, 2H), 3,90-3,92 (м, 1H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,04-3,16 (м, 1H), 2,22-2,46 (м, 2H), 1,81~1,99 (м, 1H), 1,50-1,52 (м, 1H). MS (M+H)⁺: 538,1.

Int-9с-2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,94 (уш.с, 1H), 7,63 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,26-7,39 (м, 5H), 6,99-7,03 (м, 1H), 5,20-5,27 (м, 2H), 4,74 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,56-4,70 (м, 3H), 4,03-4,26 (м, 3H), 3,60-3,62 (м, 1H), 3,29-3,42 (м, 1H), 2,96-2,98 (м, 1H), 2,56-2,67 (м, 1H), 1,93-2,04 (м, 2H), 1,80-1,82 (м, 1H). MS (M+H)⁺: 538,1.

Разделение Int-9с-1 (цис) на энантиомеры выполняли с помощью SFC (колонка: AS 250×30 мм ID, 10 мкм; условия: основание-MeOH, начало при 40%, скорость потока: 70 мл/мин, инъекция: 80, длина волны: 220 нм), получая Int-9с-1a (цис, энантиомер А) и Int-9с-1b (цис, энантиомер В).

Int-9c-1a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,96 (уш.с, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27-7,38 (м, 5H), 7,00-7,02 (м, 1H), 5,28 (с, 2H), 4,93 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,83 (д, $J=11,2$ Гц, 1H), 4,65-4,68 (м, 2H), 4,42-4,44 (м, 1H), 4,06-4,24 (м, 2H), 3,90-3,92 (м, 1H), 3,30-3,43 (м, 1H), 3,04-3,16 (м, 1H), 2,22-2,46 (м, 2H), 1,81~1,99 (м, 1H), 1,50-1,52 (м, 1H). MS(M+H)⁺: 538,1.

Int-9c-1b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,89 (уш.с, 1H), 7,57 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,20~7,32 (м, 5H), 6,95~6,96 (м, 1H), 5,20 (д, $J=1,6$ Гц, 2H), 4,85 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,74 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,53~4,67 (м, 2H), 4,33~4,43 (м, 1H), 3,98~4,17 (м, 2H), 3,83~3,85 (м, 1H), 3,21~3,35 (м, 1H), 2,97~3,08 (м, 1H), 2,13~2,37 (м, 2H), 1,81~1,99 (м, 1H), 1,42~1,46 (м, 1H). MS(M+H)⁺: 538,1.

Разделение Int-9c-2 (транс) на энантиомеры выполняли с помощью SFC (колонка: AS 250×30 мм, 10 мкм; условия: основание-МеОН, начало при 35%, скорость потока: 70 мл/мин, инъекция: 120, длина волны: 220 нм), получая Int-9c-2a (транс, энантиомер А) и Int-9c-2b (транс, энантиомер В).

Int-9c-2a: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,91 (уш.с, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27-7,39 (м, 5H), 6,99-7,08 (м, 1H), 5,18-5,28 (м, 2H), 4,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,61 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,04-4,25 (м, 3H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,33-3,36 (м, 1H), 2,88-3,04 (м, 1H), 2,55-2,71 (м, 1H), 1,98-2,01 (м, 2H), 1,75-1,78 (м, 1H). MS(M+H)⁺: 538,1.

Int-9c-2b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,91 (уш.с, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27-7,39 (м, 5H), 6,99-7,08 (м, 1H), 5,18-5,28 (м, 2H), 4,75 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,67 (д, $J=5,2$ Гц, 2H), 4,61 (д, $J=13,2$ Гц, 1H), 4,04-4,25 (м, 3H), 3,55-3,58 (м, 1H), 3,33-3,36 (м, 1H), 2,88-3,04 (м, 1H), 2,55-2,71 (м, 1H), 1,98-2,01 (м, 2H), 1,75-1,78 (м, 1H). MS(M+H)⁺: 538,1.

Стадия D - Синтез соединения 47

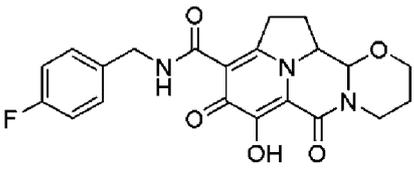
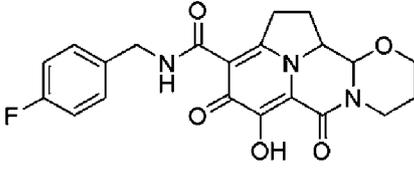
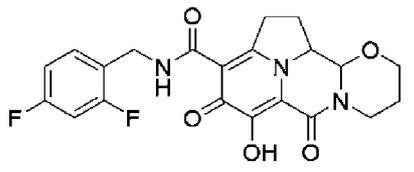
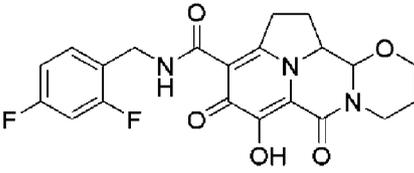
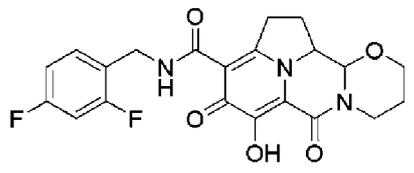
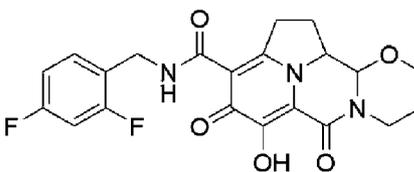
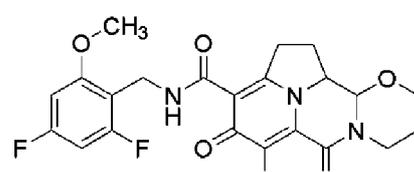
К раствору Int-9c-1b (цис, энантиомер В) (70 мг, 0,130 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли хлорид лития (55,2 мг, 1,301 ммоль). Полученный раствор нагревали при 75°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и

фильтровали. Фильтрат очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 47.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,87 (с, 1H), 7,26–7,32 (м, 2H), 7,00–7,02 (м, 1H), 5,03 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,78 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,66 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,45–4,50 (м, 1H), 4,21–4,24 (м, 1H), 4,04–4,07 (м, 1H), 3,94–3,97 (м, 1H), 3,33–3,36 (м, 1H), 3,09–3,24 (м, 1H), 2,24–2,46 (м, 2H), 1,94–2,11 (м, 1H), 1,59–1,62 (м, 1H). MS(M+H)⁺: 448,0.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 9, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
48		цис, энантиомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,0
49		транс, энантиомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,0
50		транс, энантиомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,0
51		цис, энантиомер А	Расч. 414,1, Найд. 414,1
52		цис, энантиомер В	Расч. 414,1, Найд. 414,1

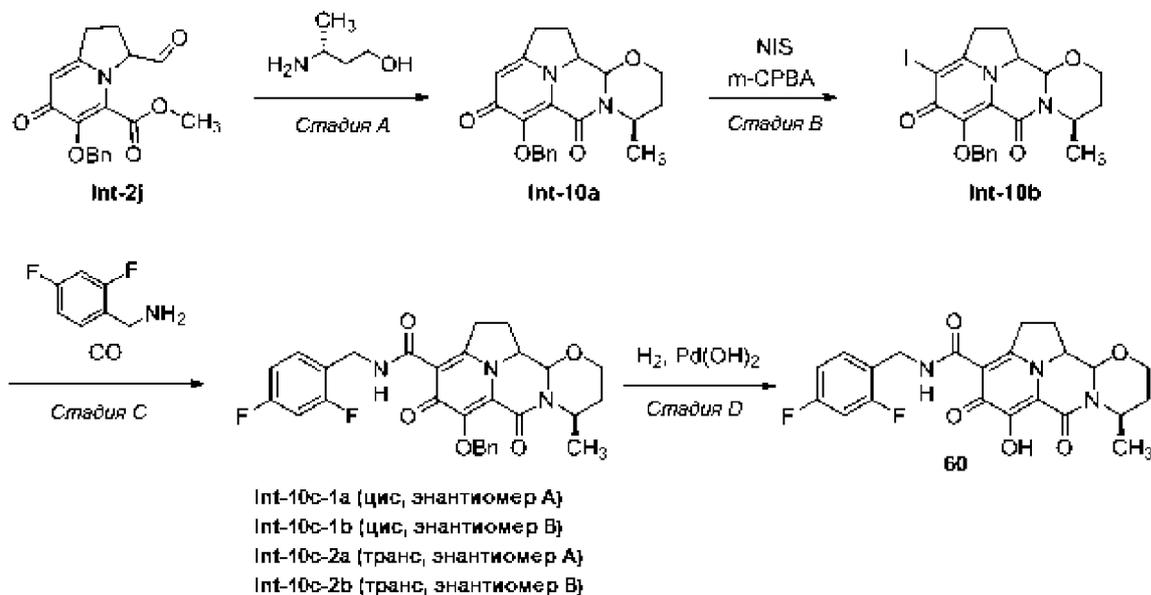
53		транс, энантиомер А	Расч. 414,1, Найд. 414,1
54		транс, энантиомер В	Расч. 414,1, Найд. 414,1
55		цис, энантиомер А	Расч. 432,1, Найд. 432,2
56		цис, энантиомер В	Расч. 432,1, Найд. 432,2
57		транс, энантиомер А	Расч. 432,1, Найд. 432,2
58		транс, энантиомер В	Расч. 432,1, Найд. 432,2
59		цис, рацемат	Расч. 462,1, Найд. 462,1
Соед.	¹ H ЯМР		
48	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,87 (с, 1H), 7,26-7,28 (м, 2H), 6,96-7,06 (м, 1H), 5,02 (д, J=2,8 Гц, 1H), 4,79 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,44-4,46 (м, 1H), 4,19-4,28 (м, 1H), 4,06-4,09 (м, 1H), 3,94-3,96 (м, 1H), 3,32-3,35 (м, 1H), 3,15-3,18 (м, 1H), 2,24-2,45 (м, 2H), 1,95-2,12 (м, 1H), 1,59-1,62 (м, 1H)		

49	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,81 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 6,99-7,07 (м, 1H), 4,93 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,55-4,75 (м, 3H), 4,13-4,28 (м, 2H), 4,01-4,03 (м, 1H), 3,71-3,74 (м, 1H), 3,26-3,40 (м, 1H), 3,05-3,08 (м, 1H), 2,53-2,68 (м, 1H), 1,93-2,13 (м, 2H), 1,79-1,85 (м, 1H)
50	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,86 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 6,99-7,08 (м, 1H), 4,89 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,53-4,73 (м, 3H), 4,17-4,28 (м, 2H), 4,06-4,10 (м, 1H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,28-3,44 (м, 1H), 3,01-3,05 (м, 1H), 2,57-2,73 (м, 1H), 1,94-2,19 (м, 2H), 1,78-1,84 (м, 1H)
51	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,84 (с, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 6,95-6,99 (м, 2H), 5,00-5,05 (д, $J=2,0$ Гц, 1H), 4,75-4,77 (м, 1H), 4,55-4,57 (м, 2H), 4,46 (м, 1H), 4,20-4,24 (м, 1H), 4,06 (м, 1H), 3,94-3,97 (т, 1H), 3,19-3,20 (м, 1H), 3,13-3,16 (м, 1H), 2,27-2,35 (м, 2H), 2,00-2,03 (м, 1H), 1,58-1,62 (м, 1H)
52	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,87 (с, 1H), 7,28-7,31 (м, 2H), 6,95-7,00 (м, 2H), 5,02 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,76-4,79 (м, 1H), 4,55-4,56 (м, 2H), 4,45 (м, 1H), 4,21-4,25 (м, 1H), 3,98 (м, 1H), 3,95-3,98 (м, 1H), 3,17-3,20 (м, 1H), 3,14-3,18 (м, 1H), 2,30-2,37 (м, 2H), 2,01-2,04 (м, 1H), 1,59-1,63 (м, 1H)
53	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,79 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 6,96-7,00 (м, 2H), 4,86-4,88 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,54-4,60 (м, 3H), 4,11-4,20 (м, 2H), 4,04-4,06 (м, 1H), 3,69-3,72 (м, 1H), 3,35-3,38 (м, 1H), 3,02-3,03 (м, 1H), 2,59-2,62 (м, 1H), 1,94-2,05 (м, 2H), 1,80-1,83 (м, 1H)
54	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,79 (с, 1H), 7,29-7,32 (м, 2H), 6,96-7,00 (м, 2H), 4,87-4,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,56-4,60 (м, 3H), 4,16-4,20 (м, 2H), 4,03-4,08 (м, 1H), 3,69-3,73 (м, 1H), 3,34 (м, 1H), 3,03-3,04 (м, 1H), 2,59-2,62 (м, 1H), 1,97-2,08 (м, 2H), 1,80-1,83 (м, 1H)
55	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,92 (с, 1H), 7,41-7,42 (м, 1H), 6,85-6,87 (м, 2H), 5,09-5,10 (м, 1H), 4,84-4,87 (м, 1H), 4,67-4,68 (м, 1H), 4,52-4,56 (м, 2H), 4,51-4,53 (м, 1H), 4,29-4,30 (м, 1H), 4,14-4,16 (м, 1H), 4,00-4,06 (м, 1H), 3,43-3,45 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,67-1,71 (м, 1H)
56	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,92 (с, 1H), 7,41-7,42 (м, 1H), 6,85-6,87 (м, 2H), 5,09-5,10 (м, 1H), 4,84-4,87 (м, 1H), 4,67-4,68 (м, 1H), 4,52-4,56 (м, 2H), 4,51-4,53 (м, 1H), 4,29-4,30 (м, 1H), 4,14-4,16 (м, 1H), 4,00-4,06 (м, 1H), 3,43-3,45 (м, 1H), 3,21-3,28 (м, 1H), 2,37-2,46 (м, 1H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,67-1,71 (м, 1H)

57	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,84 (с, 1H), 7,34-7,35 (м, 1H), 6,77-6,81 (м, 2H), 4,86-4,89 (м, 1H), 4,60-4,61 (м, 3H), 4,20-4,22 (м, 2H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,70-3,73 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,02-3,06 (м, 1H), 2,63-2,66 (м, 1H), 2,02-2,06 (м, 2H), 1,84-1,86 (м, 1H)
58	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,84 (с, 1H), 7,34-7,35 (м, 1H), 6,77-6,81 (м, 2H), 4,86-4,89 (м, 1H), 4,60-4,61 (м, 3H), 4,20-4,22 (м, 2H), 4,06-4,11 (м, 1H), 3,70-3,73 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,02-3,06 (м, 1H), 2,63-2,66 (м, 1H), 2,02-2,06 (м, 2H), 1,84-1,86 (м, 1H)
59	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41-6,43 (м, 2H), 4,83-4,86 (м, 1H), 4,58-4,60 (м, 3H), 4,15-4,18 (м, 3H), 3,88 (с, 3H), 3,66-3,72 (м, 1H), 3,40-3,42 (м, 2H), 2,65-2,66 (м, 2H), 2,62-2,63 (м, 1H), 1,81-1,93 (м, 3H)

Пример 10

Получение соединения 60



Стадия А – Синтез промежуточного соединения Int-10a

К раствору Int-2j (1,00 г, 3,06 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли уксусную кислоту (0,4 мл) и (S)-3-аминобутан-1-ол (2,72 г, 30,6 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая Int-10a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,68 (м, 2H), 7,27-7,36 (м, 3H), 6,38-6,47 (м, 1H), 5,30 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 5,07 (д, $J=2,8$ Гц, 1H), 4,81-4,98 (м, 1H), 4,27-4,41 (м, 1H), 3,77-4,18 (м, 3H), 2,90-3,11 (м, 2H), 2,35-2,62 (м, 1H), 2,13-2,30 (м, 1H),

1,93-2,10 (м, 2H), 1,19-1,25 (м, 3H); MS: расчетная масса для $C_{21}H_{22}N_2O_4$: 366,2, найдено 367,2 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-10b

К раствору Int-10a (50 мг, 0,136 ммоль) в метаноле (3 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (118 мг, 0,546 ммоль) и N-иодсукцинимид (123 мг, 0,546 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным Na_2SO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом (20 мл x 3). Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (DCM: метанол=20:1), получая Int-10b.

¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 7,62-7,71 (м, 2H), 7,26-7,38 (м, 3H), 5,14-5,34 (м, 2H), 4,82-4,98 (м, 2H), 4,25-4,33 (м, 1H), 3,97-4,07 (м, 1H), 3,86-3,96 (м, 1H), 3,13-3,25 (м, 1H), 2,96-3,12 (м, 1H), 2,34-2,59 (м, 1H), 1,99-2,26 (м, 2H), 1,32 -1,37 (м, 1H), 1,23 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{21}H_{21}IN_2O_4$: 492,1, найдено 493,2 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-10c

К раствору Int-10b (150 мг, 0,305 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли 2,4-дифторбензиламин (436 мг, 3,05 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,266 мл, 1,523 ммоль) и $Pd(PPh_3)_4$ (70,4 мг, 0,061 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (80 мл x 2). Органическую фазу промывали 0,5N водным раствором HCl (10 мл) и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (100% этилацетат), получая соединение Int-10c-1 (цис) и соединение Int-10c-2 (транс).

Int-10c-1: ¹H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,92 (с, 1H), 7,64 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,28-7,40 (м, 4H), 6,74-6,86 (м, 2H), 5,13 (д, $J=6,4$ Гц, 1H), 5,10 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,89 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,54-4,68 (м, 2H), 4,34-4,37 (м, 2H), 4,01-4,15 (м, 2H), 3,86-

3,99 (м, 1H), 3,31-3,43 (м, 1H), 2,23-2,46 (м, 2H), 2,01-2,17 (м, 2H), 1,43 (д, $J=7,2$ Гц, 3H); MS: расчетная масса для $C_{29}H_{27}F_2N_3O_5$: 535,2, найдено 536,2 (M+H)⁺.

Int-10c-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,88 (с, 1H), 7,60 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,27-7,39 (м, 4H), 6,74-6,86 (м, 2H), 5,22-5,32 (м, 2H), 4,89-4,95 (м, 1H), 4,60 (д, $J=6$ Гц, 2H), 4,04-4,22 (м, 3H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,79-3,89 (м, 1H), 3,24-3,41 (м, 1H), 2,55-2,70 (м, 1H), 2,14-2,28 (м, 1H), 1,96-2,02 (м, 1H), 1,56-1,59 (м, 1H), 1,24-1,25 (м, 3H); MS: расчетная масса для $C_{29}H_{27}F_2N_3O_5$: 535,2, найдено 536,2 (M+H)⁺.

Разделение Int-10c-1 (цис) на диастереомеры осуществляли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм, 5 мкм, 30% метанол (0,1% NH₃·H₂O) в SC-CO₂, 60 мл/мин, 38°C, 220 нм), получая Int-10c-1a (цис, диастереомер А) и Int-10c-1b (цис, диастереомер В).

Int-10c-1a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,92 (с, 1H), 7,64 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,28-7,40 (м, 4H), 6,76-6,83 (м, 2H), 5,22-5,32 (м, 2H), 5,07-5,17 (м, 2H), 4,52-4,68 (м, 2H), 4,22-4,37 (м, 1H), 4,01-4,15 (м, 2H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,32-3,39 (м, 1H), 2,24-2,47 (м, 2H), 2,10 -2,16 (м, 2H), 1,43 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Int-10c-1b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,04 (с, 1H), 7,59 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,31-7,41 (м, 4H), 6,74-6,87 (м, 2H), 5,22 (с, 2H), 4,73 (с, 1H), 4,61 (д, $J=4$ Гц, 2H), 4,43-4,49 (м, 1H), 4,03-4,20 (м, 2H), 3,89-3,94 (м, 1H), 3,50-3,55 (м, 1H), 3,30-3,43 (м, 1H), 2,17-2,27 (м, 2H), 1,98-2,14 (м, 2H), 1,82 (д, $J=6,8$ Гц, 3H).

Разделение Int-10c-2 (транс) на диастереомеры осуществляли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм, 5 мкм, 30% метанол 0,1% NH₃·H₂O) в SC-CO₂, 60 мл/мин, 38°C, 220 нм), получая Int-10c-2a (транс, диастереомер А) и Int-10c-2b (транс, диастереомер В).

Int-10c-2a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,84 (с, 1H), 7,60 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,26-7,39 (м, 4H), 6,74-6,85 (м, 2H), 5,12 (д, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,0 (с, 1H), 4,33-4,66 (м, 4H), 3,76-3,87 (м, 3H), 3,17-3,20 (м, 1H), 2,38-2,40 (м, 1H), 1,94-2,03 (м, 2H), 1,55 -1,58 (м, 1H), 1,23 (д, $J=7,2$ Гц, 3H).

Int-10c-2b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,90 (с, 1H), 7,62 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,28-7,40 (м, 4H), 6,75-6,86 (м, 2H), 5,30 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=9,6$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,58-4,64 (м, 2H), 4,06-4,16 (м, 4H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,33-3,42 (м, 1H), 2,52-2,60 (м, 2H), 1,88-1,98 (м, 2H), 1,24 (д, $J=3,6$ Гц, 3H).

Стадия D - Синтез соединения 60

К раствору Int-10c-1a (цис, диастереомер А) (50 мг, 0,093 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли Pd-C (19,87 мг, 0,019 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 30 минут в атмосфере водорода (1 атм). Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 60.

ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,87 (с, 1H), 7,29-7,42 (м, 1H), 6,71-6,89 (м, 2H), 5,22 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,08-5,20 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,61 (д, $J=4,8$ Гц, 2H), 4,40-4,44 (м, 1H), 4,02-4,16 (м, 3H), 3,35-3,40 (м, 1H), 2,31-2,43 (м, 2H), 2,17-2,19 (м, 1H), 1,47-1,50 (м, 4H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 445,1, найдено 446,2 (M+H)⁺.

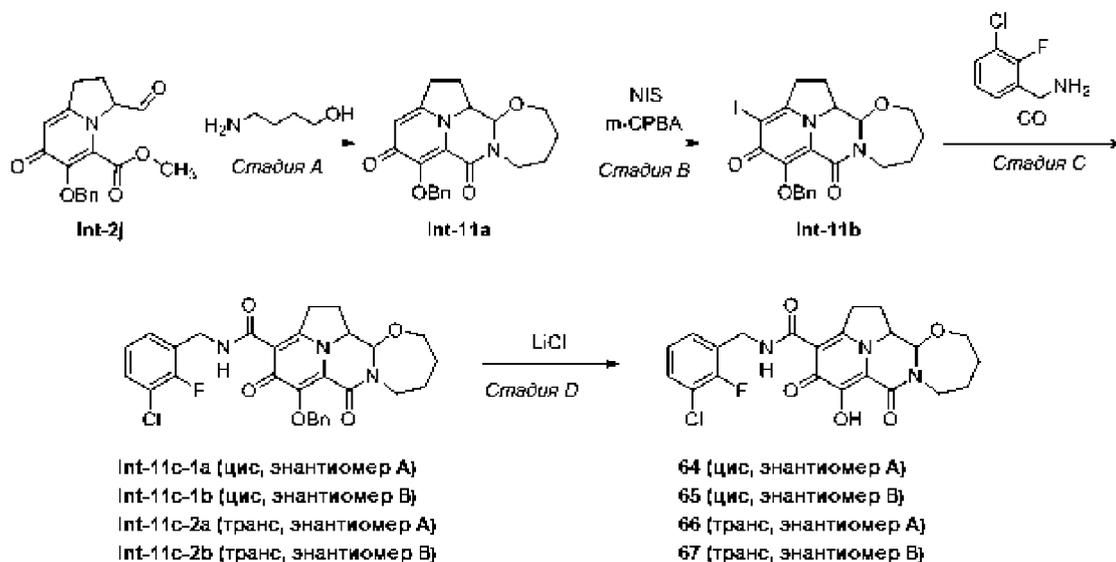
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 10, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Сtereoхимия	Масса [M+H] ⁺
61		цис, диастереомер В	Расч. 446,2, Найд. 446,2
62		транс, диастереомер А	Расч. 446,2, Найд. 446,2

63		транс, диастереомер В	Расч. 446,2, Найд. 446,2
Соед.	¹ H ЯМР		
61	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,84 (с, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,74-6,83 (м, 2H), 4,83-4,87 (м, 1H), 4,58-4,63 (м, 2H), 4,20-4,43 (м, 3H), 3,89-3,99 (м, 1H), 3,56-3,64 (м, 1H), 2,32-2,39 (м, 2H), 2,11-2,16 (м, 3H), 1,85 (д, J=7,2 Гц, 3H)		
62	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,80 (с, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 6,74-6,85 (м, 2H), 4,99 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,79-4,89 (м, 1H), 4,60-4,84 (м, 2H), 3,96-4,10 (м, 4H), 3,29-3,43 (м, 1H), 2,60-2,68 (м, 1H), 2,21-2,30 (м, 1H), 1,99-2,06 (м, 1H), 1,60-1,63 (м, 1H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H)		
63	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,81 (с, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 6,74-6,84 (м, 2H), 5,06 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,55-4,64 (м, 3H), 4,05-4,20 (м, 4H), 3,34-3,37 (м, 1H), 2,57-2,64 (м, 1H), 2,32-2,36 (м, 1H), 1,97-1,99 (м, 2H), 1,48 (д, J=6,4 Гц, 3H)		

Пример 11

Получение соединения 64



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-11a

К смеси Int-2j (400 мг, 1,22 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,3 мл) и 4-аминобутан-1-ол (1089 мг, 12,22 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в

вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=15:1), получая Int-11a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,54-7,58 (м, 2H), 7,22-7,26 (м, 3H), 6,35 (с, 1H), 5,30-5,43 (м, 1H), 5,15-5,21 (м, 1H), 4,69-4,74 (м, 1H), 4,34-4,50 (м, 1H), 4,13-4,15 (м, 2H), 3,97-4,03 (м, 1H), 3,51-3,56 (м, 2H), 2,94-2,97 (м, 2H), 2,28-2,34 (м, 2H), 1,82-2,03 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: 366,2, найдено 367,1 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-11b

К смеси Int-11a (200 мг, 0,547 ммоль) в метаноле (20 мл) добавляли мета-хлорпероксибензойную кислоту (m-CPBA) (472 мг, 3,28 ммоль) и N-иодсукцинимид (493 мг, 3,28 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным NaHSO_3 (5 мл) и экстрагировали этилацетатом. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-11b.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65-7,67 (м, 2H), 7,28-7,32 (м, 3H), 5,32-5,35 (м, 1H), 5,15-5,17 (м, 1H), 4,82-4,85 (м, 1H), 4,36-4,40 (м, 1H), 4,17-4,20 (м, 1H), 4,09-4,13 (м, 1H), 3,58-3,63 (м, 2H), 3,16-3,23 (м, 1H), 2,51-2,52 (м, 2H), 1,84-1,88 (м, 2H), 1,72-1,77 (м, 2H), 1,66-1,68 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_4$: 492,1, найдено 493,1 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-11c

К раствору Int-11b в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли 3-хлор-2-фторбензиламин (324 мг, 2,031 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (263 мг, 2,031 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (94 мг, 0,081 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов в атмосфере монооксида углерода (1 атм). Смесь охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом (80 мл) и фильтровали. Органическую фазу промывали водным раствором HCl (0,2M, 10 мл) и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на

силикагеле (100% этилацетат), получая Int-11c-1 (цис) и Int-11c-2 (транс).

Int-11c-1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,94 (с, 1H), 7,55 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,22-7,30 (м, 4 H), 6,91-7,02 (м, 2H), 5,15-5,36 (м, 2H), 4,75-4,83 (м, 2H), 4,55-4,65 (м, 2H), 4,36-4,46 (м, 2H), 3,98-4,07 (м, 2H), 3,52-3,69 (м, 1H), 3,28-3,31 (м, 1H), 2,18-2,29 (м, 2H), 1,84-2,09 (м, 4 H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 551,2, найдено 552,1 (M+H)⁺.

Int-11c-2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,88 (с, 1H), 7,55 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,21-7,33 (м, 4 H), 6,89-7,01 (м, 2H), 5,14-5,27 (м, 2H), 4,72 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,61 (с, 2H), 4,11-4,24 (м, 3H), 3,98-4,10 (м, 2H), 3,61-3,66 (м, 1H), 3,28 (с, 1H), 2,45-2,53 (м, 2H), 2,13-2,27 (м, 4 H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 551,2, найдено 552,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-11c-1 на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм, 20 мкм, 40% метанола (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) в SC-CO_2 , 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-c-1a (цис, энантиомер А) и Int-11c-1b (цис, энантиомер В).

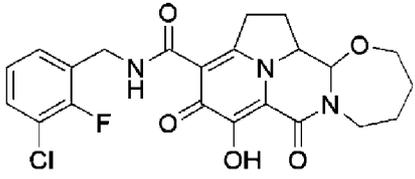
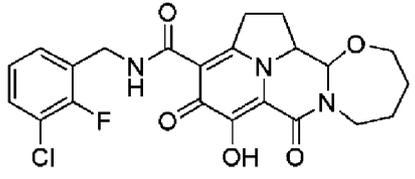
Разделение Int-11c-2 на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм, 20 мкм, 40% метанола (0,1% $\text{NH}_3\cdot\text{H}_2\text{O}$) в SC-CO_2 , 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-11c-2a (транс, энантиомер А) и Int-11c-2b (транс, энантиомер В).

Стадия D - Синтез соединения 64

К раствору соединения Int-11c-1a (цис, энантиомер А) (10 мг, 0,02 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (3 мл) добавляли хлорид лития (7,9 мг, 0,18 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 64 (цис, энантиомер А).

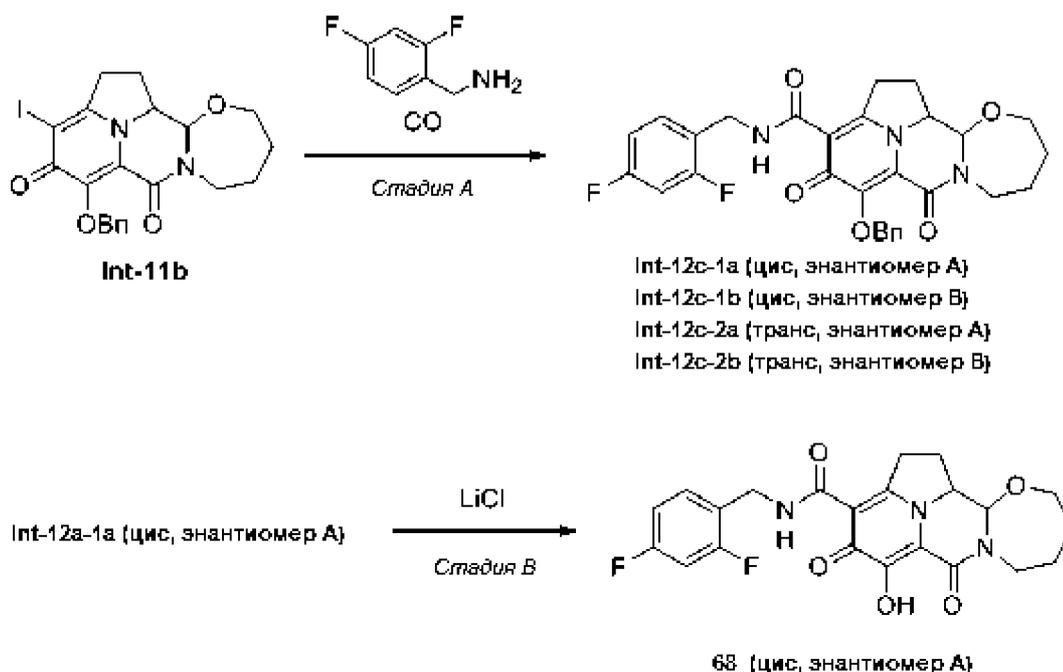
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,89 (с, 1H), 7,28-7,47 (м, 2H), 7,01-7,03 (м, 1H), 4,95 (с, 1H), 4,67 (д, $J=4,4$ Гц, 2H), 4,51-4,58 (м, 2H), 4,05-4,09 (м, 1H), 3,89-3,93 (м, 1H), 3,65-3,75 (м, 1H), 3,39-3,43 (м, 1H), 3,09-3,13 (м, 1H), 2,09-2,35 (м, 3H), 1,71-1,97 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 461,1, найдено 462,2 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 11, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
65		цис, энантиомер В	Расч. 462,1, Найд. 462,2
66		транс, энантиомер А	Расч. 462,1, Найд. 462,2
67		транс, энантиомер В	Расч. 462,1, Найд. 462,2
Соед.	¹ H ЯМР		
65	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,91 (с, 1H), 7,27-7,32 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 1H), 4,96 (с, 1H), 4,68 (д, J=4,4 Гц, 2H), 4,50-4,58 (м, 2H), 4,09-4,14 (м, 1H), 3,90-3,93 (м, 1H), 3,67-3,75 (м, 1H), 3,36-3,42 (м, 1H), 3,09-3,14 (м, 1H), 2,10-2,38 (м, 3H), 1,75-1,92 (м, 3H)		
66	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,82 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 6,98-7,05 (м, 1H), 4,98 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,11-4,28 (м, 3H), 3,94-3,96 (м, 1H), 3,80-3,82 (м, 2H), 3,35-3,38 (м, 1H), 2,61-2,67 (м, 2H), 1,95-2,10 (м, 4 H)		
67	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,85 (с, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,00-7,02 (м, 1H), 4,99 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,67 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,05-4,26 (м, 3H), 3,94-3,97 (м, 1H), 3,72-3,87 (м, 2H), 3,30-3,35 (м, 1H), 2,56-2,72 (м, 2H), 1,97-2,09 (м, 3H), 1,83-1,84 (м, 1H)		

Пример 12

Получение соединения 68



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-12a

К раствору Int-11b (80 мг, 0,16 ммоль) в диметилсульфоксиде (4 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (156 мг, 0,81 ммоль), 2,4-дифторбензиламин (116 мг, 0,81 ммоль) и Pd(Ph₃P)₄ (37,0 мг, 0,03 ммоль). Смесь перемешивали при 85°C в атмосфере монооксида углерода (1 атм) в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли, сушили безводным Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (метанол: дихлорметан=1:20), получая соединение Int-12a-1 (транс) и соединения Int-12a-2 (цис).

Int-12a-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,95 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,28-7,38 (м, 4H), 6,77-6,83 (м, 2H), 5,35-5,38 (м, 1H), 5,20-5,22 (м, 1H), 4,84 (с, 1H), 4,58-4,64 (м, 2H), 4,49-4,53 (м, 2H), 4,06-4,14 (м, 1H), 3,70-3,71 (м, 1H), 3,62-3,64 (м, 1H), 3,32-3,40 (м, 1H), 3,03-3,06 (м, 1H), 2,28-2,32 (м, 2H), 2,08-2,14 (м, 1H), 1,80-1,85 (м, 2H), 1,68-1,72 (м, 1H). MS: расчетная масса для C₂₉H₂₇F₂N₃O₅: 535,2, найдено 536,2 (M+H)⁺.

Int-12a-2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,89 (с, 1H), 7,61-7,63 (м, 2H), 7,29-7,27 (м, 4H), 6,77-6,84 (м, 2H), 5,30-5,32 (м, 1H), 5,17-5,22 (м, 1H), 4,77-4,79 (м, 1H), 4,59-4,63 (м, 2H), 4,22-4,24 (м, 2H), 4,07-4,11 (м, 2H), 3,62-3,65 (м, 2H), 3,30-3,40 (м, 1H), 2,54-2,60 (м, 1H), 1,91-2,01 (м, 3H), 1,79-1,82 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 535,2, найдено 536,2 (M+H)⁺.

Разделение Int-12a-1 (транс) на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AD-3, 50×4,6 мм, 3 мкм, 40% метанола (0,05% DEA) в SC-CO_2 , 4 мл/мин, 220 нм), получая Int-12a-1a (транс, энантиомер А) и Int-12a-1b (транс, энантиомер В).

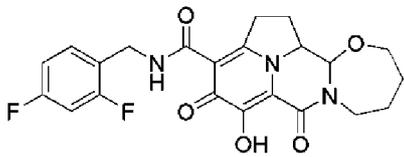
Разделение Int-12a-2 (цис) на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AS-H, 150×4,6 мм, 5 мкм, этанол от 5% до 40% (0,05% DEA) в SC-CO_2 , 3 мл/мин, 220 нм), получая Int-12a-2a (цис, энантиомер А) и Int-12a-2b (цис, энантиомер В).

Стадия В-Синтез соединения 68

К раствору Int-12a-1a (транс, энантиомер А) (10 мг, 0,019 ммоль) в N,N -диметилформамиде (5 мл) добавляли хлорид лития (8,1 мг, 0,19 ммоль). Полученный раствор нагревали при 90°C в течение 1,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 68.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,82 (с, 1H), 7,35-7,37 (м, 1H), 6,77-6,82 (м, 2H), 4,98-5,01 (м, 1H), 4,62 (с, 2H), 4,10-4,27 (м, 3H), 3,92-3,96 (м, 1H), 3,81-3,86 (м, 2H), 3,36-3,38 (м, 1H), 2,63-2,65 (м, 1H), 2,01-2,03 (м, 2H), 1,86 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 445,1, найдено 446,1 (M+H)⁺.

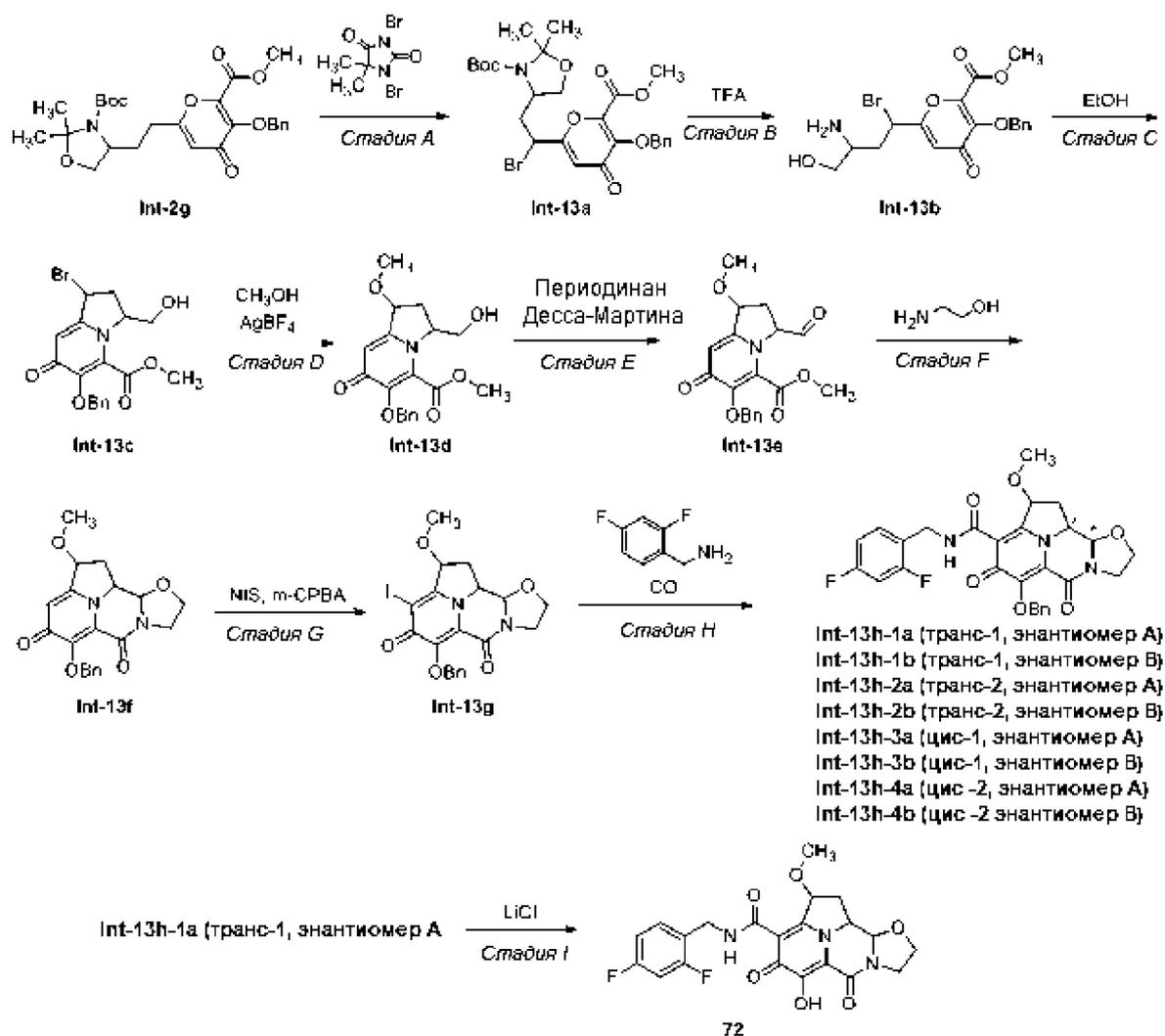
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 12, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
69		транс, энантиомер В	Расч. 446,2, Найд. 446,2

70		цис, энантиомер А	Расч. 446,2, Найд. 446,1
71		цис, энантиомер В	Расч. 446,2, Найд. 446,1
Соед.	¹ H ЯМР		
69	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,81 (с, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 6,77-6,84 (м, 2H), 4,99-5,01 (м, 1H), 4,61-4,62 (м, 2H), 4,09-4,27 (м, 3H), 3,94-3,96 (м, 1H), 3,80-3,86 (м, 2H), 3,36-3,38 (м, 1H), 2,62-2,65 (м, 1H), 1,97-2,05 (м, 2H), 1,86 (с, 3H)		
70	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,85 (с, 1H), 7,34-7,37 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 4,96 (с, 1H), 4,53-4,61 (м, 4H), 4,10 (с, 1H), 3,91-3,95 (м, 1H), 3,69-3,74 (м, 1H), 3,35 (с, 1H), 3,11-3,14 (м, 1H), 2,35 (с, 2H), 2,17-2,18 (м, 1H), 1,91-1,93 (м, 2H), 1,78-1,80 (м, 1H)		
71	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,86 (с, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 4,95-4,96 (м, 1H), 4,50-4,63 (м, 4H), 4,08-4,10 (м, 1H), 3,92-3,93 (м, 1H), 3,72-3,74 (м, 1H), 3,32-3,42 (м, 1H), 3,10-3,14 (м, 1H), 2,34-2,38 (м, 2H), 2,15-2,18 (м, 1H), 1,91-1,95 (м, 2H), 1,77-1,81 (м, 1H)		

Пример 13

Получение соединения 72



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-13а

К раствору Int-2g (2 г, 4,10 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C по каплям добавляли LiHMDS (4,51 мл, 4,51 ммоль). Через 0,5 часа при -78°C смесь обрабатывали 1,3-дибром-5,5-диметилимидазолидин-2,4-дионом (0,469 г, 1,641 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали при 15°C в течение 2 часов. Реакцию гасили при 15°C метанолом (5 мл), после чего добавляли насыщенный водный раствор хлорида натрия (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором соли (20 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: этилацетат=3:1, получая Int-13а.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,29–7,58 (м, 5H), 6,56 (д, $J=7,50$ Гц, 1H), 5,30 (с, 2H) 3,79–4,05 (м, 6H), 2,29–2,64 (м, 3H),

1,38-1,62 (м, 15H). MS: расчетная масса для $C_{26}H_{32}BrNO_8$: 565,1, найдено 566,1 (M+N)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-13b

К раствору Int-13a (0,8 г, 1,412 ммоль) в дихлорметане (20 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (4 мл, 51,9 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 3 часов. Смесь концентрировали в вакууме при низкой температуре (т.е. менее чем при комнатной температуре), получая неочищенное Int-13b, которое непосредственно использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-13c

Раствор Int-13b (0,6 г, 1,41 ммоль) в этаноле (100 мл) нагревали при 80°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Смесь очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1), получая Int-13c.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,31-7,39 (м, 5H), 6,72 (с, 1H), 5,57-5,63 (м, 1H), 5,02-5,33 (м, 2H), 3,55-3,96 (м, 6H), 2,44-2,88 (м, 2H). MS: расчетная масса для $C_{18}H_{18}BrNO_5$: 407,0, найдено 408,0 (M+N)⁺.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-13d

Раствор Int-13c (100 мг, 0,245 ммоль) в метаноле (2 мл) обрабатывали тетрафторборатом серебра (I) (95 мг, 0,490 ммоль) и перемешивали при 30°C в течение 4 часов. Смесь фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=15:1), получая Int-13d.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,29-7,61 (м, 5H), 6,36-6,60 (м, 1H), 5,39-5,52 (м, 1H), 5,23-5,35 (м, 1H), 4,86-5,18 (м, 2H), 4,49-4,66 (м, 1H) 4,01-4,41 (м, 1H), 3,66-3,83 (м, 3H) 3,35-3,44 (м, 3H), 2,36-2,84 (м, 1H), 1,62-2,19 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{19}H_{21}NO_6$: 359,1, найдено 360,0 (M+N)⁺.

Стадия E - Синтез промежуточного соединения Int-13e

К раствору Int-13d (800 мг, 2,226 ммоль) в дихлорметане (15 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (1888 мг, 4,45 ммоль). Смесь

перемешивали при 0°C в течение 4 часов, гасили насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические части сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-13e.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_6$: 357,1, найдено 358,1 (M+N)⁺.

Стадия F - Синтез промежуточного соединения Int-1f

К раствору Int-13e (600 мг, 1,679 ммоль) в тетрагидрофуране (40 мл) добавляли уксусную кислоту (0,4 мл) и 2-аминоэтанол (513 мг, 8,39 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-13f.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$: 368,1, найдено 369,1 (M+N)⁺.

Стадия G - Синтез промежуточного соединения Int-13g

К раствору Int-13f (400 мг, 1,086 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли N-иодсукцинимид (733 мг, 3,26 ммоль) и m-CPBA (703 мг, 3,26 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным Na_2SO_3 (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу промывали насыщенным водным NaHCO_3 (20 мл) и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-13g.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{IN}_2\text{O}_5$: 494,0, найдено 495,1 (M+N)⁺.

Стадия H - Синтез промежуточного соединения Int-13h

К раствору Int-13g (300 мг, 0,607 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (392 мг, 3,03 ммоль), 2,4-дифторбензиламин (347 мг, 2,428 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (140 мг, 0,121 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в

течение 1,5 часов в атмосфере монооксида углерода (1 атм). Смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли этилацетатом и промывали 1Н водным раствором HCl (30 мл), насыщенным водным раствором NaHCO₃ и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (100% этилацетат), получая Int-13h-1 (транс-1), Int-13h-2 (транс -2), Int-13h-3 (цис-1) и Int-13h-4 (цис-2), где транс- или цис- относятся к относительной стереохимии атомов углерода при соединении колец (обозначено звездочками).

Int-13h-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,75-10,90 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,28-7,44 (м, 4H), 6,74-6,87 (м, 2H), 6,05 (д, J=4,8 Гц, 1H), 5,36 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,20 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,65-4,77 (м, 2H), 4,53-4,63 (м, 1H), 4,25-4,32 (м, 2H), 3,85-4,10 (м, 2H), 3,63-3,64 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,57-2,70 (м, 1H), 2,01-2,03 (м, 1H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅F₂N₃O₆: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,07 (уш.с 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,29-7,44 (м, 4H), 6,75-6,86 (м, 2H), 5,70-5,75 (м, 1H), 5,38 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,26 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,89-4,90 (м, 1H), 4,65-4,67 (м, 2H), 4,29-4,37 (м, 1H), 3,88-4,12 (м, 3H), 3,65-3,67 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,92-3,04 (м, 1H), 2,11-2,21 (м, 1H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅F₂N₃O₆: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,78 (уш.с 1H), 7,53 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,22-7,35 (м, 4H), 6,73-6,82 (м, 2H), 5,90-6,01 (м, 1H), 5,32 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,16 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,33-4,79 (м, 5H), 3,60-3,85 (м, 2H), 3,30-3,49 (м, 4H), 2,33-2,48 (м, 2H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅F₂N₃O₆: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-4: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,86 (уш.с 1H), 7,53 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,23-7,32 (м, 4H), 6,68-6,79 (м, 2H), 5,57-5,59 (м, 1H), 5,34 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,15 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,58-4,76 (м, 3H), 4,33-4,51 (м, 2H), 3,72-3,90 (м, 2H), 3,27-

3,45 (м, 4H), 2,77-2,89 (м, 1H), 2,33-2,44 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-13h-1 (транс-1) осуществляли с использованием SFC (Chiralpak AD 250×30 мм), 10 мкм, 50% IPA в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-13h-1a (транс-1, энантиомер А (SFC Rt=3,59 мин) и Int-13h-1b (транс-1, энантиомер В) (SFC: Rt=4,52 мин).

Int-13h-1a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,75-10,86 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,28-7,43 (м, 4H), 6,74-6,87 (м, 2H), 6,05 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,36 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,18 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,65-4,77 (м, 2H), 4,53-4,63 (м, 1H), 4,25-4,36 (м, 2H), 3,85-4,10 (м, 2H), 3,63-3,64 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,57-2,70 (м, 1H), 1,99-2,11 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-1b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,75-10,86 (м, 1H), 7,56-7,65 (м, 2H), 7,28-7,43 (м, 4H), 6,80-6,82 (м, 2H), 6,01 (д, J=5,2 Гц, 1H), 5,36 (д, J=9,8 Гц, 1H), 5,18 (д, J=9,8 Гц, 1H), 4,65-4,77 (м, 2H), 4,60-4,63 (м, 1H), 4,25-4,30 (м, 2H), 3,85-3,96 (м, 2H), 3,56-3,57 (м, 1H), 3,49 (с, 3H), 2,61-2,70 (м, 1H), 2,05-2,07 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-13h-2 (транс-2) осуществляли с использованием SFC (Chiralpak AS 250×30 мм), 5 мкм, 20% этанола в SC-CO₂, 60 мл/мин, 220 нм), получая Int-13h-2a (транс-2, энантиомер А) (SFC: Rt=3,115 мин) и Int-13h-2b (транс-2, энантиомер В) (SFC: Rt=3,21 мин).

Int-13h-2a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,86-9,93 (м, 1H), 7,60 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,29-7,44 (м, 4H), 6,75-6,86 (м, 2H), 5,51-5,52 (м, 1H), 5,23 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,8 Гц, 1H), 4,86-4,88 (м, 1H), 4,60-4,64 (м, 2H), 4,29-4,37 (м, 1H), 3,88-4,12 (м, 3H), 3,65-3,67 (м, 1H), 3,48 (с, 3H), 2,78-2,82 (м, 1H), 2,04-2,08 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-2b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,88-9,90 (м, 1H), 7,58-7,60 (м, 2H), 7,26-7,39 (м, 4H), 6,79-6,81 (м, 2H), 5,53-

5,54 (м, 1H), 5,25 (д, $J=10$ Гц, 1H), 5,18 (д, $J=10$ Гц, 1H), 4,86-4,88 (м, 1H), 4,60-4,65 (м, 2H), 4,29-4,37 (м, 1H), 3,88-4,12 (м, 3H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,41 (с, 3H), 2,81-2,84 (м, 1H), 2,05-2,10 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-13h-3 (цис-1) осуществляли с использованием SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм), 5 мкм, 35% этанола в SC-CO₂, 50 мл/мин, 220 нм), получая Int-13h-3a (цис-1, энантиомер А) (SFC: Rt=4,23 мин)) и Int-13h-3b (цис-1, энантиомер В) (SFC: Rt=3,54 мин).

Int-13h-3a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,76 (уш.с 1H), 7,60 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,29-7,35 (м, 4H), 6,79-6,83 (м, 2H), 6,01 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,52-4,85 (м, 5H), 3,74-3,86 (м, 2H), 3,44-3,49 (м, 4H), 2,44-2,50 (м, 2H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-3b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,76 (уш.с, 1H), 7,60 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,29-7,35 (м, 4H), 6,79-6,83 (м, 2H), 6,01 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 5,38 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,20 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,52-4,85 (м, 5H), 3,74-3,86 (м, 2H), 3,44-3,49 (м, 4H), 2,44-2,50 (м, 2H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-13h -4 (цис -2) осуществляли с использованием SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм), 5 мкм, 35% этанола в SC-CO₂, 50 мл/мин, 220 нм), получая Int-13h-4a (цис-2, энантиомер А) (SFC: Rt=3,072 мин)) и Int-13h-4b (цис-2, энантиомер В) (SFC: Rt=4,385 мин).

Int-13h-4a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,90 (уш.с, 1H), 7,60 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,29-7,39 (м, 4H), 6,76-6,81 (м, 2H), 5,57-5,61 (м, 1H), 5,34 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,39-4,73 (м, 5H), 3,84-3,87 (м, 2H), 3,41-3,47 (м, 4H), 2,83-2,87 (м, 1H), 2,40-2,42 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Int-13h-4b: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,92 (уш.с, 1H), 7,60 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,29-7,39 (м, 4H), 6,76-6,81 (м, 2H), 5,57-

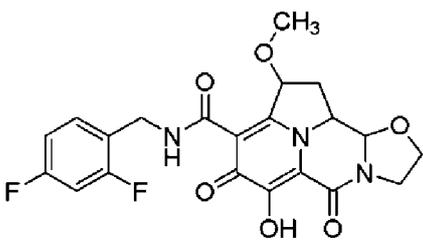
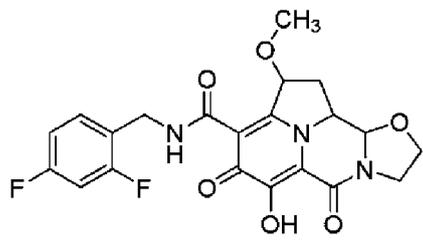
5,61 (м, 1H), 5,34 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,15 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 4,40-4,75 (м, 5H), 3,81-3,88 (м, 2H), 3,42-3,48 (м, 4H), 2,85-2,88 (м, 1H), 2,40-2,43 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{25}F_2N_3O_6$: 537,2, найдено 538,1 (M+H)⁺.

Стадия I – Синтез соединения 72

К раствору Int-13h-1a (транс-1, энантиомер А) (12 мг, 0,022 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли хлорид лития (9,5 мг, 0,22 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 3 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 72.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,74 (с, 1H), 7,33-7,39 (м, 1H), 6,79-6,85 (м, 2H), 6,07 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,86 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,61-4,69 (м, 2H), 4,40-4,44 (м, 2H), 4,15-4,18 (м, 1H), 3,75-3,91 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,70-2,75 (м, 1H), 2,11-2,13 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{21}H_{19}F_2N_3O_6$: 447,1, найдено 448,1 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 13, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

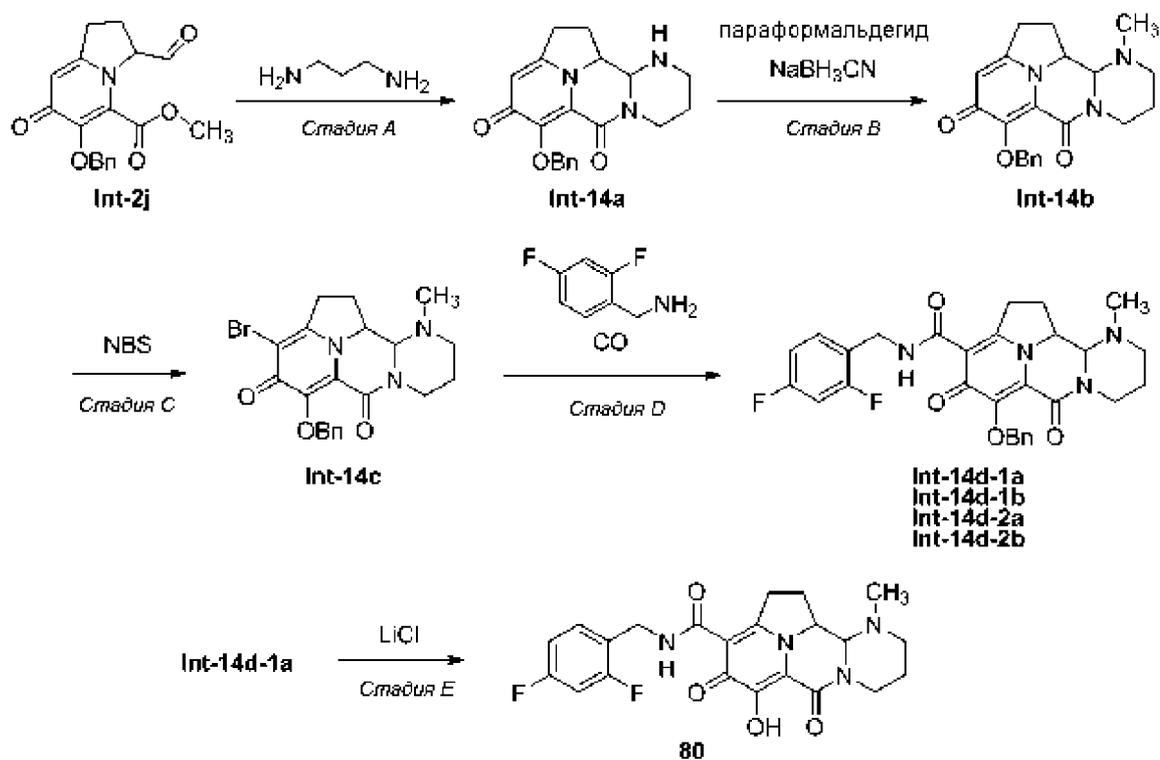
Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
73		транс-1, энантиомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,1
74		транс-2, энантиомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,1

75		транс-2, энантиомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,1
76		цис-1, энантиомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,1
77		цис-1, энантиомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,1
78		цис-2, энантиомер А	Расч. 448,1, Найд. 448,1
79		цис-2, энантиомер В	Расч. 448,1, Найд. 448,1
Соед.	¹ H ЯМР		
73	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,72 (с, 1H), 7,34-7,40 (м, 1H), 6,79-6,85 (м, 2H), 6,05 (д, J=4,8 Гц, 1H), 4,87 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,61-4,69 (м, 2H), 4,41-4,43 (м, 2H), 4,15-4,17 (м, 1H), 3,75-3,90 (м, 2H), 3,48 (с, 3H), 2,69-2,74 (м, 1H), 2,11-2,13 (м, 1H)		
74	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,02 (с, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 5,69-5,72 (м, 1H), 4,97 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,04-4,69 (м, 5H), 3,75-3,90 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,06-3,09 (м, 1H), 2,13-2,20 (м, 1H)		

75	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,05 (с, 1H), 7,34-7,38 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 5,71-5,72 (м, 1H), 4,98 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,04-4,69 (м, 5H), 3,75-3,90 (м, 2H), 3,49 (с, 3H), 3,06-3,13 (м, 1H), 2,15-2,20 (м, 1H)
76	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,81 (с, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 6,01 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,59-4,84 (м, 4H), 3,88-3,95 (м, 2H), 3,51-3,53 (м, 4H), 2,45-2,55 (м, 2H)
77	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,73 (с, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,77-6,83 (м, 2H), 6,01 (д, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,92 (д, $J=3,6$ Гц, 1H), 4,59-4,84 (м, 4H), 3,88-3,95 (м, 2H), 3,51-3,53 (м, 4H), 2,48-2,56 (м, 2H)
78	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,94 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 6,77-6,81 (м, 2H), 5,69-5,60 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,50-4,67 (м, 4H), 3,96-3,98 (м, 2H), 3,49-3,53 (м, 4H), 2,91-2,99 (м, 1H), 2,44-2,46 (м, 1H)
79	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 9,94 (с, 1H), 7,36-7,38 (м, 1H), 6,77-6,81 (м, 2H), 5,69-5,60 (м, 1H), 4,89 (с, 1H), 4,50-4,67 (м, 4H), 3,96-3,98 (м, 2H), 3,49-3,54 (м, 4H), 2,92-2,99 (м, 1H), 2,44-2,46 (м, 1H)

Пример 14

Получение соединения 80



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-14a

К раствору Int-2j (1,00 г, 3,06 ммоль) в тетрагидрофуране (30 мл) добавляли пропан-1,3-диамин (6,79 г, 92 ммоль), и после этого добавляли уксусную кислоту (1 мл). Смесь перемешивали при 70°C в течение 15 минут, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1-10:1), получая Int-14a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,56-7,60 (м, 2H), 7,22-7,29 (м, 3H), 6,33-6,36 (м, 1H), 5,14-5,23 (м, 2H), 4,40-4,46 (м, 1H), 4,15-4,17 (м, 1H), 4,02-4,03 (м, 1H), 2,83-3,01 (м, 4H), 2,33-2,56 (м, 3H), 1,68-1,81 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3$: 351,2, найдено 352,0 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-14b

К раствору Int-14a (400 мг, 1,024 ммоль) в метаноле (10 мл) и дихлорметане (10 мл) добавляли параформальдегид (300 мг, 0,427 ммоль) и NaCNBH_3 (134 мг, 2,134 ммоль). Смесь перемешивали при 28°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1-7:1), получая Int-14b.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,52-7,58 (м, 2H), 7,20-7,28 (м, 3H), 6,38-6,40 (м, 1H), 5,18-5,47 (м, 2H), 4,43-4,61 (м, 1H), 4,21-4,26 (м, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 3,42 (с, 3H), 2,85-2,89 (м, 4H), 2,45-2,85 (м, 3H), 1,95-1,99 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_3$: 365,2, найдено 366,3 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-14c

К раствору Int-14b (260 мг, 0,712 ммоль) в дихлорметане (10 мл) добавляли N-бромсукцинимид (146 мг, 0,821 ммоль). Смесь перемешивали при -15°C в течение 1,5 минут, гасили насыщенным водным раствором Na_2SO_3 (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические части сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали колоночной хроматографией на силикагеле (метанол: дихлорметан=1:20-1:10), получая Int-14c.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,60-7,67 (м, 2H), 7,24-7,31 (м, 3H), 5,18-5,27 (м, 2H), 4,39-4,60 (м, 2H), 2,83-3,01 (м, 6H),

2,97 (с, 3H), 2,40-2,45 (м, 2H), 2,01-2,06 (м, 1H), 1,70-1,71 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{21}H_{22}BrN_3O_3$: 443,1, найдено 444,1 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-14d

К раствору Int-14c (260 мг, 0,565 ммоль) в диметилсульфоксиде (1,5 мл) и метаноле (5 мл) добавляли 2,4-дифторбензиламин (405 мг, 2,815 ммоль), $Pd(Ph_3P)_4$ (52,0 мг, 0,056 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (0,985 мл, 5,625 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода при 80°C в течение 14 часов, охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические порции промывали насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан/метанол=10/1), получая Int-14d-1 (диастереомер 1) и Int-14d-2 (диастереомер 2).

Int-14d-1: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 10,91 (с, 1H), 7,45-7,52 (м, 2H), 7,27-7,39 (м, 4H), 6,73-6,89 (м, 2H), 5,16-5,29 (м, 3H), 4,53-4,61 (м, 3H), 4,29 (с, 2H), 4,05-4,10 (м, 1H), 2,99-3,01 (м, 1H), 2,87-2,97 (м, 3H), 2,52 (с, 3H), 1,99-2,04 (м, 2H), 1,68-1,79 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_4$: 534,2, найдено 535,1 (M+H)⁺.

Int-14d-2: 1H ЯМР (400 МГц, $CDCl_3$) δ 11,00 (с, 1H), 7,41-7,62 (м, 2H), 7,31-7,41 (м, 4H), 6,80-6,91 (м, 2H), 5,24-5,47 (м, 3H), 4,54-4,88 (м, 3H), 4,15-4,19 (м, 2H), 2,97-3,11 (м, 4H), 2,90-2,95 (м, 1H), 2,36-2,47 (м, 3H), 2,27 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_4$: 534,2, найдено 535,1 (M+H)⁺.

Разделение Int-14 d-1 на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 40% метанола в $SC-CO_2$, 60 мл/мин, 220 нм), получая Int-14d-1a (диастереомер 1, энантиомер А) и Int-14d-1b (диастереомер 1, Энантиомер В).

Разделение Int-14d-2 на энантиомеры выполняли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 40% метанола в $SC-CO_2$, 40 мл/мин, 220 нм), получая Int-14d-2a (диастереомер 2, энантиомер А) и Int-14d-2b (диастереомер 2, энантиомер В).

Стадия Е - Синтез соединения 80

К раствору Int-14d-1a (12 мг, 0,022 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли LiCl (19,03 мг, 0,449 ммоль). Полученный раствор нагревали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 80.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,76 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 6,70-6,76 (м, 2H), 4,44-4,54 (м, 4H), 4,25-4,26 (м, 1H), 4,02-4,10 (м, 1H), 2,96-3,32 (м, 4H), 2,48 (с, 4H), 2,00-2,05 (м, 2H), 1,56-1,60 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 444,2, найдено 445,2 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 14, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Стереохимия	Масса [M+H] ⁺
81		диастереомер 1, энантиомер В	Расч. 445,2, Найд. 445,2
82		диастереомер 2, энантиомер А	Расч. 445,2, Найд. 445,2
83		диастереомер 2, энантиомер В	Расч. 445,2, Найд. 445,2
84		диастереомер 1, энантиомер А	Расч. 461,1, Найд. 461,1

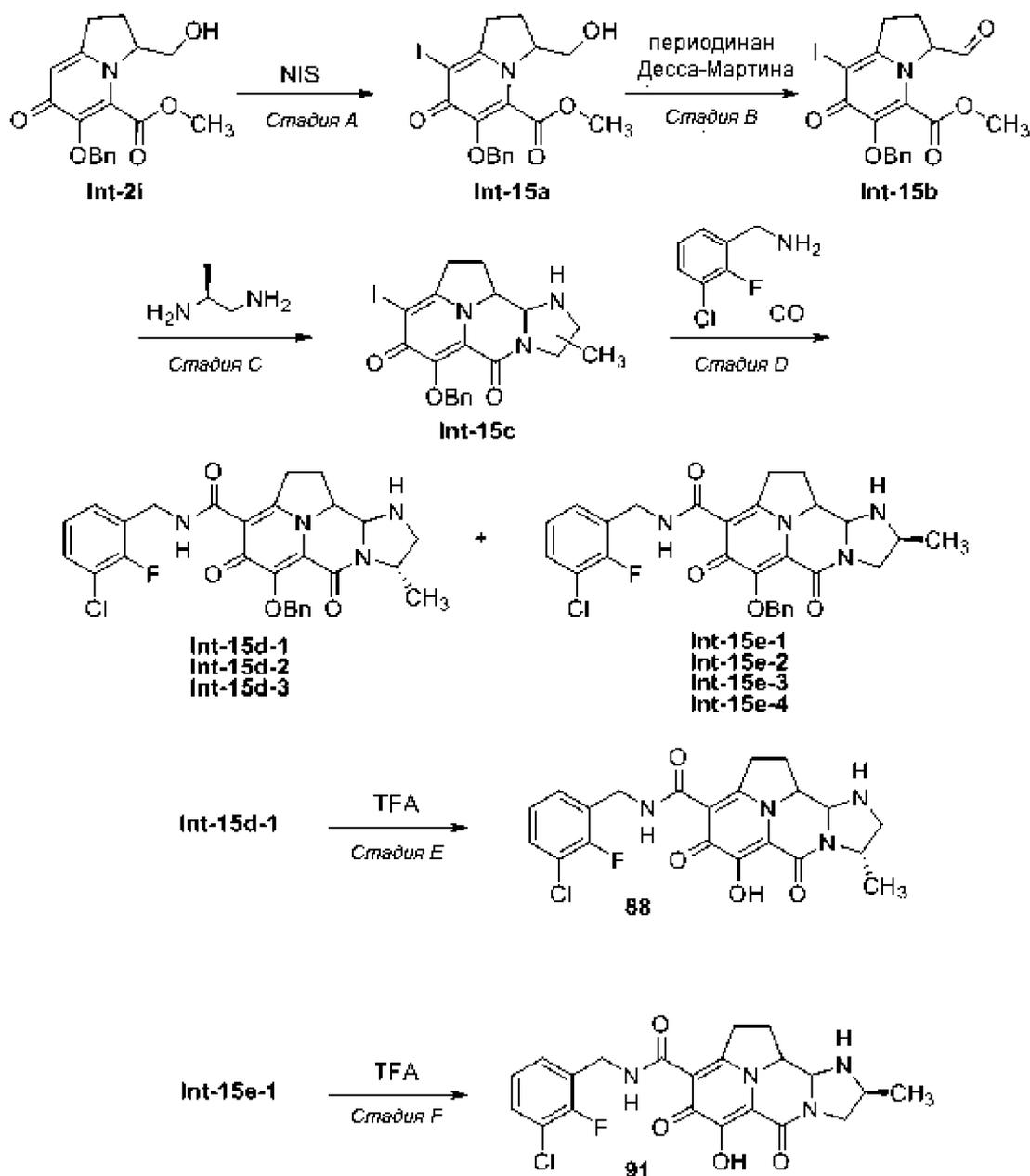
85		диастереомер 1, энантиомер В	Расч. 461,1, Найд. 461,1
86		диастереомер 2, энантиомер А	Расч. 461,1, Найд. 461,1
87		диастереомер 2, энантиомер В	Расч. 461,1, Найд. 461,1

Соед.	¹ H ЯМР
81	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,78 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 6,70-6,76 (м, 2H), 4,45-4,54 (м, 4H), 4,26-4,27 (м, 1H), 4,02-4,06 (м, 1H), 2,96-3,31 (м, 4H), 2,49 (с, 4H), 2,03-2,10 (м, 2H), 1,58-1,60 (м, 1H)
82	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,83 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 6,64-6,72 (м, 2H), 4,77-4,83 (м, 2H), 4,48-4,56 (м, 3H), 4,07-4,09 (м, 1H), 3,65-3,67 (м, 1H), 3,27-3,31 (м, 2H), 3,00-3,25 (м, 2H), 2,32-2,37 (м, 3H), 2,27 (с, 3H)
83	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,83 (с, 1H), 7,26-7,32 (м, 2H), 6,64-6,72 (м, 2H), 4,77-4,82 (м, 2H), 4,48-4,57 (м, 3H), 4,10-4,12 (м, 1H), 3,64-3,67 (м, 1H), 3,26-3,31 (м, 2H), 2,93-3,04 (м, 2H), 2,29-2,37 (м, 3H), 2,27 (с, 3H)
84	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,75 (уш.с, 1H), 7,28 (с, 2H), 7,03 (т, J=7,5 Гц, 1H), 4,51-4,78 (м, 4H), 4,41 (д, J=6,6 Гц, 1H), 3,99 (дд, J=18,9, 8,7 Гц, 1H), 3,00-3,43 (м, 4H), 2,44-2,72 (м, 4H), 1,97-2,19 (м, 2H), 1,72 (д, J=12,8 Гц, 1H)
85	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,79 (уш.с, 1H), 7,28 (уш.с, 2H), 7,02 (т, J=7,4 Гц, 1H), 4,51-4,72 (м, 4H), 4,40 (д, J=7,1 Гц, 1H), 4,03 (дд, J=19,0, 8,8 Гц, 1H), 3,28-3,46 (м, 1H), 2,99-3,23 (м, 3H), 2,62 (уш.с, 4H), 1,97-2,22 (м, 2H), 1,71 (д, J=13,7 Гц, 1H)
86	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,83 (уш.с, 1H), 7,27 (уш.с, 2H), 6,95-7,08 (м, 1H), 5,11 (уш.с, 1H), 4,86 (д, J=12,8 Гц, 1H), 4,65 (уш.с, 3H), 4,16 (дд, J=17,8, 8,5 Гц, 1H), 3,34-3,53 (м, 2H), 3,02-3,22 (м, 2H), 2,09-2,56 (м, 6H), 1,42-1,61 (м, 1H)

87	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,83 (уш.с, 1H), 7,25-7,29 (м, 2H), 7,01 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,09 (уш.с, 1H), 4,86 (д, $J=13,9$ Гц, 1H), 4,55-4,74 (м, 3H), 4,16 (дд, $J=18,6, 8,7$ Гц, 1H), 3,45 (д, $J=11,2$ Гц, 2H), 3,04-3,19 (м, 2H), 2,10-2,50 (м, 6H), 1,54 (д, $J=14,3$ Гц, 1H)
----	---

Пример 15

Получение Соединения 88



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-15a

К раствору Int-2i (1,50 г, 4,55 ммоль) в метаноле (30 мл) добавляли 3-хлорпероксибензойную кислоту (2,95 г, 13,66 ммоль) и N-иодсукцинимид (3,07 г, 13,66 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 2 часов и охлаждали до комнатной температуры.

Смесь гасили насыщенным водным Na_2SO_3 (20 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$), получая Int-15a.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{INO}_5$: 455,0, найдено 456,0 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-15b

К раствору Int-15a (900 мг, 1,977 ммоль) в дихлорметане (20 мл) добавляли реагент Десса-Мартина (1677 мг, 3,95 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 4 часов, гасили насыщенным водным NaHCO_3 (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле ($\text{DCM}:\text{MeOH}=20:1$), получая Int-15b.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{INO}_5$: 453,0, найдено 454,0 (M+H)⁺.

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-15c

К раствору Int-15b (700 мг, 1,544 ммоль) в тетрагидрофуране (20 мл) добавляли уксусную кислоту (0,2 мл) и (S)-пропан-1,2-диамин (229 мг, 3,09 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1), получая соединения Int-15c в виде смеси изомеров.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,65-7,82 (м, 2H), 7,28-7,45 (м, 3H), 4,99 -5,20 (м, 2H), 4,70-4,82 (м, 1H), 4,43-4,52 (м, 1H), 4,08-4,34 (м, 2H), 3,95-3,97 (м, 1H), 2,84-3,31 (м, 2H), 2,24-2,38 (м, 1H), 1,90-2,07 (м, 1H), 1,10-1,16 (м, 3H).

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-15d

К раствору Int-15c (500 мг, 1,048 ммоль) в диметилсульфоксиде (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,915 мл, 5,24 ммоль), 3-хлор-2-фторбензиламин (669 мг, 4,19 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (242 мг, 0,210 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов под монооксидом углерода (1 атм),

охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали с использованием SFC (Chiralpak AD, 250×30 мм), 10 мкм, 50% изопропанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм) после чего выполняли SFC (Chiralpak OJ, 250×30 мм, 10 мкм, 30% метанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая следующие соединений.

Int-15d-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,07-5,28 (м, 2H), 4,63-4,69 (м, 2H), 4,49-4,51 (м, 2H), 4,36-4,37 (м, 1H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,34-3,37 (м, 2H), 2,22-2,55 (м, 2H), 1,32 (д, J=6,8 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆ClFN₄O₄: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=1,46 мин.

Int-15d-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,93 (с, 1H), 7,62-7,64 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,18-5,33 (м, 2H), 4,65-4,69 (м, 2H), 4,41-4,43 (м, 1H), 4,08-4,10 (м, 2H), 3,70-3,74 (м, 1H), 3,19-3,49 (м, 3H), 2,49-2,54 (м, 1H), 1,95-2,01 (м, 1H), 1,32 (д, J=6 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆ClFN₄O₄: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=3,43 мин.

Int-15d-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,95 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,01-7,05 (м, 1H), 5,20-5,33 (м, 2H), 4,65-4,70 (м, 2H), 4,28-4,30 (м, 2H), 4,09-4,13 (м, 2H), 3,02-3,22 (м, 3H), 2,53-2,57 (м, 1H), 1,94-1,99 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆ClFN₄O₄: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=1,42 мин.

Int-15e-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,88 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,11-5,28 (м, 2H), 4,65-4,66 (м, 2H), 4,49-4,58 (м, 3H), 4,08-4,11 (м, 1H), 3,29-3,38 (м, 2H), 2,74-2,76 (м, 1H), 2,16-2,40 (м, 2H), 1,20 (д, J=4 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆ClFN₄O₄: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=1,64 мин.

Int-15e-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,87 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,12-5,31 (м, 2H), 4,40-4,69 (м, 4H), 4,07-4,10 (м, 1H), 3,86-3,87 (м, 1H), 3,32-3,45 (м, 3H), 2,11-2,41 (м, 2H), 1,17 (д, J=5,6 Гц,

3H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{26}ClFN_4O_4$: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=1,86 мин.

Int-15e-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,92 (с, 1H), 7,60-7,62 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,19-5,36 (м, 2H), 4,66-4,68 (м, 2H), 4,36-4,47 (м, 2H), 4,00-4,07 (м, 2H), 3,32-3,33 (м, 2H), 2,79-2,83 (м, 1H), 2,50-2,51 (м, 1H), 1,95-1,99 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,4 Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{26}ClFN_4O_4$: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=3,79 мин.

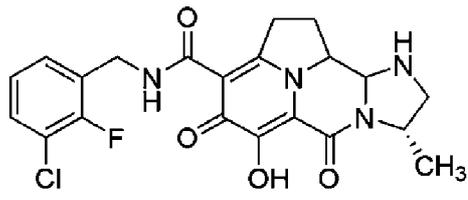
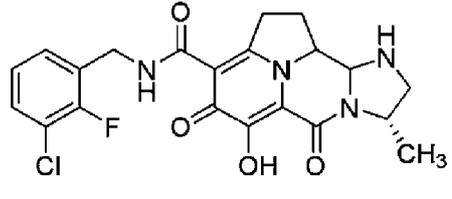
Int-15e-4: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,93 (с, 1H), 7,62-7,64 (м, 2H), 7,26-7,36 (м, 5H), 7,03-7,05 (м, 1H), 5,18-5,33 (м, 2H), 4,55-4,67 (м, 3H), 3,99-4,11 (м, 3H), 3,28-3,33 (м, 2H), 2,68-2,73 (м, 1H), 2,43-2,45 (м, 1H), 1,94-1,97 (м, 1H), 1,21 (д, J=6,4 Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{28}H_{26}ClFN_4O_4$: 536,2, найдено 537,2 (M+H)⁺. SFC: OJ, R_t=1,61 мин.

Стадия E-Синтез соединения 88

К раствору Int-15d-1 (10 мг, 0,019 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли трифторуксусную кислоту (1 мл, 12,98 ммоль). Смесь перемешивали при 18°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали препаративной RP-HPLC с использованием в качестве элюента смеси дихлорметана и петролейного эфира, получая соединение 88.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,73 (с, 1H), 7,30-7,38 (м, 2H), 7,13-7,17 (м, 1H), 5,51 (с, 1H), 4,88-4,90 (д, J=5,2 Гц, 1H), 4,61-4,72 (м, 3H), 3,87-3,92 (м, 1H), 3,67-3,72 (м, 1H), 3,18-3,22 (м, 2H), 2,61-2,63 (м, 1H), 2,27-2,32 (м, 1H), 1,55-1,57 (д, J=6,4 Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{21}H_{20}ClFN_4O_4$: 446,1, найдено 447,1 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 15, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
89		Int-15d-2	Расч. 447,1, Найд. 447,1
90		Int-15d-3	Расч. 447,1, Найд. 447,1
Соед.	¹ H ЯМР		
89	¹ H ЯМР (400 МГц, MeOD) δ 7,31-7,40 (м, 2H), 7,10-7,14 (м, 1H), 4,85-4,90 (м, 1H), 4,83-4,85 (м, 2H), 4,34-4,37 (м, 2H), 3,93-3,98 (м, 1H), 3,60-3,65 (м, 1H), 3,34-3,37 (м, 1H), 2,94-2,99 (м, 1H), 2,57-2,60 (м, 1H), 2,06-2,11 (м, 1H), 1,42-1,44 (д, J=6,4 Гц, 3H)		
90	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,84 (с, 1H), 7,25-7,29 (м, 2H), 7,00-7,04 (м, 1H), 4,67-4,68 (м, 1H), 4,32-4,45 (м, 2H), 4,18 (с, 2H), 3,34-3,38 (м, 2H), 3,13-3,16 (м, 1H), 2,62-2,63 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,43-1,44 (д, J=6 Гц, 3H)		

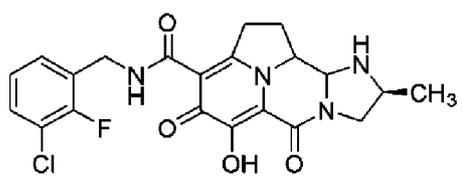
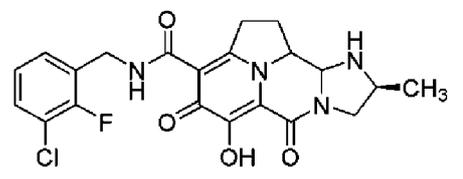
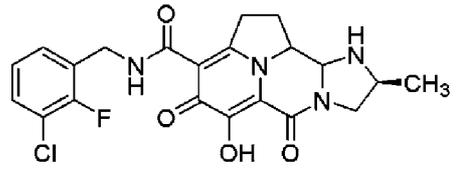
Стадия F - Синтез соединения 91

К раствору Int-15e-1 (10 мг, 0,019 ммоль) в дихлорметане (1,5 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,49 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с использованием препаративной RP-HPLC, получая соединение 91.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 9,74 (с, 1H), 7,30-7,37 (м, 2H), 7,12-7,16 (м, 1H), 5,57 (с, 1H), 4,75-4,82 (м, 2H), 4,57-4,61 (м, 2H), 4,22-4,23 (м, 1H), 3,56-3,58 (м, 1H), 3,10-3,16 (м, 2H), 2,63-2,65 (м, 1H), 2,23-2,32 (м, 1H), 1,57 (д, J=5,6 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₁H₂₀ClFN₄O₄: 446,1, найдено 447,1 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 15, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

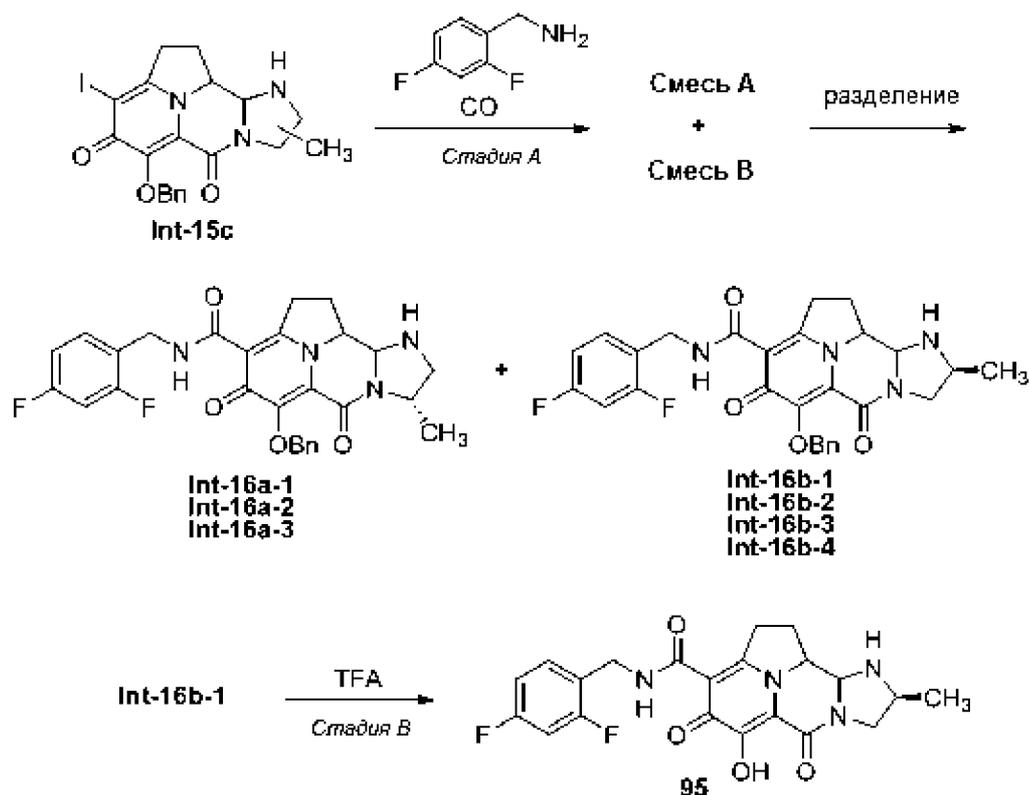
Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
-------	-----------	------------	--------------------------

92		Int-15e-2	Расч. 447,1, Найд. 447,1
93		Int-15e-3	Расч. 447,1, Найд. 447,1
94		Int-15e-4	Расч. 447,1, Найд. 447,1

Соед.	¹ H ЯМР
92	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 9,82 (с, 1H), 7,26-7,35 (м, 2H), 7,15-7,17 (м, 1H), 5,35 (с, 1H), 4,52-4,64 (м, 3H), 3,96-4,07 (м, 2H), 3,83-3,85 (м, 1H), 3,50-3,53 (м, 1H), 3,12-3,14 (м, 1H), 2,57-2,61 (м, 1H), 2,23-2,32 (м, 1H), 1,67 (д, J=5,2 Гц, 3H)
93	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,57 (с, 1H), 7,26-7,28 (м, 2H), 6,99-7,03 (м, 1H), 4,73 (д, J=7,8 Гц, 1H), 4,61 (д, J=5,2 Гц, 2H), 4,34-4,46 (м, 1H), 4,04-4,07 (м, 1H), 3,88-3,90 (м, 1H), 3,72-3,74 (м, 1H), 3,26-3,28 (м, 2H), 2,58-2,63 (м, 1H), 2,01-2,05 (м, 1H), 1,43 (д, J=6,2 Гц, 3H)
94	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,55 (с, 1H), 7,26-7,28 (м, 2H), 6,98-7,02 (м, 1H), 4,90 (д, J=9,6 Гц, 1H), 4,60 (д, J=4,8 Гц, 2H), 4,26-4,30 (м, 1H), 4,01-4,12 (м, 2H), 3,74-3,75 (м, 1H), 3,09-3,14 (м, 2H), 2,56-2,59 (м, 1H), 1,97-2,02 (м, 1H), 1,37 (д, J=6,4 Гц, 3H)

Пример 16

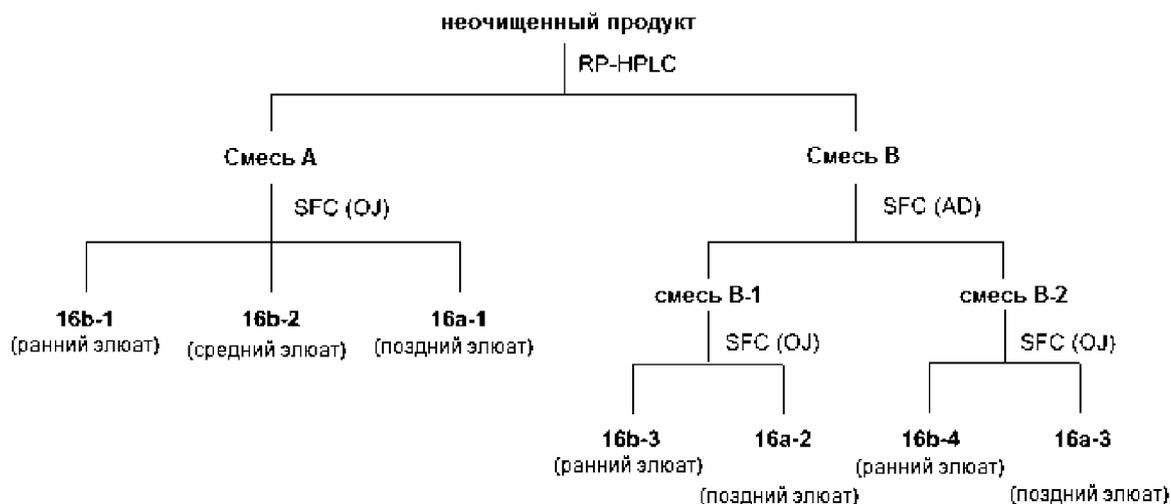
Получение Соединения 95



Стадия А - Синтез промежуточных соединений Int-16a и Int-16b

К раствору Int-15c (250 мг, 0,524 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли 2,4-дифторбензиламин (225 мг, 1,571 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (0,229 мл, 1,309 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (121 мг, 0,105 ммоль). Смесь перемешивали в атмосфере монооксида углерода (1 атм) при 80°C в течение 2 часов. Смесь фильтровали, фильтрат концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая смесь А (ранний элюат) и смесь В (поздний элюат). Разделение SFC этих смесей проводили в соответствии со следующей схемой:

Пример 16



Смесь А (75 мг, 0,072 ммоль) разделяли с помощью SFC (Chiralpak OJ, 250×30 мм, 10 мкм, 30% метанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая 16b-1 и 16b-2 и 16a-1.

16b-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,87 (с, 1H), 7,60–7,62 (м, 2H), 7,26–7,36 (м, 4H), 6,77–6,81 (м, 2H), 5,07–5,26 (м, 2H), 4,49–4,60 (м, 5H), 4,36–4,38 (м, 1H), 3,29–3,38 (м, 2H), 3,45–3,54 (м, 2H), 3,22–3,25 (м, 1H), 1,31–1,32 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

16b-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,88 (с, 1H), 7,60–7,62 (м, 2H), 7,26–7,36 (м, 4H), 6,77–6,83 (м, 2H), 5,11–5,28 (м, 2H), 4,51–4,60 (м, 5H), 4,08–4,11 (м, 1H), 3,29–3,33 (м, 2H), 3,72–3,76 (м, 1H), 3,40–3,42 (м, 1H), 3,17–3,20 (м, 1H), 1,21–1,24 (м, 3H), MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

16a-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,68 (с, 1H), 7,60–7,62 (м, 2H), 7,26–7,36 (м, 4H), 6,77–6,84 (м, 2H), 5,12–5,22 (м, 2H), 4,51–4,59 (м, 4H), 4,07–4,10 (м, 1H), 3,89–3,90 (м, 1H), 3,57–3,58 (м, 1H), 3,27–3,30 (м, 2H), 3,15–3,43 (м, 2H), 1,20–1,22 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

Смесь В (250 мг, 0,240 ммоль) разделяли с помощью SFC (Chiralpak AD, 250×30 мм, 10 мкм, 55% IPA в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая смеси В-1 (ранний элюат) и смеси В-2 (поздний элюат).

Смесь В-1 разделяли с помощью SFC (Chiralpak OJ, 250×30 мм, 10 мкм, 30% метанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая 16b-3 и 16a-2.

16b-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,92 (с, 1H), 7,62-7,63 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 4H), 6,79-6,84 (м, 2H), 5,11-5,24 (м, 2H), 4,58-4,59 (м, 2H), 4,43-4,45 (м, 1H), 4,26-4,27 (м, 1H), 3,97-4,03 (м, 2H), 3,21-3,23 (м, 2H), 3,68-3,72 (м, 1H), 3,47-3,52 (м, 1H), 1,90-1,95 (м, 1H), 1,24-1,25 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

16a-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,90 (с, 1H), 7,62-7,63 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 4H), 6,77-6,81 (м, 2H), 5,05-5,12 (м, 2H), 4,57-4,59 (м, 2H), 4,38-4,40 (м, 1H), 4,01-4,04 (м, 2H), 3,51-3,52 (м, 1H), 3,23-3,26 (м, 2H), 3,99-3,02 (м, 1H), 3,28-3,33 (м, 1H), 1,86-1,89 (м, 1H), 1,21-1,23 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

Смесь В-2 (130 мг, 0,125 ммоль) разделяли с помощью SFC (Chiralpak OJ, 250×30 мм, 10 мкм, 30% метанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая 16b-4 и 16a-3.

16b-4: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,89 (с, 1H), 7,61-7,63 (м, 2H), 7,28-7,38 (м, 4H), 6,79-6,84 (м, 2H), 5,16-5,29 (м, 2H), 4,58-4,62 (м, 2H), 4,25-4,29 (м, 2H), 4,06-4,10 (м, 2H), 3,98-3,19 (м, 3H), 3,50-3,53 (м, 1H), 1,90-1,95 (м, 1H), 1,39-1,40 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

16a-3: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,85 (с, 1H), 7,63-7,64 (м, 2H), 7,28-7,36 (м, 4H), 6,78-6,85 (м, 2H), 5,10-5,26 (м, 2H), 4,54-4,61 (м, 3H), 4,00-4,12 (м, 3H), 3,29-3,33 (м, 2H), 3,70-3,75 (м, 1H), 3,45-3,46 (м, 1H), 1,91-1,96 (м, 1H), 1,21-1,23 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₆F₂N₄O₄: 520,2, найдено 521,2 (M+H)⁺.

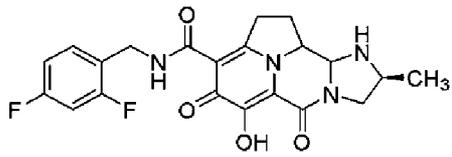
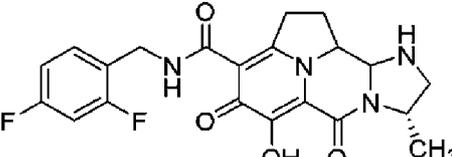
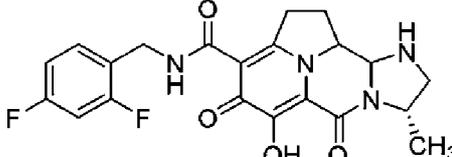
Стадия В - Синтез соединения 95

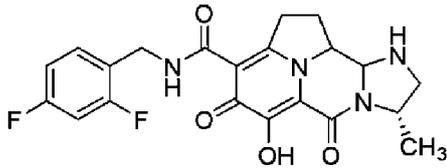
К раствору 16b-1 (15 мг, 0,029 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл, 6,49 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали с

помощью RP-HPLC с использованием в качестве элюента смеси дихлорметана и петролейного эфира, получая соединение 95.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,42-7,48 (м, 1H), 6,94-7,00 (м, 2H), 5,23 (д, $J=4,4$ Гц, 1H), 4,96-5,06 (м, 1H), 4,75-4,82 (м, 2H), 4,47-4,61 (м, 2H), 4,09-4,11 (м, 1H), 3,80-3,82 (м, 1H), 3,10-3,16 (м, 1H), 3,53-3,63 (м, 1H), 3,05-3,17 (м, 1H), 1,47 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 430,1, найдено 431,0 (M+H) $^+$.

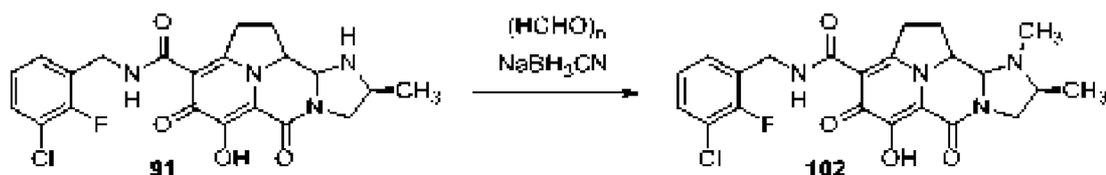
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 16, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] $^+$
96		Int-16b-2	Расч. 431,2, Найд. 431,0
97		Int-16b-3	Расч. 431,2, Найд. 431,0
98		Int-16b-4	Расч. 431,2, Найд. 431,0
99		Int-16a-1	Расч. 431,2, Найд. 431,0
100		Int-16a-2	Расч. 431,2, Найд. 431,0

101		Int-16a-3	Расч. 431,2, Найд. 431,0
Соед.	¹ H ЯМР		
96	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,42-7,48 (м, 1H), 6,92-6,99 (м, 2H), 5,21-5,23 (м, 1H), 4,96-5,06 (м, 1H), 4,52-4,61 (м, 2H), 3,80-3,94 (м, 4H), 3,30-3,32 (м, 1H), 3,53-3,59 (м, 1H), 3,05-3,17 (м, 1H), 1,50 (д, J=6,4 Гц, 3H)		
97	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,42-7,48 (м, 1H), 6,88-6,96 (м, 2H), 4,80-4,83 (м, 1H), 4,47-4,56 (м, 3H), 3,77-4,01 (м, 3H), 3,37-3,42 (м, 2H), 3,56-3,61 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 1H), 1,45 (д, J=6,4 Гц, 3H)		
98	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,42-7,48 (м, 1H), 6,88-6,96 (м, 2H), 5,01-5,03 (м, 2H), 4,47-4,56 (м, 3H), 3,96-4,15 (м, 3H), 3,33-3,42 (м, 1H), 3,56-3,61 (м, 1H), 3,05-3,11 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H),		
99	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,44-7,48 (м, 1H), 6,95-7,01 (м, 2H), 5,29 (шир., 1H), 4,99 (шир., 1H), 4,87 (шир., 2H), 4,50-4,62 (м, 2H), 3,96 (шир., 1H), 3,73-3,78 (м, 1H), 3,07 (шир., 1H), 2,55-2,62 (м, 1H), 2,10-2,18 (м, 1H), 1,48 (д, J=4,8 Гц, 3H)		
100	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,38-7,43 (м, 1H), 6,89-6,96 (м, 2H), 4,87 (шир., 1H), 4,54 (с, 2H), 4,35-4,37 (м, 2H), 3,89-3,96 (м, 1H), 3,63-3,68 (м, 1H), 3,33-3,35 (м, 1H), 2,98-3,03 (м, 1H), 2,54-2,57 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 1H), 1,42 (д, J=6,4 Гц, 3H)		
101	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,37-7,43 (м, 1H), 6,88-6,96 (м, 2H), 4,57-4,60 (м, 3H), 4,42-4,44 (м, 1H), 4,29-4,31 (м, 1H), 3,93-3,98 (м, 1H), 3,34-3,39 (м, 2H), 3,18-3,21 (м, 1H), 2,54-2,59 (м, 1H), 2,04-2,09 (м, 1H), 1,40 (д, J=6,4 Гц, 3H)		

Пример 17

Получение Соединения 102

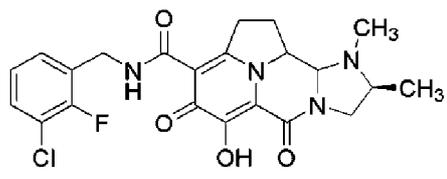
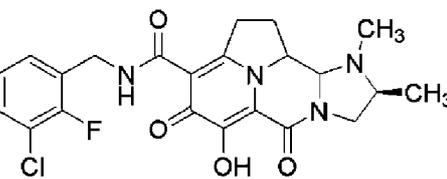
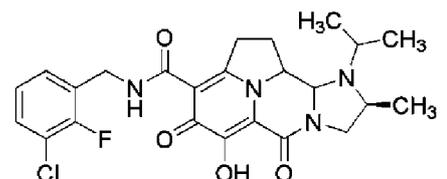


К раствору соединения 91 (6,8 мг, 0,015 ммоль) в дихлорметане (1 мкл) и метаноле (1 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл), параформальдегид (5,48 мг, 0,061 ммоль) и

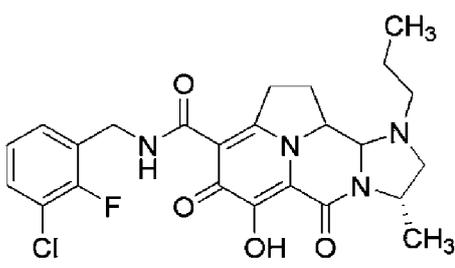
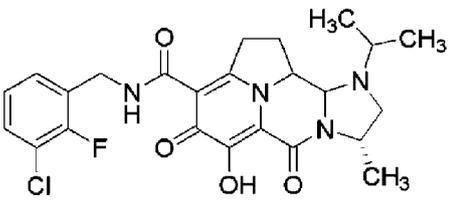
NaBH₃CN (2,87 мг, 0,046 ммоль). Смесь перемешивали при 40°C в течение 4 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали препаративной RP-HPLC с использованием в качестве элюента смеси дихлорметана и петролейного эфира, получая соединение 102.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,78 (уш.с, 1H), 7,26–7,31 (м, 2H), 6,99–7,06 (м, 1H), 4,55–4,82 (м, 4H), 4,44–4,45 (м, 1H), 4,15–4,23 (м, 1H), 3,48–3,52 (м, 1H), 3,22–3,25 (м, 1H), 2,85–2,87 (м, 1H), 2,59–2,65 (м, 1H), 2,41–2,45 (м, 1H), 2,09 (с, 3H), 1,34 (д, J=6,8 Гц, 3H). MS: расчетная масса для C₂₂H₂₂ClFN₄O₄: 460,1, найдено 461,1 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 17, и введения соответствующих реагентов и/или реактивов.

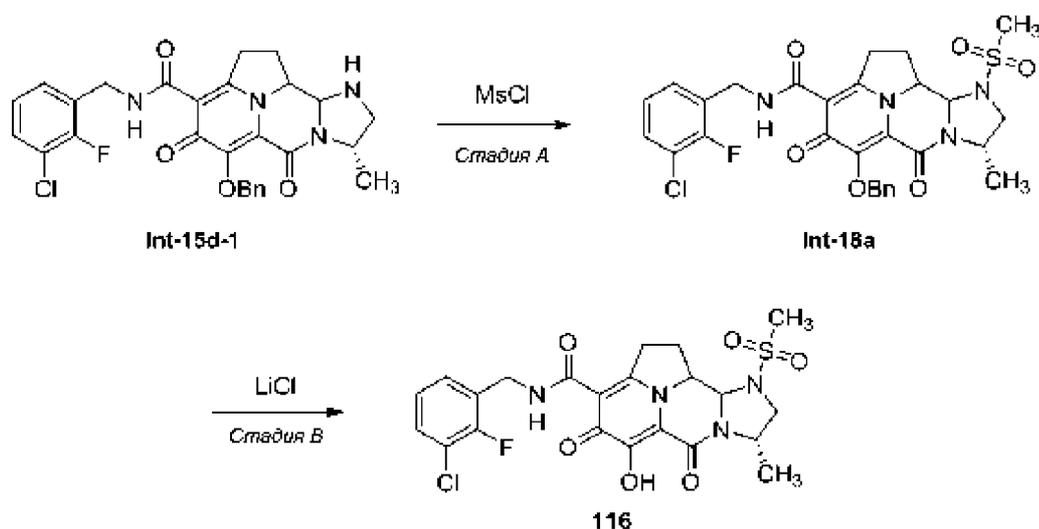
Соед.	Структура	Исходное соед. No.	Масса [M+H] ⁺
103		92	Расч. 461,1, Найд. 460,1
104		93	Расч. 461,1, Найд. 460,1
105		94	Расч. 461,1, Найд. 460,1
106		93	Расч. 488,2, Найд. 489,1

107		93	Расч. 488,2, Найд. 489,1
108		94	Расч. 488,2, Найд. 489,1
109		89	Расч. 461,1, Найд. 461,1
110		90	Расч. 461,1, Найд. 461,1
111		89	Расч. 475,2, Найд. 475,2
112		90	Расч. 475,2, Найд. 475,2
113		89	Расч. 489,2, Найд. 489,1

114		90	Расч. 489,2, Найд. 489,1
115		89	Расч. 489,2, Найд. 489,0

Пример 18

Получение Соединения 116



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-18a

К раствору Int-15d-1 (35 мг, 0,065 ммоль) в дихлорметане (2 мл) при 0°С добавляли триэтиламин (0,027 мл, 0,196 ммоль) и метансульфонилхлорид (7,62 мкл, 0,098 ммоль). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 60 часов. Смесь непосредственно очищали с помощью препаративной ТЛС на силикагеле (5% метанола в дихлорметане), получая Int-18a.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,82 (т, J=5,5 Гц, 1H), 7,56 (д, J=6,7 Гц, 2H), 7,20-7,41 (м, 5H), 6,98-7,10 (м, 1H), 5,24 (д, J=1,2 Гц, 2H), 4,57-4,77 (м, 3H), 4,02-4,21 (м, 2H), 3,54-3,78 (м, 3H), 3,31 (ддд, J=8,6, 11,1, 19,1 Гц, 1H), 3,03 (с, 3H), 2,32-2,45 (м, 1H), 2,12-2,27 (м, 1H), 1,30 (д, J=6,7 Гц, 3H).

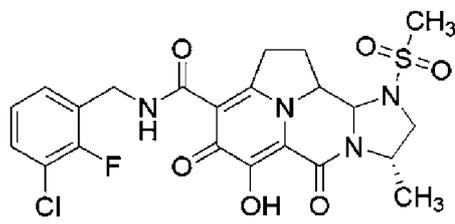
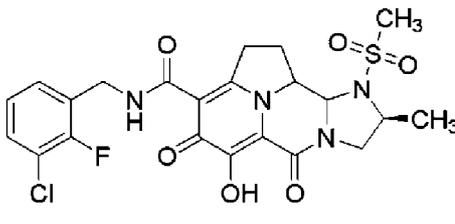
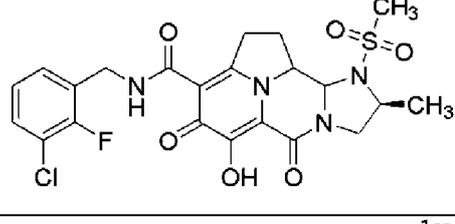
MS: расчетная масса для $C_{29}H_{28}ClFN_4O_6S$: 614,1, найдено 615,2 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез соединения 116

К раствору Int-18a (15 мг, 0,024 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли хлорид лития (10,34 мг, 0,244 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 116.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,61 (уш.с, 1H), 7,27-7,36 (м, 2H), 6,98-7,09 (м, 1H), 5,46 (уш.с, 1H), 4,66 (уш.с, 3H), 4,05-4,28 (м, 2H), 3,58-3,80 (м, 2H), 3,26-3,48 (м, 1H), 3,12 (с, 3H), 2,58 (уш.с, 1H), 2,33 (уш.с, 1H), 1,36-1,48 (м, 3H). MS: расчетная масса для $C_{22}H_{22}ClFN_4O_6S$: 524,1, найдено 525,1 (M+H)⁺.

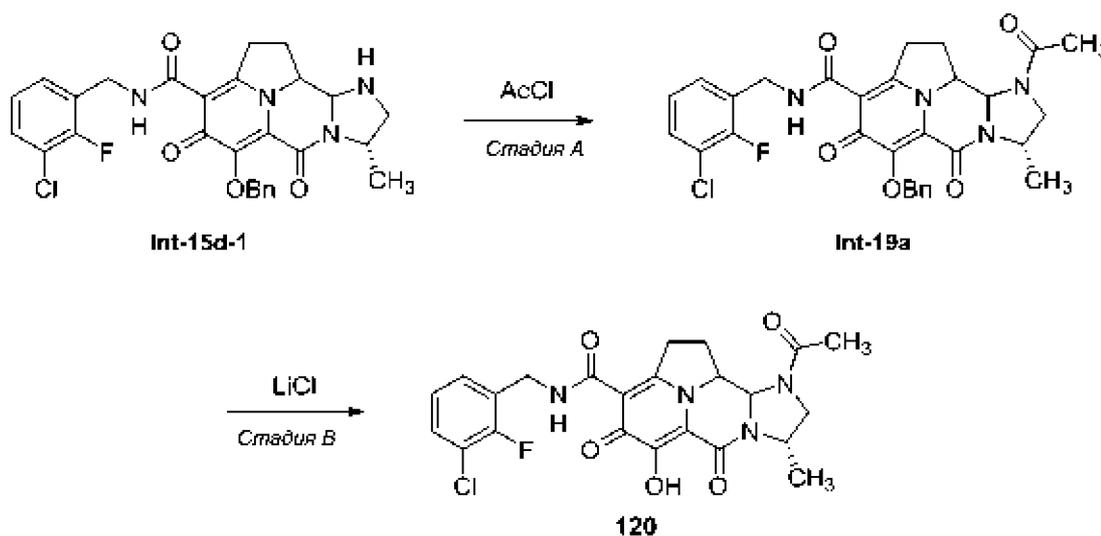
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 18, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
117		Int-15d-2	Расч. 525,1, Найд. 525,0
118		Int-15e-3	Расч. 525,1, Найд. 525,1
119		Int-15e-4	Расч. 525,1, Найд. 525,1
Соед.	¹ H ЯМР		

117	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,68 (уш.с, 1H), 7,27-7,33 (м, 2H), 7,04 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,24 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 4,67 (уш.с, 2H), 4,28 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 4,06-4,18 (м, 2H), 4,01 (дд, $J=6,0, 11,7$ Гц, 1H), 3,23-3,41 (м, 2H), 3,06 (с, 3H), 2,63 (уш.с, 1H), 2,28 (уш.с, 1H), 1,64 (д, $J=5,3$ Гц, 3H)
118	^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6): δ 10,64-10,77 (м, 1H), 10,34 (с, 1H), 7,43-7,53 (м, 1H), 7,25-7,37 (м, 1H), 7,17 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,27 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,37-4,69 (м, 3H), 4,21-4,31 (м, 1H), 3,73-3,92 (м, 2H), 3,49 (дд, $J=11,7, 6,3$ Гц, 1H), 3,18 (уш.с, 1H), 3,10 (с, 2H), 2,24-2,36 (м, 1H), 1,98-2,11 (м, 1H), 1,05-1,41 (м, 3H)
119	^1H ЯМР (400 МГц, диметилсульфоксид- d_6): δ 10,72 (уш.с, 1H), 10,45 (с, 1H), 7,41-7,52 (м, 1H), 7,29 (д, $J=7,4$ Гц, 1H), 7,12-7,21 (м, 1H), 5,37 (д, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,70 (д, $J=6,6$ Гц, 1H), 4,55 (д, $J=5,0$ Гц, 2H), 3,98-4,16 (м, 2H), 3,81 (дд, $J=18,9, 8,8$ Гц, 1H), 3,10-3,23 (м, 3H), 2,64 (уш.с, 2H), 2,02-2,12 (м, 1H), 1,29-1,52 (м, 3H)

Пример 19

Получение Соединения 120



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-19a

К раствору Int-15d-1 (35 мг, 0,065 ммоль) в дихлорметане (3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (19,79 мг, 0,196 ммоль) и ацетилхлорид (10,23 мг, 0,130 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 0,5 часа. Смесь очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (5% метанола в дихлорметане), получая Int-19a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,85 (т, $J=5,6$ Гц, 1H), 7,54 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,22-7,37 (м, 5H), 6,98-7,07 (м, 1H), 5,38 (д,

$J=9,5$ Гц, 1H), 5,17-5,28 (м, 2H), 4,51-4,77 (м, 3H), 3,99-4,12 (м, 2H), 3,71 (дд, $J=6,3, 10,5$ Гц, 1H), 3,47 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 3,16-3,31 (м, 1H), 2,22-2,50 (м, 2H), 2,13 (с, 3H), 1,24 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{30}H_{28}ClFN_4O_5$: 578,2, найдено 579,2 (M+N)⁺.

Стадия В - Синтез соединения 120

К раствору Int-19a (35 мг, 0,060 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли хлорид лития (25,6 мг, 0,604 ммоль). Полученный раствор нагревали до 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 120.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,68 (уш.с, 1H), 7,26-7,34 (м, 2H), 7,03 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 5,53 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,70-4,79 (м, 1H), 4,59-4,69 (м, 2H), 4,04-4,18 (м, 2H), 3,81 (дд, $J=6,2, 10,4$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 3,26 (тд, $J=9,5, 18,7$ Гц, 1H), 2,45-2,58 (м, 2H), 2,21 (с, 3H), 1,35 (д, $J=6,6$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $C_{23}H_{22}ClFN_4O_5$: 488,1, найдено 489,1 (M+N)⁺.

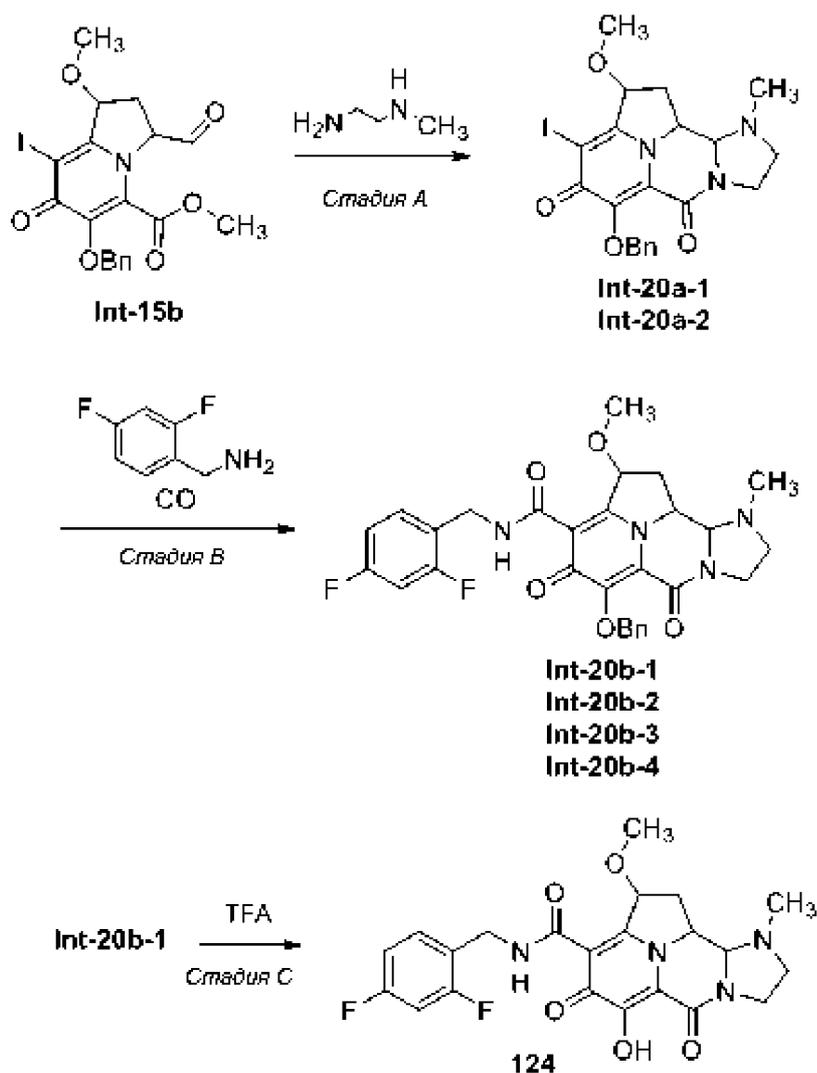
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 19, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+N] ⁺
121		Int-15d-2	Расч. 489,1, Найд. 489,1
122		Int-15e-3	Расч. 489,1, Найд. 489,1
123		Int-15e-4	Расч. 489,1, Найд. 489,1

Соед.	¹ H ЯМР
121	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,79 (уш.с, 1H), 7,29 (д, J=7,0 Гц, 2H), 6,99-7,08 (м, 1H), 5,43 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,1 Гц, 2H), 4,00-4,26 (м, 4H), 3,21-3,43 (м, 2H), 2,52-2,62 (м, 1H), 2,42-2,50 (м, 1H), 2,21 (с, 3H), 1,69 (д, J=5,9 Гц, 3H)
122	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,73 (уш.с, 1H), 7,28-7,33 (м, 2H), 7,00-7,06 (м, 1H), 5,43 (д, J=9,2 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,5 Гц, 2H), 4,34 (т, J=6,5 Гц, 1H), 4,04-4,19 (м, 3H), 3,62 (дд, J=11,6, 6,5 Гц, 1H), 3,29 (dt, J=19,1, 9,7 Гц, 1H), 2,50-2,58 (м, 2H), 2,23 (с, 3H), 1,42 (д, J=6,6 Гц, 3H)
123	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃): δ 10,75 (уш.с, 1H), 7,30 (д, J=6,4 Гц, 2H), 7,03 (т, J=7,8 Гц, 1H), 5,30 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,68 (д, J=5,3 Гц, 2H), 4,37 (д, J=3,3 Гц, 1H), 4,11-4,26 (м, 3H), 3,54 (д, J=11,7 Гц, 1H), 3,24-3,32 (м, 1H), 2,80-2,86 (м, 1H), 2,53 (д, J=11,0 Гц, 1H), 2,24 (с, 3H), 1,47 (д, J=6,2 Гц, 3H)

Пример 20

Получение Соединения 124



Стадия А - Синтез промежуточных соединений Int-20a

К раствору Int-15b (400 мг, 0,828 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и N-метилэтан-1,2-диамин (123 мг, 1,655 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанола в дихлорметане), получая Int-20a-1 и Int-20a-2.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_4$: 507,1, найдено 508,1 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточных соединений Int-20b

К раствору Int-20a-1 (270 мг, 0,532 ммоль) в диметилсульфоксиде (5 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,465 мл, 3,66 ммоль), 2,4-дифторбензиламин (305 мг, 3,129

ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (123 мг, 0,106 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры, разбавляли водой и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические части сушили над сульфатом натрия, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (5% метанола в дихлорметане) с последующей очисткой препаративной RP-HPLC, а затем с помощью SFC (Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, этанол в SC-CO_2 , 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-20b-1 и Int-20b-2.

Int-20b-1: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,52-7,65 (м, 3H), 7,32 (д, $J=3,9$ Гц, 3H), 6,85-7,01 (м, 2H), 4,89-5,04 (м, 3H), 4,54 (с, 2H), 4,02-4,14 (м, 1H), 3,74 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,48-3,59 (м, 2H), 3,24 (д, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,17 (с, 3H), 3,61-3,73 (м, 1H), 3,49 (кв, $J=8,7$ Гц, 1H), 3,35 (с, 3H), 1,57-1,72 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 550,2, найдено 551,3 (M+H)⁺.

Int-20b-2: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,47-7,62 (м, 3H), 7,32 (д, $J=5,9$ Гц, 3H), 6,89-7,00 (м, 2H), 5,03-5,15 (м, 3H), 4,57 (с, 2H), 4,06-4,17 (м, 1H), 3,78 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,52-3,64 (м, 2H), 3,27 (уш.с, 4H), 3,84-3,00 (м, 1H), 3,58 (кв, $J=9,1$ Гц, 1H), 3,43 (с, 3H), 1,75-1,86 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 550,2, найдено 551,3 (M+H)⁺.

Промежуточные соединения Int-20b-3 и Int-20b-4 получали аналогичным способом из Int-20a-2.

Int-20b-3: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,42-7,58 (м, 3H), 7,31 (д, $J=7,0$ Гц, 3H), 6,89-7,01 (м, 2H), 5,81 (д, $J=5,1$ Гц, 1H), 5,05-5,23 (м, 2H), 4,60 (уш.с, 2H), 4,29-4,43 (м, 1H), 3,73 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,54-3,63 (м, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,65 (дд, $J=13,3, 5,5$ Гц, 1H), 3,49-3,59 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 1,93-3,13 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_5$: 550,2, найдено 551,2 (M+H)⁺.

Int-20b-4: ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,42-7,62 (м, 3H), 7,31 (д, $J=6,7$ Гц, 3H), 6,84-7,05 (м, 2H), 5,80 (д, $J=4,7$ Гц, 1H), 5,07-5,19 (м, 2H), 4,54-4,66 (м, 2H), 4,35 (дд, $J=14,5, 9,0$

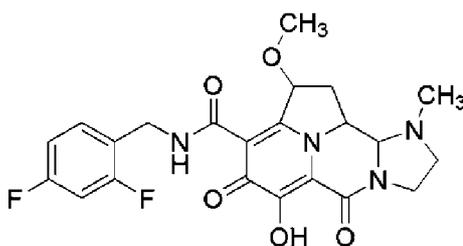
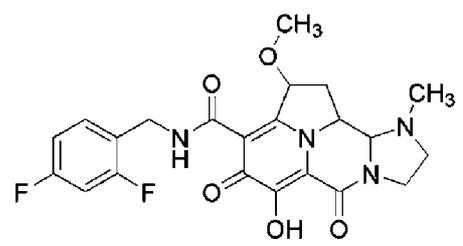
Гц, 1H), 3,73 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,59 (д, $J=5,1$ Гц, 2H), 3,42 (с, 3H), 3,65 (дд, $J=13,1, 4,9$ Гц, 1H), 3,49-3,58 (м, 1H), 3,44 (с, 3H), 3,04 (уш.с, 2H). MS: расчетная масса для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_5$: 550,2, найдено 551,2 (M+H)⁺.

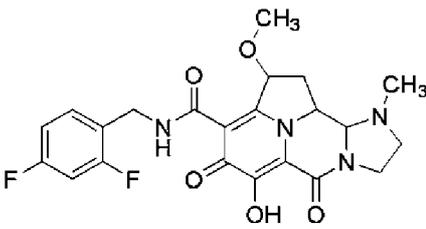
Стадия С – Синтез соединения 124

К смеси Int-20b-1 (85,0 мг, 0,154 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,4 мл, 5,2 ммоль) и смесь перемешивали при 25°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали препаративной RP-HPLC, с использованием в качестве элюента смеси дихлорметана и петролейного эфира, получая соединение 124.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,45-7,59 (м, 1H), 6,87-7,01 (м, 2H), 5,36 (т, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,50-4,68 (м, 2H), 4,10-4,22 (м, 1H), 4,02 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,74-3,85 (м, 1H), 3,57-3,70 (м, 1H), 3,44 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 3,39 (с, 3H), 3,18-3,27 (м, 1H), 3,68-3,80 (м, 1H), 3,56 (с, 3H), 1,97-3,09 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{22}H_{22}F_2N_4O_5$: 460,2, найдено 461,1 (M+H)⁺.

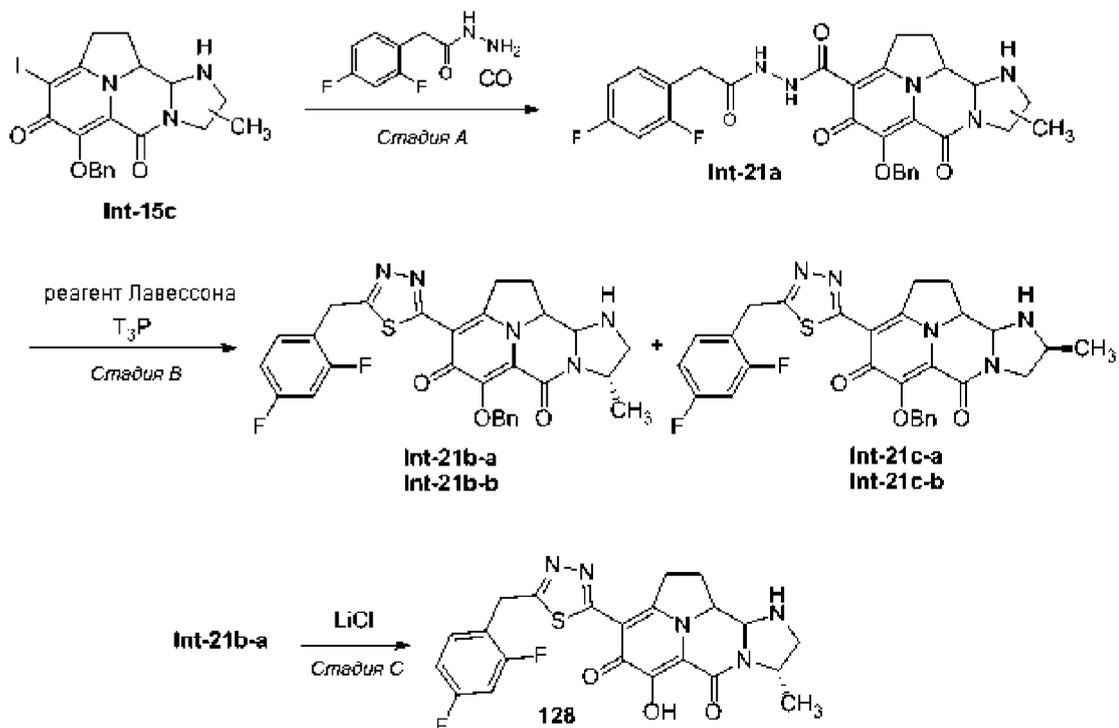
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 20, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
125		Int-20b-2	Расч. 461,2, Найд. 461,1
126		Int-20b-3	Расч. 461,2, Найд. 461,1

127		Int-20b-4	Расч. 461,2, Найд. 461,1
Соед.	¹ H ЯМР		
125	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,46-7,60 (м, 1H), 6,85-7,02 (м, 2H), 5,40 (т, J=7,3 Гц, 1H), 4,53-4,68 (м, 2H), 4,10-4,21 (м, 1H), 3,98 (д, J=9,5 Гц, 1H), 3,73-3,84 (м, 1H), 3,57-3,69 (м, 1H), 3,41 (с, 4H), 3,20-3,28 (м, 1H), 3,65-3,78 (м, 1H), 3,54 (с, 3H), 1,97-3,10 (м, 1H)		
126	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,38-7,50 (м, 1H), 6,88-7,02 (м, 2H), 5,89 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,54-4,71 (м, 2H), 4,40-4,51 (м, 1H), 3,75-3,90 (м, 2H), 3,59-3,71 (м, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,38-3,44 (м, 1H), 3,79 (дд, J=13,1, 5,4 Гц, 1H), 3,63-3,74 (м, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,16-3,26 (м, 1H)		
127	¹ H ЯМР (400 МГц, CD ₃ OD): δ 7,44 (д, J=7,1 Гц, 1H), 6,85-7,01 (м, 2H), 5,89 (д, J=5,3 Гц, 1H), 4,56-4,69 (м, 2H), 4,46 (д, J=5,7 Гц, 1H), 3,75-3,89 (м, 2H), 3,65 (дд, J=17,9, 10,4 Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,39-3,44 (м, 1H), 3,79 (дд, J=13,0, 5,1 Гц, 1H), 3,68 (д, J=8,8 Гц, 1H), 3,53 (с, 3H), 3,22 (уш.с, 1H)		

Пример 21

Получение Соединения 128



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-21a

К смеси Int-15c (1,2 г, 1,257 ммоль) в диметилсульфоксиде (8 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (1,098 мл, 6,29 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (145 мг, 0,126 ммоль) и 2-(2,4-дифторфенил)ацетогидразид (468 мг, 2,51 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в атмосфере монооксида углерода (1 атм) в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (40 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические части концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол/дихлорметан), получая Int-21a.

¹H ЯМР (диметилсульфоксид-d₆): δ 12,44 (шир. с, 1H), 10,79 (шир. с, 1H), 7,58 (д, J=7,3 Гц, 2H), 7,30-7,46 (м, 3H), 7,17-7,25 (м, 1H), 7,02-7,10 (м, 1H), 5,75 (с, 1H), 5,02-5,17 (м, 2H), 4,47-4,68 (м, 2H), 4,33-4,42 (м, 1H), 3,95 (дд, J=10,9, 5,6 Гц, 1H), 3,80 (дд, J=17,8, 8,8 Гц, 1H), 3,56-3,64 (м, 2H), 2,94-3,04 (м, 1H), 2,74-2,83 (м, 1H), 2,38 (д, J=11,9 Гц, 1H), 1,86-2,03 (м, 2H), 1,10-1,27 (м, 3H). MS: расчетная масса для C₂₉H₂₇F₂N₅O₅: 563,2, найдено 564,3 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточных соединений Int-21b и Int-21c

К раствору Int-21a (200 мг, 0,177 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) добавляли реагент Лавессона (718 мг, 1,774 ммоль), а затем 2,4,6-трипропил-1,3,2,4,6-триоксатрифосфинан-2,4,6-триоксид (ТЗР) (226 мг, 0,710 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 8 часов. Смесь промывали водой (10 мл x 2), и водный слой экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические части сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол/дихлорметан), получая триадиазольного продукта. Разделение выполняли с помощью SFC (Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, 60% IPA в SC-CO₂, 60 мл/мин, 220 нм), получая соединения Int-21b-a, Int-21b-b, Int-21c-a и Int-21c-b.

Int-21b-a: ¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 7,69 (д, J=7,0 Гц, 2H), 7,31-7,41 (м, 4H), 6,81-6,90 (м, 2H), 5,39 (д, J=9,7 Гц, 1H),

5,17 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,59 (д, $J=9,2$ Гц, 1H), 4,32-4,47 (м, 3H), 4,06-4,22 (м, 2H), 3,46 (дд, $J=19,8, 10,1$ Гц, 1H), 3,23 (дд, $J=11,7, 6,2$ Гц, 1H), 2,55-2,73 (м, 2H), 2,09-2,20 (м, 1H), 1,28 (уш.с, 3H).

Int-21b-b: ^1H ЯМР (хлороформ- d): δ 7,67 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,29-7,41 (м, 4H), 6,80-6,90 (м, 2H), 5,42 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 5,20-5,33 (м, 1H), 4,35-4,53 (м, 3H), 4,10-4,31 (м, 3H), 3,56 (д, $J=9,9$ Гц, 1H), 3,11-3,26 (м, 1H), 3,02 (д, $J=11,0$ Гц, 1H), 2,64 (уш.с, 1H), 2,01-2,21 (м, 2H), 1,43 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Int-21c-a: ^1H ЯМР (хлороформ- d): δ 7,69 (д, $J=7,0$ Гц, 2H), 7,29-7,44 (м, 4H), 6,77-6,91 (м, 2H), 5,21 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 5,11 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 4,53 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,39 (с, 2H), 4,04-4,20 (м, 2H), 3,31-3,59 (м, 3H), 3,05-3,24 (м, 2H), 2,46 (уш.с, 1H), 2,07-2,17 (м, 1H), 1,20 (д, $J=5,9$ Гц, 3H).

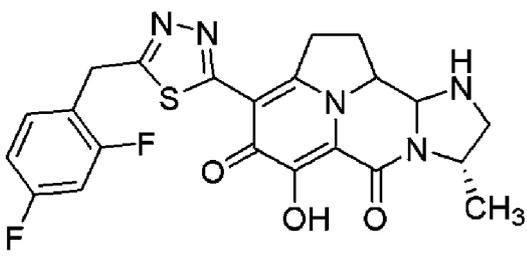
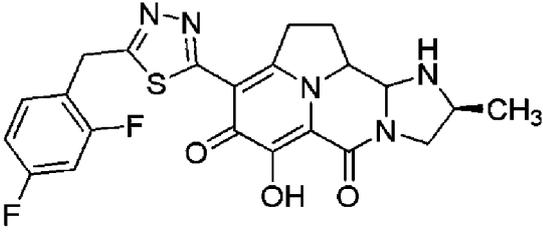
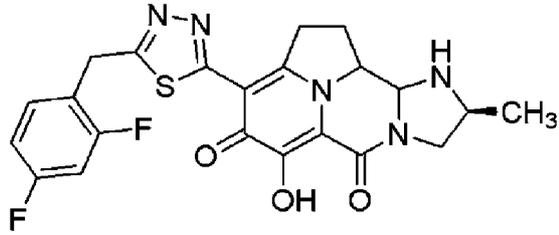
Int-21c-b: ^1H ЯМР (хлороформ- d): δ 7,72 (д, $J=7,3$ Гц, 2H), 7,32-7,48 (м, 4H), 6,80-6,91 (м, 2H), 5,15 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,95 (д, $J=9,3$ Гц, 1H), 4,75 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,33-4,41 (м, 2H), 3,91-4,05 (м, 3H), 3,21-3,32 (м, 1H), 3,09 (уш.с, 1H), 2,33-2,46 (м, 2H), 2,15-2,25 (м, 2H), 1,05 (д, $J=6,2$ Гц, 3H).

Стадия С - Синтез соединения 128

К раствору Int-21b-a (8 мг, 0,014 ммоль) в N,N-диметилформамиде (2 мл) добавляли хлорид лития (6,04 мг, 0,142 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью RP-NPLC, получая соединение 128.

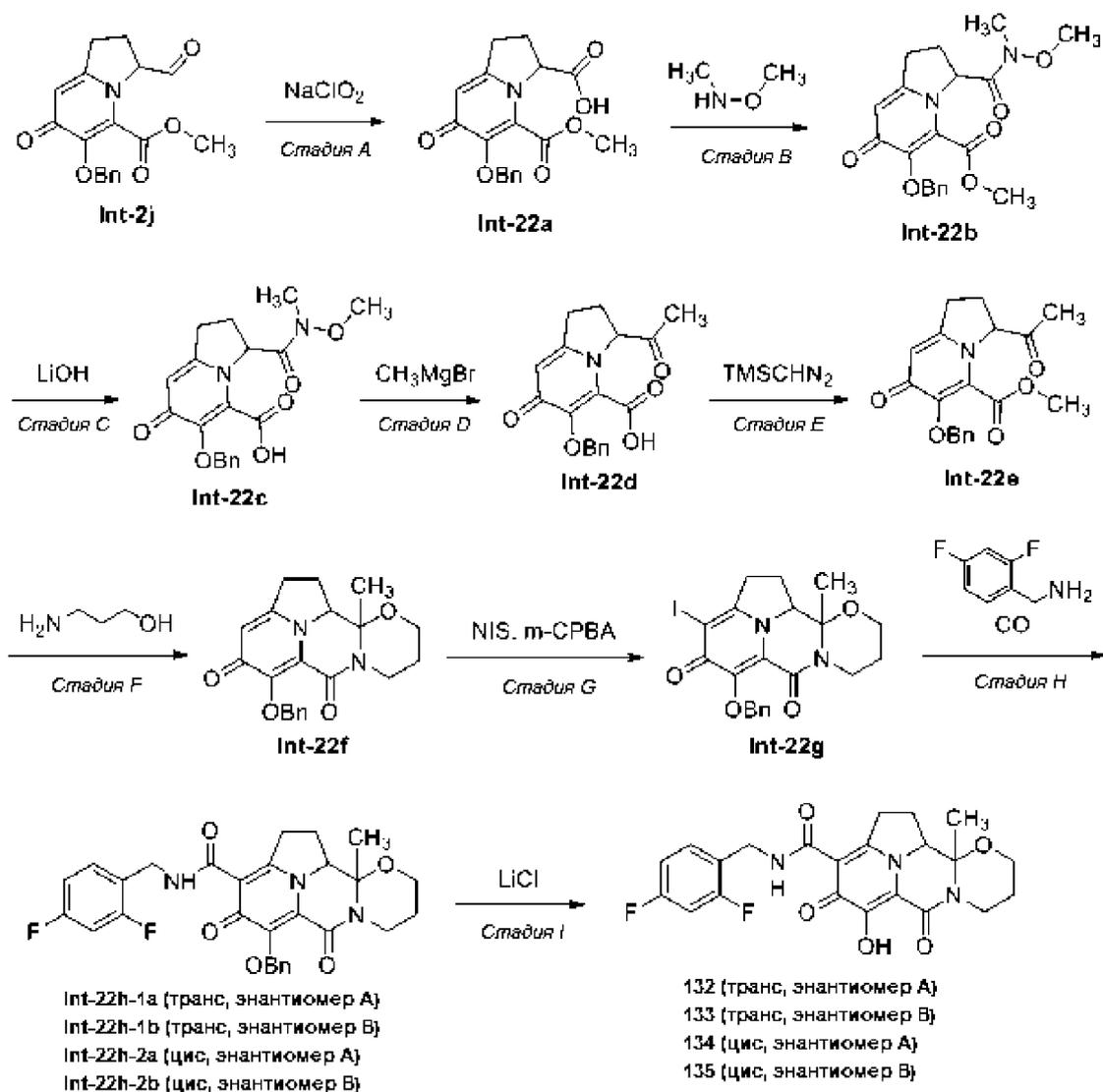
^1H ЯМР (хлороформ- d): δ 7,28-7,36 (м, 1H), 6,86 (д, $J=7,9$ Гц, 2H), 4,71 (д, $J=9,4$ Гц, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,37 (д, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,14-4,28 (м, 2H), 3,46-3,59 (м, 2H), 2,94 (дд, $J=12,1, 5,3$ Гц, 1H), 2,72 (уш.с, 1H), 2,18 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 1,45 (д, $J=6,4$ Гц, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 471,1, найдено 472,2 (M+H)⁺.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 21, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Масса [M+H] ⁺
129		Расч. 472,1, Найд. 472,1
130		Расч. 472,1, Найд. 472,1,
131		Расч. 472,1, Найд. 472,1
Соед.	¹ H ЯМР	
129	¹ H ЯМР (хлороформ-d)): δ 7,30-7,36 (м, 1H), 6,81-6,90 (м, 2H), 4,44-4,53 (м, 3H), 4,24-4,37 (м, 3H), 3,49-3,56 (м, 1H), 3,37 (дд, J=11,5, 6,8 Гц, 1H), 3,15 (д, J=11,4 Гц, 1H), 2,18 (с, 2H), 1,44 (д, J=6,2 Гц, 3H)	
130	¹ H ЯМР (диметилсульфоксид-d ₆): δ 7,46-7,58 (м, 1H), 7,23-7,35 (м, 1H), 7,07-7,15 (м, 1H), 4,75 (д, J=9,4 Гц, 1H), 4,53-4,62 (м, 1H), 4,47 (с, 2H), 3,90-3,96 (м, 2H), 3,74-3,79 (м, 2H), 3,40-3,47 (м, 1H), 3,09 (т, J=10,0 Гц, 1H), 2,02-2,16 (м, 1H), 1,31 (д, J=6,2 Гц, 3H)	
131	¹ H ЯМР (хлороформ-d): δ 7,33 (д, J=7,0 Гц, 1H), 6,86 (уш.с, 2H), 4,84 (уш.с, 1H), 4,45 (с, 2H), 4,23 (уш.с, 2H), 3,63 (уш.с, 1H), 3,50 (с, 2H), 3,03-3,10 (м, 1H), 2,18 (с, 2H), 1,38 (д, J=6,2 Гц, 3H)	

Пример 22

Получение соединения 132



Стадия А – Синтез промежуточного соединения Int-22a

К раствору Int-2j (500 мг, 1,528 ммоль) в tBuOH (6 мкл) и воде (2 мл) добавляли хлорит натрия (414 мг, 4,58 ммоль) и дигидрофосфат натрия (550 мг, 4,58 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 2 часов. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=5:1), получая соединения Int-22a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27–7,35 (м, 6H), 5,45–5,50 (м, 1H), 5,04–5,28 (м, 2H), 3,80 (с, 3H), 3,10–3,15 (м, 2H), 2,50–2,57 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_6$: 343,1, найдено 344,1 (M+H)⁺.

Стадия В – Синтез промежуточного соединения Int-22b

К раствору Int-22a (300 мг, 0,874 ммоль) в дихлорметане (2 мл) добавляли гидрохлорид N,O-диметилгидроксиламина (94 мг, 0,961 ммоль), 4-метилморфолин (97 мг, 0,961 ммоль) и 1-этил-3-(3-диметиламинопропил)карбодиимид (EDC) (184 мг, 0,961 ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 1 часа, гасили водой (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические части сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией (дихлорметан: метанол=20:1), получая соединение Int-22b.

¹H ЯМР: (400 МГц, CDCl₃) δ 7,45 (д, J=7,2 Гц, 2H), 7,27-7,38 (м, 3H), 6,43 (с, 1H), 5,69-5,63 (м, 1H), 5,51 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,05 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,79 (с, 3H), 3,71 (с, 3H), 3,21 (с, 3H), 2,92-3,14 (м, 2H), 2,52-2,65 (м, 1H), 2,14-2,23 (м, 1H). MS: расчетная масса для C₂₀H₂₂N₂O₆: 386,1, найдено 387,1 (M+H)⁺.

Стадия C - Синтез промежуточного соединения Int-22c

К раствору Int-22b (400 мг, 1,035 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли 2M водный раствор LiOH (2,070 мл, 4,14 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь доводили до pH 6 1N водным раствором HCl и концентрировали в вакууме, получая соединение Int-22c, которое использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 7,51-7,53 (м, 2H), 7,23-7,30 (м, 3H), 6,46 (с, 1H), 5,65-5,68 (м, 1H), 5,51 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,05 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,83 (с, 3H), 3,14-3,19 (м, 5H), 2,54-2,63 (м, 1H), 2,20-2,26 (м, 1H). MS: расчетная масса для C₁₉H₂₀N₂O₆: 372,1, найдено 373,1 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-22d

К раствору Int-22c (200 мг, 0,537 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл) при -78°C добавляли метилмагнийбромид (1,074 мл, 3,22 ммоль). Смесь нагревали до 45°C и перемешивали в течение 3 часов. Смесь гасили 1N водным раствором HCl (2 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические части концентрировали в

вакууме, и полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая Int-22d.

MS: расчетная масса для $C_{18}H_{17}NO_5$: 327,1, найдено 328,1 (M+H)⁺.

Стадия E - Синтез промежуточного соединения Int-22e

К раствору Int-22d (50 мг, 0,153 ммоль) в метаноле (0,2 мл) и дихлорметане (2 мл) при 0°C добавляли TMS-диазометан (0,153 мл, 0,306 ммоль). Смесь перемешивали при 15°C в течение 1 часа. Смесь концентрировали в вакууме и очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=20:1), получая Int-22e.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,42 (д, J=6,8 Гц, 2H), 7,27-7,37 (м, 3H), 6,44 (с, 1H), 5,37 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,20-5,26 (м, 1H), 5,19 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,70 (с, 3H), 2,97-,04 (м, 2H), 2,50-2,60 (м, 1H), 2,20 (с, 3H), 2,09-2,18 (м, 1H). MS: расчетная масса для $C_{19}H_{19}NO_5$: 341,1, найдено 342,1 (M+H)⁺.

Стадия F - Синтез промежуточного соединения Int-22f

К раствору Int-22e (40 мг, 0,117 ммоль) в тетрагидрофуране (4 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и 3-аминопропан-1-ол (44,0 мг, 0,586 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=10:1), получая Int-22 f.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,53-7,67 (м, 2H), 7,25-7,38 (м, 3H), 6,54 (с, 1H), 5,50-5,52 (м, 1H), 5,45 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,20 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,04-5,09 (м, 1H), 4,51-4,70 (м, 1H), 4,08-4,38 (м, 2H), 3,74-3,93 (м, 1H), 3,35-3,47 (м, 1H), 2,89-3,11 (м, 2H) 2,16-2,49 (м, 2H) 2,08 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{21}H_{22}N_2O_4$: 366,2, найдено 367,2 (M+H)⁺.

Стадия G - Синтез промежуточного соединения Int-22g

К раствору Int-22f (30 мг, 0,082 ммоль) в метаноле (2 мл) добавляли m-CPBA (70,6 мг, 0,328 ммоль) и N-иодсукцинимид (73,7 мг, 0,328 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры, гасили насыщенным водным Na₂SO₃ (10 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические порции промывали насыщенным водным NaHCO₃ и

насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали, используя препаративную TLC на силикагеле (дихлорметан: метанол=10: 1), получая Int-22g.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,58-7,71 (м, 2H), 7,27-7,38 (м, 3H), 5,30-5,44 (м, 1H), 5,15-5,22 (м, 1H), 4,42-4,68 (м, 2H), 3,76-4,14 (м, 2H), 2,93-3,45 (м, 3H), 1,70-2,51 (м, 3H), 1,62 (с, 3H), 1,33-1,52 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_4$: 492,1, найдено 493,1 (M+H)⁺.

Стадия Н - Синтез промежуточных соединений Int-22h

К раствору Int-22g (30 мг, 0,061 ммоль) в диметилсульфоксиде (10 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,053 мл, 0,305 ммоль), 2,4-дифторбензиламин (26,2 мг, 0,183 ммоль) и $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (14,08 мг, 0,012 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часов в атмосфере монооксида углерода (1 атм). Смесь разбавляли этилацетатом и промывали 1 Н водным раствором HCl, насыщенным водным NaHCO_3 и насыщенным раствором соли, сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (100% этилацетат), получая Int-22h-1 и Int-22h-2.

Int-22h-1: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,92 (уш.с, 1H), 7,29-7,48 (м, 6H), 6,80-6,84 (м, 2H), 5,08-5,53 (м, 2H), 4,51-4,69 (м, 3H), 4,30-4,44 (м, 1H), 3,67-4,09 (м, 3H), 3,30-3,42 (м, 2H), 2,18-2,57 (м, 1H), 2,00 (с, 3H), 1,80-1,92 (м, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 535,2, найдено 536,1 (M+H)⁺.

Int-22h-2: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,92 (уш.с, 1H), 7,34-7,71 (м, 6H), 6,80-6,84 (м, 2H), 5,08-5,29 (м, 2H), 4,54-4,71 (м, 2H), 4,14-4,33 (м, 1H), 3,61-4,09 (м, 4H), 3,30-3,42 (м, 2H), 2,24-2,57 (м, 2H), 1,55-1,92 (м, 5H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 535,2, найдено 536,1 (M+H)⁺.

Соединение Int-22h-1 разделяли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм, 10 мкм, 35% этанола в SC-CO_2 , 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-22h-1a и Int-22h-1b.

Соединение Int-22h-2 разделяли с помощью SFC (Chiralpak AS, 250×30 мм, 10 мкм, 35% этанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-22h-2a и Int-22h-2b.

Стадия I – синтез соединения 132

К раствору Int-22h-1a (10 мг, 0,019 ммоль) в N,N-диметилформамиде (3 мл) добавляли хлорид лития (3,17 мг, 0,075 ммоль) и смесь перемешивали при 75°C в течение 4 часов. Смесь охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной PR-HPLC, получая соединение 132.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,86 (уш.с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,81 (д, J=6,8 Гц, 2H), 4,36-4,69 (м, 4H), 3,86-4,16 (м, 3H), 3,15-3,41 (м, 2H), 2,05-2,48 (м, 2H), 1,77-1,87 (м, 2H), 1,44 (с, 3H). MS: расчетная масса для C₂₂H₂₁F₂N₃O₅: 445,1, найдено 446,2 (M+H)⁺.

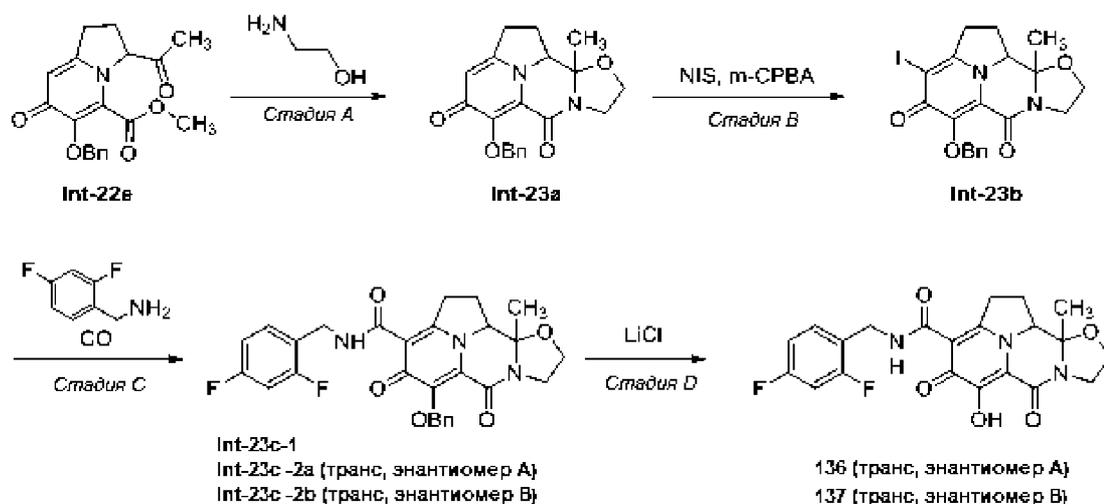
Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 22, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
133		Int-22h-1b	Расч. 446,2, Найд. 446,2
134		Int-22h-2a	Расч. 446,2, Найд. 446,2
135		Int-22h-2b	Расч. 446,2, Найд. 446,2
Соед.	¹ H ЯМР		
133	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 10,86 (уш.с, 1H), 7,35 (с, 1H), 6,80 (д, J=7,6 Гц, 2H), 4,36-4,67 (м, 4H), 3,87-4,13 (м, 3H), 3,15-3,41 (м, 2H), 2,46-2,48 (м, 1H), 1,80-2,11 (м, 3H), 1,43 (с, 3H)		

134	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,87 (уш.с, 1H), 7,36 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,74-6,86 (м, 2H), 4,57-4,74 (м, 3H), 4,18-4,34 (м, 2H), 3,86-4,05 (м, 2H), 3,38-3,54 (м, 2H), 2,34-2,45 (м, 2H), 1,97-1,99 (м, 1H), 1,80 (с, 3H), 1,59 (д, $J=13,8$ Гц, 1H)
135	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,88 (уш.с, 1H), 7,36 (д, $J=6,2$ Гц, 1H), 6,80 (д, $J=8,6$ Гц, 2H), 4,56-4,72 (м, 3H), 4,19-4,33 (м, 2H), 3,93-4,06 (м, 2H), 3,38-3,54 (м, 2H), 2,31-2,47 (м, 2H), 1,97-1,99 (м, 1H), 1,81 (с, 3H), 1,59 (д, $J=12,6$ Гц, 1H),

Пример 23

Получение соединений 136 и 137



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-23a

К раствору Int-22e (250 мг, 0,732 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) и уксусной кислоте (0,2 мл) добавляли 2-аминоэтанол (179 мг, 2,93 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали в вакууме, и полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (5% метанол/дихлорметан), получая Int-23a.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,53-7,59 (м, 2H), 7,23-7,35 (м, 3H), 6,38-6,44 (м, 1H), 5,52 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,22 (д, $J=10,6$ Гц, 1H), 4,03-4,26 (м, 4H), 3,54-3,63 (м, 1H), 3,04-3,08 (м, 2H), 2,35-2,44 (м, 1H), 1,99-2,13 (м, 1H), 1,07 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_4$: 352,1, найдено 353,1 (M+H)⁺.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-23b

К раствору Int-23a (120 мг, 0,341 ммоль) в метаноле (5 мл) добавляли m-CPBA (147 мг, 0,681 ммоль) и N-иодсукцинимид (153

мг, 0,681 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и гасили насыщенным водным NaHCO₃ (5 мл). Смесь экстрагировали дихлорметаном. Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (5% метанол/дихлорметан), получая Int-23b.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,57-7,63 (м, 2H), 7,26-7,38 (м, 3H), 5,51 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,38-4,42 (м, 1H), 4,04-4,24 (м, 3H), 3,56-3,65 (м, 1H), 3,26-3,32 (м, 1H), 3,11-3,22 (м, 1H), 2,38-2,50 (м, 1H), 2,10-2,22 (м, 1H), 1,15 (с, 3H).

Стадия С - Синтез промежуточного соединения Int-23c

К раствору Int-23b (120 мг, 0,251 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли Pd(Ph₃P)₄ (58,0 мг, 0,050 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,044 мл, 0,251 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,044 мл, 0,251 ммоль) и 2,4-дифторбензиламин (144 мг, 1,004 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры и разбавляли этилацетатом. Органическую фазу промывали 1 Н водным раствором HCl и насыщенным водным NaHCO₃, сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной TLC на силикагеле (100% этилацетат), получая Int-23c-1 (цис), Int-23c-2 (транс). Соединение Int-23c-2 (транс) дополнительно разделяли с помощью SFC (OD, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, 40% этанола в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-23c-2a (транс, энантиомер А) и Int-23c-2b (транс, энантиомер В).

Int-23c-2a: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,79-10,96 (м, 1H), 7,53-7,55 (м, 2H), 7,27-7,35 (м, 4H), 6,73-6,87 (м, 2H), 5,44 (д, J=10,2 Гц, 1H), 5,19 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,51-4,69 (м, 2H), 4,01-4,32 (м, 5H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,34-3,45 (м, 1H), 2,37-2,49 (м, 1H), 1,97-2,09 (м, 1H), 1,08 (с, 3H). MS: расчетная масса для C₂₈H₂₅F₂N₃O₅: 521,2, найдено 522,2 (M+H)⁺.

Int-23c-2b: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,87 (с, 1H), 7,55 (д, $J=7,01$ Гц, 2H), 7,27-7,42 (м, 4H), 6,75-6,84 (м, 2H), 5,44 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 5,19 (д, $J=10,2$ Гц, 1H), 4,51-4,70 (м, 2H), 3,98-4,29 (м, 5H), 3,55-3,64 (м, 1H), 3,32-3,46 (м, 1H), 2,37-2,50 (м, 1H), 1,93-2,10 (м, 1H), 1,09 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 521,2, найдено 522,2 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез соединений 136 и 137

К раствору Int-23c-2a (транс, энантиомер А) (25 мг, 0,048 ммоль) в *N,N*-диметилформамиде (2 мл) добавляли хлорид лития (20,32 мг, 0,479 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью RP-HPLC, получая соединение 136.

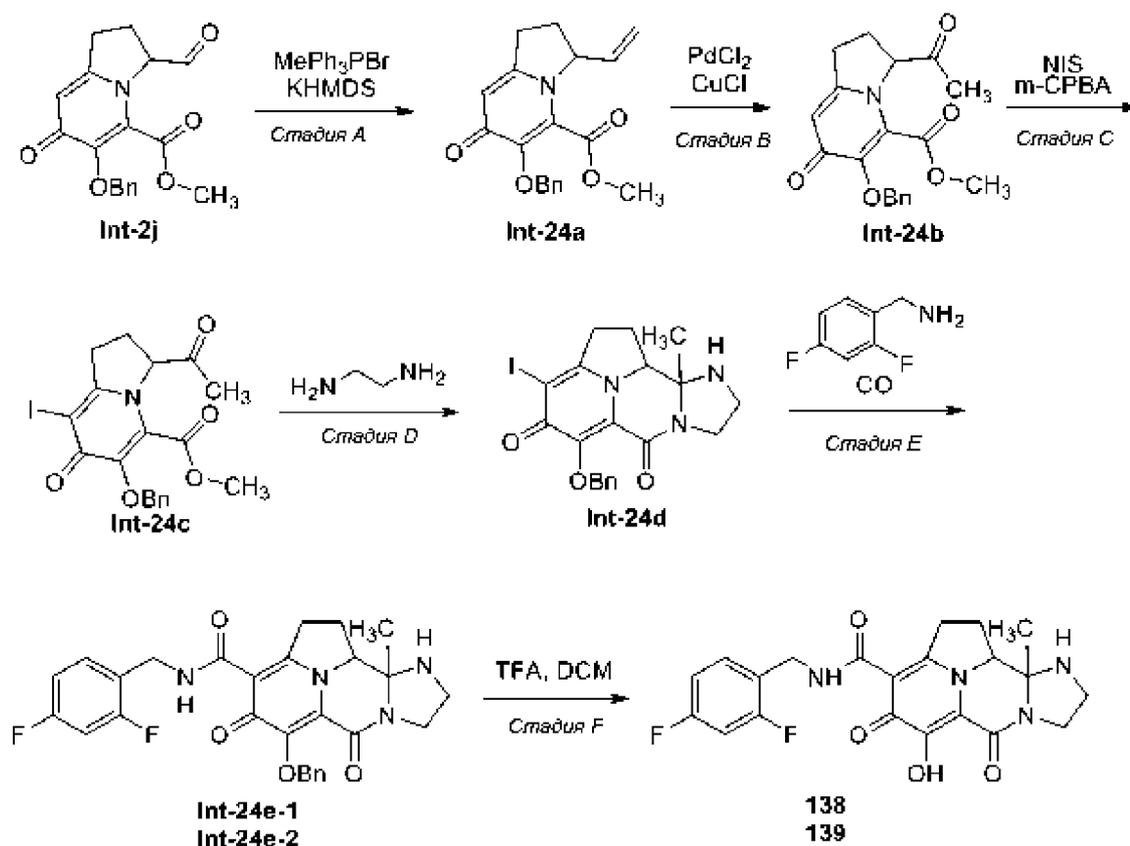
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,78 (с, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 6,76-6,86 (м, 2H), 4,54-4,67 (м, 2H), 4,13-4,35 (м, 4H), 4,02-4,10 (м, 1H), 3,68-3,79 (м, 1H), 3,39-3,48 (м, 1H), 2,48-2,58 (м, 1H), 2,06-2,20 (м, 1H), 1,32 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 431,1, найдено 432,1 (M+H)⁺.

Соединение 137 получали аналогичным способом из соединения Int-23c-2b (транс, энантиомер В).

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,76 (с, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 6,75-6,86 (м, 2H), 4,53-4,67 (м, 2H), 4,00-4,35 (м, 5H), 3,68-3,79 (м, 1H), 3,39-3,45 (м, 1H), 2,46-2,57 (м, 1H), 2,05-2,18 (м, 1H), 1,32 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 431,1, найдено 432,1 (M+H)⁺.

Пример 24

Получение соединений 138 и 139



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-24a

К раствору бром(метил)трифенилфосфорана (0,917 г, 2,57 ммоль) в тетрагидрофуране (15 мл) при -78°C добавляли KHMDS (2,57 мкл, 2,57 ммоль), и смесь нагревали до кипения с обратным холодильником. К кипящему раствору добавляли раствор Int-2j (0,7 г, 2,1 ммоль) в тетрагидрофуране (5 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры, гасили водой (20 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические части сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% метанола в дихлорметане), получая Int-24a.

^1H ЯМР (хлороформ-d): δ 7,73-7,75 (м, 2H), 7,29-7,60 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 5,67-5,79 (м, 1H), 5,44 (д, $J=11$ Гц, 1H), 5,08-5,25 (м, 2H), 5,00 (д, $J=11,4$ Гц), 3,69 (с, 3H), 2,90-3,07 (м, 3H), 2,36-2,53 (м, 2H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_4$: 325,1, найдено 325,9 ($M+H$) $^+$.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-24b

К раствору Int-24a (300 мг, 0,922 ммоль) в N,N-диметилформамиде (10 мл) и воде (1 мл) добавляли хлорид меди (137 мг, 1,38 ммоль) и хлорид палладия (II) (32,7 мг, 0,184 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в атмосфере кислорода (1 атм) в течение 30 часов. Смесь фильтровали. Фильтрат разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические части сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с использованием колоночной хроматографии на силикагеле (10% метанола в дихлорметане), получая Int-24b.

¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 7,54 (д, J=6,6 Гц, 2H), 7,33-7,42 (м, 3H), 7,10 (с, 1H), 5,36 (д, J=10,8 Гц, 1H), 5,18 (д, J=10,8 Гц, 1H), 3,74 (с, 3H), 3,06-3,17 (м, 3H), 2,55-2,72 (м, 1H), 2,16-2,24 (м, 4H). MS: расчетная масса для C₁₉H₁₉NO₅: 341,1, найдено 342,1 (M+H)⁺.

Стадия C - Синтез промежуточного соединения Int-24c

К раствору Int-24b (250 мг, 0,732 ммоль) в метаноле (10 мл) добавляли mCPBA (316 мг, 1,465 ммоль) и N-иодсукцинимид (330 мг, 1,465 ммоль). Смесь перемешивали при 30°C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным Na₂SO₃ (5 мл) и экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические части сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% метанола в дихлорметане), получая Int-24c.

¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 7,42-7,50 (м, 2H), 7,28-7,37 (м, 3H), 5,37 (д, J=10,5 Гц, 1H), 5,16 (д, J=10,5 Гц, 1H), 3,73 (с, 3H), 3,07-3,29 (м, 3H), 2,53-2,66 (м, 1H), 2,13-2,24 (м, 4H). MS: расчетная масса для C₁₉H₁₈INO₅: 467,0, найдено 468,1 (M+H)⁺.

Стадия D - Синтез промежуточного соединения Int-24d

К раствору Int-24c (170 мг, 0,364 ммоль) в тетрагидрофуране (2 мл) добавляли уксусную кислоту (0,1 мл) и этан-1,2-диамин (109 мг, 1,819 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% метанола в дихлорметане), получая Int-24d.

^1H ЯМР (хлороформ-d): δ 7,69 (д, $J=7$ Гц, 2H), 7,28-7,39 (м, 3H), 5,45 (д, $J=10,4$ Гц, 1H), 5,27 (д, $J=10$ Гц, 1H), 4,55-4,56 (м, 1H), 4,39-4,41 (м, 1H), 3,90 (д, $J=5,5$ Гц, 1H), 3,45-3,48 (м, 1H), 3,30-3,37 (м, 1H), 3,08-3,23 (м, 1H), 2,92-3,05 (м, 1H), 2,27-2,45 (м, 1H), 1,96-2,06 (м, 1H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{IN}_3\text{O}_3$: 477,1, найдено 478,2 (M+H) $^+$.

Стадия E - Синтез промежуточного соединения Int-24e

К раствору Int-24d (100 мг, 0,210 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (48,4 мг, 0,042 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,037 мл, 0,210 ммоль) и 2,4-дифторбензиламина (120 мг, 0,838 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая Int-24e.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 520,2, найдено 521,1 (M+H) $^+$.

Разделением Int-24e с помощью SFC (Chiralpak AS, 250 мм x 30 мм, 5 мкм, 35-40% этанола в SC-CO_2 , 120 мл/мин, 220 нм) получали Int-24e-1 (более раннее элюирование) и Int-24e-2 (более позднее элюирование).

Стадия F - Синтез соединения 138 и соединения 139

К раствору Int-24e-1 (7 мг, 0,013 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,5 мл). Смесь перемешивали при 30°C в течение 2 часов, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 138.

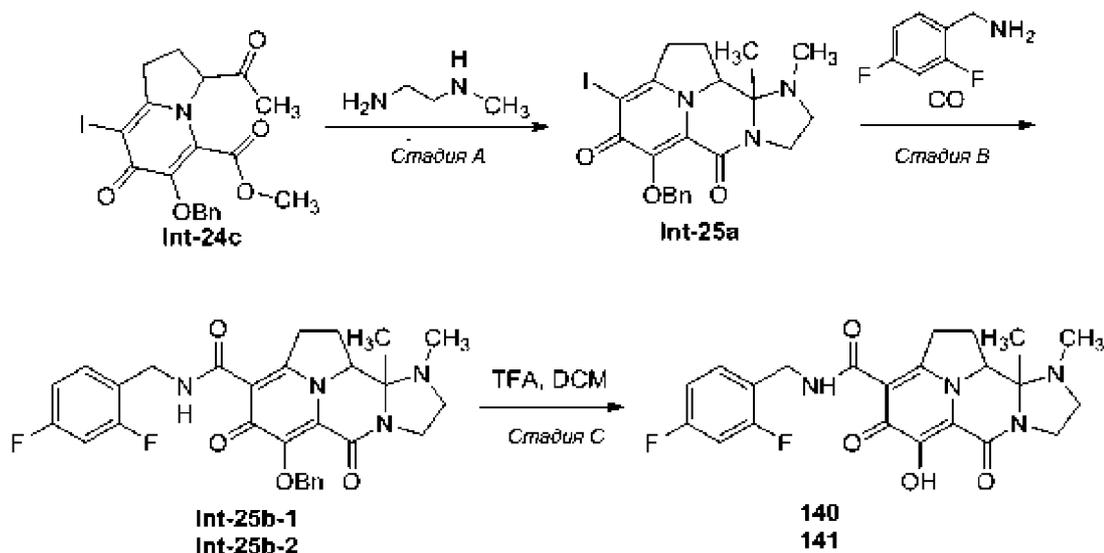
^1H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,77 (уш.с, 1H), 7,36 (д, $J=6,8$ Гц, 1H), 6,74-6,87 (м, 2H), 4,57-4,62 (м, 2H), 4,26 (д, $J=9,7$ Гц, 1H), 4,15-4,18 (м, 1H), 3,92-3,99 (м, 1H), 3,57-3,63 (м, 1H), 3,33-3,48 (м, 3H), 2,49-2,52 (м, 1H), 2,09-2,12 (м, 1H), 1,30 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 430,1, найдено 431,1 (M+H) $^+$.

Соединение 139 получали из Int-24e-2 с использованием аналогичной процедуры.

^1H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,79 (уш.с, 1H), 7,36 (д, $J=7,7\text{Гц}$, 1H), 6,76-6,80 (м, 2H), 4,57-4,62 (м, 2H), 4,26 (д, $J=8\text{ Гц}$, 1H), 4,13-4,19 (м, 1H), 3,94-3,95 (м, 1H), 3,59-3,62 (м, 1H), 3,43-3,45 (м, 3H), 2,49-2,52 (м, 1H), 2,09-2,12 (м, 1H), 1,30 (с, 3H). MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_4\text{O}_4$: 430,1, найдено 431,1 (M+H) $^+$.

Пример 25

Получение соединений 140 и 141



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-25a

К раствору Int-24c (300 мг, 0,642 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и трифторуксусной кислоте (0,3 мл) добавляли N-метилэтан-1,2-диамин (238 мг, 3,21 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% метанол в дихлорметане), получая Int-25a.

MS: расчетная масса для $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{IN}_3\text{O}_3$: 491,1, найдено 492,1 (M+H) $^+$.

Стадия В - Синтез промежуточного соединения Int-25b

К раствору Int-25a (150 мг, 0,305 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,267 мл, 1,526 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (70,6 мг, 0,061 ммоль) и 2,4-дифторбензиламин (131 мг, 0,916 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали

до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая Int-25b.

MS: расчетная масса для $C_{29}H_{28}F_2N_4O_4$: 534,2, найдено 535,3 (M+H)⁺.

Разделение Int-25 b осуществляли с помощью SFC (Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, изопропанол в SC-CO₂, 80 мл/мин, 220 нм), получая Int-25b-1 и Int-25b-2.

Int-25b-1: ¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,95 (уш.с, 1H), 7,28-7,60 (м, 6H), 6,74-6,88 (м, 2H), 5,45 (д, J=9,9 Гц, 1H), 5,17 (д, J=9,9 Гц, 1H), 4,54-4,70 (м, 2H), 4,11-4,27 (м, 2H), 3,64-3,79 (м, 2H), 3,35-3,52 (м, 2H), 3,25 (т, J=7,6 Гц, 1H), 2,72-2,84 (м, 1H), 2,44-2,56 (м, 1H), 2,37 (с, 3H), 0,91 (с, 3H).

Int-25b-2: ¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,95 (уш.с, 1H), 7,28-7,71 (м, 6H), 6,74-6,86 (м, 2H), 5,45 (д, J=10 Гц, 1H), 5,17 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,53-4,69 (м, 2H), 4,12-4,27 (м, 2H), 3,65-3,79 (м, 2H), 3,35-3,44 (м, 2H), 3,25 (т, J=8,1 Гц, 1H), 2,72-2,83 (м, 1H), 2,44-2,56 (м, 1H), 2,06 (с, 3H), 0,87 (с, 3H).

Стадия C - Синтез соединений 140 и 141

К раствору Int-25b-1 (25 мг, 0,047 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли хлорид лития (19,83 мг, 0,468 ммоль). Смесь перемешивали при 75°C в течение 2 часов, охлаждали до комнатной температуры и непосредственно очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 140.

¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,84 (уш.с, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 6,74-6,86 (м, 2H), 4,54-4,66 (м, 2H), 4,16-4,30 (м, 1H), 3,71-3,88 (м, 2H), 3,34-3,49 (м, 2H), 2,87-2,92 (м, 1H), 2,51-2,59 (м, 1H), 2,42 (с, 3H), 2,03-2,14 (м, 1H), 1,14 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{22}H_{22}F_2N_4O_4$: 444,2, найдено 445,1 (M+H)⁺.

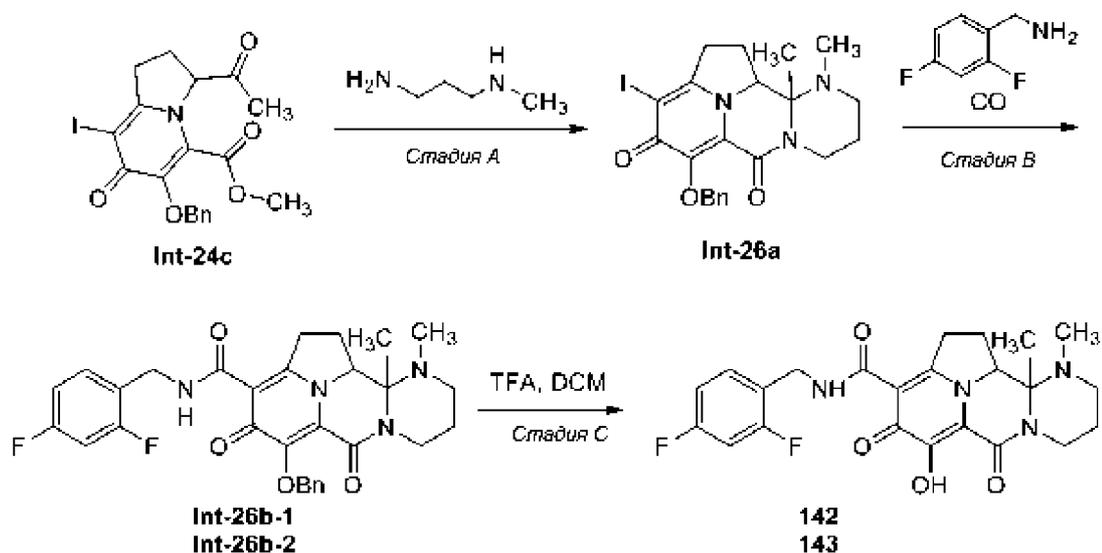
Соединение 141 получали из Int-25b-2 с использованием аналогичной процедуры.

¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,86 (уш.с, 1H), 7,30-7,39 (м, 1H), 6,76-6,86 (м, 2H), 4,57-4,66 (м, 2H), 4,33 (дд, J=10,5, 7,4 Гц, 1H), 4,21 (дд, J=18,9, 9,5 Гц, 1H), 3,75-3,88 (м, 2H), 3,40-3,51 (м, 2H), 2,90-2,92 (м, 1H), 2,53-2,63 (м, 1H), 2,45 (с, 3H),

2,05–2,19 (м, 1H), 1,14 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{22}H_{22}F_2N_4O_4$: 444,2, найдено 445,1 (M+H)⁺.

Пример 26

Получение соединений 142 и 143



Стадия А – Синтез промежуточного соединения Int-26а

К раствору Int-24с (300 мг, 0,642 ммоль) в тетрагидрофуране (10 мл) и уксусной кислоты (0,5 мл) добавляли N-метилпропан-1,3-диамин (283 мг, 3,21 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 5 часов, охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (10% метанол в дихлорметане), получая Int-26.

MS: расчетная масса для $C_{22}H_{24}IN_3O_3$: 505,1, найдено 506,1 (M+H)⁺.

Стадия В – Синтез промежуточного соединения Int-26b

К раствору Int-26а (250 мг, 0,495 ммоль) в диметилсульфоксиде (3 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,432 мл, 2,474 ммоль), $Pd(PPh_3)_4$ (114 мг, 0,099 ммоль) и 2,4-дифторбензиламин (212 мг, 1,484 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа под монооксидом углерода (1 атм), охлаждали до комнатной температуры и фильтровали. Фильтрат очищали с использованием препаративной RP-HPLC, получая Int-26 b.

¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d): δ 10,95 (уш.с, 1H), 7,52–7,54 (м, 2H), 7,27–7,44 (м, 4H), 6,76–6,87 (м, 2H), 5,36 (д, J=10,2

Гц, 1H), 5,19 (д, J=10,2 Гц, 1H), 4,46-4,69 (м, 4H), 4,07 (дд, J=19,2, 9,8 Гц, 1H), 3,35-3,50 (м, 1H), 3,13-3,24 (м, 1H), 2,90-3,05 (м, 2H), 2,60 (с, 3H), 2,38-2,47 (м, 1H), 1,97-2,12 (м, 2H), 1,75 (д, J=9,8 Гц, 1H), 1,15 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{30}H_{30}F_2N_4O_4$: 548,2, найдено 549,2 (M+H)⁺.

Разделение Int-26b осуществляли с помощью SFC (Chiralpak AD, 250 мм x 30 мм, 10 мкм, 55% изопропанола в SC-CO₂, 80 нл/мин), получая Int-26b-1 и Int-26b-2.

Стадия С - Синтез соединений 142 и 143

К раствору Int-26b-1 (40 мг, 0,073 ммоль) в дихлорметане (3 мл) добавляли трифторуксусную кислоту (0,3 мл), смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 часа, а затем концентрировали в вакууме. Полученный остаток очищали с помощью препаративной RP-HPLC, получая соединение 142.

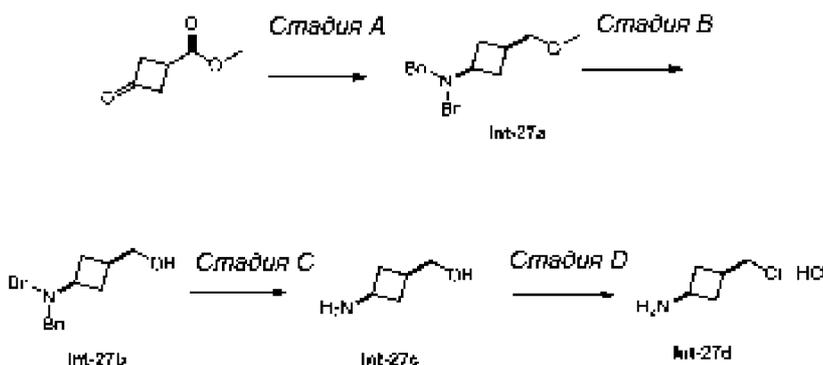
¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,80 (уш.с, 1H), 7,31-7,41 (м, 1H), 6,75-6,86 (м, 2H), 4,43-4,75 (м, 4H), 4,09 (дд, J=19,3, 9,6 Гц, 1H), 3,8-3,48 (м, 2H), 2,95-3,19 (м, 2H), 2,68 (с, 3H), 2,42-2,55 (м, 1H), 2,02-2,20 (м, 2H), 1,75 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,44 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{23}H_{24}F_2N_4O_4$: 458,2, найдено 459,1 (M+H)⁺.

Соединение 143 получали из Int-26b-2 с использованием аналогичной процедуры.

¹H ЯМР (хлороформ-d): δ 10,81 (уш.с, 1H), 7,31-7,39 (м, 1H), 6,75-6,86 (м, 2H), 4,54-4,70 (м, 3H), 4,46 (дд, J=13,8, 5,5 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=19,1, 9,6 Гц, 1H), 3,26-3,48 (м, 2H), 3,13 (тд, J=13,4, 4,6 Гц, 1H), 2,97 (д, J=13,8 Гц, 1H), 2,66 (с, 3H), 2,41-2,52 (м, 1H), 2,03-2,19 (м, 2H), 1,73 (д, J=11,4 Гц, 1H), 1,42 (с, 3H). MS: расчетная масса для $C_{23}H_{24}F_2N_4O_4$: 458,2, найдено 459,1 (M+H)⁺.

Пример 27

Получение промежуточного соединения Int-27d



Стадия А - Синтез промежуточного соединения Int-27a

К раствору метил-3-оксоциклобутанкарбоксилата (50 г, 390 ммоль) в АсОН (10 мл) и THF (400 мл) при 28°C добавляли дибензиламин (231 г, 1171 ммоль), а затем $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (165 г, 780 ммоль). Смесь перемешивали при 28°C в течение 10 часов. Смесь концентрировали в вакууме и разбавляли водой (300 мл). Смесь доводили до pH 8 водным NaHCO_3 , а затем экстрагировали EtOAc (300 мл x 3). Объединенные органические слои концентрировали в вакууме, и остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (петролейный эфир: EtOAc =от 100:1 до 30:1), получая соединение Int-27a.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 310,2.

Стадия В - Синтез соединения Int-27b

К раствору LiAlH_4 (14 г, 369 ммоль) в THF (400 мл) перемешиваемому при 0°C, добавляли по каплям раствор соединения Int-27a (100 г, 323 ммоль) в THF (100 мл). Смесь перемешивали при 0°C в течение 1 часа. Реакцию гасили путем последовательного добавления H_2O (14,0 мл), 10% NaOH (28,0 мл) и H_2O (56,0 мл) на ледяной бане. Полученную смесь сушили над безводным сульфатом натрия. Раствор фильтровали, и фильтрат концентрировали в вакууме, получая соединение Int-27b. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 282,1.

Стадия С - Синтез соединения Int-27c

К раствору соединения Int-27b (80 г, 284 ммоль) в этаноле (300 мл) добавляли АсОН (10 мл), затем Pd/C (10% масс. 30,3 г, 28,4 ммоль). Смесь перемешивали при 26°C в течение 12 часов в

атмосфере водорода. Затем смесь фильтровали. Фильтрат концентрировали в вакууме, получая соединение Int-27c. Неочищенный продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

MS: (M+N)⁺: 102,0.

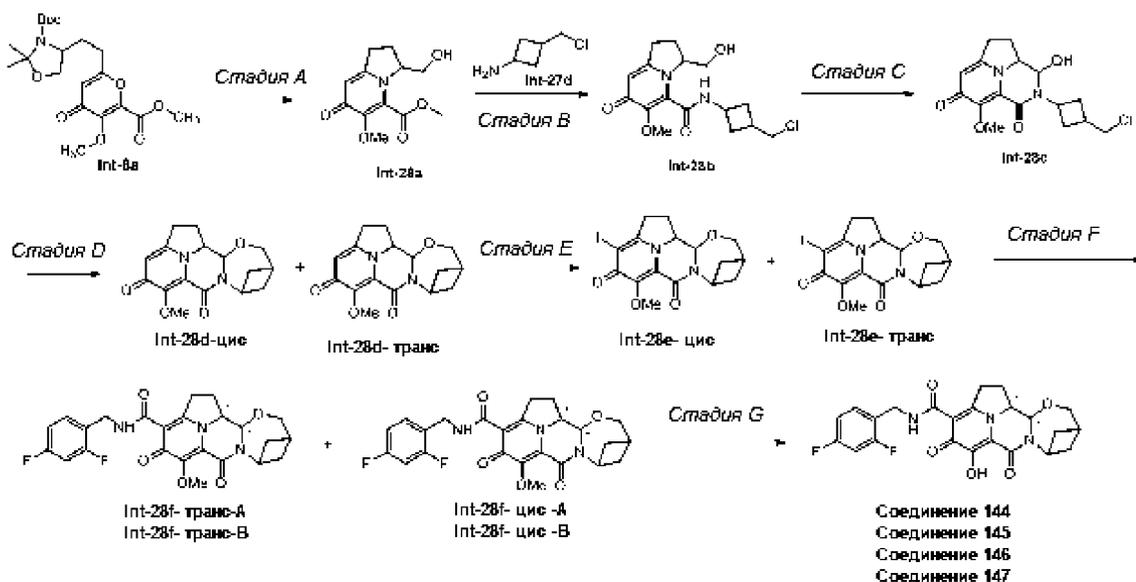
Стадия D - Синтез соединения Int-27d

К раствору соединения Int-27c (3,5 г, 34,6 ммоль) в этаноле (30 мл) добавляли 2Н водный раствор HCl (17,3 мл, 34,6 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, получая неочищенный гидрохлорид. Этот материал перемешивали в хлороформе (10 мл) при 0°C, затем добавляли тионилхлорид (3,79 мл, 51,9 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Полученную смесь концентрировали в вакууме для удаления растворителя. Твердый остаток промывали EtOAc (20 мл x 3), получая соединение Int-27d. Продукт использовали на следующей стадии без дополнительной очистки.

¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 8,37 (шир. с, 2H), 3,63 (д, J=6,85 Гц, 2H), 3,48-3,55 (м, 1H), 2,34-2,41 (м, 1H), 2,24-2,33 (м, 2H), 1,88-1,99 (м, 2H).

Пример 28

Получение соединений 144-147



Стадия А - Синтез соединения Int-28a

К раствору соединения Int-8a (7 г, 17,01 ммоль) в DCM (20 мл) добавляли TFA (2 мл, 26,0 ммоль). Реакционную смесь

перемешивали при комнатной температуре в течение 30 минут. Растворитель удаляли в вакууме, остаток растворяли в МЕОН (40 мл) и кипятили с обратным холодильником в течение 4 часов. Реакционную смесь концентрировали в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя раствором 10% МЕОН/ДСМ, получая соединение Int-28a.

MS: (M+N)⁺: 254,1.

Стадия В - Синтез соединения Int-28b

К раствору соединения Int-28a (5 г, 19,74 ммоль) в EtOH (120 мл) добавляли триэтиламин (22,01 мл, 158 ммоль), а затем соединение Int-27d (4,72 г, 30,3 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 0,5 часа. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (EtOAc:MeOH=от 30:1 до 10:1), получая соединение Int-28b.

MS: (M+N)⁺: 341,1.

Стадия С - Синтез соединения Int-28c

К раствору соединения Int-28b (1,8 г, 5,28 ммоль) в дихлорметане (50 мл) при 0°C добавляли перйодинан Десса-Мартина (5,60 г, 13,20 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 5 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₃ (8 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (8 мл). Органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: MeOH=от 50:1 до 20:1), получая соединение Int-28c.

MS: (M+N)⁺: 338,9.

Стадия D - Синтез соединения Int-28d-цис и соединения Int-28d-транс

К раствору соединения Int-28c (100 мг, 0,295 ммоль) в DMF (4 мл) добавляли Cs₂CO₃ (193 мг, 0,590 ммоль). Смесь перемешивали при 60°C в течение 12 часов. Смесь концентрировали под вакуумом. Остаток очищали препаративной тонкослойной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: MeOH=15:1), получая соединение Int-28d-транс и соединения Int-28d-цис.

MS: (M+N)⁺: 303,1.

Соединение Int-28d-транс:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,32 (с, 1H), 5,32 (dt, $J=4,11$, 7,14 Гц, 1H), 5,12 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 4,20 (ддд, $J=6,55$, 8,56, 10,12 Гц, 1H), 4,07-4,15 (м, 1H), 3,91 (с, 3H), 3,82 (д, $J=11,93$ Гц, 1H), 2,89-3,05 (м, 2H), 2,65-2,72 (м, 1H), 2,56-2,63 (м, 1H), 2,52 (шир. дд, $J=3,62$, 7,34 Гц, 1H), 2,04-2,16 (м, 2H), 1,77-1,84 (м, 2H).

Соединение Int-28d-цис:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 6,41 (с, 1H), 5,22 (д, $J=3,52$ Гц, 1H), 4,76-4,84 (м, 1H), 4,45 (ддд, $J=3,42$, 6,75, 10,56 Гц, 1H), 3,84-3,93 (м, 4H), 3,72-3,79 (м, 1H), 2,96-3,08 (м, 2H), 2,72 (тд, $J=7,07$, 13,84 Гц, 1H), 2,53-2,65 (м, 2H), 2,38-2,49 (м, 1H), 2,24-2,33 (м, 1H), 1,95 (шир. дд, $J=8,12$, 13,60 Гц, 1H), 1,69 (дд, $J=8,02$, 11,15 Гц, 1H).

Стадия E - Синтез соединения Int-28e-цис и соединения Int-28e-транс

К смеси соединения Int-28d-транс (100 мг, 0,331 ммоль) в MeOH (5 мл) в атмосфере азота добавляли *m*-CPBA (57,1 мг, 0,331 ммоль) и *N*-иодсукцинимид (149 мг, 0,662 ммоль), а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C и гасили раствором Na_2SO_3 (2 мл). Затем смесь доводили до pH 7 с помощью 10% (мас./об.) NaOH. Полученную смесь разбавляли дихлорметаном (20 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток обрабатывали MeOH (20 мл) и фильтровали. Фильтрационный осадок сушили, получая соединение Int-28e-транс.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,27 (с, 1H), 5,06-5,26 (м, 2H), 4,27-4,46 (м, 1H), 4,02-4,11 (м, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,75-3,78 (м, 1H), 3,15 (шир. дд, $J=9,39$, 17,21 Гц, 1H), 2,89-3,07 (м, 1H), 2,51-2,71 (м, 3H), 2,00-2,18 (м, 2H), 1,78 (шир. дд, $J=7,14$, 13,20 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 429,1.

К смеси соединения Int-28d-цис (30 мг, 0,099 ммоль) в MeOH (2 мл) в атмосфере азота добавляли *m*-CPBA (34,2 мг, 0,198 ммоль) и *N*-иодсукцинимид (44,7 мг, 0,198 ммоль), а затем смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Смесь охлаждали до 25°C и нейтрализовывали раствором Na_2SO_3 (0,5 мл). Затем смесь

разбавляли DCM (5 мл) и сушили над безводным Na_2SO_4 . Смесь фильтровали и фильтрат концентрировали. Остаток очищали с на колонке с силикагелем ($\text{EtOAc}:\text{MeOH}$ =от 10:1 до 4:1), получая соединение Int-28e-цис.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 429,0.

Стадия F - Синтез соединения Int-28f-цис-A/B и соединения Int-28f-транс-A/B

К раствору соединения Int-28e-транс (80 мг, 0,187 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,163 мл, 0,934 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (43,2 мг, 0,037 ммоль) и (2,4-дифторфенил) метанамин (53,5 мг, 0,374 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часов в атмосфере монооксида углерода (1 атм). Реакционную смесь разбавляли водой (10 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 4). Органический слой промывали 1M HCl (2 мл) и насыщенным раствором соли (5 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле (дихлорметан: MeOH =20:1), получая целевой продукт в виде рацемической смеси, который дополнительно разделяли с помощью SFC (колонка AS (250 мм x 30 мм, 10 мкм); условия: $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH начало В 45%; конец В 45%; скорость потока (мл/мин) 80; инъекция 80), получая соединение Int-28f-транс-A и соединение Int-28f-транс-B.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 472,2.

Соединение Int-28f-транс-A:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,83 (шир. т, $J=5,48$ Гц, 1H), 7,30-7,40 (м, 1H), 6,73-6,83 (м, 2H), 5,30-5,39 (м, 1H), 5,14 (д, $J=8,61$ Гц, 1H), 4,52-4,64 (м, 2H), 4,25-4,34 (м, 1H), 4,19 (дд, $J=3,52, 11,74$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=9,39, 19,17$ Гц, 1H), 3,98 (с, 3H), 3,87 (д, $J=11,74$ Гц, 1H), 3,37 (ддд, $J=8,80, 10,96, 19,37$ Гц, 1H), 2,63-2,79 (м, 3H), 2,60 (тд, $J=3,86, 7,53$ Гц, 1H), 2,19 (дд, $J=7,43, 11,74$ Гц, 1H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,85 (дд, $J=7,43, 12,91$ Гц, 1H).

Соединение Int-28f-транс-B:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,84 (шир. т, $J=5,67$ Гц, 1H), 7,31-7,40 (м, 1H), 6,75-6,84 (м, 2H), 5,32-5,40 (м, 1H), 5,13

(д, $J=8,61$ Гц, 1H), 4,52-4,66 (м, 2H), 4,27-4,35 (м, 1H), 4,19 (дд, $J=4,11, 12,33$ Гц, 1H), 4,11 (дд, $J=9,39, 19,17$ Гц, 1H), 3,99 (с, 3H), 3,88 (д, $J=12,13$ Гц, 1H), 3,38 (ддд, $J=8,80, 10,96, 19,37$ Гц, 1H), 2,64-2,80 (м, 3H), 2,56-2,63 (м, 1H), 2,20 (дд, $J=7,43, 11,74$ Гц, 1H), 2,00-2,13 (м, 1H), 1,84 (дд, $J=7,43, 13,30$ Гц, 1H).

К раствору соединения Int-28e-цис (34 мг, 0,079 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,069 мл, 0,397 ммоль), $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (18,35 мг, 0,016 ммоль) и (2,4-дифторфенил)метанамина (22,73 мг, 0,159 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1,5 часа в атмосфере монооксида углерода (1 атм). Смесь разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (10 мл x 5). Органический слой промывали насыщенным раствором соли (8 мл). Органический слой сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт очищали с помощью TLC на препаративной пластине с силикагелем (дихлорметан: MeOH=20:1), получая целевой продукт в виде рацемической смеси, который далее разделяли с помощью SFC (Прибор SFC-8; колонка AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); условия: 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ EtOH начало В 45%; конец В 45%; время градиента (мин) В 100% от времени удерживания (мин); скорость потока (мл/мин) 60), получая соединение Int-28f-цис-А и соединение Int-28f-цис-В.

MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 472,0.

Стадия G - Синтез соединений 144-147

К раствору соединения Int-28f-транс-А (25 мг, 0,053 ммоль) в MeCN (5 мл) добавляли бромид магния (48,8 мг, 0,265 ммоль). Смесь перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Полученную смесь фильтровали и очищали с помощью препаративной HPLC с обращенной фазой, получая соединение 144.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,83 (шир. т, $J=5,48$ Гц, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,76-6,83 (м, 2H), 5,40-5,43 (м, 1H), 5,20 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,59-4,61 (м, 2H), 4,22-4,25 (м, 1H), 4,22 (дд, $J=4,8, 12,8$ Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=8,8, 19,6$ Гц, 1H), 3,90 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,35 (ддд, $J=8,80, 10,96, 19,37$ Гц, 1H),

2,72 (тд, $J=3,86$, 7,53 Гц, 1H), 2,66-2,69 (м, 3H), 2,23 (дд, $J=7,6$, 11,6 Гц, 1H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,90 (дд, $J=7,6$, 12,8 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,1.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной на стадии G Примера 28, с заменой соответствующих реагентов.

Соединение 145 (из соединения Int-28f-транс-В):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,83 (шир. т, $J=5,48$ Гц, 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,76-6,83 (м, 2H), 5,40-5,43 (м, 1H), 5,20 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,59-4,61 (м, 2H), 4,22-4,25 (м, 1H), 4,22 (дд, $J=4,8$, 12,8 Гц, 1H), 4,09 (дд, $J=8,8$, 19,6 Гц, 1H), 3,90 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,35 (ддд, $J=8,80$, 10,96, 19,37 Гц, 1H), 2,72 (тд, $J=3,86$, 7,53 Гц, 1H), 2,66-2,69 (м, 3H), 2,23 (дд, $J=7,6$, 11,6 Гц, 1H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,90 (дд, $J=7,6$, 12,8 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,1.

Соединение 146 (из соединения Int-28f-цис-А):

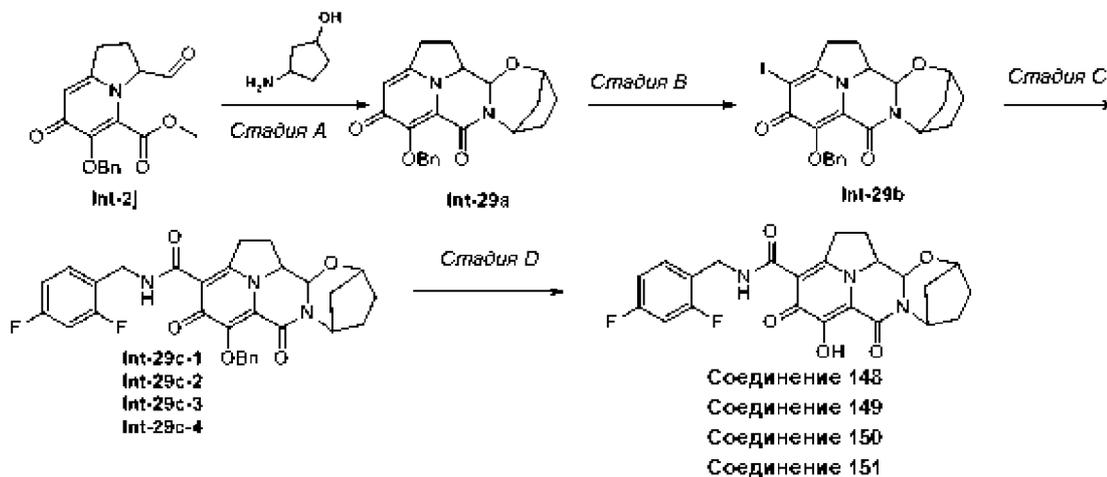
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,83 (шир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,0$, 15,2 Гц, 1H), 6,76-6,83 (м, 2H), 5,39 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,80 (дд, $J=6,0$, 9,6 Гц, 1H), 4,60 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,50-4,54 (м, 1H), 4,10 (дд, $J=9,2$, 19,2 Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=3,2$, 12,8 Гц, 1H), 3,83 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,40 (дт, $J=8,8$, 20,0 Гц, 1H), 2,82 (дт, $J=7,2$, 13,6 Гц, 1H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,44-2,49 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 1H), 2,07 (дд, $J=8,0$, 13,2 Гц, 1H), 1,73-1,78 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,1.

Соединение 147 (из соединения Int-28f-цис-В):

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,83 (шир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 7,34 (дд, $J=8,0$, 15,2 Гц, 1H), 6,76-6,83 (м, 2H), 5,39 (д, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,80 (дд, $J=6,0$, 9,6 Гц, 1H), 4,60 (д, $J=4,2$ Гц, 2H), 4,50-4,54 (м, 1H), 4,10 (дд, $J=9,2$, 19,2 Гц, 1H), 3,94 (дд, $J=3,2$, 12,8 Гц, 1H), 3,83 (д, $J=12,0$ Гц, 1H), 3,40 (дт, $J=8,8$, 20,0 Гц, 1H), 2,82 (дт, $J=7,2$, 13,6 Гц, 1H), 2,66-2,72 (м, 2H), 2,44-2,49 (м, 1H), 2,40-2,45 (м, 1H), 2,07 (дд, $J=8,0$, 13,2 Гц, 1H), 1,73-1,78 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,1 (дд, $J=7,6$, 12,8 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,1.

Пример 29

Получение соединений 148-151



Стадия А - Синтез соединения Int-29a

К раствору соединения Int-2j (1,0 г, 3,06 ммоль) в THF (15 мл) добавляли 3-аминоциклопентанол (0,927 г, 9,17 ммоль) и AcOH (0,3 мл). Смесь перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 5% MeOH/дихлорметан, получая соединение Int-29a.

MS: (M+H)⁺: 379,1.

Стадия В - Синтез соединения Int-29b

К раствору соединения Int-29a (700 мг, 1,850 ммоль) в MeOH (15 мл) при 70°C добавляли N-иодсукцинимид (832 мг, 3,70 ммоль), m-CPBA (798 мг, 3,70 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 часов при 70°C. Реакцию гасили водным Na₂SO₃ (3 мл), а затем концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 10% MeOH/дихлорметан, получая соединение Int-29b.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,69 (д, J=7,06 Гц, 2H), 7,29-7,38 (м, 3H), 5,31-5,43 (м, 2H), 5,08-5,24 (м, 2H), 4,92-5,02 (м, 1H), 4,54-4,64 (м, 1H), 4,28 (дд, J=15,99, 9,59 Гц, 1H), 2,97-3,26 (м, 2H), 2,97-2,99 (м, 1H), 2,46-2,60 (м, 1H), 2,28-2,42 (м, 1H), 2,00-2,09 (м, 2H), 1,75-1,88 (м, 1H), 1,47-1,60 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 505,1.

Стадия С - Синтез соединений Int-29c-1 - Int-29c-4

К раствору соединения Int-29b (200 мг, 0,397 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,346 мл, 1,983 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (92 мг, 0,079 ммоль) и (2,4-дифторфенил)метанамин (114 мг, 0,793 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа под монооксидом углерода (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат подкисляли водным раствором HCl (5 мл, 2M) а затем экстрагировали EtOAc (15 мл x 2). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 6% MeOH/дихлорметан, получая целевой продукт, который представлял собой смесь стереоизомеров.

MS: (M+N)⁺: 548,2.

Этот материал дополнительно разделяли с помощью SFC (колонка: колонка AD (250 мм x 30 мм, 10 мкм); условия: подвижная фаза 45% основание-IPA (с 0,1% NH₃·H₂O) в CO₂; скорость потока: 80 мл/мин; длина волны: 220 нм), получая соединение Int-29c-1 (первый элюируемый изомер), соединение Int-29c-2 (второй элюируемый изомер), соединение Int-29c-3 (третий элюируемый изомер) и соединение Int-29c-4 (четвертый элюируемый изомер).

Соединение Int-29c-1:

¹H ЯМР (400 MHz, CDCl₃): δ 10,90 (шир. т, J=5,51 Гц, 1H), 7,63 (д, J=6,84 Гц, 2H), 7,28-7,39 (м, 4H), 6,74-6,86 (м, 2H), 5,15-5,33 (м, 4H), 4,56-4,64 (м, 3H), 4,36 (ддд, J=11,14, 7,17, 3,53 Гц, 1H), 3,99-4,13 (м, 1H), 3,27-3,39 (м, 1H), 2,07-2,39 (м, 4H), 1,95-2,01 (м, 2H), 1,83 (шир. с, 1H), 1,39 (шир. д, J=12,57 Гц, 1H).

Соединение Int-29c-2:

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,91 (шир. т, J=5,73 Гц, 1H), 10,77-11,04 (м, 1H), 7,63 (д, J=7,06 Гц, 2H), 7,28-7,40 (м, 4H), 6,74-6,87 (м, 2H), 5,16-5,33 (м, 4H), 4,56-4,67 (м, 3H), 4,36 (ддд, J=11,03, 7,28, 3,53 Гц, 1H), 4,08 (дд, J=19,40, 8,82 Гц, 1H), 3,27-3,41 (м, 1H), 2,04-2,42 (м, 4H), 1,99 (шир. д, J=11,03 Гц, 1H), 1,82 (шир. д, J=13,01 Гц, 1H), 1,36-1,45 (м, 1H).

Соединение Int-29c-3:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,88 (шир. т, $J=5,73$ Гц, 1H), 7,62 (д, $J=7,06$ Гц, 2H), 7,27-7,41 (м, 4H), 6,75-6,85 (м, 2H), 5,36 (шир. с, 1H), 5,25-5,31 (м, 1H), 5,17 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,55-4,64 (м, 3H), 4,01-4,18 (м, 2H), 3,35 (dt, $J=19,46, 9,78$ Гц, 1H), 2,50-2,64 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 4H), 1,75 (шир. д, $J=10,14$ Гц, 1H), 1,56 (шир. дд, $J=12,24, 3,42$ Гц, 1H).

Соединение Int-29с-4:

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,88 (шир. т, $J=5,40$ Гц, 1H), 7,63 (д, $J=6,84$ Гц, 2H), 7,27-7,42 (м, 4H), 6,71-6,88 (м, 2H), 5,36 (шир. с, 1H), 5,29 (д, $J=9,92$ Гц, 1H), 5,17 (д, $J=9,70$ Гц, 1H), 4,90 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,61 (шир. с, 3H), 4,05-4,20 (м, 2H), 3,26-3,40 (м, 1H), 2,48-2,65 (м, 1H), 1,92-2,02 (м, 4H), 1,76 (шир. д, $J=10,58$ Гц, 2H), 1,51-1,59 (м, 1H).

Стадия D - Синтез соединения 148

К раствору соединения Int-29с-1 (20 мг, 0,037 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) при 20°C добавляли бромид магния (13,45 мг, 0,073 ммоль). Смесь перемешивали при 20°C в течение 3 часов. Реакционную смесь фильтровали, и фильтрат очищали, используя препаративную HPLC с обращенной фазой (колонка Boston Green ODS 150 мм x 30 мм, 5 мкм); условия: вода (0,1% TFA)-MeCN, начало В 35, конец В 65, 100% время градиента (мин) 8, время удерживания (мин) 2, скорость потока (мл/мин) 30, инъекция 4), получая соединение 148.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,36-7,48 (м, 1H), 6,85-7,04 (м, 2H), 5,59 (д, $J=3,97$ Гц, 1H), 5,13 (шир. с, 1H), 4,54-4,68 (м, 4H), 3,81-3,98 (м, 1H), 3,33-3,39 (м, 1H), 2,02-2,38 (м, 6H), 1,89 (шир. д, $J=12,35$ Гц, 1H), 1,55 (шир. д, $J=12,57$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,0.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной на стадии D Примера 29, при замене соответствующих реагентов.

Соединение 149 (из соединения Int-29с-2):

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 7,39-7,48 (м, 1H), 6,86-7,02 (м, 2H), 5,58 (д, $J=3,97$ Гц, 1H), 5,12 (шир. с, 1H), 4,56-4,67 (м,

4H), 3,83-3,94 (м, 1H), 3,32-3,38 (м, 1H), 2,00-2,36 (м, 6H), 1,88 (шир. д, $J=12,57$ Гц, 1H), 1,49-1,57 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,0.

Соединение 150 (из соединения Int-29c-3):

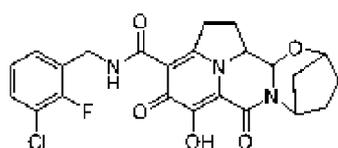
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,35-7,51 (м, 1H), 6,87-7,04 (м, 2H), 5,21-5,29 (м, 2H), 4,54-4,70 (м, 3H), 4,26-4,38 (м, 1H), 3,90 (дд, $J=18,85$, 9,15 Гц, 1H), 3,34 (шир. с, 1H), 2,48-2,61 (м, 1H), 1,92-2,16 (м, 6H), 1,67 (dt, $J=11,85$, 3,67 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,0.

Соединение 151 (из соединения Int-29c-4):

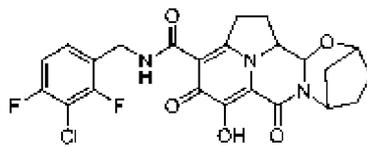
¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 7,34-7,51 (м, 1H), 6,86-7,03 (м, 2H), 5,20-5,31 (м, 2H), 4,65 (шир. с, 1H), 4,58 (с, 2H), 4,26-4,40 (м, 1H), 3,92 (дд, $J=18,96$, 8,82 Гц, 1H), 2,50-2,61 (м, 1H), 1,87-2,16 (м, 7H), 1,66 (шир. д, $J=12,13$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 458,0.

Пример 30

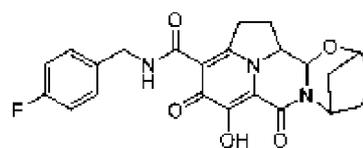
Получение соединений 152-171



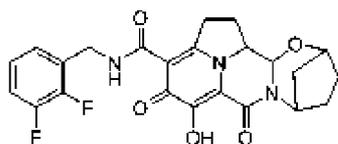
Соединение 152
Соединение 153
Соединение 154
Соединение 155



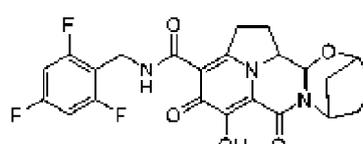
Соединение 156
Соединение 157
Соединение 158
Соединение 159



Соединение 160
Соединение 161
Соединение 162
Соединение 163



Соединение 164
Соединение 165
Соединение 166
Соединение 167



Соединение 168
Соединение 169
Соединение 170
Соединение 171

Следующие соединения настоящего изобретения были получены из соединения Int-29b с использованием методики, описанной на стадии С и стадии D Примера 29, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соединение 152: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,84 (шир. с, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,02 (т, $J=7,83$ Гц, 1H), 5,30 (с, 1H),

5,03 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,68 (шир. с, 3H), 4,02-4,22 (м, 2H), 3,30-3,43 (м, 1H), 2,54-2,64 (м, 1H), 1,87-2,16 (м, 6H), 1,56-1,65 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 474,1.

Соединение 153: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,84 (шир. с, 1H), 7,26-7,33 (м, 2H), 6,98-7,06 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,04 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,68 (шир. с, 3H), 4,01-4,21 (м, 2H), 3,29-3,42 (м, 1H), 2,51-2,66 (м, 1H), 1,87-2,14 (м, 6H), 1,54-1,67 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 474,1.

Соединение 154: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,90 (шир. с, 1H), 7,26-7,30 (м, 2H), 7,02 (т, $J=7,72$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=3,97$ Гц, 1H), 5,17 (шир. с, 1H), 4,67 (шир. с, 3H), 4,33-4,47 (м, 1H), 4,07 (шир. дд, $J=18,96$, 9,26 Гц, 1H), 3,38 (dt, $J=19,90$, 9,78 Гц, 1H), 2,01-2,44 (м, 6H), 1,94 (шир. д, $J=12,35$ Гц, 1H), 1,49 (шир. д, $J=12,79$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 474,1.

Соединение 155: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,91 (шир. с, 1H), 7,26-7,31 (м, 2H), 7,02 (т, $J=7,94$ Гц, 1H), 5,34 (д, $J=3,97$ Гц, 1H), 5,17 (шир. с, 1H), 4,67 (шир. с, 3H), 4,40 (dt, $J=7,33$, 3,72 Гц, 1H), 4,07 (шир. дд, $J=19,18$, 8,82 Гц, 1H), 3,26-3,46 (м, 1H), 2,01-2,44 (м, 6H), 1,94 (шир. д, $J=12,57$ Гц, 1H), 1,49 (шир. д, $J=12,79$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 474,1.

Соединение 156: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,84 (шир. с, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 6,88-6,96 (м, 1H), 5,30 (с, 1H), 5,04 (д, $J=8,82$ Гц, 1H), 4,56-4,73 (м, 3H), 3,97-4,24 (м, 2H), 3,24-3,40 (м, 1H), 2,52-2,66 (м, 1H), 1,84-2,15 (м, 6H), 1,54-1,65 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 492,1.

Соединение 157: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,86 (шир. с, 1H), 7,30 (с, 1H), 6,91 (т, $J=8,38$ Гц, 1H), 5,30 (шир. д, $J=3,53$ Гц, 1H), 4,97-5,05 (м, 1H), 4,60-4,72 (м, 3H), 4,00-4,24 (м, 2H), 3,28-3,41 (м, 1H), 2,56-2,66 (м, 1H), 1,86-2,09 (м, 6H), 1,61 (шир. д, $J=11,03$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 492,1.

Соединение 158: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,82-11,03 (м, 1H), 7,29 (шир. с, 1H), 6,91 (тд, $J=8,54$, 1,65 Гц, 1H), 5,29-5,40 (м, 1H), 5,17 (шир. д, $J=3,53$ Гц, 1H), 4,62-4,69 (м, 3H), 4,37-4,44 (м, 1H), 3,99-4,11 (м, 1H), 3,33-3,41 (м, 1H), 2,27-2,41 (м, 2H), 2,13-2,23 (м, 2H), 2,00-2,09 (м, 2H), 1,95 (шир.

д, $J=12,35$ Гц, 1H), 1,49 (dt, $J=12,35$, 2,87 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 482,1.

Соединение 159: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,82-10,92 (м, 1H), 7,26-7,30 (м, 1H), 6,92 (тд, $J=8,49$, 1,76 Гц, 1H), 5,34 (д, $J=3,75$ Гц, 1H), 5,17 (шир. д, $J=3,09$ Гц, 1H), 4,65 (шир. д, $J=13,89$ Гц, 3H), 4,42 (ддд, $J=10,97$, 7,00, 3,86 Гц, 1H), 4,05 (дд, $J=19,29$, 8,93 Гц, 1H), 3,37 (dt, $J=19,51$, 9,65 Гц, 1H), 2,28-2,43 (м, 2H), 2,13-2,26 (м, 2H), 1,99-2,10 (м, 2H), 1,94 (шир. д, $J=12,57$ Гц, 1H), 1,49 (dt, $J=12,73$, 2,89 Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 492,1.

Соединение 160: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 10,86 (с, 1H), 7,29 (дд, $J=8,3$, 5,4 Гц, 2H), 6,97 (с, 2H), 5,31 (д, $J=3,9$ Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,55 (с, 2H), 4,34-4,42 (м, 1H), 4,06 (дд, $J=18,6$, 9,0 Гц, 1H), 3,31-3,41 (м, 1H), 2,24-2,35 (м, 2H), 2,13-2,22 (м, 2H), 2,04 (дд, $J=10,6$, 3,7 Гц, 2H), 1,93 (д, $J=12,9$ Гц, 1H), 1,43-1,50 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 440,0.

Соединение 161: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 10,86 (с, 1H), 7,29-7,31 (м, 2H), 6,97 (м, 2H), 5,31 (д, $J=3,7$ Гц, 1H), 5,15 (с, 1H), 4,64 (с, 1H), 4,51-4,58 (м, 2H), 4,36-4,37 (м, 1H), 3,96-4,12 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 2,26-2,40 (м, 2H), 2,12-2,23 (м, 2H), 2,00-2,11 (м, 2H), 1,91-1,93 (м, 1H), 1,43-1,58 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 440,0.

Соединение 162: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 10,72-10,98 (м, 1H), 7,30 (дд, $J=8,6$, 5,5 Гц, 2H), 6,92-7,04 (м, 2H), 5,28 (с, 1H), 5,01 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,67 (шир. с, 1H), 4,55 (д, $J=3,7$ Гц, 2H), 4,03-4,21 (м, 2H), 3,30-3,42 (м, 1H), 2,54-2,61 (м, 1H), 1,96-2,13 (м, 5H), 1,82 (с, 1H), 1,54-1,64 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 440,0.

Соединение 163: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 10,84 (с, 1H), 7,30 (дд, $J=8,6$, 5,5 Гц, 2H), 6,98 (т, $J=8,8$ Гц, 2H), 5,28 (с, 1H), 5,02 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,67 (с, 1H), 4,49-4,59 (м, 2H), 4,11-4,20 (м, 1H), 4,06 (дд, $J=19,0$, 9,2 Гц, 1H), 3,34 (м, 1H), 2,53-2,61 (м, 1H), 1,94-2,12 (м, 5H), 1,82-1,91 (м, 1H), 1,55-1,63 (м, 1H). MS: (M+H)⁺: 440,0.

Соединение 164: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,84 (шир. с, 1H), 7,14 (шир. т, $J=6,39$ Гц, 1H), 6,97-7,08 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,03 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,68 (шир. с, 3H), 4,02-4,22 (м, 2H), 3,28-3,43 (м, 1H), 2,54-2,65 (м, 1H), 2,07 (шир. д, $J=1,54$ Гц, 6H), 1,57-1,65 (м, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 458,0.

Соединение 165: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,84 (шир. с, 1H), 7,14 (шир. т, $J=6,50$ Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 2H), 5,30 (с, 1H), 5,03 (д, $J=8,60$ Гц, 1H), 4,68 (шир. с, 3H), 4,03-4,20 (м, 2H), 3,29-3,43 (м, 1H), 2,56-2,62 (м, 1H), 2,07 (шир. с, 6H), 1,57-1,63 (м, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 458,0.

Соединение 166: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,89 (шир. с, 1H), 7,10-7,17 (м, 1H), 7,01 (с, 2H), 5,33 (д, $J=3,97$ Гц, 1H), 5,18 (шир. с, 1H), 4,69 (шир. д, $J=6,17$ Гц, 3H), 4,38 (с, 1H), 4,08 (дд, $J=18,41, 8,93$ Гц, 1H), 3,30-3,45 (м, 1H), 1,94-2,42 (м, 7H), 1,49 (шир. д, $J=12,57$ Гц, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 458,0.

Соединение 167: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,89 (шир. с, 1H), 7,13 (шир. т, $J=6,95$ Гц, 1H), 6,97-7,07 (м, 2H), 5,33 (д, $J=3,75$ Гц, 1H), 5,18 (шир. с, 1H), 4,68 (шир. д, $J=5,51$ Гц, 3H), 4,39 (шир. с, 1H), 4,08 (шир. дд, $J=19,29, 9,37$ Гц, 1H), 3,28-3,46 (м, 1H), 2,29-2,39 (м, 1H), 2,14-2,22 (м, 3H), 2,03-2,08 (м, 2H), 1,95 (шир. д, $J=11,47$ Гц, 1H), 1,48 (шир. д, $J=12,57$ Гц, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 458,0.

Соединение 168: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,74 (шир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,59-6,67 (м, 2H), 5,28 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,54-4,65 (м, 3H), 4,04-4,17 (м, 2H), 3,35 (ддд, $J=8,4, 10,8, 19,2$ Гц, 1H), 2,54-2,61 (м, 1H), 1,89-2,09 (м, 6H), 1,58-1,62 (м, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 476,1.

Соединение 169: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,75 (шир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,59-6,67 (м, 2H), 5,28 (т, $J=3,2$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,54-4,65 (м, 3H), 4,04-4,17 (м, 2H), 3,35 (ддд, $J=8,4, 10,8, 19,2$ Гц, 1H), 2,54-2,61 (м, 1H), 1,89-2,09 (м, 6H), 1,58-1,62 (м, 1H). MS: $(\text{M}+\text{H})^+$: 476,1.

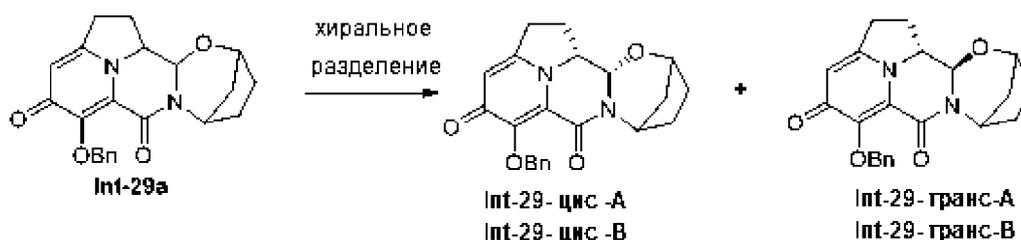
Соединение 170: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,80 (шир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,62-6,67 (м, 2H), 5,31 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,16 (шир. т, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,62-4,65 (м, 3H), 4,35-4,40 (м, 1H),

4,08 (шир. дд, $J=8,4, 18,8$ Гц, 1H), 3,38 (dt, $J=9,6, 9,6, 19,4$ Гц, 1H), 2,29-2,35 (м, 2H), 2,12-2,21 (м, 2H), 2,01-2,08 (м, 2H), 1,93 (шир. д, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,47 (dt, $J=12,4, 2,8$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 476,1.

Соединение 171: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,80 (шир. т, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,62-6,67 (м, 2H), 5,31 (д, $J=4,0$ Гц, 1H), 5,16 (шир. т, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,62-4,65 (м, 3H), 4,35-4,40 (м, 1H), 4,08 (шир. дд, $J=8,4, 18,8$ Гц, 1H), 3,38 (dt, $J=9,6, 9,6, 19,4$ Гц, 1H), 2,29-2,35 (м, 2H), 2,12-2,21 (м, 2H), 2,01-2,08 (м, 2H), 1,93 (шир. д, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,47 (dt, $J=12,4, 2,8$ Гц, 1H). MS: (M+H)⁺: 476,1.

Пример 31

Получение соединения Int-29-цис-А/В и соединения Int-29-транс-А/В



Хиральное разделение каждого отдельного стереоизомера осуществляли с помощью SFC (колонка: OD (250 мм x 50 мм, 10 мкм), подвижная фаза: 40% основание-этанол (с 0,1% NH₃H₂O) в CO₂, скорость потока: 200 мл/мин, длина волны: 220 нм), получая соединение Int-29-цис-А (первый элюированный пик), соединение Int-29-цис-В (второй элюированный пик), соединение Int-29-транс-А (третий элюированный пик) и Int-29-транс-В (четвертый элюированный пик).

Соединение Int-29-цис-А: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,57 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,22-7,28 (м, 3H), 6,38 (с, 1H), 5,23-5,31 (м, 2H), 5,04-5,12 (м, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,24-4,29 (м, 1H), 2,89-2,98 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,89-2,10 (м, 6H), 1,73 (м, 1H).

Соединение Int-29-цис-В: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,57 (д, $J=7,2$ Гц, 2H), 7,22-7,28 (м, 3H), 6,37 (с, 1H), 5,25-5,32 (м,

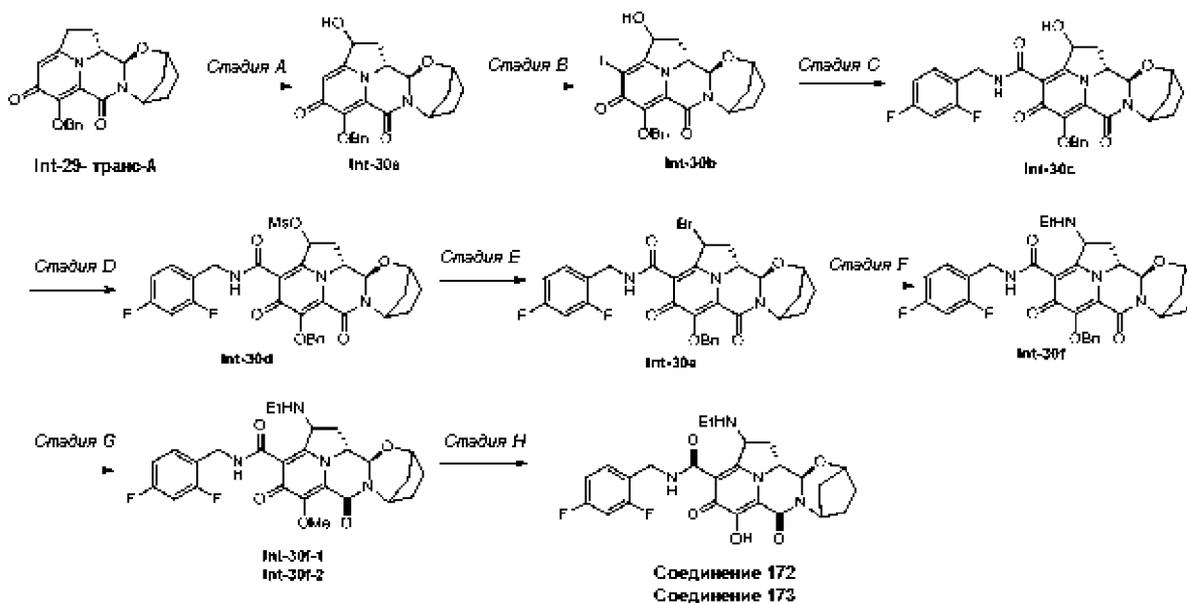
2H), 5,09-5,12 (м, 2H), 4,51 (с, 1H), 4,23-4,27 (м, 1H), 2,89-2,99 (м, 2H), 2,28 (м, 1H), 1,89-2,10 (м, 6H), 1,74 (м, 1H).

Соединение Int-29-транс-А: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,27-7,35 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 5,38-5,40 (м, 2H), 5,22-5,25 (м, 1H), 4,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,09-4,14 (м, 1H), 3,01-3,07 (м, 2H), 2,51-2,54 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 5H), 1,74-1,76 (м, 1H), 1,53-1,57 (м, 1H).

Соединение Int-29-транс-В: ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 7,64 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 7,27-7,35 (м, 3H), 6,41 (с, 1H), 5,38-5,40 (м, 2H), 5,22-5,25 (м, 1H), 4,88 (д, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,60 (с, 1H), 4,09-4,14 (м, 1H), 3,01-3,07 (м, 2H), 2,51-2,54 (м, 1H), 1,98-2,06 (м, 5H), 1,74-1,76 (м, 1H), 1,53-1,57 (м, 1H).

Пример 32

Получение соединения 172 и соединения 173



Стадия А - Синтез соединения Int-30a

К раствору соединения Int-29-транс-А (700 мг, 1,850 ммоль) в THF (10 мл) при -78°C в атмосфере N_2 добавляли LiHMDS (5,55 мл, 5,55 ммоль) (1M в THF). После перемешивания при этой температуре в течение 10 минут при -78°C добавляли 3-фенил-2-(фенилсульфонил)-1,2-оксазиридин (1063 мг, 4,07 ммоль) в THF (3 мл). Смесь перемешивали при -78°C в течение 10 минут, затем нагревали до 25°C (комнатная температура) и перемешивали в течение еще 1 часа. Реакцию гасили MeOH (10 мл). Растворитель

удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя от 1% до 4% % MeOH/DCM, получая соединение Int-30.

MS: (M+N)⁺: 395,1

Стадия В - Синтез соединения Int-30b

К раствору соединения Int-30a (440 мг, 1,116 ммоль) в MeOH (10 мл) добавляли m-CPBA (963 мг, 5,58 ммоль) и NIS (1255 мг, 5,58 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 1 часа. Смесь гасили насыщенным водным раствором Na₂SO₄ (10 мл) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (10 мл). Полученную смесь экстрагировали смесью DCM: MeOH (об.:об.=10:1, 15 мл x 3). Объединенный органический слой сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 3% MeOH/DCM, получая соединение Int-30b.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 7,63-7,68 (м, 2H), 7,30-7,37 (м, 3H), 5,16-5,37 (м, 4H), 4,86-4,88 (м, 1H), 4,54-4,59 (м, 1H), 2,55-2,59 (м, 2H), 1,52-2,37 (м, 8H). MS (M+N)⁺: 521,1.

Стадия С - Синтез соединения Int-30c

К раствору соединения Int-30b (400 мг, 0,769 ммоль) в DMSO (5 мл) добавляли диизопропилэтиламин (0,671 мл, 3,84 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (178 мг, 0,154 ммоль) и (2,4-дифторфенил)метанамин (220 мг, 1,538 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа под монооксидом углерода (1 атм). Смесь фильтровали и разбавляли 20 мл EtOAc. Органический слой промывали 0,5M HCl (водн.) (10 мл x 2) и насыщенным раствором соли (10 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и выпаривают досуха. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM:EtOAc=2:1), получая соединение Int-30 c.

MS (M+N)⁺: 564,2.

Стадия D - Синтез соединения Int-30d

К охлажденному на льду раствору соединения Int-30c (200 мг, 0,355 ммоль) и Et₃N (0,495 мл, 3,55 ммоль) в DCM (3 мл) добавляли MsCl (0,138 мл, 1,774 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 30 минут, а затем при 25°C в течение дополнительных 30

минут. Реакцию гасили добавлением 10 мл воды, и полученную смесь экстрагировали DCM (10 мл x 3). Объединенные органические слои сушили над Na_2SO_4 , фильтровали, и фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM:EtOAc=3:1), получая соединение Int-30d.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3): δ 10,46-10,85 (м, 1H), 7,62 (д, $J=6,4$ Гц, 2H), 7,31-7,38 (м, 3H), 7,05 (д, $J=5,2$ Гц, 1H), 6,81-6,83 (м, 2H), 5,21-5,37 (м, 3H), 4,43-4,86 (м, 4H), 3,02-3,18 (м, 4H), 2,24 (м, 1H), 2,00 (м, 3H), 1,24-1,75 (м, 5H). MS (M+H)⁺: 642,1.

Стадия E - Синтез соединения Int-30e

Смесь соединения Int-30d (200 мг, 0,312 ммоль) и бромида натрия (321 мг, 3,12 ммоль) в DMF (3 мл) нагревали до 50°C в течение 1 часа. К реакционной смеси добавляли 10 мл воды. Полученную смесь экстрагировали EtOAc (3x10 мл). Объединенные органические слои промывали насыщенным раствором соли (3x10 мл), сушили над безводным Na_2SO_4 , фильтровали и упаривали досуха. Остаток очищали с помощью препаративной TLC (DCM:EtOAc=3:1), получая соединение Int-30e.

MS (M+H)⁺: 626,1.

Стадия F - Синтез соединения Int-30f

Смесь этананамина (0,276 мл, 1,796 ммоль, 6,5M в EtOH) и соединение Int-30e (150 мг, 0,239 ммоль) в EtOH (20 мл) нагревали в закрытой пробирке при 80°C в течение 2 часов, а затем при 85°C в течение еще 30 минут. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток очищали препаративной TLC (EtOAc:MeOH=15:1), получая соединение Int-30f.

MS (M+H)⁺: 591,2

Стадия G - Синтез соединения Int-30f-1 и соединения Int-30f-2

Смесь соединения Int-30f (38 мг, 0,064 ммоль) и карбоната калия (133 мг, 0,965 ммоль) в MeOH (3 мл) нагревали при 50°C в течение 10 часов. Реакционный раствор фильтровали, фильтрат концентрировали под вакуумом. Остаток очищали с помощью SFC (колонка: AS (250 мм x 30 мм, 5 мкм), подвижная фаза: 25%

основания-МеОН (с 0,1% NH₃H₂O) в СО₂, скорость потока: 60 мл/мин, длина волны: 220 нм), получая соединения Int-30f-1 (первый элюируемый пик) и соединение Int-30f-2 (второй элюируемый пик).

Соединение Int-30f-1: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,94 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 6,77-6,84 (м, 2H), 5,37 (м, 1H), 5,09 (д, J=7,2 Гц, 1H), 4,91 (д, J=8,4 Гц, 1H), 4,44-4,66 (м, 4H), 4,00 (с, 3H), 2,71-2,73 (м, 1H), 2,58-2,63 (м, 2H), 1,97-2,03 (м, 5H), 1,78 (м, 2H), 1,13 (т, J=6,8 Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 515,2.

Соединение Int-30f-2: ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 10,97 (м, 1H), 7,31-7,37 (м, 1H), 6,77-6,84 (м, 2H), 5,37 (м, 1H), 4,96-5,06 (м, 2H), 4,59-4,65 (м, 3H), 4,01-4,07 (м, 4H), 2,80-2,83 (м, 1H), 2,55-2,57 (м, 2H), 1,99-2,10 (м, 7H), 1,07 (т, J=6,8 Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 515,2.

Стадия Н - Синтез соединения 172 и соединения 173

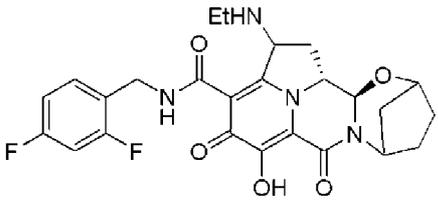
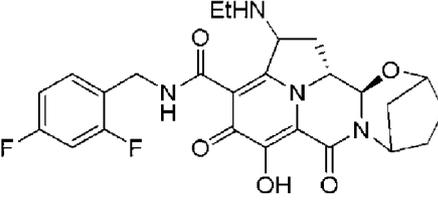
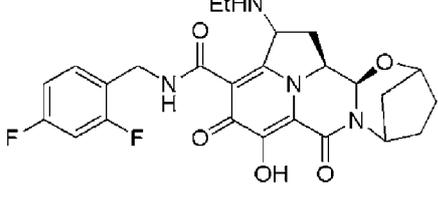
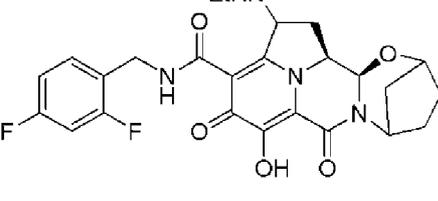
Смесь соединения Int-30f-1 (3 мг, 5,83 мкмоль) и бромида магния (10,74 мг, 0,058 ммоль) в ацетонитриле (1 мл) перемешивали при 25°C в течение 1 часа. Смесь очищали, используя колонку с обращенной фазой Gilson, элюент MeCN/0,1% TFA в воде (от 20 до 50%), получая соединение 172.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11,54 (м, 1H), 10,37 (шир. 1H), 7,32-7,38 (м, 1H), 6,83-6,90 (м, 2H), 5,29-5,43 (м, 2H), 4,99 (м, 1H), 4,60-4,67 (м, 3H), 4,19-4,21 (м, 1H), 3,40 (м, 1H), 2,94-3,11 (м, 3H), 2,15 (м, 1H), 1,95-2,06 (м, 4H), 1,60-1,62 (м, 2H), 1,50 (т, J=7,6 Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 501,0.

Соединение 173 получали из соединения Int-30f-2 с использованием аналогичной процедуры.

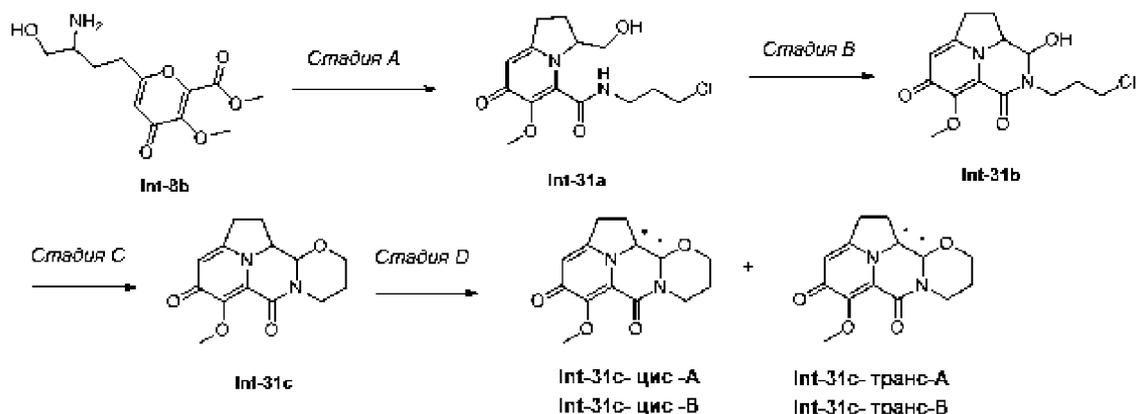
¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃): δ 11,04 (м, 1H), 7,33-7,36 (м, 1H), 6,84-6,91 (м, 2H), 5,29 (м, 1H), 5,04-5,08 (м, 2H), 4,61-4,81 (м, 4H), 3,39 (м, 1H), 3,12-3,21 (м, 2H), 2,37-2,41 (м, 1H), 2,08-2,11 (м, 5H), 1,87 (м, 1H), 1,61-1,64 (м, 1H), 1,46 (т, J=7,2 Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 501,0.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 32, при замене соответствующих реагентов и/или реактивов.

Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
174		Int-29-транс-В	Расч. 501,2, Найд. 501,0
175		Int-29-транс-В	Расч. 501,2, Найд. 501,0
176		Int-29-цис-А	Расч. 501,2, Найд. 501,1
177		Int-29-цис-В	Расч. 501,2, Найд. 501,1
Соед.	¹ H ЯМР		
174	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11,53 (м, 1H), 10,36 (м, 1H), 7,30-7,34 (м, 1H), 6,81-6,87 (м, 2H), 5,28-5,40 (м, 2H), 4,97 (м, 1H), 4,55-4,69 (м, 3H), 4,16-4,18 (м, 1H), 3,37 (м, 1H), 2,92-3,08 (м, 3H), 2,17-2,19 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 3H), 1,58-1,62 (м, 3H), 1,48 (т, J=7,2 Гц, 3H)		
175	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11,09 (м, 1H), 7,32-7,34 (м, 1H), 6,81-6,85 (м, 2H), 5,28 (м, 1H), 5,07-5,09 (м, 1H), 4,96-4,98 (м, 1H), 4,79-4,81 (м, 1H), 4,70 (м, 1H), 4,60-4,62 (м, 2H), 3,37 (м, 1H), 3,13-3,21 (м, 2H), 2,32-2,35 (м, 1H), 2,07-2,10 (м, 4H), 1,79 (м, 1H), 1,65 (м, 2H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H)		
176	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11,41 (м, 1H), 7,30-7,36 (м, 1H), 6,80-6,86 (м, 2H), 5,16-5,33 (м, 3H), 4,44-4,71 (м, 4H), 2,85-3,09 (м, 4H), 1,93-2,19 (м, 5H), 1,49 (д, J=10,0 Гц, 1H), 1,33 (т, J=7,2 Гц, 3H)		
177	¹ H ЯМР (400 МГц, CDCl ₃) δ 11,42 (м, 1H), 7,32 (м, 1H), 6,82-6,84 (м, 2H), 5,16-5,32 (м, 3H), 4,43-4,72 (м, 4H), 2,86-3,11 (м, 4H), 1,96-2,19 (м, 5H), 1,49 (д, J=13,2 Гц, 1H), 1,33 (м, 3H)		

Пример 33

Получение соединения Int-31c-цис-А/В и соединения Int-31c-транс-А/В



Стадия А - Синтез соединения Int-31a

Раствор соединения Int-8b (60 г, 221 ммоль) в этаноле (600 мл) перемешивали при 80°C в течение 4 часов. Растворитель удаляли при пониженном давлении, получая неочищенный остаток, 20 г которого растворяли в этаноле (300 мл). К полученному раствору добавляли триэтиламин (28 мл, 74,5 ммоль) и 3-хлорпропан-1-амин (13,95 г, 149 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 2 часов. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10% MeOH/дихлорметан, получая соединение Int-31a.

MS (M+N)⁺: 315,0.

Стадия В - Синтез соединения Int-31b

К раствору оксалилдихлорида (33,4 мл, 381 ммоль) в DCM (500 мл), перемешиваемому при -78°C в атмосфере азота, добавляли по каплям раствор (метилсульфинил)метана (44,0 мл, 620 ммоль) в DCM (50 мл). После завершения добавления (около 20 минут) смесь перемешивали при -78°C в течение 30 минут, а затем добавляли по каплям раствор соединения Int-31a (30 г, 95 ммоль) в DCM (50 мл) (около 20 минут). Полученную смесь перемешивали при -78° С в течение еще 1 часа. Реакционную смесь гасили добавлением N-этил-N-изопропилпропан-2-амина (108 мл, 620 ммоль) и смесь перемешивали при 20°C в течение 0,5 часа. Смесь концентрировали в вакууме, и остаток очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250 мм x 80 мм x 10 мкм; условия: вода

(0,1% TFA)-MeCN, начало В 30, конец В 35; время градиента (мин) 9, время удерживания (мин): 4, скорость потока (мл/мин): 150; инъекция: 5), получая соединение Int-31b.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 7,11 (с, 1H), 5,32 (с, 1H), 4,98-4,92 (м, 1H), 3,98-3,3,97 (м, 3H), 3,68-3,58 (м, 6H), 2,48-2,45 (м, 2H), 2,22-2,20 (м, 2H). MS (M+H)⁺: 313,1.

Стадия С - Синтез соединения Int-31с

К раствору соединения Int-31b (0,5 г, 1,599 ммоль) в DMF (5 мл) добавляли гидрид натрия (0,192 г, 4,80 ммоль), и смесь перемешивали при 0°C в течение 2 часов. Смесь гасили 1N HCl (1,5 мл). Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10% MeOH/дихлорметан, получая соединение Int-31с.

MS (M+H)⁺: 277,1.

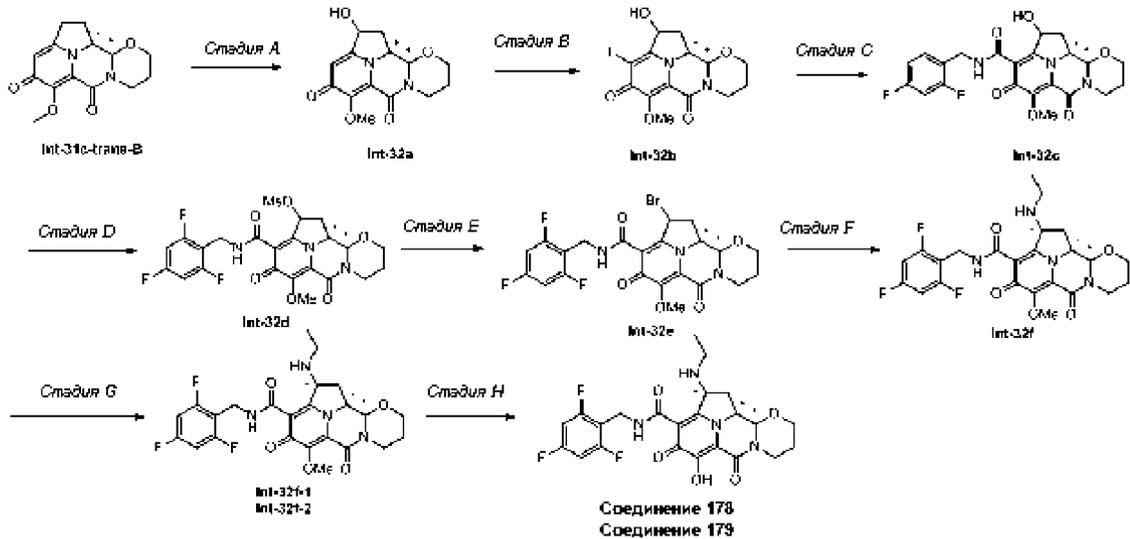
Стадия D - Синтез соединений Int-31с-цис-А/В и Int-31с-транс-А/В

К раствору соединения Int-31с (13 г, 47,1 ммоль) в THF (1300 мл) и MeOH (130 мл) добавляли по каплям при 20°C трифторметансульфо кислоту (62,7 мл, 706 ммоль), и смесь перемешивали при 80°C в течение 6 часов для эффективной изомеризации. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, и подщелачивали 2N водным раствором NaOH и насыщенным водным раствором бикарбоната натрия до достижения pH 6. Смесь очищали препаративной HPLC (колонка: Phenomenex Synergi Max-RP 250 мм x 80 мм x 10 мкм; условия: вода (0,1% TFA)-ACN, начало В 30, конец В 35; время градиента (мин): 9; 100% В время удерживания (мин): 30; скорость потока (мл/мин): 120; инъекция: 120), получая соединение Int-31с в виде смеси цис/транс-изомеров. MS (M+H)⁺: 277,1. Хиральное разделение для каждого из стереоизомеров этого материала осуществляли с использованием SFC (колонка: AS (250 мм x 50 мм, 100 мкм); подвижная фаза: условия 0,1% $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ MeOH, начало В 40%, конец В 40%; скорость потока: 200 мл/мин), получая соединение Int-31с-цис-А (первый элюируемый изомер), соединение Int-31с-транс-А (второй элюируемый изомер),

соединение Int-31c-цис-В (третий элюируемый изомер) и соединение Int-31c-транс-В (четвертый элюируемый изомер).

Пример 34

Получение соединения 178 и соединения 179



Стадия А - Синтез соединения Int-32a

К раствору соединения Int-31c-транс-В (1,5 г, 5,43 ммоль) в THF (150 мл) при -78°C добавляли 1М раствор бис(триметилсилил)амид лития в THF (16,29 мл, 16,29 ммоль). После перемешивания в течение 0,5 часа при -78°C добавляли раствор 3-фенил-2-(фенилсульфонил)-1,2-оксазиридина (3,12 г, 11,94 ммоль) в THF (10 мл). Смесь перемешивали при 20°C в течение 12 минут. Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10% метанол/дихлорметан, получая соединение Int-32a.

^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ 6,70-6,60 (м, 1H), 5,26-5,10 (м, 1H), 5,05-4,92 (м, 1H), 4,61-4,45 (м, 2H), 4,29-4,09 (м, 1H), 3,90-3,85 (д, $J=4,39$ Гц, 3H), 3,77-3,66 (м, 1H), 3,15-2,88 (м, 1H), 2,53-2,27 (м, 2H), 2,02-1,82 (м, 2H). MS (M+H)⁺: 293,1.

Стадия В - Синтез соединения Int-32b

К раствору соединения Int-32a (1,2 г, 4,11 ммоль) в МЕОН (15 мл) добавляли m-CPBA (1,328 г, 6,16 ммоль) и NIS (1,847 г, 8,21 ммоль). Смесь перемешивали при 70°C в течение 0,5 часов. Реакцию гасили насыщенным водным раствором NaHCO_3 (5 мл). Полученную смесь доводили до pH 7 с помощью 10%-ного водного

NaHCO₃ и затем экстрагировали DCM (50 мл x3). Органическую фазу сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя 10% метанолом в дихлорметане, получая соединение Int-32b.

¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ 5,24-5,15 (м, 1H), 5,03-4,95 (м, 1H), 4,64 (д, J=9,3 Гц, 1H), 4,45 (шир. д, J=11,9 Гц, 1H), 4,25-4,03 (м, 1H), 3,82 (с, 3H), 3,74-3,62 (м, 1H), 3,10-2,95 (м, 1H), 2,51-2,31 (м, 2H), 2,06-1,87 (м, 1H), 1,83-1,74 (м, 1H). MS (M+H)⁺: 419,0.

Стадия C - Синтез соединения Int-32c

К раствору соединения Int-32b (60 мг, 0,143 ммоль) в DMSO (2 мл) добавляли (2,4-дифторфенил)метанамин (41,1 мг, 0,287 ммоль), Pd(Ph₃P)₄ (33,2 мг, 0,029 ммоль) и диизопропилэтиламин (0,125 мл, 0,717 ммоль). Смесь перемешивали при 80°C в течение 1 часа под монооксидом углерода (1 атм). Смесь фильтровали, и фильтрат разбавляли 15 мл EtOAc. Полученный раствор промывали разбавленным водным раствором HCl (3 мл), сушили над безводным Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали в вакууме. Остаток очищали с помощью препаративной TLC с элюентом EtOAc, получая соединение Int-32c.

MS (M+H)⁺: 462,1.

Стадия D - Синтез соединения Int-32d

К раствору соединения Int-32c (160 мг, 0,334 ммоль) в CH₂Cl₂ (3 мл) при 0°C добавляли триэтиламин (0,558 мл, 4,00 ммоль) и MsCl (0,156 мл, 2,002 ммоль). Смесь перемешивали при 0°C в течение 10 минут. Смесь разбавляли водой (5 мл) и экстрагировали EtOAc (10 мл x 3). Объединенный органический слой промывали насыщенным раствором соли (3 мл). Растворитель удаляли в вакууме, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюент 5% MeOH/дихлорметан, получая соединение Int-32d.

MS (M+H)⁺: 558,1.

Стадия E - Синтез соединения Int-32e

К смеси соединения Int-32d (134 мг, 0,240 ммоль) в DMF (3 мл) добавляли бромид натрия (124 мг, 1,202 ммоль). Смесь перемешивали при 45°C в течение 1 часа, а затем разбавляли водой (5 мл), экстрагировали EtOAc (5 мл x3), и концентрировали органические слои, получая неочищенное соединение Int-32e. Этот материал использовали на следующей стадии без дальнейшей очистки.

MS (M+N)⁺: 463,9.

Стадия F - Синтез соединения Int-32f

К смеси соединения Int-32e (134 мг, 0,247 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли этиламин (0,353 мл, 2,471 ммоль). Смесь перемешивали в закрытой пробирке при 80°C в течение 30 минут. Растворитель удаляли под вакуумом, остаток очищали колоночной хроматографией на силикагеле, элюируя смесью 10% MeOH/дихлорметан, получая соединение Int-32f.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,10 (шир. с, 1H), 6,68 (т, J=8,0 Гц, 2H), 5,26-5,10 (м, 1H), 5,02 (т, J=8,4 Гц, 1H), 4,80-4,53 (м, 3H), 4,24-4,09 (м, 2H), 4,01 (с, 3H), 3,76-3,64 (м, 1H), 3,04 (dt, J=3,6, 13,1 Гц, 1H), 2,88 (тд, J=8,4, 13,3 Гц, 1H), 2,77 (с, 2H), 2,11-1,93 (м, 2H), 1,82 (д, J=13,7 Гц, 1H), 1,34-1,22 (м, 3H). MS (M+N)⁺: 507,2.

Стадия G - Синтез соединения Int-32f-1 и соединения Int-32f-2

К перемешиваемому раствору соединения Int-32f (60 мг, 0,118 ммоль) в MeOH (5 мл) добавляли K₂CO₃ (82 мг, 0,592 ммоль), и полученную смесь перемешивали при 55°C в течение 12 часов. Смесь очищали с помощью SFC (AD (250 мм x 30 мм, 5 мкм), условия: 0,1% NH₃H₂O EtOH, начало В 55%, конец В 45%, время градиента (мин) 100% В время удерживания (мин), скорость потока (мл/мин) 80, инъекция 60), получая соединение Int-32f-1 (первый элюируемый изомер) и соединение Int-32f-2 (второй элюируемый изомер).

MS (M+N)⁺: 507,2.

Стадия H - Синтез соединения 178 и соединения 179

К раствору соединения Int-32f-1 (23 мг, 0,045 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) добавляли бромид магния (25,08 мг, 0,136

ммоль). Смесь перемешивали при 10°C в течение 4 часов. Смесь разбавляли МЕОН (1 мл) и очищали с помощью HPLC (колонка Boston Green ODS 150 мм x 30 мм, 5 мкм); условия: вода (0,1% TFA)-MeCN, начало В 23, конец В 33, 100% время градиента (мин) 8, время удерживания (мин) 2, скорость потока (мл/мин) 30, инъекция 7), получая соединение 178.

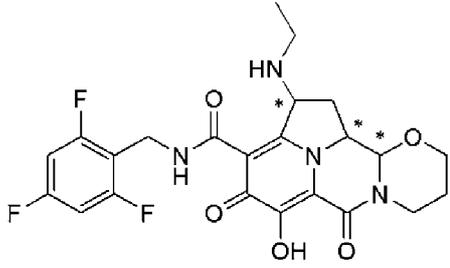
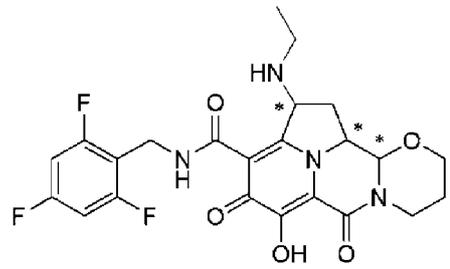
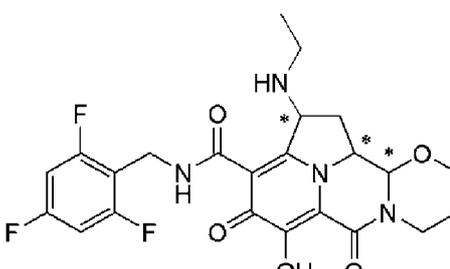
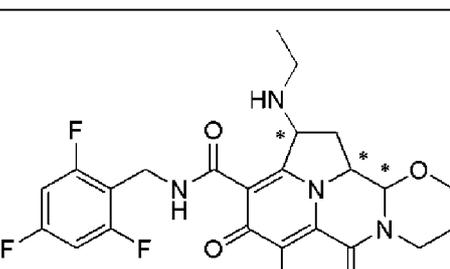
^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,96 (шир. с, 1H), 6,77 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,15 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 5,07-5,00 (м, 1H), 4,95-4,86 (м, 1H), 4,78 (шир. д, $J=13,5$ Гц, 1H), 4,57 (шир. т, $J=14,3$ Гц, 2H), 4,27 (д, $J=9,5$ Гц, 1H), 3,75 (т, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,48 (дд, $J=6,7, 11,6$ Гц, 1H), 3,28-3,08 (м, 3H), 2,58 (шир. д, $J=5,3$ Гц, 1H), 2,23-2,08 (м, 2H), 1,89 (шир.д, $J=13,9$ Гц, 1H), 1,52 (т, $J=6,9$ Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 493,2.

Соединение 179 получали из соединения Int-32f-2 с использованием аналогичных методик.

^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,28 (шир. с, 1H), 11,45 (шир. с, 1H), 10,39 (шир. с, 1H), 6,70 (т, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,23 (д, $J=8,4$ Гц, 1H), 4,99 (т, $J=7,8$ Гц, 1H), 4,68-4,52 (м, 3H), 4,25 (кв, $J=8,3$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J=8,2$ Гц, 1H), 3,76 (т, $J=11,7$ Гц, 1H), 3,37 (с, 1H), 3,17-3,05 (м, 3H), 3,02-2,88 (м, 1H), 2,10-1,95 (м, 1H), 1,84 (д, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,50 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 493,2.

Следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 34, исходя из соответствующего промежуточного соединения, полученного в Примере 33.

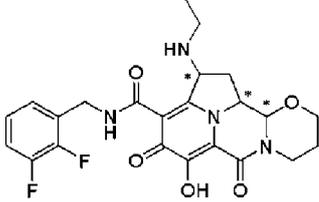
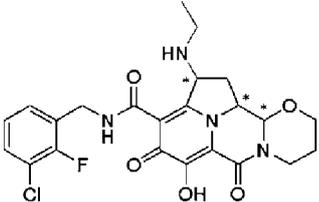
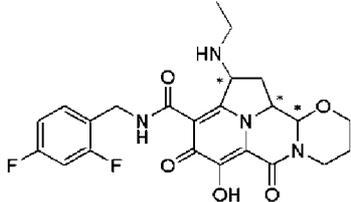
Соед.	Структура	Получен из	Масса [M+H] ⁺
180		Int-31c- транс-А	Расч. 493,2, Найд. 493,2

181		Int-31с- цис-А	Расч. 493,2, Найд. 493,0
182		Int-31с- цис-А	Расч. 493,2, Найд. 493,0
183		Int-31с- цис-В	Расч. 493,2, Найд. 493,2
184		Int-31с- цис-В	Расч. 493,2, Найд. 493,2
Соед.	^1H ЯМР		
180	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,84 (м, 1H), 6,68-6,72 (т, $J=8,0$ Гц, 2H), 5,01-5,06 (м, 2H), 4,70-4,82 (м, 2H), 4,44-4,48 (м, 2H), 4,17-4,20 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,30-3,40 (м, 1H), 3,06-3,15 (м, 3H), 2,53-2,56 (м, 1H), 2,04-2,07 (м, 1H), 1,80-1,83 (м, 1H), 1,42-1,46 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)		
181	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,03-11,04 (м, 1H), 6,65-6,69 (м, 2H), 5,19-5,22 (м, 1H), 5,04-5,09 (м, 2H), 4,72-4,76 (м, 1H), 4,61-4,63 (м, 2H), 4,17-4,21 (м, 1H), 3,92-3,98 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,17-3,23 (м, 2H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,66-2,75 (м, 1H), 1,95-2,03 (м, 1H), 1,60-1,63 (м, 1H), 1,45 (т, $J=7,0$ Гц, 3H)		
182	^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,34 (с, 1H), 6,66-6,70 (м, 2H), 5,22-5,25 (м, 1H), 5,03 (с, 1H), 4,66-4,77 (м, 2H), 4,52-4,60 (м, 2H), 4,24-4,28 (м, 1H), 3,94-3,99 (м, 1H), 2,85-3,20 (м, 5H), 1,96-2,08 (м, 1H), 1,62-1,66 (м, 1H), 1,33 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)		

183	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 6,92 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,48 (шир. д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,33 (шир. с, 1H), 4,99 (шир. с, 1H), 4,60-4,79 (м, 2H), 4,25-4,64 (м, 1H), 4,19 (шир.дд, $J=11,6, 4,5$ Гц, 1H), 3,99-4,09 (м, 1H), 3,32-3,41 (м, 3H), 2,63-2,88 (м, 2H), 1,87-2,06 (м, 1H), 1,62 (шир. д, $J=13,7$ Гц, 1H), 1,42 (шир. с, 3H)
184	^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 6,92 (т, $J=8,4$ Гц, 2H), 5,28-5,39 (м, 2H), 4,62-4,81 (м, 4H), 4,24 (шир. дд, $J=11,6, 5,0$ Гц, 1H), 4,04-4,12 (м, 1H), 3,34-3,42 (м, 1H), 3,16-3,25 (м, 2H), 2,92-3,05 (м, 1H), 2,48-2,65 (м, 1H), 1,90-2,03 (м, 1H), 1,67 (шир. д, $J=13,5$ Гц, 1H), 1,39 (т, $J=7,2$ Гц, 3H)

Пример 35

Получение соединений 185-207

		
Соединение 185	Соединение 193	Соединение 201
Соединение 186	Соединение 194	Соединение 202
Соединение 187	Соединение 195	Соединение 203
Соединение 188	Соединение 196	Соединение 204
Соединение 188	Соединение 197	Соединение 205
Соединение 190	Соединение 198	Соединение 206
Соединение 191	Соединение 199	Соединение 207
Соединение 192	Соединение 200	

Исходя из соответствующего промежуточного соединения, полученного в Примере 33, следующие соединения настоящего изобретения были получены с использованием методики, описанной в Примере 34, при замене соответствующего бензиламина на стадии С Примера 34.

Соединение 185 (получено из Int-31c-транс-В): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,08-7,24 (м, 3H), 5,43 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 5,02 (д, $J=8,8$ Гц, 1H), 4,79-4,83 (м, 1H), 4,64-4,78 (м, 2H), 4,51 (д, $J=13,0$ Гц, 1H), 4,16 (д, $J=7,3$ Гц, 1H), 4,10-4,25 (м, 1H), 3,34 (д, $J=6,8$ Гц, 2H), 3,10 (тд, $J=13,2, 4,0$ Гц, 1H), 2,91 (дд,

$J=15,0$, $6,0$ Гц, 1H), $2,54-2,67$ (м, 1H), $1,93-2,05$ (м, 1H), $1,84$ (д, $J=12,3$ Гц, 1H), $1,39$ (с, 3H). MS (M+H)⁺: 475,0.

Соединение 186 (получено из Int-31с-транс-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD) δ : $7,10-7,24$ (м, 3H), $5,34$ (т, $J=8,6$ Гц, 1H), $5,11$ (д, $J=9,0$ Гц, 1H), $4,68-4,79$ (м, 2H), $4,56$ (д, $J=11,7$ Гц, 1H), $4,39-4,47$ (м, 1H), $4,19$ (д, $J=11,3$ Гц, 1H), $3,79$ (т, $J=10,6$ Гц, 1H), $3,24$ (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), $3,09-3,19$ (м, 2H), $2,34-2,45$ (м, 1H), $1,94-2,07$ (м, 1H), $1,85$ (д, $J=12,1$ Гц, 1H), $1,40$ (т, $J=7,2$ Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 475,0.

Соединение 187 (получено из Int-31с-транс-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : $7,12-7,23$ (м, 3H), $5,42-5,45$ (м, 1H), $5,05-5,07$ (шир. д, $J=8,8$ Гц, 1H), $4,71-4,74$ (м, 3H), $4,64-4,78$ (м, 1H), $4,51$ (м, 1H), $4,16$ (м, 1H), $4,10-4,25$ (м, 2H), $3,34$ (м, 1H), $3,10$ (м, 1H), $2,91$ (м, 1H), $2,54-2,67$ (м, 1H), $1,93-2,05$ (м, 1H), $1,83-1,86$ (м, 1H), $1,41$ (шир. с, 3H). MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 188 (получено из Int-31с-транс-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : $7,12-7,20$ (м, 3H), $5,34$ (шир. т, $J=8,6$ Гц, 1H), $5,11$ (д, $J=9,0$ Гц, 1H), $4,68-4,79$ (м, 2H), $4,56$ (шир. д, $J=11,7$ Гц, 1H), $4,39-4,47$ (м, 1H), $4,19$ (шир. д, $J=11,3$ Гц, 1H), $3,79$ (шир. т, $J=10,6$ Гц, 1H), $3,24$ (кв, $J=7,0$ Гц, 2H), $3,09-3,19$ (м, 2H), $2,34-2,45$ (м, 1H), $1,94-2,07$ (м, 1H), $1,85$ (шир. д, $J=12,1$ Гц, 1H), $1,40$ (т, $J=7,2$ Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 475,1.

Соединение 189 (получено из Int-31с-цис-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : $11,17$ (шир. с, 1H), $9,04$ (шир. с, 1H), $6,96-7,16$ (м, 3H), $5,35$ (шир. с, 1H), $4,98-5,16$ (м, 2H), $4,60-4,81$ (м, 3H), $4,20$ (шир. дд, $J=11,7$, $4,0$ Гц, 1H), $3,97$ (шир. т, $J=11,5$ Гц, 1H), $3,44-3,54$ (м, 1H), $3,12-3,28$ (м, 2H), $3,00$ (шир. дд, $J=14,2$, $6,7$ Гц, 1H), $2,67-2,79$ (м, 1H), $2,05$ (шир. с, 1H), $1,65$ (шир. с, 1H), $1,46$ (шир. т, $J=7,1$ Гц, 3H) MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 190 (получено из Int-31с-цис-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : $11,39$ (шир. с, 1H), $6,88-7,14$ (м, 3H), $5,18$ (уш.с, 1H), $4,98$ (шир. с, 1H), $4,71$ (шир. д, $J=11,2$ Гц, 1H), $4,60$ (шир.д, $J=5,1$ Гц, 2H), $4,46$ (шир. с, 1H), $4,21$ (шир. д, $J=7,9$ Гц, 1H), $3,92$ (шир. т, $J=11,8$ Гц, 1H), $2,66-3,26$ (м, 5H), $1,91-2,00$ (м,

1H), 1,59 (шир. д, J=14,3 Гц, 1H), 1,26 (шир. т, J=7,1 Гц, 3H)
MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 191 (получено из Int-31с-цис-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,11 (с, 1H), 7,01-7,12 (м, 3H), 5,18-5,23 (м, 1H), 5,05-5,11 (м, 2H), 4,62-4,75 (м, 3H), 4,17-4,21 (м, 1H), 3,93-3,99 (м, 1H), 3,42-3,46 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 2H), 2,97-3,03 (м, 1H), 2,68-2,77 (м, 1H), 1,93-2,03 (м, 1H), 1,61-1,64 (м, 1H), 1,43 (т, J=7,0 Гц, 3H); MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 192 (получено из Int-31с-цис-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ: 11,41 (с, 1H), 7,05-7,13 (м, 3H), 5,20-5,22 (м, 1H), 5,04 (с, 1H), 4,74-4,78 (м, 1H), 4,57-4,65 (м, 3H), 4,24-4,27 (м, 1H), 3,94-3,99 (м, 1H), 3,18-3,24 (м, 1H), 2,82-3,12 (м, 4H), 1,96-2,00 (м, 1H), 1,62-1,66 (м, 1H), 1,31 (т, J=7,0 Гц, 3H); MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 193 (получено из Int-31с-транс-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,86-10,77 (шир. с, 1H), 7,30 (т, J=7,4 Гц, 2H), 7,08-7,00 (м, 1H), 5,93 (д, J=5,0 Гц, 1H), 4,87-4,74 (м, 2H), 4,70-4,56 (м, 2H), 4,47 (dt, J=5,5, 9,3 Гц, 1H), 4,26-4,16 (м, 1H), 3,72 (dt, J=2,1, 11,9 Гц, 1H), 3,47 (с, 3H), 3,07 (dt, J=3,9, 13,2 Гц, 1H), 2,69 (дд, J=5,5, 13,4 Гц, 1H), 2,14-1,97 (м, 2H), 1,94-1,69 (м, 1H). MS (M+H)⁺: 491,0.

Соединение 194 (получено из Int-31с-транс-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,22 (шир. с, 1H), 7,37-7,29 (м, 2H), 7,12-6,96 (м, 1H), 5,67 (т, J=6,6 Гц, 1H), 4,94 (д, J=8,8 Гц, 1H), 4,80 (дд, J=6,1, 16,0 Гц, 1H), 4,64 (д, J=12,1 Гц, 2H), 4,22 (д, J=8,2 Гц, 1H), 4,13 (кв, J=8,5 Гц, 1H), 3,73 (т, J=11,1 Гц, 1H), 3,50 (с, 3H), 3,13-3,00 (м, 2H), 2,18-2,00 (м, 2H), 1,85 (д, J=13,0 Гц, 1H). MS (M+H)⁺: 491,0.

Соединение 195 (получено из Int-31с-транс-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,88 (с, 1H), 7,33-7,37 (м, 1H), 7,26-7,27 (м, 1H), 7,06-7,10 (м, 1H), 5,98-5,04 (м, 2H), 4,83-4,84 (м, 1H), 4,49-4,56 (м, 3H), 4,17-4,20 (м, 1H), 3,70-3,72 (м, 1H), 3,35-3,38 (м, 1H), 3,07-3,10 (м, 3H), 2,50-2,53 (м, 1H), 2,04-2,08 (м, 1H), 1,80-1,83 (м, 1H), 1,40-1,44 (т, J=7,2 Гц, 1H); MS (M+H)⁺: 491,0.

Соединение 196 (получено из Int-31с-транс-А): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,48 (с, 1H), 10,33 (м, 1H), 7,31-7,35 (м, 1H), 7,23 (м, 1H), 7,04-7,08 (м, 1H), 5,21-5,24 (м, 1H), 4,96 (м, 1H), 4,62-4,67 (м, 1H), 4,57-4,61 (м, 2H), 4,47-4,30 (м, 1H), 4,13-4,16 (м, 1H), 3,74 (м, 1H), 3,20-3,30 (м, 1H), 3,06-3,12 (м, 3H), 2,93-2,97 (м, 1H), 1,81-2,00 (м, 2H), 1,45-1,48 (т, $J=7,2$ Гц, 1H); MS (M+H)⁺: 491,2.

Соединение 197 (получено из Int-31с-цис-В): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD) δ : 7,31-7,45 (м, 2H), 7,14 (т, $J=7,6$ Гц, 1H), 5,47 (шир. д, $J=8,2$ Гц, 1H), 5,34 (шир. с, 1H), 5,00 (шир. с, 1H), 4,66-4,80 (м, 3H), 4,03-4,25 (м, 2H), 3,33-3,41 (м, 3H), 2,64-2,92 (м, 2H), 1,86-2,03 (м, 1H), 1,63 (шир. д, $J=13,0$ Гц, 1H), 1,41 (шир. с, 3H) MS (M+H)⁺: 491,0.

Соединение 198 (получено из Int-31с-цис-В): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 11,46 (шир. с, 1H), 7,33 (шир. т, $J=7,5$ Гц, 2H), 7,02-7,12 (м, 1H), 5,25 (уш.с, 1H), 5,04 (шир. с, 1H), 4,42-4,81 (м, 4H), 4,28 (шир. д, $J=8,4$ Гц, 1H), 3,98 (шир. т, $J=11,6$ Гц, 1H), 2,72-3,36 (м, 5H), 2,01 (уш.с, 1H), 1,67 (шир. с, 1H), 1,27-1,39 (м, 3H) MS (M+H)⁺: 491,0.

Соединение 199 (получено из Int-31с-цис-А): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 11,18 (с, 1H), 7,31-7,34 (м, 2H), 7,01-7,08 (м, 1H), 5,22-5,23 (м, 1H), 5,01-5,09 (м, 2H), 4,68-4,78 (м, 3H), 4,20-4,21 (м, 1H), 3,96-3,97 (м, 1H), 3,45-3,46 (м, 1H), 3,04-3,21 (м, 3H), 2,71-2,77 (м, 1H), 1,99-2,01 (м, 1H), 1,64-1,65 (м, 1H), 1,43 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (M+H)⁺: 491,2.

Соединение 200 (получено из Int-31с-цис-А): ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ : 11,48 (с, 1H), 7,27-7,35 (м, 2H), 7,03-7,07 (м, 1H), 5,27-5,29 (м, 2H), 4,63-4,76 (м, 3H), 4,26-4,28 (м, 1H), 3,98-3,99 (м, 1H), 3,46-3,48 (м, 1H), 2,77-3,12 (м, 5H), 2,01-2,03 (м, 1H), 1,62-1,65 (м, 1H), 1,43 (т, $J=7,0$ Гц, 3H); MS (M+H)⁺: 491,2.

Соединение 201 (получено из Int-31с-транс-В): ^1H ЯМР (400 МГц, CD_3OD): δ 10,89 (шир. с, 1H), 7,30-7,38 (м, 1H), 6,80-6,91 (м, 2H), 4,95-5,11 (м, 2H), 4,79-4,87 (м, 1H), 4,48-4,63 (м, 3H), 4,19 (шир. д, $J=9,4$ Гц, 1H), 3,69 (т, $J=11,3$ Гц, 1H), 3,37

(дд, $J=11,7, 7,0$ Гц, 1H), 3,03-3,15 (м, 3H), 2,49 (дт, $J=14,8, 9,4$ Гц, 1H), 2,00-2,12 (м, 1H), 1,82 (шир. д, $J=14,1$ Гц, 1H), 1,43 (т, $J=7,0$ Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 202 (получено из Int-31с-транс-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD): δ 11,81 (шир. с, 1H), 11,42 (шир. с, 1H), 10,53 (шир. с, 1H), 7,28-7,36 (м, 1H), 6,79-6,89 (м, 2H), 5,21 (д, $J=8,6$ Гц, 1H), 4,98 (шир. т, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,53-4,65 (м, 3H), 4,29 (кв, $J=8,2$ Гц, 1H), 4,15 (д, $J=9,0$ Гц, 1H), 3,75 (т, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,34 (дд, $J=11,2, 7,2$ Гц, 1H), 2,96-3,13 (м, 4H), 1,94-2,09 (м, 1H), 1,82 (д, $J=14,1$ Гц, 1H), 1,47 (т, $J=7,2$ Гц, 3H). MS (M+H)⁺: 475,2

Соединение 203 (получено из Int-31с-транс-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,89 (м, 1H), 7,30-7,36 (м, 1H), 6,82-6,88 (м, 2H), 5,04-5,07 (м, 2H), 4,96-4,98 (м, 1H), 4,51-4,59 (м, 3H), 4,10 (м, 1H), 3,69 (м, 1H), 3,36 (м, 1H), 3,06-3,12 (м, 3H), 2,47-2,51 (м, 1H), 2,05 (м, 1H), 1,80-1,83 (м, 1H), 1,41-1,44 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 204 (получено из Int-31с-цис-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,06 (шир. с, 1H), 8,98 (шир. с, 1H), 7,23-7,28 (м, 1H), 6,73-6,80 (м, 2H), 5,02~5,15 (м, 1H), 4,94-4,96 (м, 2H), 4,55-4,69 (м, 3H), 4,13-4,16 (м, 1H), 3,89-3,96 (м, 1H), 3,42-3,46 (м, 1H), 3,00-3,11 (м, 3H), 2,64-2,673 (м, 1H), 1,91-1,95 (м, 1H), 1,40-1,59 (м, 1H), 1,36-1,38 (м, 3H). MS (M+H)⁺: 475,2.

Соединение 205 (получено из Int-31с-цис-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 11,08-11,11 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 6,79-6,86 (м, 2H), 5,19-5,23 (м, 1H), 5,03-5,10 (м, 2H), 4,73-4,78 (м, 1H), 4,59-4,64 (м, 2H), 4,18-4,22 (м, 1H), 3,93-3,99 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 2H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,70-2,74 (м, 1H), 1,94-2,04 (м, 1H), 1,61-1,64 (м, 1H), 1,44 (т, $J=7,2$ Гц, 3H); MS (M+H)⁺: 475,0.

Соединение 206 (получено из Int-31с-цис-А): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ : 11,08-11,11 (м, 1H), 7,29-7,35 (м, 1H), 6,79-6,86 (м, 2H), 5,19-5,23 (м, 1H), 5,03-5,10 (м, 2H), 4,73-4,78 (м, 1H), 4,59-4,64 (м, 2H), 4,18-4,22 (м, 1H), 3,93-3,99 (м, 1H), 3,43-3,48 (м, 1H), 3,14-3,24 (м, 2H), 2,99-3,04 (м, 1H), 2,70-2,74

(м, 1H), 1,94-2,04 (м, 1H), 1,61-1,64 (м, 1H), 1,44 (т, J=7,2 Гц, 3H); MS (M+N)⁺: 475,2.

Соединение 207 (получено из Int-31c-цис-В): ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 11,34-11,37 (м, 1H), 11,08 (с, 1H), 10,63 (с, 1H), 7,31-7,36 (м, 1H), 6,79-6,86 (м, 2H), 5,07-5,22 (м, 1H), 5,07 (м, 1H), 4,73-4,75 (м, 1H), 4,60-4,61 (м, 3H), 4,22-4,26 (м, 1H), 3,96-3,99 (м, 1H), 3,14-3,21 (м, 2H), 2,89-2,97 (м, 3H), 1,99-2,02 (м, 1H), 1,62-1,65 (м, 1H), 1,33-1,37 (м, 3H); MS (M+N)⁺: 475,2.

Анализ ингибирования репликации ВИЧ

Этот анализ представляет собой кинетический анализ, в котором используется линия клеток-репортеров (MT4-Gag-GFP) для количественного определения количества новых клеток, инфицированных в каждом цикле репликации.

Клетки MT4-GFP (250000 клеток/мл) инфицировали в объеме в течение 24 часов вирусом ВИЧ-1 (штамм NL4-3) при низкой множественности заражения (MOI) в культуральной среде RPMI+10% FBS. Затем клетки промывали один раз в культуральной клеточной среде RPMI+10% FBS, и их ресуспендировали в культуральной среде RPMI+0% или 10% или 100% нормальной человеческой сыворотки (NHS). Тестируемые соединения последовательно разбавляли в DMSO в жидкостном манипуляторе ECHO®. Инфицированные клетки MT4-GFP добавляли в покрытый поли-D-лизинем 384-луночный планшет с прозрачным дном, в который были помещены разведения испытуемых соединений. Клетки высевали при плотности 8000 клеток на лунку и при конечной концентрации DMSO, составляющей 0,4%. Инфицированные клетки (зеленые клетки GFP) количественно оценивали как через 24 часа, а также через 48 часов после инкубации с использованием Асцен Е3. Репродуктивное отношение для вирусов (R₀) определяли как количество инфицированных клеток в течение 48 часов, деленное на количество инфицированных клеток в течение 24 часов. Процент ингибирования роста вирусов рассчитывали по уравнению $[1 - (R - R_{\text{tripledrug}}) / (R_{\text{DMSO}} - R_{\text{tripledrug}})] \times 100$. Активность соединения, выраженная как IP или IC₅₀, определяли с помощью анализа 4-точечной кривой зависимости от дозы.

Активность *in vitro* оценивали в анализе на основе клеток в отсутствие нормальной человеческой сыворотки (NHS) и в присутствии 100% NHS.

Иллюстративные соединения настоящего изобретения тестировали с использованием этого протокола анализа, и результаты представлены в приведенной ниже Таблице.

Соед.	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 0% NHS	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 100% NHS
2	0,283	2172
3	0,478	371,8
4	0,4386	93,59
5	0,4093	2246
6	0,825	7913
7	2,145	1410
8	1,002	244,7
9	0,7	1134
10	0,813	226
11	1,088	589,2
12	1,39	892,1
13	0,8273	5524
14	0,8271	193,8
15	0,6089	372,8
16	6,283	8000
17	7,093	7940
18	0,4831	8000
19	0,5392	1229
20	0,7267	601,7
21	0,6054	157,5
22	0,8948	502,9
23	1,064	2187

Соед.	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 0% NHS	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 100% NHS
24	0,6215	8000
25	0,8094	2541
26	0,3331	346,9
27	0,3133	955,9
28	0,4012	257,3
29	0,4117	3413
30	0,536	837,8
31	0,4176	197,2
32	0,6713	100,6
33	0,5435	1941
34	0,6352	1564
35	0,7328	88,65
36	0,8258	1059
37	0,5461	1694
38	0,5432	46,44
39	0,5751	8000
40	1,842	8000
41	0,8536	2382
42	1,38	1570
43	1,059	18,22
44	0,8794	378,5
45	5,81	486

Соед.	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 0% NHS	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 100% NHS
46	34,49	221,7
47	2,39115	2679,5
48	1,308	27,34
49	0,9596	1192
50	0,9013	1068
51	1,247	32,61
52	1,286	3375
53	0,9628	392,7
54	0,654	904,2
55	1,0295	39,45
56	0,7012	1804
57	0,9195	870,65
58	0,84505	1521
59	3,079	8403
60	0,9339	27,58
61	22,05	8000
62	0,8304	528,5
63	3,093	127,4
64	0,8558	29,62
65	0,9388	6685
66	1,48	834,4
67	0,5769	1474
68	1,6725	223,35
69	1,3645	349,1
70	1,1245	3920,5
71	1,255	30,73
72	0,7543	8000
73	0,6788	49,41
74	2,192	180,9
75	4,985	6181
76	1,012	17,78
77	1,556	2163
78	2,121	534,5
79	1,787	135,2
80	0,6624	13,75
81	1,147	24,19
82	1,17	550,1
83	0,8571	16,81
84	0,7625	37,48
85	0,7028	17,8
86	0,4265	9,174
87	0,8746	1003
88	0,7051	13,71
89	0,7091	119,9
90	0,3968	24,59
91	1,004	464,3

Соед.	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 0% NHS	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 100% NHS
92	0,6696	8,125
93	1,135	49
94	0,5033	14,49
95	2,593	123,7
96	2,045	13,84
97	4,296	48,31
98	1,479	16,01
99	2,277	19,22
100	1,939	56,54
101	1,992	23,37
102	1,05	579,1
103	1,449	15,42
104	0,3969	71,4
105	0,4955	32,64
106	3,676	88,92
107	2,818	272,3
108	1,169	80,14
109	1,166	479,7
110	0,7327	67,82
111	1,189	259,5
112	0,806	40,36
113	3,578	291,3
114	6,36	174,9
115	7,401	112,8
116	4,571	195,2
117	3,778	130,5
118	8,735	1285
119	8,772	445
120	1,19	24,48
121	1,452	308,4
122	2,168	30,13
123	2,555	58,59
124	7,405	28,02
125	10,35	57,72
126	2,415	210,7
127	1,195	11,68
128	6,692	360,7
129	15,3	282,8
130	3,532	92,83
131	2,333	36,15
132	1,292	212,4
133	0,9298	617,2
134	1,291	20,52
135	0,7909	1284
136	0,825	89,39
137	1,7366	1082,15

Соед.	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 0% NHS	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 100% NHS	Соед.	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 0% NHS	VIKING IP ₅₀ (нМ) с 100% NHS
138	2,407	26,99	173	13,19	4267
139	4,049	143,3	174	30,18	114,4
140	0,5568	11,3	175	20,82	78,75
141	0,3794	6,167	176	16,75	128,6
142	0,5045	9,409	177	11,21	191,2
143	0,6617	5,266	178	16,03	6088
144	5,242	352,2	179	12,7	39,07
145	4,281	41,7	180	3,574	20,12
146	2,645	4723	181	6,406	29,88
147	3,255	42,48	182	6,63	44,92
148	3,084	7249	183	13,35	3571
149	4,404	48,79	184	5,001	166,7
150	4,068	1478	185	11,69	1156
151	5,7	45,76	186	9,855	36,47
152	5,52	2097	187	3,511	49,09
153	4,529	95,46	188	16,31	461,6
154	4,143	79,16	189	11	3870
155	2,774	7456	190	5,257	66,38
156	11,85	5273	191	12,61	63,6
157	12,87	733,4	192	8,76	92,29
158	3,997	16090	193	7,889	2908
159	5,846	89,35	194	15,7	35,08
160	4,145	73,13	195	12,39	25,69
161	2,668	5513	196	15,29	882,6
162	3,902	50,43	197	14,01	15120
163	4,316	1663	198	5,287	96,86
164	4,894	1387	199	7,116	42,89
165	6,419	56,1	200	10,05	67,26
166	5,387	50,58	201	8,983	2059
167	3,783	3392	202	7,733	39,35
168	3,717	1623	203	6,466	25,83
169	2,705	42,86	204	15,72	4829
170	2,588	5362	205	11,26	116,5
171	2,821	74,63	206	7,114	51,61
172	13,54	91,46	207	5,215	140

Лечение или профилактика ВИЧ-инфекции

Тетрациклические гетероциклические соединения могут быть полезными при ингибировании ВИЧ, ингибировании интегразы ВИЧ, лечения ВИЧ-инфекции и/или снижения вероятности ВИЧ-инфицирования или тяжести симптомов ВИЧ-инфекции и ингибирования вирусной репликации ВИЧ и/или продукции вируса ВИЧ в системе на основе клеток. Например, тетрациклические гетерогетероциклические соединения могут быть полезны при лечении инфекции, вызываемой ВИЧ, после подозрения на возникновение инфекции ВИЧ, после таких операций как переливание

крови, обмен жидкостями организма, укусами, случайными уколами иглами или при воздействии на кровь во время хирургической операции или при других медицинских процедурах.

Соответственно, в одном варианте осуществления изобретение относится к способам лечения ВИЧ-инфекции у субъекта, где способы включают введение субъекту эффективного количества по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства. В конкретном варианте осуществления вводимое количество является эффективным для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции у субъекта. В другом конкретном варианте осуществления вводимое количество является эффективным для ингибирования репликации вируса ВИЧ и/или продукции вируса у субъекта. В одном варианте осуществления ВИЧ-инфекция прогрессирует до СПИДа.

Тетрациклические гетероциклические соединения также полезны при получении антивирусных соединений и для выполнения скрининговых анализов антивирусных соединений. Например, тетрациклические гетероциклические соединения могут быть полезными для идентификации устойчивых линий ВИЧ-клеток, содержащих мутации, которые являются превосходными скрининговыми инструментами для более мощных антивирусных соединений. Кроме того, тетрациклические гетероциклические соединения могут быть полезными при установлении или для определения сайта связывания других антивирусных агентов с интегразой ВИЧ.

Композиции и комбинации настоящего изобретения могут быть полезны для лечения субъекта, страдающего от инфекции, относящейся к любому генотипу ВИЧ.

Комбинированная терапия

В другом варианте осуществления изобретения способы лечения или профилактики ВИЧ-инфекции могут дополнительно включать введение одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, которые не являются тетрациклическими гетероциклическими соединениями.

В одном варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой антивирусный агент.

В другом варианте осуществления дополнительный терапевтический агент представляет собой иммуномодулятор средство, такое как иммуносупрессивное средство.

Соответственно, в одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к способам лечения вирусной инфекции у субъекта, где способ включает введение субъекту: (i) по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения (которое может включать два или более различных тетрациклических гетероциклических соединений), или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство, и (ii) по меньшей мере один дополнительный терапевтический агент, где вводимые количества вместе эффективны для лечения или профилактики вирусной инфекции.

При комбинированной терапии по изобретению субъекту вводят терапевтические агенты в комбинации, или фармацевтическую композицию или композиции, содержащие терапевтические агенты. Их можно вводить в любом порядке, например, в таком как, последовательно, одновременно, вместе и т.п. Количества различных активных веществ в такой комбинированной терапии могут быть различными количествами (различными количествами при дозировании) или же одинаковыми количествами (постоянными количествами при дозировании). Таким образом, для иллюстративных целей, не ограничивающих объем изобретения, тетрациклическое гетероциклическое соединение и дополнительный терапевтический агент могут присутствовать в фиксированных количествах (количества в дозе) в одной единичной дозированной лекарственной форме (например, капсуле, таблетке и т.п.).

В одном варианте осуществления, по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение вводят в течение времени, когда дополнительное терапевтическое средство или средства проявляют свое профилактическое или терапевтическое действие, или наоборот.

В другом варианте, по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение и дополнительный терапевтический агент или агенты вводят в обычно используемых дозах, когда такие

агенты используются в качестве монотерапии для лечения вирусной инфекции.

В другом варианте, по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение и дополнительный терапевтический агент или агенты вводят в дозах, которые ниже обычно применяемых доз, когда такие агенты используются в качестве монотерапии для лечения вирусной инфекции.

В еще одном варианте, по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение и дополнительный терапевтический агент или агенты действуют синергически, и их вводятся в дозах, которые ниже, чем обычно применяемые дозы, когда такие агенты используются в качестве монотерапии для лечения вирусной инфекции.

В одном варианте осуществления изобретения, по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение и дополнительный терапевтический агент (или агенты) присутствуют в составе одной композиции. В одном варианте осуществления эта композиция пригодна для перорального введения. В другом варианте эта композиция пригодна для внутривенного введения. В другом варианте эта композиция пригодна для подкожного введения. В еще одном варианте эта композиция пригодна для парентерального введения.

Вирусные инфекции и связанные с вирусом нарушения, которые могут лечиться или могут быть предотвращены за счет использования способов комбинированной терапии настоящего изобретения, включают, но не ограничиваются, указанными выше.

В одном варианте осуществления изобретения вирусная инфекция представляет собой ВИЧ-инфекцию.

В другом варианте осуществления изобретения вирусная инфекция представляет собой СПИД.

По меньшей мере, одно тетрациклическое гетероциклическое соединение и дополнительный терапевтический агент (или агенты) могут действовать аддитивно или синергически. Синергическая комбинация может обеспечить применение более низких доз одного или нескольких агентов и/или менее частое введение одного или нескольких агентов комбинированной терапии. Более низкая доза

или менее частое введение одного или нескольких агентов может снизить токсичность терапии без снижения эффективности терапии.

В одном варианте осуществления изобретения введение по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения и дополнительного терапевтического агента (агентов) может ингибировать устойчивость вирусной инфекции к этим агентам.

Как отмечено выше, настоящее изобретение также направлено на применение соединения формулы I с одним или несколькими антивирусными агентами против ВИЧ. "Антивирусный агент против ВИЧ" представляет собой любой агент, который прямо или косвенно эффективен в ингибировании обратной транскриптазы ВИЧ или другого фермента, необходимого для репликации или инфекции ВИЧ, для лечения или профилактики инфекции, и/или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа. Понятно, что агент против ВИЧ является эффективным при лечении, профилактике или для задержки начала или прогрессирования ВИЧ-инфекции или СПИДа и/или связанных заболеваний или состояний. Например, соединения настоящего изобретения можно эффективно вводить в периоды до воздействия и/или после воздействия, в комбинации с эффективными количествами одного или нескольких антивирусных агентов против ВИЧ, выбранных из антивирусных агентов, иммуномодуляторов, противоинфекционных агентов или вакцин, полезных для лечения ВИЧ-инфекции или СПИДа. Подходящие антивирусные агенты против ВИЧ, применяемые в комбинации с соединениями настоящего изобретения включают, например, такие, которые представлены ниже в Таблице А.

Таблица А

Название	Тип
абакавир, АВС, Зиаген ®	nRTI
абакавир + ламивудин, Эпциком ®	nRTI
абакавир+ламивудин+зидовудин, Тризивир ®	nRTI
ампренавир, Агенераза ®	PI
атазанавир, Реатаз ®	PI
AZT, зидовудин, азидотимидин, Ретровир ®	nRTI
дарунавир, Презиста ®	PI

ddC, зальцитабин, дидезоксицитидин, Хивид ®	nRTI
ddI, didanosine, dideoxyinosine, Видекс®	nRTI
ddI (с энтеропокрытием), Видекс ЕС ®	nRTI
делапирдин, DLV, Rescriptor ®	nnRTI
долутегравир, Тивикай ®	II
доравирин	nnRTI
эфавиренц, EFV, Суствива ®, Стокрин ®	nnRTI
эфавиренц+эмтрицитабин+тенофовир DF, Атрипла ®	nnRTI+nRTI
EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозин)	nRTI
эмтрицитабин, FTC, Эмтрива ®	nRTI
эмтрицитабин+тенофовир DF, Трувада ®	nRTI
емвирин, Коактинон ®	nnRTI
энфувиртид, Фузеон ®	FI
диданозин с энтеропокрытием, Видекс ЕС®	nRTI
этравирин, TMC 125	nnRTI
фосампренавир кальция, Лексива ®	PI
индинавир, Криксиван ®	PI
ламивудин, ЗТС, Эпивир ®	nRTI
ламивудин+зидовудин, Комбивир ®	nRTI
лопинавир	PI
лопинавир+ритонавир, Калетра ®	PI
maraviroc, Целзентри ®	EI
нелфинавир, Вирасепт ®	PI
невирапин, NVP, Вирамун ®	nnRTI
рилпивирин, TMC-278	nnRTI
ритонавир, Норвир ®	PI
саквинавир, Инвираза ®, Фортоваза ®	PI
ставудин, d4T, дидегидродезокситимидин, Зерит ®	nRTI
тенофовир DF (DF=дисопроксилфумарат), TDF, Виреад ®	nRTI
типранавир, Аптивус ®	PI

EI=ингибитор входа; FI=ингибитор слияния; PI=ингибитор протеазы; nRTI=нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы; II=ингибитор интегразы; nnRTI=ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы.

Некоторые из препаратов, перечисленных в таблице, используются в форме соли; например, абакавир сульфат, индинавир сульфат, атазанавир сульфат, нелфинавир мезилат.

В одном варианте осуществления одно или несколько лекарственных средств против ВИЧ выбирают из ламивудина,

абакавира, ритонавира, дарунавира, атазанавир, эмтрицитабина, тенофовира, рилпивирина и лопинавира.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с ламивудином.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют в сочетании с атазанавиром.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с дарунавиром.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с рилпивирином.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с ламивудином и абакавиром.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с дарунавиром.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с эмтрицитабином и тенофовиром.

В еще одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации атазанавиром.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в сочетании с ритонавиром и лопинавиром.

В одном варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с абакавиром и ламивудином.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с лопинавиром и ритонавиром

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с доравирином.

В другом варианте осуществления соединение формулы (I) используют в комбинации с EFdA (4'-этинил-2-фтор-2'-дезоксиаденозин).

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим (i) соединение формулы (I) или его фармацевтически приемлемую соль или пролекарство; (ii) фармацевтически приемлемый носитель; и (iii) один или несколько дополнительных противовирусных агентов против ВИЧ, выбранных из ламивудина, абакавира, ритонавира и лопинавира или их фармацевтически приемлемых солей или

пролекарств, где количества компонентов (i) и (iii) вместе эффективны для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом.

В другом варианте осуществления настоящее изобретение относится к способу лечения или профилактики ВИЧ-инфекции или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту (i) соединения формулы (i) или его фармацевтически приемлемой соли или пролекарства, и (ii) одного или нескольких дополнительных противовирусных агентов против ВИЧ, выбранных из ламивудина, абакавира, ритонавира и лопинавира или их фармацевтически приемлемых солей или пролекарств, где вводимые количества компонентов (i) и (ii) вместе эффективны для лечения или профилактики ВИЧ-инфекции или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом.

Понятно, что объем комбинаций соединений настоящего изобретения с противовирусными агентами против ВИЧ не ограничен противовирусными агентами против ВИЧ, перечисленными в таблице А, но включает в принципе любую комбинацию с любой фармацевтической композицией, пригодной для лечения или профилактики СПИДа. Противовирусные агенты против ВИЧ и другие агенты, как правило, используются в этих комбинациях в их стандартных диапазонах доз и в режимах дозирования, как описано в данной области техники, включая, например, дозирования, описанные в Physicians' Desk Reference, 70-th edition (2016), и в более ранних изданиях. Диапазоны доз соединения по изобретению в этих комбинациях являются такими, как указано выше.

Дозы и режим дозирования других агентов, используемых в комбинированной терапии по настоящему изобретению для лечения или предупреждения ВИЧ-инфекции, могут быть определены лечащим врачом, принимая во внимание допустимые или разрешенные дозы, а также режим дозирования, указанный во вкладыше упаковки; возраст, пол и общее состояние здоровья субъекта; тип и тяжесть вирусной инфекции или связанного заболевания или расстройства.

При введении в комбинации тетрациклическое гетероциклическое соединение (соединения) и другой агент (агенты) могут быть введены одновременно (т.е. в составе одной композиции или в отдельных композициях, вводимых сразу одна после другой) или последовательно. Это особенно полезно, когда компоненты комбинации вводят по различным схемам дозирования, например, когда один компонент вводят один раз в день, а другой компонент вводят каждые через шесть часов, или когда фармацевтические композиции отличаются друг от друга, например, одна композиция представляет собой таблетку, а другая композиция представляет собой капсулу. Поэтому предпочтительным является набор, включающий отдельные дозированные лекарственные формы.

Композиции и введение

Тетрациклические гетероциклические соединения, вводимые субъекту, могут быть представлены в виде компонента композиции, которая включает фармацевтически приемлемый носитель или агент для доставки. Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям, содержащим эффективное количество по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения и фармацевтически приемлемый носитель. В фармацевтических композициях и способах настоящего изобретения, активные ингредиенты обычно вводят в смеси с подходящими носителями, выбранными с учетом предполагаемой формы для введения, т.е. формы в виде пероральных таблеток, капсул (с твердым, полутвердым или жидким содержимым), порошков, гелей для перорального приема, эликсиров, диспергируемых гранул, сиропов, суспензий и т.п., и в соответствии с обычной фармацевтической практикой. Например, для перорального введения в форме таблеток или капсул, активный лекарственный компонент может быть объединен с любым нетоксичным фармацевтически приемлемым инертным носителем для пероральных форм, таким как лактоза, крахмал, сахароза, целлюлоза, стеарат магния, дикальцийфосфат, сульфат кальция, тальк, маннит, этиловый спирт (для жидких форм) и т.п. Твердые формы препаратов включают порошки, таблетки, диспергируемые гранулы, капсулы, облатки и суппозитории. Порошки и таблетки могут содержать композицию по изобретению в

количестве от приблизительно 0,5% до приблизительно 95%. Таблетки, порошки, облатки и капсулы могут использоваться в виде твердых дозированных лекарственных форм, подходящих для перорального введения.

Кроме того, при желании или необходимости в смесь могут быть также включены подходящие связующие, лубриканты, дезинтегранты и красители. Подходящие связующие включают крахмал, желатин, природные сахара, кукурузные сиропы, природные и синтетические камеди, такие как аравийская камедь, альгинат натрия, карбоксиметилцеллюлоза, полиэтиленгликоль и воски. Среди лубрикантов, используемых в этих дозированных лекарственных формах, могут быть упомянуты борная кислота, бензоат натрия, ацетат натрия, хлорид натрия и т.п. Дезинтегранты включают крахмал, метилцеллюлозу, гуаровую камедь, и т.п. Если это необходимо, то также могут быть включены подсластители, флаворанты и консерванты.

Жидкие формы препаратов включают растворы, суспензии и эмульсии, и для парентерального введения они могут включать растворы в воде или в смеси вода-пропиленгликоль.

Жидкие формы препаратов также могут включать растворы для интраназального введения.

В объем притязаний также включены твердые формы препаратов, которые предназначены для превращения перед применением в жидкие формы для перорального или парентерального введения. Такие жидкие формы включают растворы, суспензии и эмульсии.

Для приготовления суппозиторий сначала расплавляют низкоплавкий воск, такой как смесь глицеридов жирных кислот или масло какао, и активный ингредиент гомогенно диспергируют в этом расплаве при перемешивании. Расплавленную гомогенную смесь затем выливают в формы удобного размера, позволяют охладиться и отвердеть.

Кроме того, композиции настоящего изобретения могут быть приготовлены в форме с пролонгированным высвобождением для обеспечения контролируемого высвобождения любого одного или нескольких компонентов или активных ингредиентов для оптимизации терапевтических эффектов, т.е., антивирусной активности и т.п.

Подходящие дозированные лекарственные формы для пролонгированного высвобождения включают многослойные таблетки, содержащие слои с различными скоростями распада, или полимерные матрицы с контролируемым высвобождением, пропитанные активными компонентами, и имеющие форму в виде таблеток или капсул, содержащих такие пропитанные пористые полимерные матрицы или полимерные матрицы с инкапсулированными агентами.

В одном варианте осуществления изобретения одно или несколько тетрациклических гетероциклических соединений вводят перорально.

В другом варианте осуществления одно или несколько тетрациклических гетероциклических соединений вводят внутривенно.

В одном варианте осуществления фармацевтический препарат, содержащий по меньшей мере одно тетрациклическое гетероциклическое соединение, представлен в виде единичной дозированной лекарственной форме. В такой форме препарат разделен на единичные дозы, содержащие эффективные количества активных компонентов.

Композиции могут быть получены в соответствии с обычными способами смешивания, гранулирования или нанесения покрытия, и в одном варианте осуществления композиции по изобретению могут содержать от приблизительно 0,1% до приблизительно 99% тетрациклического гетероциклического соединения (соединений) по массе или по объему. В различных вариантах осуществления изобретения, и, в частности, в одном варианте осуществления, композиции по изобретению могут содержать от приблизительно 1% до приблизительно 70% или от приблизительно 5% до приблизительно 60% тетрациклического гетероциклического соединения (соединений) по массе или объему.

Соединения формулы I можно вводить перорально в интервале доз от 0,001 до 1000 мг/кг массы тела млекопитающего (например, человека) в день в виде одной дозы или в виде разделенных доз. Один диапазон дозировки составляет от 0,01 до 500 мг/кг массы тела в день перорально в одной дозе или в разделенных дозах. Другой диапазон дозировки составляет от 0,1 до 100 мг/кг массы

тела в день перорально в виде одной дозы или в виде разделенных доз. Композиции для перорального введения могут быть представлены в форме таблеток или капсул, содержащих от 1,0 до 500 мг активного ингредиента, в частности 1, 5, 10, 15, 20, 25, 50, 75, 100, 150, 200, 250, 300, 400 и 500 мг активного ингредиента для симптоматического регулирования дозы, вводимой субъекту, подлежащему лечению. Конкретный уровень доз и частота введения для любого конкретного субъекта могут варьироваться, и они будут зависеть от различных факторов, включая активность конкретного используемого соединения, метаболической стабильности и продолжительности действия этого соединения, возраста субъекта, массы тела, общего состояния здоровья, пола, диеты, режима и времени введения, скорости выведения, комбинации принимаемых лекарств, тяжести конкретного состояния и хозяина, подвергающегося лечению.

Если это желательно, то для удобства общая суточная доза может быть разделена, и она может вводиться порциями в течение дня. В одном варианте осуществления дневная доза вводится в виде одной дозы. В другом варианте общая суточная доза вводится в виде двух разделенных доз в течение 24-часового периода. В другом варианте общая суточная доза вводится в виде трех разделенных доз в течение 24-часового периода. В еще одном варианте осуществления изобретения общая суточная доза вводится в виде четырех разделенных доз в течение 24-часового периода.

Стандартные дозы тетрациклических гетероциклических соединений могут вводиться с различной периодичностью. В одном варианте осуществления изобретения единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз в день. В другом варианте осуществления единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить дважды в неделю. В другом варианте единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз в неделю. В еще одном варианте дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз в неделю. В другом варианте единичную дозированную форму тетрациклического

гетероциклического соединения можно вводить один раз в месяц. В еще одном варианте единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз в два месяца. В другом варианте осуществления единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз в 3 месяца. В дополнительном варианте осуществления изобретения единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз через каждые 6 месяцев. В другом варианте осуществления изобретения единичную дозированную форму тетрациклического гетероциклического соединения можно вводить один раз в год.

Количество и частота введения тетрациклических гетероциклических соединений будут регулироваться в соответствии с указаниями лечащего врача с учетом таких факторов, как возраст, состояние и размер субъекта, также как и степени тяжести симптомов. Композиции по изобретению могут дополнительно содержать один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из числа агентов, перечисленных выше.

Наборы

В одном аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему терапевтически эффективное количество по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения или фармацевтически приемлемой соли или пролекарства указанного соединения, и фармацевтически приемлемого носителя, агента для доставки или разбавителя.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к набору, содержащему количество по меньшей мере одного тетрациклического гетероциклического соединения или фармацевтически приемлемой соли или пролекарства указанного соединения, и количества по меньшей мере одного дополнительного терапевтического агента, из числа перечисленных выше, где общее количество двух или более активных ингредиентов приводит к желательному терапевтическому эффекту. В одном варианте осуществления одно или несколько тетрациклических гетероциклических соединений и один или несколько дополнительных терапевтических агентов находятся в одном и том же контейнере. В одном варианте осуществления одно

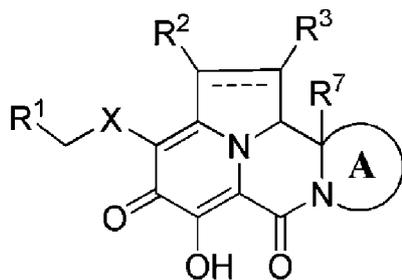
или несколько тетрациклических гетероциклических соединений и один или несколько дополнительных терапевтических агентов находятся в различных контейнерах.

Настоящее изобретение не ограничивается конкретными вариантами осуществления, раскрытыми в примерах, которые предназначены для иллюстрации некоторых аспектов изобретения, и любые варианты осуществления, которые являются функционально эквивалентными, находятся в рамках настоящего изобретения. Действительно, различные модификации изобретения, в дополнение к тем, которые показаны и описаны здесь, являются очевидными для специалиста в данной области техники, и понятно, что они находятся в пределах объема прилагаемой формулы изобретения.

В описании процитировано несколько документов, полное содержание которых включено в настоящее описание посредством ссылки.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее формулу:



(I)

или его фармацевтически приемлемая соль,

где:

---- представляет необязательно двойную связь;

кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которым присоединено кольцо А, представляет собой (5-8)-членную моноциклическую или бициклическую гетероциклоалкильную группу, которая может быть необязательно и независимо замещена на атоме углерода кольца А группой, выбранной из C_1-C_6 алкила, $-O-(C_1-C_6$ алкил) и C_3-C_7 циклоалкила, и которая может быть необязательно и независимо замещена на кольцевом атоме азота группой, выбранной из C_1-C_6 алкила, $-C(O)-(C_1-C_6$ алкил) и $-S(O)_2-(C_1-C_6$ алкил);

X выбран из 5- или 6-членного моноциклического гетероарила и $-N(R^4)C(O)-$;

R^1 представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена 1-3 группами, где каждая группа независимо выбрана из C_1-C_6 алкила, галогена, $-O-(C_1-C_6$ алкил), C_1-C_6 галогеналкила, $-O-(C_1-C_6$ галогеналкил), $-CN$, $-NO_2$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)OR^6$, $-C(O)N(R^4)_2$ и $-NHC(O)R^6$;

R^2 выбран из H, C_1-C_6 алкила, C_3-C_7 циклоалкила, галогена, C_1-C_6 галогеналкила, $-OR^5$, $-N(R^4)_2$, $-C(O)R^5$, $-C(O)N(R^4)_2$ и $-NHC(O)R^5$, где указанная C_1-C_6 алкильная группа необязательно замещена одной или несколькими группами, где каждая группа независимо выбрана из галогена, $-OH$, $-O(C_1-C_6$ алкил) и $-N(R^4)_2$;

R^3 выбран из H, C_1-C_6 алкила и $-O-(C_1-C_6$ алкил), $-N(R^4)_2$;

в каждом случае R^4 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила;

в каждом случае R^5 независимо выбран из H, C_1-C_6 алкила и C_3-C_7 циклоалкила;

в каждом случае R^6 независимо выбран из H и C_1-C_6 алкила; и R^7 выбран из H и C_1-C_6 алкила.

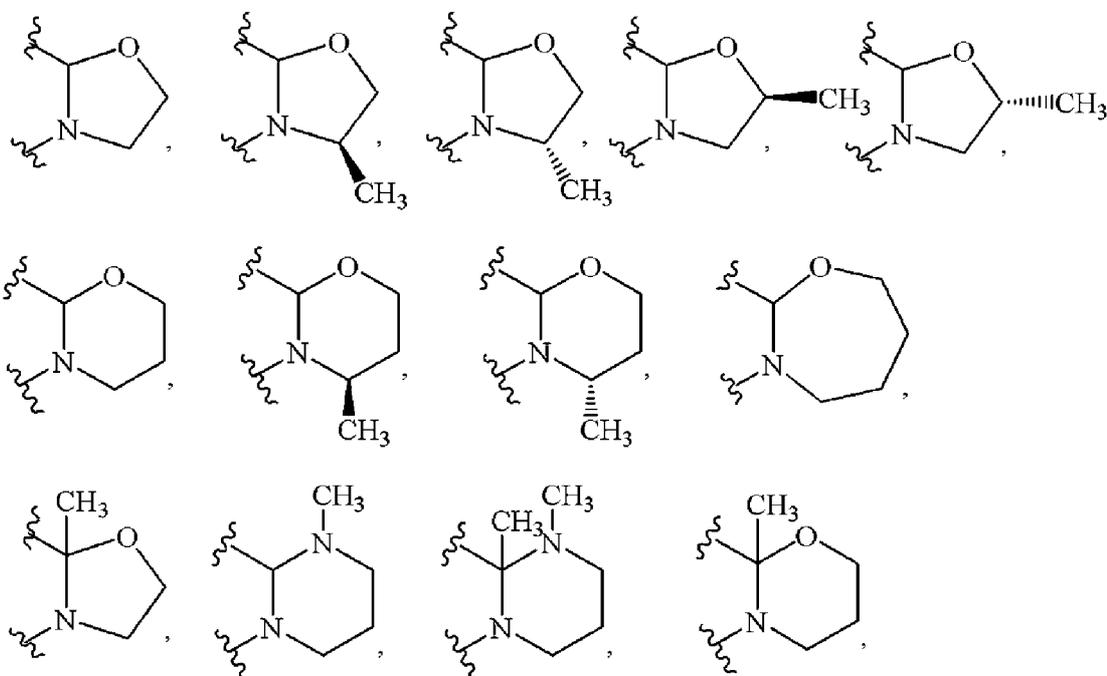
2. Соединение по п.1, где X представляет $-NHC(O)-$ или тиадиазолил.

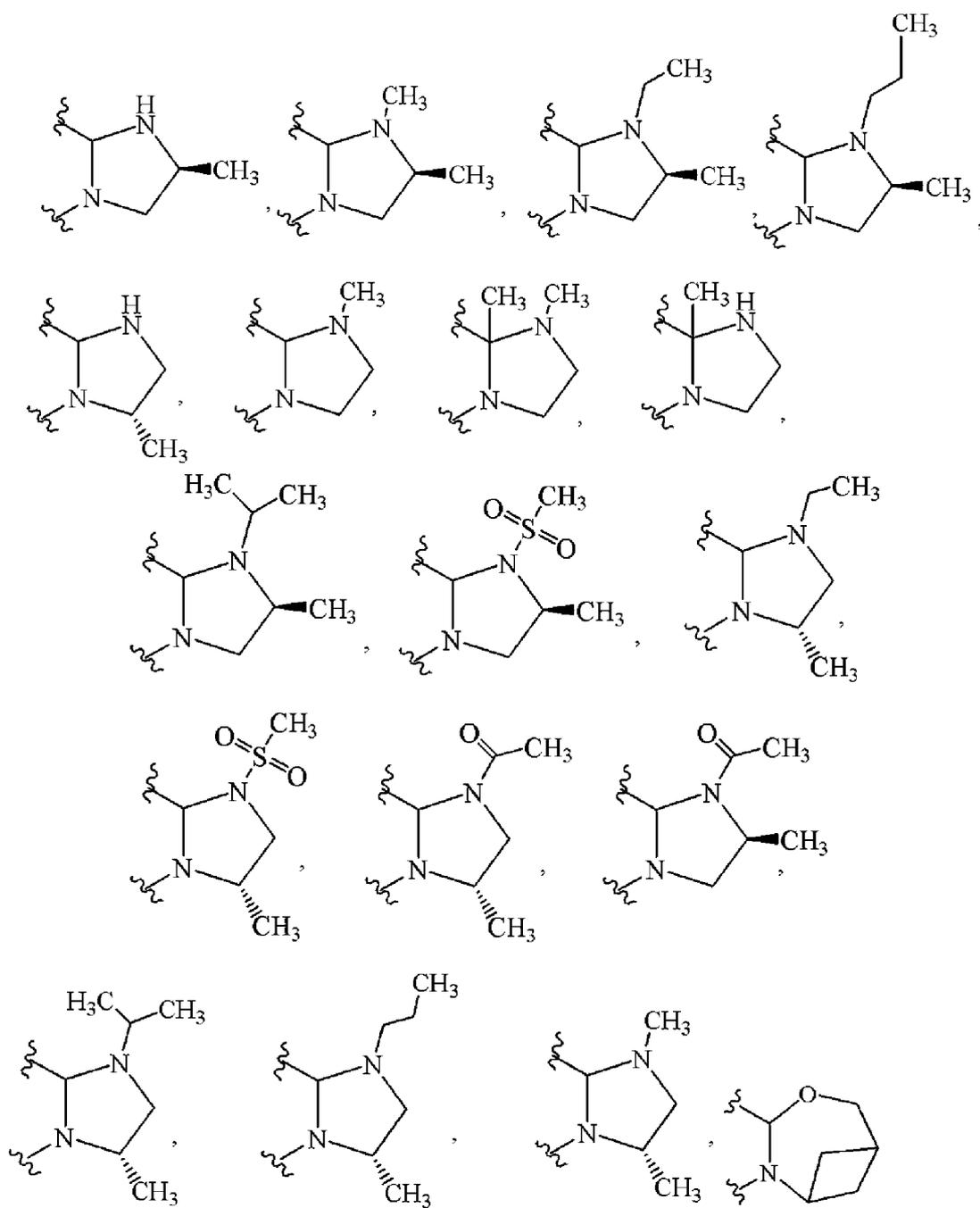
3. Соединение по п. 1 или 2, где необязательная двойная связь, представленная как $-----$, отсутствует.

4. Соединение по любому из пп. 1-3, где R^2 представляет собой H или $-O-(C_1-C_6)$ алкил).

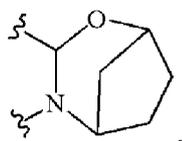
5. Соединение по любому из пп. 1-4, где R^3 представляет собой H.

6. Соединение по любому из пп. 1-5, где кольцо A выбрано из из:

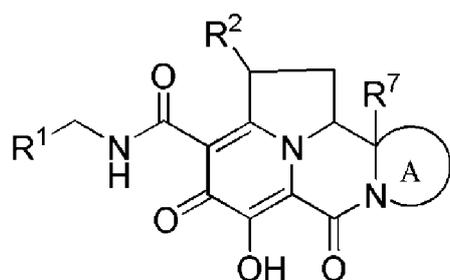




и



7. Соединение по п.1, где соединение формулы (I) имеет формулу (Ia):

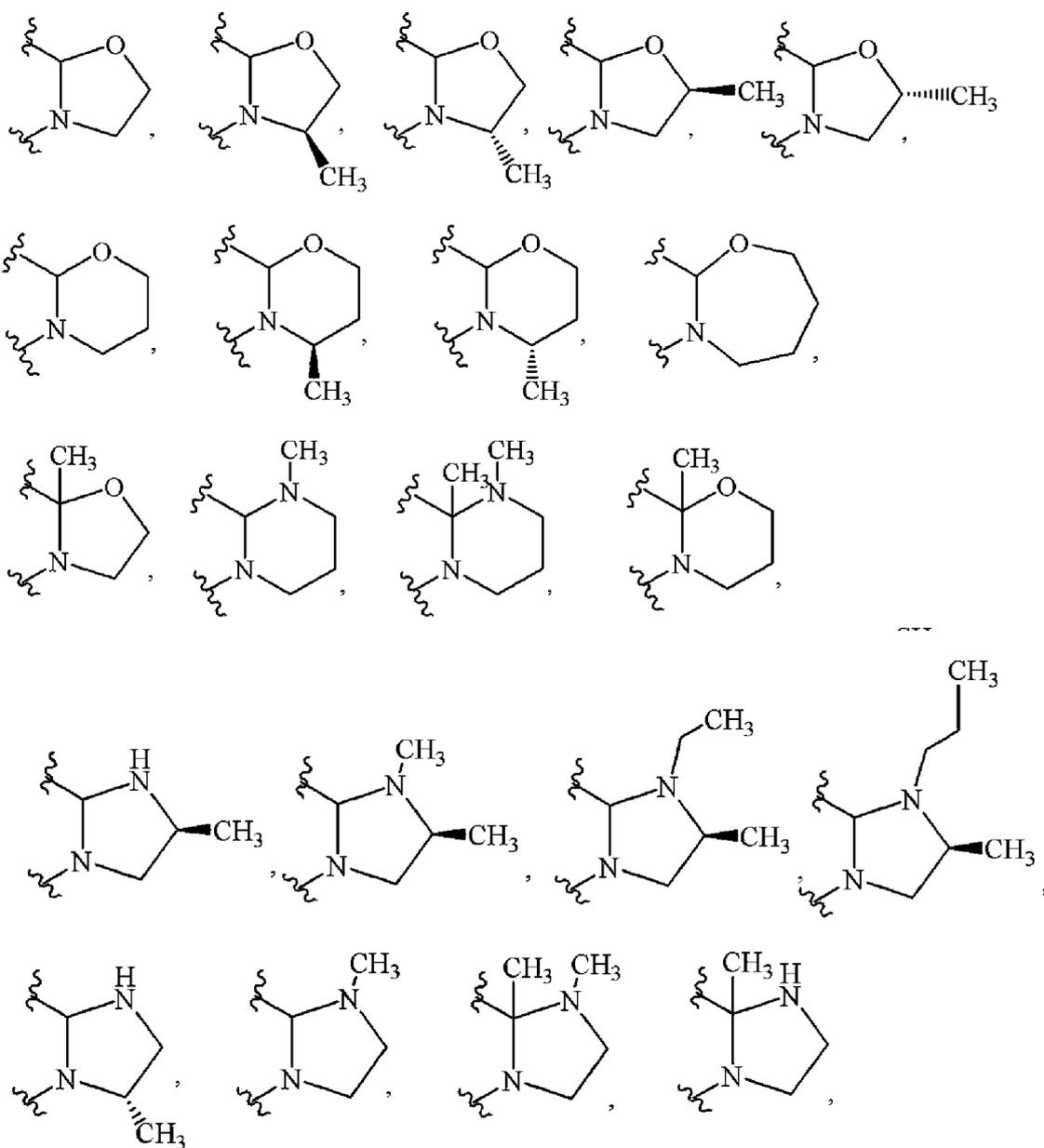


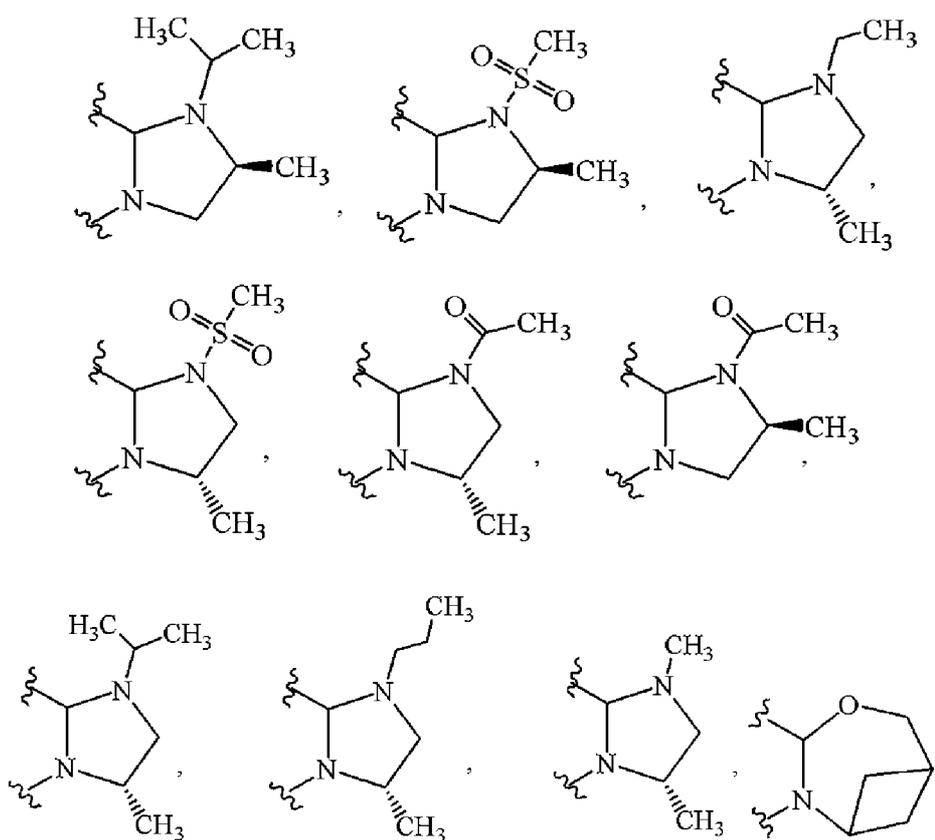
(Ia)

или его фармацевтически приемлемая соль,

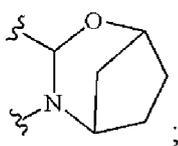
где

кольцо А, включая атом углерода и атом азота, к которому присоединено кольцо А, выбрано из:





и

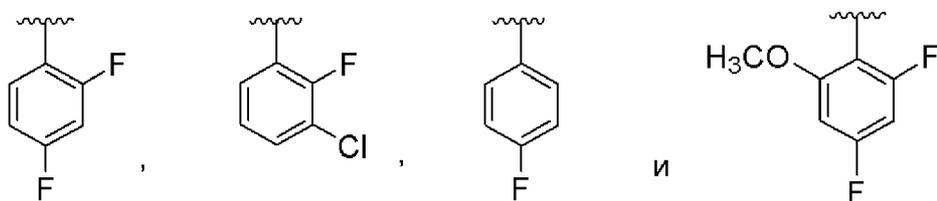


R^1 представляет собой фенильную группу, которая необязательно замещена 1-3 группами, где каждая группа независимо выбрана из C_1-C_6 алкила, галогена и $-O-(C_1-C_6)$ алкил);

R^2 выбран из H и $-O-(C_1-C_6)$ алкил); и

R^7 выбран из H и C_1-C_6 алкила.

8. Соединение по любому из пп. 1-7, где R^1 выбран из:



9. Соединение по любому из пп. 1-8, где R^7 представляет собой H

10. Соединение, являющееся одним из соединений, указанными под номерами 2-207 в описании, или его фармацевтически приемлемая соль.

11. Фармацевтическая композиция, содержащая эффективное количество соединения по любому из пп. 1-10, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель.

12. Способ ингибирования интегразы ВИЧ у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту эффективное количество соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

13. Способ лечения ВИЧ-инфекции или лечения, профилактики, или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом, где способ включает введение субъекту эффективного количества соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли.

14. Соединение по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемая соль для применения при получении лекарственного средства для ингибирования интегразы ВИЧ, для лечения или профилактики инфекции ВИЧ, или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа у субъекта, нуждающегося в этом.

15. Фармацевтическая композиция по п.11, дополнительно содержащая один или несколько дополнительных терапевтических агентов, выбранных из: ламивудина, абакавира, ритонавира, дарневира, атазанавира, эмтрицитабина, тенофовира, рилпивирин и лопинавира.

16. Способ по п.13, дополнительно включающий введение субъекту одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, выбранных из: абакавира, ламивудина, ритонавира и лопинавира, где количества вводимого соединения по любому из пп. 1-10 или его фармацевтически приемлемой соли и одного или нескольких дополнительных терапевтических агентов, вместе эффективны для лечения ВИЧ-инфекции или для лечения, профилактики или задержки начала или прогрессирования СПИДа.

По доверенности