

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037633**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.04.23

(21) Номер заявки
201890236

(22) Дата подачи заявки
2013.12.19

(51) Int. Cl. **C07D 471/14** (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61P 31/18 (2006.01)

**(54) ПОЛИЦИКЛИЧЕСКИЕ КАРБАМОИЛПИРИДОНОВЫЕ СОЕДИНЕНИЯ, ИХ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ И ПРИМЕНЕНИЕ**

(31) 61/745,375; 61/788,397; 61/845,803

(32) 2012.12.21; 2013.03.15; 2013.07.12

(33) US

(43) 2018.10.31

(62) 201591027; 2013.12.19

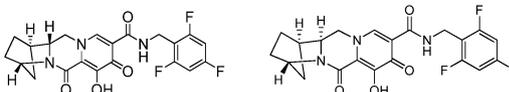
(56) EA-B1-014162
US-A1-20040034221

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

(72) Изобретатель:
**Цзинь Хаолунь, Лазервит Скотт Е.,
Трехо Мартин Тереза Алехандра,
Бейкон Элизабет М., Коттелл
Джероми Дж., Цай Чжэньхун Р., Пюнь
Хьюн-Цзюнь, Морганелли Филип
Энтони, Цзи Минчжэ, Тейлор Джеймс
Дж., Чэн Сяову, Миш Майкл Р., Десай
Маной К. (US)**

(74) Представитель:
Нилова М.И. (RU)

(57) Предложены соединения, фармацевтические композиции, содержащие указанные соединения, и их применение для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ). Соединения имеют следующие структуры:



B1

037633

037633

B1

Перекрестная ссылка на родственные заявки

Настоящая заявка на патент испрашивает приоритет в соответствии с параграфом 119(e) раздела 35 Свода законов США на основании предварительной заявки на патент США № 61/745375, поданной 21 декабря 2012 года, предварительной заявки на патент США № 61/788397, поданной 15 марта 2013 года, и предварительной заявки на патент США № 61/845803, поданной 12 июля 2013 года. Содержание вышеуказанных заявок включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок.

Уровень техники

Область техники.

Предложены соединения, фармацевтические композиции и их применение для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). В частности, предложены новые полициклические карбамоилпиридиновые соединения и применения в качестве терапевтических или профилактических агентов.

Описание уровня техники.

Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, и родственные заболевания являются одной из основных проблем в сфере здравоохранения по всему миру. Вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1) кодирует три фермента, которые требуются для репликации вируса: обратную транскриптазу, протеазу и интегразу. Несмотря на широкое применение лекарственных средств, направленно действующих на обратную транскриптазу и протеазу, показавшее свою эффективность, в частности при использовании в комбинации, токсичность и развитие резистентных штаммов ограничивают возможность их применения (Palella et al. *N. Engl. J. Med.* (1998) 338:853-860; Richman D.D. *Nature* (2001) 410:995-1001).

Прегнановый X рецептор (PXR) представляет собой ядерный рецептор, который является одним из ключевых регуляторов ферментов, вовлеченных в метаболизм и выведение малых молекул из организма. Как известно, активация PXR повышает регуляцию или вызывает выработку метаболических ферментов, таких как цитохром P450 3A4 (CYP3A4), а также ферментов, вовлеченных в транспорт, таких как OATP2, в печени и кишечнике (*Endocrine Reviews* (2002) 23(5):687-702). Повышающая регуляция указанных и других ферментов за счет активации PXR под действием какого-либо одного лекарственного средства может снижать всасываемость и/или действие совместно вводимого лекарственного средства, чувствительного к этим ферментам. Для минимизации риска подобного межлекарственного взаимодействия желательно минимизировать активацию PXR. Кроме того, известно, что PXR активируется множеством различных классов молекул (*Endocrine Reviews* (2002) 23(5):687-702). Таким образом, для лекарственных средств, вводимых совместно с другими лекарственными средствами, важно исследовать и минимизировать активацию PXR.

Было показано, что транспортеры влияют на профили фармакокинетики, безопасности и эффективности лекарственных средств, а также опосредуют определенные межлекарственные взаимодействия. См., Giacomini K.M. et al. "Membrane transporters in drug development," *Nat. Rev. Drug Discov.* 9: 215-236, 2010; Zhang L. et al. "Transporter-Mediated Drug-Drug Interactions", *Clin. Pharm. Ther.* 89(4):481-484 (2011). Один из транспортеров, транспортер органических катионов 2 (OCT2; SLC22A2), является членом суперсемейства транспортеров растворенных веществ (SLC) и локализован, главным образом, в базолатеральной мембране проксимальных канальцев почек. Полагают, что OCT2 совместно с транспортерами множественной резистентности и выведения токсинов (MATE) 1 и 2-К, экспрессируемыми в апикальной мембране, образуют основной путь секреции катионов в почке, и было показано, что они обеспечивают транспорт эндогенных соединений, включая креатинин и ксенобиотики, включая метформин. Таким образом, ингибирование OCT2 может обеспечивать повышение уровня креатинина в сыворотке и потенциально способно повышать уровень других субстратов OCT2. Также важно исследовать и снижать ингибирующее действие лекарственных средств на OCT2.

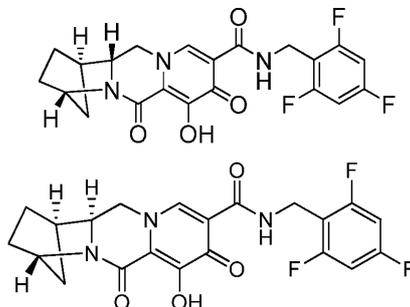
Задачей антиретровирусной терапии является обеспечение подавления вируса у пациента, инфицированного ВИЧ. Согласно рекомендациям по лечению, предложенным департаментом здравоохранения и социального обеспечения США, для достижения подавления вируса требуется применение комбинированной терапии, т.е. введение нескольких лекарственных средств, принадлежащих по меньшей мере к двум или более классам лекарственных средств. (Комиссия по представлению рекомендаций по антиретровирусной терапии для взрослых и подростков. Департамент здравоохранения и социального обеспечения США. Рекомендации доступны по адресу <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>. Раздел открыт 14 марта 2013 года). Кроме того, принятие решений, связанных с лечением пациентов, инфицированных ВИЧ, осложняется, если пациенту требуется лечение других медицинских состояний (там же, E-12). Так как согласно стандарту лечения для подавления ВИЧ, а также для лечения других состояний, которые могут присутствовать у пациента, требуется применение нескольких различных лекарственных средств, то одним из критериев выбора схемы лечения является возможность возникновения межлекарственных взаимодействий. Таким образом, существует необходимость в антиретровирусной терапии с пониженным потенциалом возникновения межлекарственных взаимодействий.

Соответственно, существует необходимость в новых агентах, ингибирующих репликацию ВИЧ и минимизирующих активацию PXR при совместном введении с другими лекарственными средствами.

Краткое описание

Изобретение относится к новым полициклическим карбамоилпиридоновым соединениям, обладающим противовирусной активностью, включая их фармацевтически приемлемые соли, и к применению указанных соединений для лечения инфекций ВИЧ. Соединения согласно настоящему изобретению можно применять для ингибирования активности интегразы ВИЧ и для снижения репликации ВИЧ.

В одном из вариантов реализации изобретения предложены соединения, имеющие следующую формулу:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение, или фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В другом варианте реализации предложена фармацевтическая композиция, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, причем указанный дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агент против ВИЧ.

В изобретении также предложено применение фармацевтической композиции, описанной выше в настоящей заявке, для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции.

В частности, предложена фармацевтическая композиция для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или отсрочки проявления симптомов СПИД, содержащая указанное соединение, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В другом варианте реализации предложено применение указанного соединения, описанного в настоящей заявке, или его фармацевтически приемлемой соли для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции.

Другие варианты реализации, объекты, отличительные признаки и преимущества приведены в последующем подробном описании вариантов реализации и частично станут понятны из описания или могут быть изучены при реализации заявленного изобретения. Указанные задачи и преимущества можно реализовывать и обеспечивать при помощи способов и композиций, конкретным образом отмеченных в напечатанном описании и формуле изобретения. Необходимо понимать, что вышеуказанное краткое описание, которое следует рассматривать как сжатое и общее изложение некоторых вариантов реализации, предложенных в настоящей заявке, предложено исключительно для удобства и помощи читателю и не ограничивает каким-либо образом объем или диапазон эквивалентов, который в соответствии с законодательством определен формулой изобретения.

Подробное описание

Для более полного понимания различных вариантов реализации изобретения далее приведено подробное описание. Тем не менее, специалисты в данной области техники должны понимать, что изобретение может быть реализовано и без указанных подробностей. Следует понимать, что последующее описание некоторых вариантов реализации настоящего изобретения следует рассматривать как пример заявленного объекта изобретения, но не как ограничивающее прилагаемую формулу изобретения конкретными проиллюстрированными вариантами реализации. Заголовки, используемые в настоящем описании, приведены исключительно для удобства, и их не следует рассматривать как каким-либо образом ограничивающие формулу изобретения. Варианты реализации, проиллюстрированные после какого-либо заголовка, можно объединять с вариантами реализации, проиллюстрированными после какого-либо другого заголовка.

Определения.

Если согласно контексту не требуется иное, в настоящем описании и формуле изобретения слово "содержать" и различные его формы, такие как "содержит" и "содержащий", следует рассматривать в открытом и неисключающем значении, то есть как "включая, но не ограничиваясь ими".

Ссылка на "один из вариантов реализации" или "вариант реализации" в настоящем описании означает, что конкретный отличительный признак, структура или характеристика, описанный в варианте реализации, включен по меньшей мере в один вариант реализации настоящего изобретения. Таким образом,

использование фраз "в одном из вариантов реализации" или "согласно варианту реализации" в различных местах настоящего описания необязательно относится к одному варианту реализации. Кроме того, определенные отличительные признаки, структуры или характеристики могут быть объединены любым подходящим образом в одном или более вариантах реализации.

"Амино" относится к радикалу $-NH_2$.

"Циано" относится к радикалу $-CN$.

"Гидрокси" или "гидроксил" относится к радикалу $-OH$.

"Имино" относится к заместителю $=NH$.

"Нитро" относится к радикалу $-NO_2$.

"Оксо" относится к заместителю $=O$.

"Тиоксо" относится к заместителю $=S$.

"Алкил" относится к линейному или разветвленному углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода и водорода, который является насыщенным или ненасыщенным (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), содержащему от одного до двенадцати атомов углерода (C_1 - C_{12} -алкил), предпочтительно от одного до восьми атомов углерода (C_1 - C_8 -алкил) или от одного до шести атомов углерода (C_1 - C_6 -алкил), который присоединен к остатку молекулы посредством простой связи, например к метилу, этилу, н-пропилу, 1-метилэтилу (изопропилу), н-бутилу, н-пентилу, 1,1-диметилэтилу (трет-бутилу), 3-метилгексилу, 2-метилгексилу, этенилу, проп-1-енилу, бут-1-енилу, пент-1-енилу, пента-1,4-диенилу, этинилу, пропилилу, бутинилу, пентинилу, гексинилу и т.д. Если в настоящем описании конкретно не указано иное, алкильная группа может быть необязательно замещена.

"Алкилен" или "алкиленовая цепь" относится к линейной или разветвленной двухвалентной углеводородной цепи, связывающей остаток молекулы с радикальной группой, состоящей исключительно из атомов углерода и водорода, которая является насыщенной или ненасыщенной (т.е. содержит одну или более двойных и/или тройных связей), содержащей от одного до двенадцати атомов углерода, например к метилу, этилену, пропилену, н-бутилену, этенилену, пропенилену, н-бутенилену, пропилилену, н-бутилилену и т.д. Алкиленовая цепь присоединена к остатку молекулы посредством простой или двойной связи и к радикальной группе посредством простой или двойной связи. Места присоединения алкиленовой цепи к остатку молекулы и к радикальной группе могут быть расположены при одном атоме углерода или любых двух атомах углерода, входящих в состав цепи. Если в описании конкретно не указано иное, алкиленовая цепь может быть необязательно замещена.

"Алкокси" относится к радикалу формулы $-OR_A$, где R_A представляет собой алкильный радикал, такой как определено выше, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкоксигруппа может быть необязательно замещена.

"Алкиламино" относится к радикалу формулы $-NHR_A$ или $-NR_AR_A$, где каждый R_A независимо представляет собой алкильный радикал, такой как определено выше, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, алкиламиногруппа может быть необязательно замещена.

"Тиоалкил" относится к радикалу формулы $-SR_A$, где R_A представляет собой алкильный радикал, такой как определено выше, содержащему от одного до двенадцати атомов углерода. Если в описании конкретно не указано иное, тиоалкильная группа может быть необязательно замещена.

"Арил" относится к радикалу в форме моноциклической углеводородной системы колец, содержащему водород и от 6 до 18 атомов углерода. Арильные радикалы включают, но не ограничиваются ими, арильные радикалы, являющиеся производными бензола. Если в описании конкретно не указано иное, термин "арил" или префикс "ар-" (как в "аралкиле") включает необязательно замещенные арильные радикалы.

"Аралкил" относится к радикалу формулы $-R_B-R_C$, где R_B представляет собой алкиленовую цепь, такую как определено выше, и R_C представляет один или более арильных радикалов, таких как определено выше, например к бензилу. Если в описании конкретно не указано иное, аралкильная группа может быть необязательно замещена.

"Циклоалкил" или "карбоциклическое кольцо" относится к стабильному неароматическому моноциклическому углеводородному радикалу, состоящему исключительно из атомов углерода или водорода, содержащему от трех до пятнадцати атомов углерода, предпочтительно содержащему от трех до десяти атомов углерода, который является насыщенным или ненасыщенным и присоединен к остатку молекулы посредством простой связи. Моноциклические радикалы включают, например, циклопропил, циклобутил, циклопентил, циклогексил, циклогептил и циклооктил. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкильная группа может быть необязательно замещена.

"Циклоалкилалкил" относится к радикалу формулы $-R_B R_D$, где R_B представляет собой алкиленовую цепь, такую как определено выше, и R_D представляет собой циклоалкильный радикал, такой как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, циклоалкилалкильная группа может быть необязательно замещена.

"Галоген-" или "галоген" относится к бром, хлору, фтору или йоду.

"Галогеналкил" относится к алкильному радикалу, такому как определено выше, замещенному од-

ним или более галогеновыми радикалами, такими как определено выше, например к трифторметилу, дифторметилу, трихлорметилу, 2,2,2-трифторэтилу, 1,2-дифторэтилу, 3-бром-2-фторпропилу, 1,2-дибромэтилу и т.д. Если в описании конкретно не указано иное, галогеналкильная группа может быть необязательно замещена.

"Гетероциклил" или "гетероциклическое кольцо" относится к стабильному радикалу в форме 3-18-членного неароматического кольца, содержащему от двух до двенадцати атомов углерода и от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. В вариантах реализации, предложенных в настоящем описании, гетероцикличный радикал представляет собой моноциклическую систему колец; и гетероцикличный радикал может быть частично или полностью насыщенным. Примеры указанных гетероциклических радикалов включают, но не ограничиваются ими, диоксоланил, тиенил, [1,3]дитианил, имидазолинил, имидазолидинил, изотиазолидинил, изоксазолидинил, морфолинил, 2-оксопиперазинил, 2-оксопиперидинил, 2-оксопирролидинил, оксазолидинил, пиперидинил, пиперазинил, 4-пиперидонил, пирролидинил, пиразолидинил, тиазолидинил, тетрагидрофурил, тритианил, тетрагидропиранил, тиоморфолинил, тиаморфолинил, 1-оксотiomорфолинил и 1,1-диоксотiomорфолинил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

"N-гетероциклил" относится к гетероциклическому радикалу, такому как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, где гетероцикличный радикал присоединен к остатку молекулы через атом азота гетероциклического радикала. Если в описании конкретно не указано иное, N-гетероциклическая группа может быть необязательно замещена.

"Гетероциклилалкил" относится к радикалу формулы $-R_B R_E$, где R_B представляет собой алкиленовую цепь, такую как определено выше, и R_E представляет собой гетероциклический радикал, такой как определено выше, и если гетероциклил представляет собой азотсодержащий гетероциклил, то гетероциклил может быть присоединен к алкильному радикалу через атом азота. Если в описании конкретно не указано иное, гетероциклилалкильная группа может быть необязательно замещена.

"Гетероарил" относится к радикалу в форме 5-14-членной моноциклической системы колец, содержащему атомы водорода, от одного до тринадцати атомов углерода, от одного до шести гетероатомов, выбранных из группы, состоящей из азота, кислорода и серы. Примеры включают, но не ограничиваются ими, азепинил, фуранил, фуранонил, изотиазолил, имидазолил, изоксазолил, оксадиазолил, 2-оксазепинил, оксазолил, оксиранил, 1-оксидопиридинил, 1-оксидопиримидинил, 1-оксидопиразинил, 1-оксидопиридазинил, пиразолил, пиридинил, пиразинил, пиримидинил, пиридазинил, тиазолил, тиадиазолил, триазолил, тетразолил, триазинил, тиофенил и тиенил. Если в описании конкретно не указано иное, гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

"N-гетероарил" относится к гетероарильному радикалу, такому как определено выше, содержащему по меньшей мере один атом азота, где гетероарильный радикал присоединен к остатку молекулы посредством атома азота, входящего в состав гетероарильного радикала. Если в описании конкретно не указано иное, N-гетероарильная группа может быть необязательно замещена.

"Гетероарилалкил" относится к радикалу формулы $-R_B R_F$, где R_B представляет собой алкиленовую цепь, такую как определено выше, и R_F представляет собой гетероарильный радикал, такой как определено выше. Если в описании конкретно не указано иное, гетероарилалкильная группа может быть необязательно замещена. Термин "замещенный", используемый в настоящем описании, обозначает любую из приведенных выше групп (т.е. алкил, алкилен, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил, гетероциклилалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил), где по меньшей мере один атом водорода заменен на связь с атомами, отличными от водорода, включая, но не ограничиваясь ими: атом галогена, такой как F, Cl, Br и I; атом кислорода в группах, таких как гидроксильные группы, алкоксигруппы и сложноэфирные группы; атом серы в группах, таких как тиольные группы, тиоалкильные группы, сульфоновые группы, сульфонильные группы и сульфоксидные группы; атом азота в группах, таких как амины, амиды, алкиламины, диалкиламины, ариламины, алкилариламины, диариламины, N-оксиды, имиды и енамины; атом кремния в группах, таких как триалкилсилильные группы, диалкиларилсилильные группы, алкилдиарилсилильные группы и триарилсилильные группы; и другие гетероатомы, входящие в состав различных групп. "Замещенный" также означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены на связь более высокого порядка (например, двойную или тройную связь) с гетероатомом, таким как кислород в оксо-, карбонильных, карбоксильных и сложноэфирных группах; и азот в группах, таких как имины, оксимины, гидразоны и нитрилы. Например, "замещенный" включает любые из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)R_H$, $-NR_G C(=O)NR_G R_H$, $-NR_G C(=O)OR_H$, $-NR_G C(=NR_G)NR_G R_H$, $-NR_G SO_2 R_H$, $-OC(=O)NR_G R_H$, $-OR_G$, $-SR_G$, $-SOR_G$, $-SO_2 R_G$, $-OSO_2 R_G$, $-SO_2 OR_G$, $=NSO_2 R_G$ и $-SO_2 NR_G R_H$. "Замещенный" также означает любую из приведенных выше групп, в которой один или более атомов водорода заменены на $-C(=O)R_G$, $-C(=O)OR_G$, $-C(=O)NR_G R_H$, $-CH_2 SO_2 R_G$, $-CH_2 SO_2 NR_G R_H$. В приведенных выше группах R_G и R_H являются одинаковыми или различными и независимо представляют собой водород, алкил, алкокси, алкиламино, тиоалкил, арил, аралкил, циклоалкил, циклоалкилалкил, галогеналкил, гетероциклил, N-гетероциклил,

гетероциклизалкил, гетероарил, N-гетероарил и/или гетероарилалкил. Кроме того, "замещенный" означает любую из приведенных выше групп, в которых один или более атомов водорода заменены на связь с амино, циано, гидроксильной, имино, нитро, оксо, тиоксо, галогенному, алкилом, алкокси, алкиламино, тиоалкилом, арилом, аралкилом, циклоалкилом, циклоалкилалкилом, галогеналкилом, гетероциклилом, N-гетероциклилом, гетероциклизалкилом, гетероарилом, N-гетероарилом и/или гетероарилалкильной группой. Кроме того, каждый из вышеуказанных заместителей также может быть необязательно замещен одним или более указанными выше заместителями.

Термин "защитная группа", используемый в настоящем описании, относится к лабильному химическому фрагменту, известному в данной области техники, используемому для защиты реакционноспособных групп, включая без ограничений гидроксильные и аминогруппы, от прохождения нежелательных взаимодействий во время способа синтеза. Гидроксильные и аминогруппы, защищенные защитной группой, называют в настоящем описании "защищенными гидроксильными группами" и "защищенными аминогруппами" соответственно. Защитные группы, как правило, используют для селективной и/или ортогональной защиты участков при проведении взаимодействий по другим реакционноспособным участкам, которые затем удаляют для получения исходной незащищенной группы или для проведения дополнительных взаимодействий. Защитные группы, известные в данной области техники, в общем случае описаны в Greene and Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd edition, John Wiley & Sons, New York (1999). В общем случае группы защищают или обеспечивают в виде предшественника, который инертен в отношении взаимодействий, которые приводят к модификации других участков исходной молекулы, и который превращают в конечную группу в подходящее время. Типовые защитные группы или группы-предшественники дополнительно обсуждают в Agrawal et al., *Protocols for Oligonucleotide Conjugates*, Eds, Humana Press; New Jersey, 1994; Vol. 26 pp. 1-72. Примеры "гидроксилзащитных групп" включают, но не ограничиваются ими, трет-бутил, трет-бутоксиметил, метоксиметил, тетрагидропиранил, 1-этоксипропан-2-ил, 1-(2-хлорэтоксипропан-2-ил), 2-триметилсилилэтил, п-хлорфенил, 2,4-динитрофенил, бензил, 2,6-дихлорбензил, дифенилметил, п-нитробензил, трифенилметил, триметилсилил, триэтилсилил, трет-бутилдифенилсилил, трет-бутилдифенилсилил (TBDPS), трифенилсилил, бензоилформиат, ацетат, хлор-ацетат, трихлор-ацетат, трифтор-ацетат, пивалоат, бензоат, п-фенилбензоат, 9-флуоренилметилкарбонат, мезилат и тозилат. Примеры "аминозащитных групп" включают, но не ограничиваются ими, карбамат-защитные группы, такие как 2-триметилсилилэтоксикарбонил (Teoc), 1-метил-1-(4-бифенилил)этоксикарбонил (Broc), трет-бутоксикарбонил (BOC), аллилоксикарбонил (Alloc), 9-флуоренилметоксикарбонил (Fmoc) и бензилоксикарбонил (Cbz); амидзащитные группы, такие как формил, ацетил, тригалогенацетил, бензоил и нитрофенилацетил; сульфонамидзащитные группы, такие как 2-нитробензолсульфонил; и имин- и циклический имид-защитные группы, такие как фталимидо и дитиасукциноил.

Также подразумевается, что изобретение, описанное в настоящей заявке, охватывает продукты метаболизма *in vivo* предложенных соединений. Указанные продукты могут быть получены, например, в результате окисления, восстановления, гидролиза, амидирования, этерификации и т.д. вводимого соединения, главным образом, под действием ферментных процессов. Соответственно, изобретение включает соединения, полученные при помощи способа, включающего введение соединения согласно настоящему изобретению млекопитающему в течение периода времени, достаточного для получения продукта метаболизма. Указанные продукты, как правило, выявляют путем введения меченого соединения согласно настоящему изобретению в поддающейся обнаружению дозе животному, такому как крыса, мышь, морская свинка, обезьяна или человек, обеспечения времени, достаточного для протекания метаболизма, и выделения продуктов конверсии из мочи, крови или других биологических образцов.

Подразумевается, что "стабильное соединение" и "стабильная структура" обозначает соединение, которое является достаточно прочным, чтобы претерпевать выделение из реакционной смеси до достижения желаемой степени чистоты, и введение в состав эффективного терапевтического агента.

"Млекопитающее" включает человека и прирученных животных, таких как лабораторные животные и домашние животные (например, кошки, собаки, свиньи, коровы, овцы, козы, лошади, кролики), и неприрученных животных, таких как дикие животные.

"Необязательный" или "необязательно" означает, что описанное далее явление или условие может происходить или не происходить, и описание включает случаи, при которых указанное явление или условие происходит, и случаи, при которых оно не происходит. Например, "необязательно замещенный арил" означает, что арильный радикал может быть замещенным или незамещенным, и описание включает замещенные арильные радикалы и арильные радикалы, не содержащие заместители.

"Фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество" включает без ограничений любые добавки, носители, вспомогательные вещества, глиданты, подсластители, разбавители, консерванты, красители/красящие вещества, усилители вкуса, поверхностно-активные вещества, увлажнители, диспергирующие агенты, суспендирующие агенты, стабилизаторы, изотонические агенты, растворители или эмульгаторы, одобренные Управлением Соединенных Штатов по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств для применения у человека или прирученных животных.

"Фармацевтически приемлемая соль" относится к соли соединения, которая является фармацевти-

чески приемлемой и обладает (или может быть превращена в форму, которая обладает) целевой фармакологической активностью исходного соединения. Примеры "фармацевтически приемлемых солей" соединений, предложенных в настоящем описании, включают соли, полученные из соответствующего основания, такого как щелочной металл (например, натрий), щелочноземельный металл (например, магний), аммоний и NX_4^+ (где X представляет собой C_1 - C_4 -алкил). Фармацевтически приемлемые соли атома азота или аминогруппы включают, например, соли органических карбоновых кислот, таких как уксусная, бензойная, камфорсульфокислота, лимонная, глюкогептоновая, глюконовая, молочная, фумаровая, винная, малеиновая, малоновая, яблочная, миндальная, изетионовая, лактобионовая, янтарная, 2-нафталинсульфокислота, олеиновая, пальмитиновая, пропановая, стеариновая и триметилуксусная кислота; органических сульфокислот, таких как метансульфокислота, этансульфокислота, бензолсульфокислота и п-толуолсульфокислота; и неорганических кислот, таких как хлороводородная, бромоводородная, серная, азотная, фосфорная и сульфаминовая кислоты. Фармацевтически приемлемые соли гидроксигруппы соединения включают анион указанного соединения в комбинации с подходящим катионом, таким как Na^+ и NX_4^+ (где X независимо выбран из H или C_1 - C_4 -алкильной группы). Фармацевтически приемлемые соли также включают соли, полученные путем замены кислого протона, присутствующего в исходном соединении, на ион металла, например ион щелочного металла, ион щелочноземельного металла или ион алюминия; или координации с органическим основанием, таким как диэтаноламин, триэтаноламин, N-метилглюкамин и т.д. Также в указанное определение включены соли аммония и замещенного или четвертичного аммония. Типовые неограничивающие перечни фармацевтически приемлемых солей можно найти в S.M. Berge et al., J. Pharma Sci., 66(1), 1-19 (1977), и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, R. Hendrickson, ed., 21st edition, Lippincott, Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, (2005), p. 732, табл. 38-5, содержание каждой из которых включено в настоящую заявку посредством ссылки.

Для терапевтического применения соли активных ингредиентов соединений, предложенных в настоящем описании, как правило, должны быть фармацевтически приемлемыми, т.е. они должны представлять собой соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания. Тем не менее, соли кислот или оснований, которые не являются фармацевтически приемлемыми, также могут найти применение, например, при получении или очистке соединения формулы (I) или другого соединения согласно настоящему изобретению. Все соли, полученные из физиологически приемлемой кислоты или основания или полученные из иной кислоты или основания, включены в объем настоящего изобретения.

Соли металлов, как правило, получают путем взаимодействия гидроксида металла с соединением согласно настоящему изобретению. Примерами солей металлов, которые получают при помощи указанного способа, являются соли, содержащие Li^+ , Na^+ и K^+ . Менее растворимую соль металла можно осаждать из раствора более растворимой соли путем добавления подходящего соединения металла.

Кроме того, соли можно получать путем добавления определенных органических и неорганических кислот, например HCl, HBr, H_2SO_4 , H_3PO_4 , или органических сульфокислот к основным центрам, как правило к аминам. Наконец, следует понимать, что композиции, описанные в настоящей заявке, содержат соединения, предложенные в настоящем описании, в неионизованной форме, а также в форме цвиттер-иона, и комбинации со стехиометрическими количествами воды в виде гидратов.

Часто при кристаллизации получают сольват соединения согласно настоящему изобретению. Согласно настоящему описанию термин "сольват" относится к агрегату, содержащему одну или более молекул соединения согласно настоящему изобретению и одну или более молекул растворителя. Растворитель может представлять собой воду, и в этом случае сольват может представлять собой гидрат. В качестве альтернативы растворитель может представлять собой органический растворитель. Таким образом, соединения согласно настоящему изобретению могут существовать в виде гидрата, включая моногидрат, дигидрат, гемигидрат, сесквигидрат, тригидрат, тетрагидрат и т.д., а также соответствующих сольватированных форм. Соединение согласно настоящему изобретению может представлять собой истинный сольват, при этом в других случаях соединение согласно настоящему изобретению может содержать исключительно занесенную воду или смесь соды и некоторого количества занесенного растворителя.

"Фармацевтическая композиция" относится к составу, содержащему соединение согласно настоящему изобретению и среду, общепринятую в данной области техники для доставки биологически активного соединения млекопитающим, например человеку. Указанная среда включает все фармацевтически приемлемые носители, разбавители или вспомогательные вещества.

"Эффективное количество" или "терапевтически эффективное количество" относится к количеству соединения согласно настоящему изобретению, которое при введении пациенту, нуждающемуся в этом, является достаточным для эффективного лечения болезненных состояний, состояний или нарушений, при которых можно применять соединения. Указанное количество должно быть достаточным для проявления биологического или медицинского ответа в системе тканей или у пациента, подразумеваемого исследователем или врачом. Количество соединения согласно настоящему изобретению, соответствующее терапевтически эффективному количеству, может быть различным в зависимости от таких факторов, как соединение и его биологическая активность, композиция, используемая для введения, время введения, способ введения, скорость выведения соединения, продолжительность лечения, тип болезненного состояния или нарушения, подвергающегося лечению, и его тяжесть, лекарственные средства, используе-

мые в комбинации или одновременно с соединениями согласно настоящему изобретению, и возраст, масса тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента. Специалисты в данной области техники могут определять указанное терапевтически эффективное количество при помощи традиционных способов на основании собственных знаний, уровня техники и настоящего описания.

Подразумевается, что термин "лечение", используемый в настоящем описании, обозначает введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению для облегчения или устранения симптомов ВИЧ-инфекции и/или снижения вирусной нагрузки у пациента. Термин "лечение" также охватывает введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению после воздействия вируса на индивидуума, но перед появлением симптомов заболевания и/или перед обнаружением вируса в крови для предотвращения появления симптомов заболевания и/или для предотвращения достижения поддающегося обнаружению уровня вируса в крови, а также введение соединения или композиции согласно настоящему изобретению для предотвращения перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку путем введения матери, пока она носит плод, и ребенку в течение первых дней жизни.

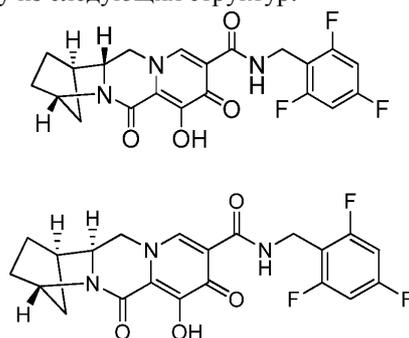
Подразумевается, что термин "противовирусный агент", используемый в настоящем описании, обозначает агент (соединение или биологический агент), который является эффективным в отношении подавления образования и/или репликации вируса у человека, включая, но не ограничиваясь ими, агенты, нарушающие механизмы, необходимые для образования и/или репликации вируса у человека, у хозяина или вируса.

Подразумевается, что термин "ингибитор репликации ВИЧ", используемый в настоящем описании, обозначает агент, способный снижать или устранять возможность репликации ВИЧ в клетке-хозяине *in vitro*, *ex vivo* или *in vivo*.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли могут содержать один или более асимметрических центров, что, тем самым, делает возможным образование энантиомеров, диастереомеров и других стереоизомерных форм, которые могут быть определены с точки зрения абсолютной стереохимии как (R)- или (S)- или (D)- или (L)- в случае аминокислот. Подразумевается, что в настоящее изобретение включены все указанные возможные изомеры, а также их рацемические и оптически чистые формы. Оптически активные (+) и (-), (R)- и (S)- или (D)- и (L)- изомеры можно получать с использованием хиральных синтонов или хиральных реагентов или разделять при помощи традиционных способов, например путем хроматографии и фракционной кристаллизации. Традиционные способы получения/выделения отдельных энантиомеров включают хиральный синтез из подходящего оптически чистого предшественника или разделение рацемата (или рацемата соли или производного), например, путем хиральной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Если соединения, описанные в настоящей заявке, содержат олефиновые двойные связи или другие центры геометрической асимметрии, и если конкретно не указано иное, подразумевается, что соединения включают E- и Z-геометрические изомеры. Кроме того, подразумевается, что включены и все таутомерные формы.

Соединения.

Как отмечалось выше, в одном из вариантов реализации настоящего изобретения соединения предложены соединения, имеющие одну из следующих структур:



или его фармацевтически приемлемая соль.

В одном из вариантов реализации предложена фармацевтическая композиция, содержащая указанное соединение любой из формул, отмеченных выше, или его фармацевтически приемлемую соль и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

В другом варианте реализации предложено применение соединения любой из формул, отмеченных выше, или содержащей его фармацевтической композиции для лечения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции. В другом варианте реализации предложено применение соединения любой из формул, отмеченных выше, или содержащей его фармацевтической композиции для лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции.

В другом варианте реализации предложено применение соединения любой из формул, отмеченных выше, или содержащей его фармацевтической композиции для лечения ВИЧ-инфекции. В другом вари-

анте реализации предложено применение соединения любой из формул, отмеченных выше, или содержащей его фармацевтической композиции для профилактического или терапевтического лечения ВИЧ-инфекции.

В одном из вариантов реализации предложена фармацевтическая композиция.

Фармацевтические композиции.

Что касается введения, в некоторых вариантах реализации соединения, описанные в настоящей заявке, вводят в качестве исходных химических веществ или включают в состав фармацевтических композиций. Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, включают соединение указанной формулы и один или более из: фармацевтически приемлемого носителя, разбавителя или вспомогательного вещества. Соединение указанной формулы присутствует в композиции в количестве, которое является эффективным для лечения конкретного заболевания или состояния. Специалисты в данной области техники могут определять активность соединений указанной формулы, например, согласно описанию, приведенному далее в примерах. Специалисты в данной области техники могут определять соответствующие концентрации и дозировки. В определенных вариантах реализации соединения указанной формулы присутствует в фармацевтической композиции в количестве от примерно 100 мг до примерно 300 мг. В определенных вариантах реализации соединения указанной формулы присутствует в фармацевтической композиции в количестве примерно 25, 50, 100, 200, 300, 400 мг или примерно 500 мг.

Введение соединений согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемых солей в исходном виде или в составе соответствующей фармацевтической композиции проводят при помощи любого из общепринятых способов введения агентов, имеющих схожую область применения. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают путем объединения соединения согласно настоящему изобретению с соответствующим фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом, а в конкретных вариантах реализации препараты получают в виде твердых, полутвердых, жидких или газообразных форм, таких как таблетки, капсулы, порошки, гранулы, мази, растворы, суппозитории, инъекции, ингалируемые препараты, гели, микросферы и аэрозоли. Типовые способы введения указанных фармацевтических композиций включают без ограничений пероральный, местный, чрескожный, ингаляционный, парентеральный, подязычный, трансбуккальный, ректальный, вагинальный и интраназальный. Фармацевтические композиции согласно настоящему изобретению получают таким образом, чтобы обеспечивать биодоступность активных ингредиентов, содержащихся в указанных композициях, после введения композиции пациенту. Композиции, которые вводят субъекту или пациенту, имеют форму одной или более дозированных единиц, где, например, таблетка может содержать однократную дозировку, а контейнер соединения согласно настоящему изобретению в виде аэрозоля может содержать совокупность дозированных единиц. Фактические способы получения указанных лекарственных форм известны или понятны специалистам в данной области техники; см., например, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition (Philadelphia College of Pharmacy and Science, 2000). Вводимая композиция в любом случае содержит фармацевтически эффективное количество соединения согласно настоящему изобретению или его фармацевтически приемлемой соли, подходящее для лечения указанного заболевания или состояния в соответствии с принципами, описанными в настоящей заявке.

Фармацевтические композиции, предложенные в настоящем описании, получают при помощи методики, хорошо известных в области фармацевтики. Например, в определенных вариантах реализации фармацевтическую композицию, предназначенную для введения путем инъекции, получают путем объединения соединения согласно настоящему изобретению со стерильной дистиллированной водой для получения таким образом раствора. В некоторых вариантах реализации для ускорения образования гомогенного раствора или суспензии добавляют поверхностно-активное вещество. Поверхностно-активные вещества представляют собой соединения, которые вступают в нековалентное взаимодействие с соединением согласно настоящему изобретению и тем самым ускоряют растворение или однородное суспензирование соединения в водной системе доставки.

Соединения согласно настоящему изобретению или их фармацевтически приемлемые соли вводят в терапевтически эффективном количестве, которое может быть различным в зависимости от ряда факторов, включая активность конкретного применяемого соединения; метаболическую стабильность и продолжительность действия соединения; возраст, массу тела, общее состояние здоровья, пол и рацион пациента; способ и время введения; скорость выведения; комбинацию лекарственных средств; тяжесть конкретного нарушения или состояния; и субъекта, подвергающегося терапии.

Комбинированная терапия.

В одном из вариантов реализации предложен способ лечения или предотвращения ВИЧ-инфекции у человека, имеющего или подверженного риску возникновения инфекции, включающий введение человеку терапевтически эффективного количества соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемой соли в комбинации с терапевтически эффективным количеством одного или более дополнительных терапевтических агентов.

В одном из вариантов реализации предложены фармацевтические композиции, содержащие соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами и фармацевтически приемлемым носителем, разбавителем или вспомогательным веществом.

В одном из вариантов реализации предложены комбинированные фармацевтические агенты, содержащие соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль в комбинации с одним или более дополнительными терапевтическими агентами.

В приведенных выше вариантах реализации дополнительный терапевтический агент может представлять собой агент против ВИЧ. Например, в некоторых вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, ингибиторов интегразы ВИЧ, ингибиторов некаталитического участка интегразы ВИЧ (аллостерических ингибиторов), ингибиторов входа (например, ингибиторов CCR5, ингибиторов gp41 (т.е. ингибиторов слияния) и ингибиторов присоединения CD4), ингибиторов CXCR4, ингибиторов gp120, ингибиторов G6PD и НАДФН-оксидазы, соединений, направленно действующих на капсиду ВИЧ ("ингибиторов капсиды"; например ингибиторов полимеризации в капсиде или соединений, разрушающих капсиду, таких как те, что предложены в WO 2013/006738 (GileadSciences), заявке на патент США № 2013/0165489 (Университет штата Пенсильвания) и WO 2013/006792 (PharmaResources)), усилителей фармакокинетики и других лекарственных средств для лечения ВИЧ и их комбинаций. В дополнительных вариантах реализации дополнительный терапевтический агент выбран из одного или более агентов, таких как:

(1) ингибиторы протеазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из ампренавира, атазанавира, фосампренавира, индинавира, лопинавира, ритонавира, нелфинавира, саквинавира, типранавира, брекканавира, дарунавира, TMC-126, TMC-114, мозенавира (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, GW640385X, DG17, PPL-100, DG35 и AG 1859;

(2) нуклеозидные или нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из каправирина, эмивирина, делавиридина, эфавиренца, невирапина, (+) каланолида А, этравирина, GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, TMC-120, рилпивирена, BILR 355 BS, VRX 840773, лерсивирин (UK-453061), RDEA806, KM023 и МК-1439;

(3) нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из зидовудина, эмтрицитабина, диданозина, ставудина, залцитабина, ламивудина, абакавира, амдоксовира, элвудитабина, аловудина, MIV-210, \pm -FTC, D-d4FC, эмтрицитабина, фосфазида, фосивудина тидоксила, априцитибина (AVX754), KP-1461, GS-9131 (Gilead Sciences) и фосалвудина тидоксила (предыдущее название HDP 99.0003);

(4) нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из тенофовира, тенофовира дизопроксила fumarата, тенофовира алафенамида fumarата (GileadSciences), GS-7340 (Gilead Sciences), GS-9148 (Gilead Sciences), адефовира, адефовира дипивоксила, CMX-001 (Chimerix) или CMX-157 (Chimerix);

(5) ингибиторы интегразы ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из куркумина, производных куркумина, цикориевой кислоты, производных цикориевой кислоты, 3,5-дикофеилхинной кислоты, производных 3,5-дикофеилхинной кислоты, ауристрикарбоновой кислоты, производных ауристрикарбоновой кислоты, фенэтилового эфира кофеиновой кислоты, производных фенэтилового эфира кофеиновой кислоты, тирфостина, производных тирфостина, кверцетина, производных кверцетина, S-1360, AR-177, L-870812 и L-870810, ралтегравира, BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, МК-2048, BA 011, элвитегравира, долутегравира и GSK-744;

(6) ингибиторы некаталитического участка интегразы ВИЧ (NCINI, или аллостерические ингибиторы), включая, но не ограничиваясь ими, BI-224436, CX0516, CX05045, CX14442, соединения, предложенные в WO 2009/062285 (Boehringer Ingelheim), WO 2010/130034 (Boehringer Ingelheim), WO 2013/159064 (Gilead Sciences), WO 2012/145728 (Gilead Sciences), WO 2012/003497 (Gilead Sciences), WO 2012/003498 (Gilead Sciences), содержание каждой из которых включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок;

(7) ингибиторы gp41, выбранные из группы, состоящей из энфувиртида, сифувиртида, албувиртида, FB006M и TRI-1144;

(8) ингибитор CXCR4AMD-070;

(9) ингибитор входа SP01A;

(10) ингибитор gp120BMS-488043;

(11) ингибитор G6PD и НАДФН-оксидазы иммунитин;

(12) ингибиторы CCR5, выбранные из группы, состоящей из аплавирока, викривирока, маравирока, ценикривока, PRO-140, INCB15050, PF-232798 (Pfizer) и CCR5mAb004;

(13) ингибиторы присоединения CD4, выбранные из группы, состоящей из ибализумаба (ТМВ-355) и BMS-068 (BMS-663068);

(14) усилители фармакокинетики, выбранные из группы, состоящей из кобицистата и SPI-452; и

(15) другие лекарственные средства для лечения ВИЧ, выбранные из группы, состоящей из BAS-100, SPI-452, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, PA-457 (бевиримат), HRG214, VGX-410, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007A-221 HIV, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ипилимумаб), PBS 119, ALG 889 и PA-1050040 (PA-040),

и их комбинации.

В определенных вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя, тремя, четырьмя или более дополнительными терапевтическими агентами. В определенных вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с двумя дополнительными терапевтическими агентами. В других вариантах реализации соединение, предложенное в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с тремя дополнительными терапевтическими агентами. В дополнительных вариантах реализации соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с четырьмя дополнительными терапевтическими агентами. Два, три, четыре или более дополнительных терапевтических агентов могут представлять собой различные терапевтические агенты, выбранные из одного класса терапевтических агентов, или они могут быть выбраны из различных классов терапевтических агентов. В конкретном варианте реализации соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ. В другом конкретном варианте реализации соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и соединением, ингибирующим протеазу ВИЧ. В дополнительном варианте реализации соединения, предложенного в настоящем описании, или его фармацевтически приемлемую соль объединяют с нуклеотидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы ВИЧ и усилителем фармакокинетики.

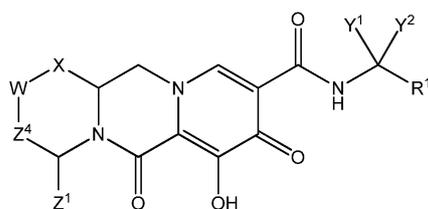
В определенных вариантах реализации, если соединение, предложенное в настоящем описании, объединяют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами, такими как описано выше, компоненты композиции вводят согласно одновременной или последовательной схеме. При последовательном введении комбинацию можно вводить за две или более операций введения.

В определенных вариантах реализации соединения, предложенного в настоящем описании, объединяют с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в стандартной лекарственной форме для одновременного введения пациенту, например в твердой лекарственной форме для перорального введения.

В определенных вариантах реализации соединения, предложенного в настоящем описании, вводят совместно с одним или более дополнительными терапевтическими агентами. Совместное введение соединения, предложенного в настоящем описании, с одним или более дополнительными терапевтическими агентами в общем случае относится к одновременному или последовательному введению соединения, предложенного в настоящем описании, и одного или более дополнительных терапевтических агентов, при котором в организме пациента одновременно присутствуют терапевтически эффективные количества соединения, предложенного в настоящем описании, и одного или более дополнительных терапевтических агентов.

Совместное введение включает введение стандартных дозировок соединений, предложенных в настоящем описании, до или после введения стандартных дозировок одного или более дополнительных терапевтических агентов, например введение соединения, предложенного в настоящем описании, проводят с интервалом в несколько секунд, минут или часов относительно введения одного или более дополнительных терапевтических агентов. Например, в некоторых вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании, затем с интервалом несколько секунд или минут вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В качестве альтернативы в других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем с интервалом несколько секунд или минут вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании. В некоторых вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании, затем через несколько часов (например, 1-12 ч) вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов. В других вариантах реализации сначала вводят стандартную дозу одного или более дополнительных терапевтических агентов, затем через несколько часов (например, 1-12 ч) вводят стандартную дозу соединения, предложенного в настоящем описании.

В следующих примерах проиллюстрированы различные способы получения соединений согласно настоящему изобретению, т.е. соединения формулы (I)



(I)

где R^1 , X, W, Y^1 , Y^2 , Z^1 , Z^2 или Z^4 такие, как определено выше. Следует понимать, что специалисты в данной области техники могут получать указанные соединения при помощи схожих способов или путем объединения других способов, известных специалистам в данной области техники. Также следует понимать, что специалисты в данной области техники могут получать и другие соединения формулы (I), конкретным образом не проиллюстрированные ниже, при помощи способов, аналогичных тем, что описаны ниже, с использованием соответствующих исходных компонентов и при необходимости путем модификации параметров способа синтеза. В целом, исходные компоненты можно получать из источников, таких как Sigma Aldrich, Lancaster Synthesis, Inc., Maybridge, Matrix Scientific, TCI, и Fluorochem USA, и т.д., или синтезировать согласно источникам, известным специалистам в данной области техники (см., например, Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)), или получать согласно настоящему описанию.

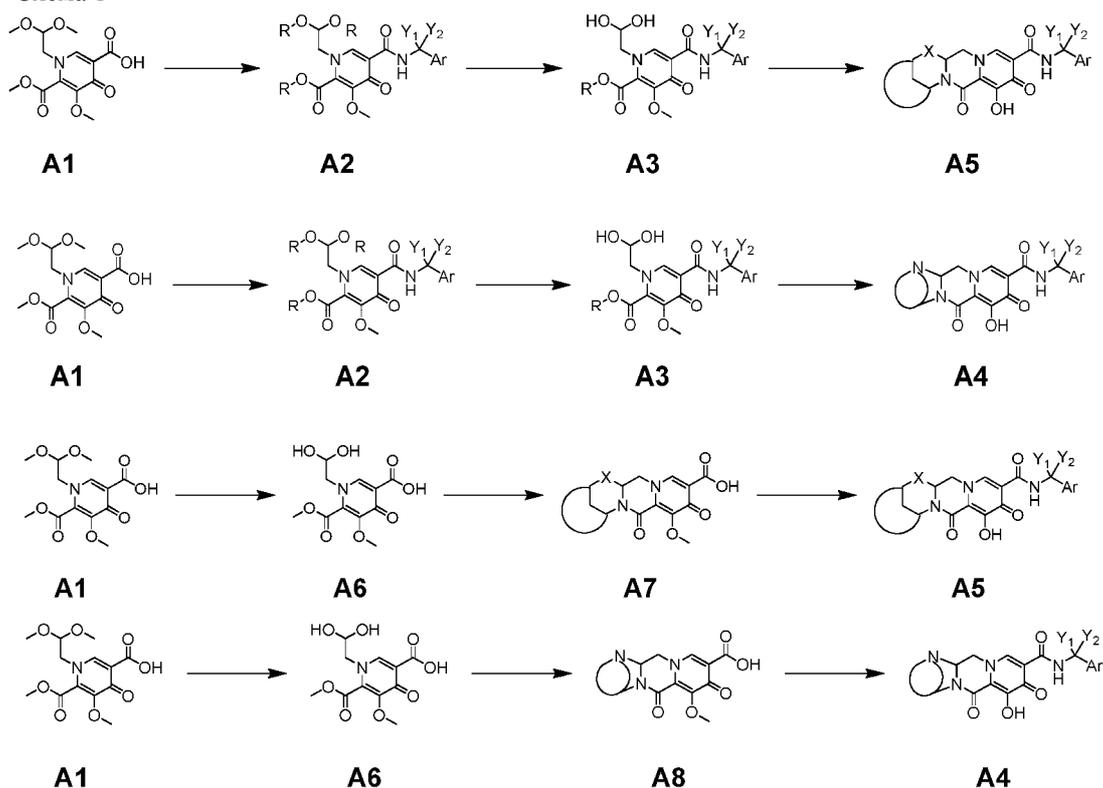
Следующие примеры приведены в качестве иллюстрации, но не ограничения.

Примеры

Общие схемы синтеза.

На схемах 1-3, которые предложены в качестве дополнительных вариантов реализации изобретения, проиллюстрированы общие способы, которые использовали для получения соединений, имеющих формулу (I), и которые можно применять для получения дополнительных соединений, имеющих формулу (I)

Схема 1

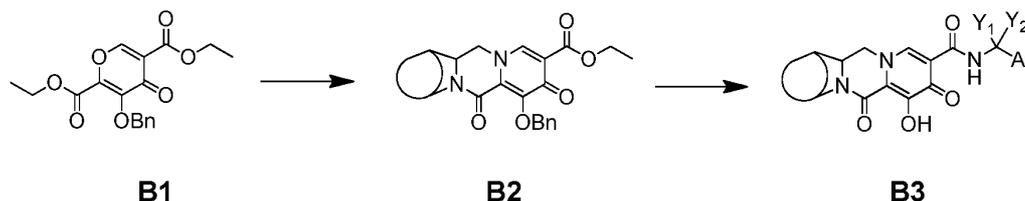


A1 можно превращать в амид A2 с использованием соответствующего амина и реагента сочетания, такого как HATU или EDCI. A2 можно превращать в A3 с использованием сильной кислоты, такой как метансульфокислота. A3 можно превращать в A5 или A4 путем нагревания с соответствующим циклическим диамином или циклическим аминспиртом и последующего удаления метильной защитной группы с использованием реагента, такого как бромид магния.

В качестве альтернативы A1 можно превращать в A6 путем обработки сильной кислотой, такой как метансульфокислота. Можно проводить конденсацию A6 с соответствующим циклическим диамином или циклическим аминспиртом, затем удалять метильную защитную группу с использованием реагента, такого как бромид магния, с образованием A7 или A8 соответственно. A7 или A8 можно превращать в

амиды А5 и А4 путем обработки соответствующим амином и реагентом сочетания, таким как HATU или EDCI, и последующего удаления метильной защитной группы с использованием реагента, такого как бромид магния.

Схема 2

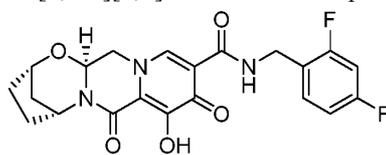


Проводят конденсацию B1 (такого как описано в WO 2012/018065) с диамином в условиях кипячения с обратным холодильником с получением B2. Проводят гидролиз B2 и сочетание с амином при помощи способа образования амида с получением продукта B3 после удаления бензильной защитной группы.

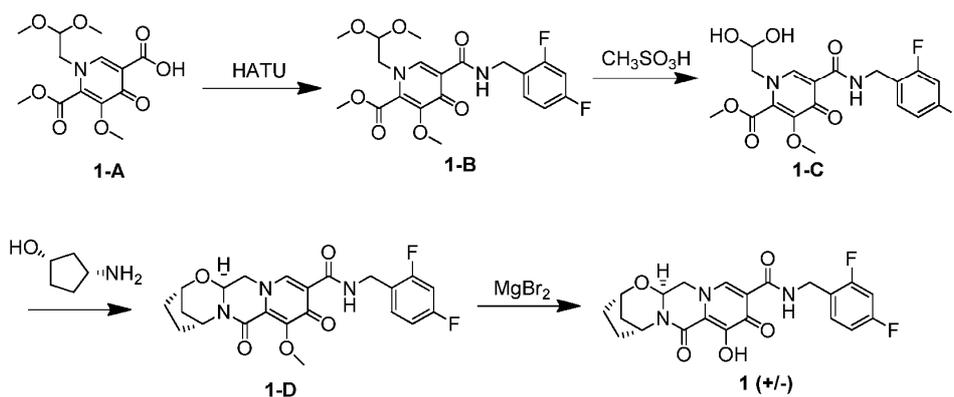
Типовые соединения.

Пример 1.

Получение соединения 1. N-(2,4-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пипразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



1 (+/-)



Стадия 1. 1-(2,2-Диметоксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоную кислоту (1-A, 0,300 г, 0,95 ммоль), полученную согласно описанию WO 2011/119566 A1, один раз выпаривали из сухого толуола, суспендировали в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA) (0,329 мл, 1,90 ммоль), 2,4-дифторбензиламином (0,125 мл, 1,05 ммоль) и HATU (0,433 г, 1,14 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 10 мин и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (от 10 до 60% этилацетат дихлорметан) с получением метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата, 1-B. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,28 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,42 (dd, J=15,4, 8,6 Гц, 1H), 7,24 (m, 1H), 7,06 (m, 1H), 4,52 (m, 3H), 4,22 (d, J=4,4 Гц, 2H), 3,92 (s, 3H), 3,80 (s, 3H), 3,29 (d, 6H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 441,15, эксперимент 441,2.

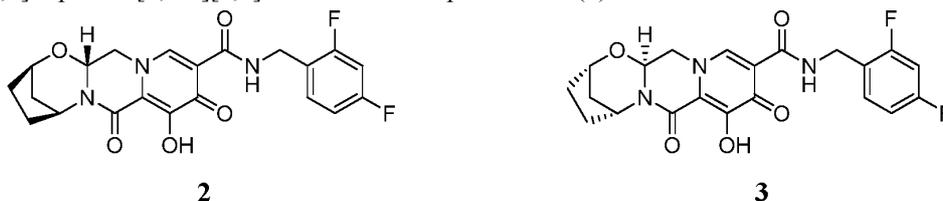
Стадия 2. Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-B, 0,106 г, 0,24 ммоль) в ацетонитриле (0,9 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) обрабатывали метансульфокислотой (0,005 мл, 0,072 ммоль), закрывали желтой пробкой и нагревали до 70°C. Через 16 ч охлаждали смесь с получением неочищенного раствора метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата, 1-C. ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): [M+H] $^+$ расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 413,12; эксперимент: 413,1.

Стадии 3 и 4. Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-C, 0,65 мл неочищенной смеси, полученной на предыдущей стадии, 0,17 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (0,65 мл) и цис-3-аминоциклопентанолом (0,06 мл). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C. Через 30 мин охлаждали реакционную смесь и добавляли бромид магния (0,063 г, 0,34 ммоль). Повторно закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 10 мин разделя-

ли реакционную смесь в дихлорметане и хлороводородной кислоте (0,2М, водн.). Удаляли органический слой и снова экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка путем препаративной ВЭЖХ (30-70% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 1 в виде рацемической смеси. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,45 (шир.с, 1H), 10,35 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,37 (dd, $J=15,4, 8,6$ Гц, 1H), 7,23 (dt, $J=2,5, 9,9$ Гц, 1H), 7,05 (dt, $J=2,2, 8,7$ Гц, 1H), 5,43 (dd, $J=9,6, 4,0$ Гц, 1H), 5,09 (шир.с, 1H), 4,68 (dd, $J=13,2, 4,0$ Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=12,6, 9,4$ Гц), 1,93 (шир.с, 4H), 1,83 (d, $J=12,0$ Гц), 1,57 (dt, $J=12,2, 3,2$ Гц). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; эксперимент: 432,2.

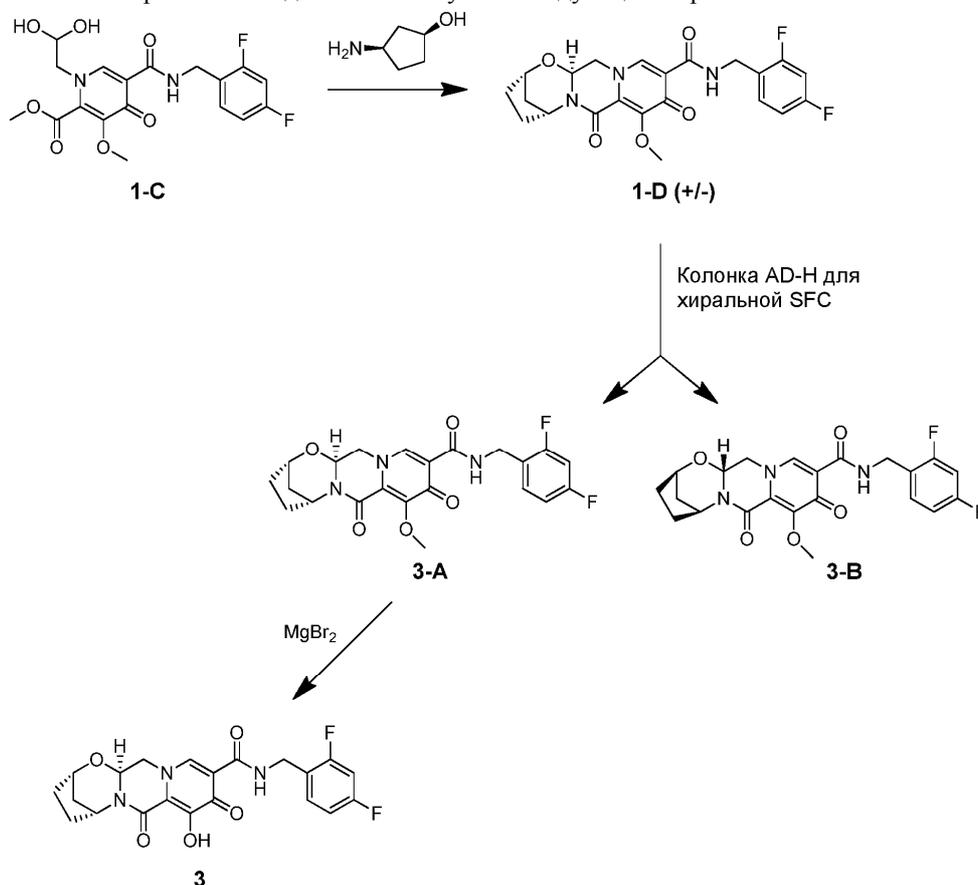
Примеры 2 и 3.

Получение соединений 2 и 3. (2R,5S,13aR)-N-(2,4-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид (2) и (2S,5R,13aS)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид (3)



Соединение 1 (16 мг) разделяли путем хиральной ВЭЖХ с использованием ChiralpakAS-H и 100% этанола в качестве элюента с получением соединений 2 и 3 в виде форм, обогащенных отдельными энантиомерами. Соединение 2: ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; эксперимент: 432,2, хиральная ВЭЖХ время удерживания=4,50 мин (ChiralpakAS-H, 150 \times 4,6 мм, 1 мл/мин EtOH). Соединение 3: ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; эксперимент: 432,2, хиральная ВЭЖХ время удерживания=6,84 мин (ChiralpakAS-H, 150 \times 4,6 мм, 1 мл/мин EtOH). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,45 (шир.с, 1H), 10,35 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, $J=15,2, 8,4$ Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, $J=1,8$ Гц, 8,7 Гц, 1H), 5,44 (dd, $J=9,6, 4,0$ Гц), 5,09 (шир.с, 1H), 4,68 (dd, $J=12,8, 4,0$ Гц, 1H), 4,59 (шир.с, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=12,6, 9,4$ Гц, 1H), 1,93 (шир.с, 4H), 1,83 (d, $J=12,4$ Гц, 1H), 1,57 (m, 1H).

В качестве альтернативы соединению 3 получали следующим образом:



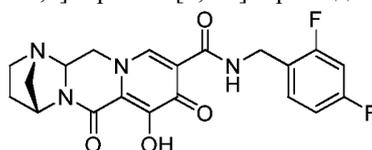
Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-С, 1,2 ммоль в 5 мл смеси 9:1 ацетонитрил:уксусная кислота, содержащей 0,026 мл метансульфо кислоты) обрабатывали ацетонитрилом (5,0 мл) и цис-3-аминоциклопентанолом (0,24 г, 2,4 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C. Через 30 мин охлаждали реакционную смесь, обрабатывали карбонатом калия (0,332 г, 2,4 ммоль), закрывали и повторно нагревали до 90°C. Через 15 мин охлаждали смесь и разделяли в дихлорметане и хлороводородной кислоте (0,2М, водн.). Удаляли органический слой и снова экстрагировали водный раствор дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия (безводным), фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии (0-8% этанола (содержащего 11% насыщенный водный гидроксид аммония) в дихлорметане) с получением промежуточного соединения 1-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; эксперимент: 446,2.

Промежуточное соединение 1-D (270 мг) разделяли путем хиральной SFC на 50 мм колонке ChiralpakAD-H с использованием 50% (1:1 метанол:ацетонитрил) в сверхкритическом диоксиде углерода в качестве элюента с получением промежуточных соединений 3-A (первый пик элюирования) и 3-B (второй пик элюирования) в формах, обогащенных отдельными энантиомерами. 3-A: ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; эксперимент: 446,2. 3-B: ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; эксперимент: 446,2.

Промежуточное соединение 3-A (0,110 г, 0,247 ммоль) в ацетонитриле (5 мл) обрабатывали по частям бромидом магния (0,091 г, 0,494 ммоль), закрывали и нагревали до 50°C. Через 10 мин охлаждали смесь и разделяли в дихлорметане и хлороводородной кислоте (0,2М, водн.). Отделяли органический слой, а водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка путем препаративной ВЭЖХ (30-70% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 3 в форме, обогащенной отдельным энантиомером. Хиральная ВЭЖХ время удерживания=6,51 мин (ChiralpakAS-H, 150×4,6 мм, 1 мл/мин EtOH). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432,14; эксперимент: 432,2. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (шир.s, 1H), 10,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (dd, J=15,2, 8,4 Гц, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (dt, J=1,8 Гц, 8,7 Гц, 1H), 5,44 (dd, J=9,6, 4,0 Гц), 5,09 (шир.s, 1H), 4,68 (dd, J=12,8, 4,0 Гц, 1H), 4,59 (шир.s, 1H), 4,53 (m, 2H), 4,02 (dd, J=12,6, 9,4 Гц, 1H), 1,93 (шир.s, 4H), 1,83 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,57 (m, 1H).

Пример 4.

Получение соединения 4. (1S,4R)-N-(2,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-1,4-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-а]пиримидин-9-карбоксамид

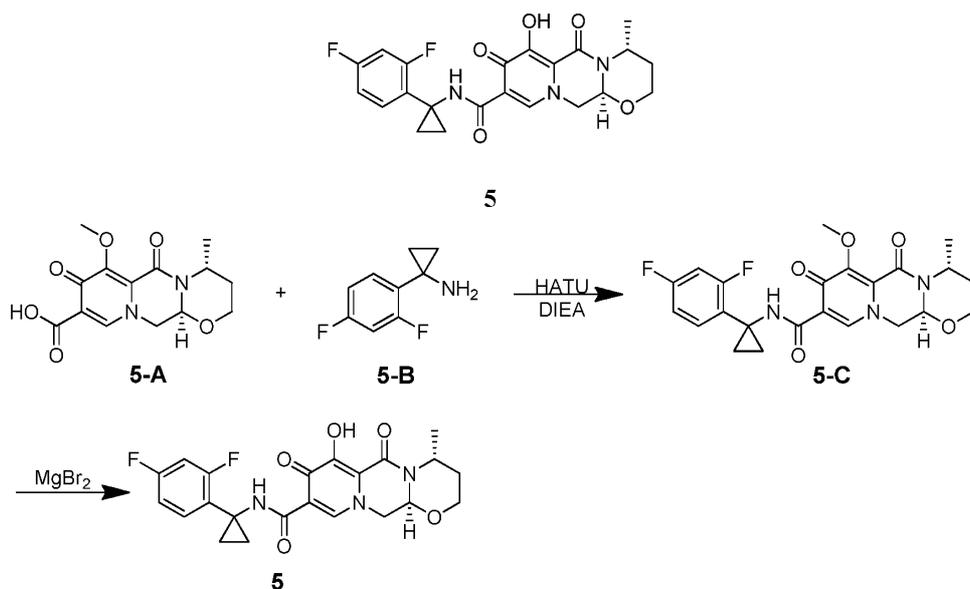


4

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-С, 0,12 ммоль в 0,53 мл смеси 9:1 ацетонитрил:уксусная кислота, содержащей 0,002 мл метансульфо кислоты) обрабатывали ацетонитрилом, затем (R)-пирролидин-3-амином (0,032 мл, 0,36 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C в течение 5,5 ч. После охлаждения смесь разделяли в дихлорметане и бикарбонате натрия (1М, водн.). Отделяли органический слой, а водный слой снова экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия (безводным), фильтровали и концентрировали. Остаток растворяли в ацетонитриле (1 мл), обрабатывали бромидом магния (0,022 г, 0,12 ммоль), закрывали и нагревали до 50°C в течение 10 мин. После охлаждения смесь разделяли в дихлорметане и хлориде аммония (нас.). Отделяли органический слой, а водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. рН водного слоя доводили до рН 1 при помощи HCl (водн.) и снова экстрагировали дихлорметаном. рН водного раствора доводили до рН 3 при помощи NaOH (водн.) и снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка путем препаративной ВЭЖХ (10-55% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 4. ¹H ЯМР (400 МГц, CD₃OD-d₄) δ 8,42 (s, 1H), 7,42 (q, J=7,7 Гц, 1H), 6,99-6,90 (m, 2H), 5,07 (шир.s, 1H), 4,73 (шир.d, J=10,8 Гц, 1H), 4,62 (s, 2H), 4,51 (шир.d, J=12,8 Гц, 1H), 4,07 (t, J=11,8 Гц, 1H), 3,4-3,0 (m, 3H), 2,76 (шир.d, J=8,8 Гц, 1H), 2,15-2,0 (m, 1H), 1,9-1,8 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; эксперимент: 417,2.

Пример 5.

Получение соединения 5. (4R,12aS)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-7-гидрокси-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-[1,3]оксазино[3,2-d]пиридо[1,2-а]пиразин-9-карбоксамид



Стадия 1. (4R,12aS)-7-Метокси-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-[1,3]оксазино[3,2-d]пиридо[1,2-а]пирозин-9-карбоновую кислоту (промежуточное соединение 5-А) получали аналогично (3S,11aR)-6-метокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидрооксазоло[3,2-d]пиридо[1,2-а]пирозин-8-карбоновой кислоте согласно описанию WO 2011/119566 путем замены (R)-3-аминобутан-1-ола на (S)-2-аминопропан-1-ол. Содержание WO 2011/119566 включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылки. Суспензию промежуточного соединения 5-А (24,8 мг, 0,080 ммоль), соли HCl 1-(2,4-дифторфенил)циклопропанамина (5-В, 21,9 мг, 0,107 ммоль) и HATU (48 мг, 0,126 ммоль) в CH₂Cl₂ (2 мл) перемешивали при температуре окружающей среды, после чего добавляли диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,1 мл, 0,574 ммоль). Через 30 мин разбавляли реакционную смесь этилацетатом, после чего промывали 10% водным раствором лимонной кислоты (×1) и насыщенным водным раствором NaHCO₃ (×1). После экстракции водных фракций этилацетатом (×1) объединяли органические фракции, сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе Combiflash (12 г колонка) с использованием гексанов, этилацетата и 20% метанола в этилацетате с получением (4R,12aS)-N-(1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-7-метокси-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-[1,3]оксазино[3,2-d]пиридо[1,2-а]пирозин-9-карбоксамид, промежуточного соединения 5-С. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₃H₂₄F₂N₃O₅: 460,17; эксперимент 460,2.

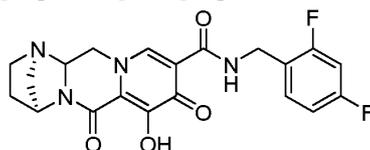
Стадия 2.

Суспензию промежуточного соединения 5-С (39 мг, 0,080 ммоль) и бромида магния (42 мг, 0,2282 ммоль) в ацетонитриле (2 мл) перемешивали при 50°C. Через 1 ч реакционную смесь перемешивали на бане при 0°C, после чего добавляли 1н. HCl (2 мл).

После разбавления полученной смеси водой (~20 мл) экстрагировали продукт дихлорметаном (×3) и объединенные экстракты сушили (MgSO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ с получением (4R,12aS)-N-(1-(2,4-дифторфенил)циклопропил)-7-гидрокси-4-метил-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-[1,3]оксазино[3,2-d]пиридо[1,2-а]пирозин-9-карбоксамид, соединения 5, в виде соли ТФУ. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,72 (шир.с, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,57 (d, J=7,9 Гц, 1H), 6,71-6,81 (m, 2H), 5,23 (dd, J=5,6 и 4,4 Гц, 1H), 4,98 (шир.квинт., J~6,5 Гц, 1H), 4,26 (dd, J=13,6 и 4,4 Гц, 1H), 4,12 (dd, J=13,6 и 5,6 Гц, 1H), 4,00-4,06 (m, 2H), 2,16-2,25 (m, 1H), 1,55 (шир.dd, J=13,8 и 1,8 Гц, 1H), 1,40 (d, J=6,8 Гц, 3H), 1,22-1,31 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -76,38 (s, 3F), -111,69 ~ -111,645 (m, 2F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₃: 446,15; эксперимент:446,2.

Пример 6.

Получение соединения 6. (1R,4S)-N-(2,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-3,4,6,8,12,12а-гексагидро-2Н-1,4-метанопиридо[1',2':4,5]пирозино[1,2-а]пиримидин-9-карбоксамид



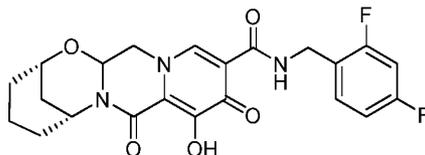
6

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-С, 0,100 г, 0,243 ммоль), (S)-пирролидин-3-амин (0,043 мл, 0,485 ммоль) и карбонат калия (0,067 г, 0,485 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (1,9 мл) и уксусной кислоте (0,1 мл) и на-

гревали до 90°C в течение 1,5 ч. После охлаждения обрабатывали смесь бромидом магния (0,090 г) и нагревали до 50°C в течение 30 мин. После охлаждения смесь разделяли в дихлорметане и 0,2М НСl. Отделяли органический слой, а водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия (безводным), фильтровали и концентрировали. Очистка путем препаративной ВЭЖХ (25-50% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 6. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,33 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,48-7,32 (m, 1H), 7,31-7,15 (m, 1H), 7,14-6,97 (m, 1H), 4,86 (d, J=2,9 Гц, 1H), 4,62-4,54 (m, 1H), 4,52 (d, J=5,9 Гц, 1H), 4,01 (d, J=13,0 Гц, 1H), 2,99-2,76 (m, 3H), 1,96-1,81 (m, 1H), 1,71-1,53 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₀H₁₉F₂N₄O₄: 417,14; эксперимент: 417,2.

Пример 7.

Получение соединения 7. (2S,6R)-N-(2,4-Дифторбензил)-9-гидрокси-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагидро-2Н-2,6-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазацин-11-карбоксамид

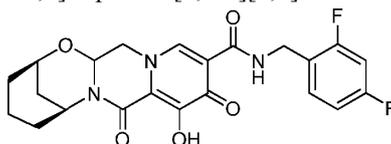


7

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-С, 0,050 г, 0,121 ммоль), (1S,3R)-3-аминоциклогексанол (0,028 г, 0,243 ммоль) и карбонат калия (0,034 г, 0,243 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (0,95 мл) и нагревали до 90°C в течение 0,5 ч. После охлаждения добавляли уксусную кислоту (0,050 мл) и смесь повторно нагревали до 90°C в течение 2 ч. После охлаждения смесь обрабатывали бромидом магния (0,044 г) и нагревали до 50°C в течение 1 ч. После охлаждения добавляли вторую порцию бромида магния (0,044 г) и смесь повторно нагревали до 50°C в течение 15 мин. После охлаждения смесь разделяли в дихлорметане и 0,2М НСl. Отделяли органический слой, а водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия (безводным), фильтровали и концентрировали. Очистка путем препаративной ВЭЖХ (40-80% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 7. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48-7,29 (m, 1H), 7,31-7,13 (m, 1H), 7,13-6,97 (m, 1H), 5,56 (dd, J=10,0, 4,1 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=12,7, 4,1 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,5 Гц, 2H), 4,40-4,29 (m, 2H), 4,06 (dd, J=12,5, 10,2 Гц, 1H), 2,46-2,36 (m, 1H), 1,98-1,63 (m, 4H), 1,57-1,30 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; эксперимент: 446,2.

Пример 8.

Получение соединения 8. (2R,6S)-N-(2,4-Дифторбензил)-9-гидрокси-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагидро-2Н-2,6-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазацин-11-карбоксамид



8

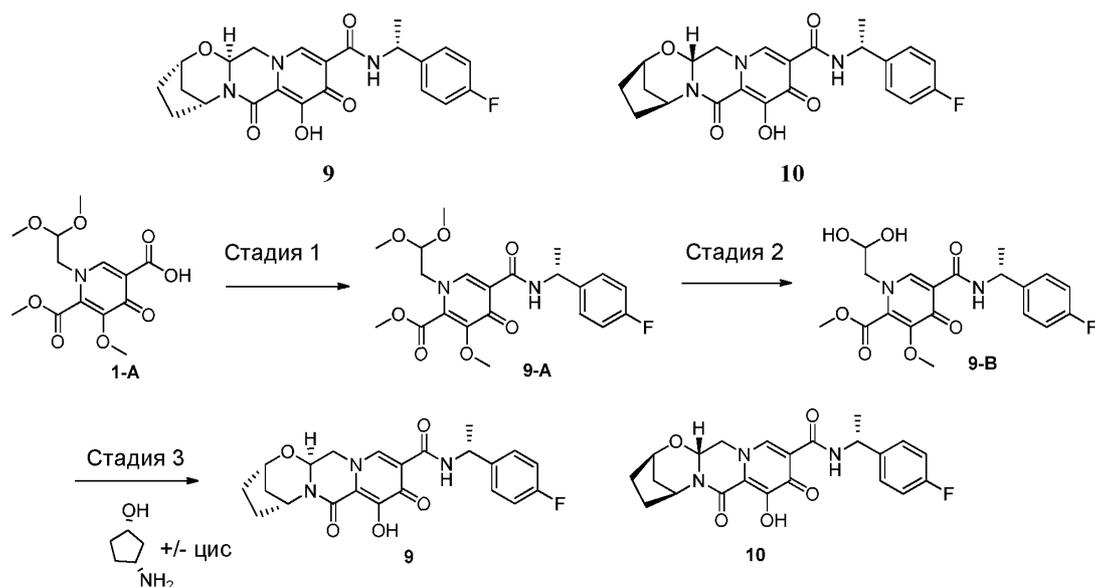
Соединение 8 получали аналогично соединению 7 с использованием (1R,3S)-3-аминоциклогексанола вместо (1S,3R)-3-аминоциклогексанола. ¹Н ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,40 (s, 1H), 10,36 (t, J=6,1 Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,48-7,30 (m, 1H), 7,23 (td, J=10,6, 2,7 Гц, 1H), 7,05 (td, J=8,3, 2,3 Гц, 1H), 5,56 (dd, J=10,1, 4,1 Гц, 1H), 4,70 (dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 4,52 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,39-4,27 (m, 2H), 4,06 (dd, J=12,6, 10,0 Гц, 1H), 2,47-2,35 (m, 1H), 2,00-1,64 (m, 4H), 1,58-1,30 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; эксперимент: 446,2.

Примеры 9 и 10.

Получение соединений 9 и 10.

(2S,5R,13aS)-N-((R)-1-(4-Фторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид 9 и

(2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(4-фторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид 10



Стадия 1.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (1-А, 0,500 г, 1,59 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (6 мл) и обрабатывали *N,N*-диизопропилэтиламино (DIPEA) (0,550 мл, 3,17 ммоль), (*R*)-1-(4-фторфенил)этанамин (0,242 мг, 1,74 ммоль) и NATU (0,661 г, 1,74 ммоль) Реакционную смесь перемешивали в течение 2 ч и разделяли в этилацетате и воде. Отделяли органический слой и промывали HCl (10% водн.), бикарбонатом натрия (1М, водн.), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (*R*)-метил-1-(2,2-диметоксиэтил)-5-(1-(4-фторфенил)этилкарбамоил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата, который использовали без очистки на следующей стадии ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*) [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₆FN₂O₇ 437,17, эксперимент 437,1.

Стадия 2.

(*R*)-Метил-1-(2,2-диметоксиэтил)-5-(1-(4-фторфенил)этилкарбамоил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат суспендировали в ацетонитриле (5,7 мл) и уксусной кислоте (0,6 мл) и обрабатывали метансульфонокислотой (0,031 мл, 0,477 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 75°C. Через 7 ч охлаждали смесь и использовали без очистки на следующей стадии ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ расчет для C₁₉H₂₂FN₂O₇ 409,14, эксперимент 409,0.

Стадия 3.

(*R*)-Метил-1-(2,2-дигидроксиэтил)-5-(1-(4-фторфенил)этилкарбамоил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (3,6 мл неочищенной смеси, полученной на стадии 2, 0,8 ммоль) разбавляли ацетонитрилом (3,6 мл) и обрабатывали солью HCl цис-3-аминоциклопентанола (0,219 г, 1,6 ммоль) и карбонатом калия (0,276 г, 2,0 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 90°C. Через 20 мин охлаждали реакционную смесь и разделяли в дихлорметане и HCl (0,2М, водн.). Разделяли слои, а водный слой снова экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои обрабатывали небольшим количеством ацетонитрила, сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали.

Остаток суспендировали в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали бромидом магния (0,177 г). Закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 10 мин охлаждали реакционную смесь и разделяли в дихлорметане и HCl (0,2М, водн.). Разделяли слои и снова экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле (0-8% этанол:ДХМ) с получением смеси целевых диастереомеров 9 и 10.

Смесь разделяли путем хиральной ВЭЖХ с использованием ChiralpakAD-H и 100% этанола в качестве элюента с получением соединений 9 и 10 в формах, обогащенных отдельными энантиомерами.

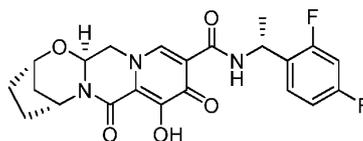
Соединение 9: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₃FN₃O₅: 428,16; эксперимент: 428,1. Хиральная ВЭЖХ время удерживания=10,177 мин (ChiralpakAD-H, 150×4,6 мм, 1 мл/мин EtOH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,44 (dd, J=9,5, 4,2 Гц, 1H), 5,17-5,04 (m, 2H), 4,73-4,62 (m, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=11,8 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,1, 3,4 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Соединение 10: ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₃FN₃O₅: 428,16; эксперимент: 428,1. Хиральная ВЭЖХ время удерживания=14,061 мин (ChiralpakAD-H, 150×4,6 мм, 1 мл/мин EtOH). ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,46 (d, J=7,8 Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,37 (dd, J=8,6, 5,6 Гц, 2H), 7,15 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,42 (dd, J=9,6, 4,1 Гц, 1H), 5,18-5,02 (m, 2H), 4,67 (dd, J=12,8, 4,2 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, J=12,7, 9,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,57 (dt, J=13,0, 3,5 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,9

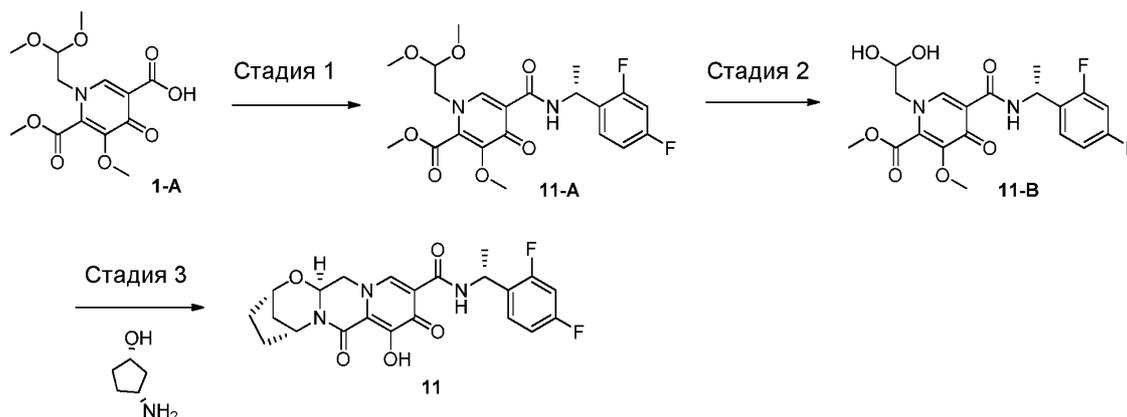
Гц, 3H).

Пример 11.

Получение соединения 11. (2S,5R,13aS)-N-((R)-1-(2,4-Дифторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



11



Стадия 1.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (1-А, 0,315 г, 1,00 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA) (0,348 мл, 2,00 ммоль), солью HCl((R)-1-(2,4-дифторфенил)этанамин) (0,213 мг, 1,10 ммоль) и NATU (0,418 г, 1,10 ммоль). Реакционную смесь перемешивали в течение 1 ч и разделяли в дихлорметане и HCl (10% водн.). Отделяли органический слой и промывали бикарбонатом натрия (1M, водн.), сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением неочищенного (R)-метил-5-(1-(2,4-дифторфенил)этилкарбамоил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата, который использовали без очистки на следующей стадии ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z) [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₅F₂N₂O₇ 455,16, эксперимент 455,1.

Стадия 2.

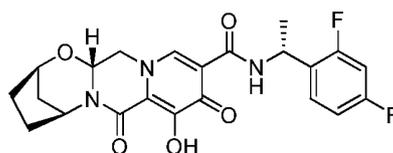
(R)-Метил-5-(1-(2,4-дифторфенил)этилкарбамоил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат суспендировали в ацетонитриле (3,6 мл) и уксусной кислоте (0,4 мл) и обрабатывали метансульфо кислотой (0,020 мл). Закрывали смесь и нагревали до 75°C. Через 16 ч охлаждали неочищенную смесь и использовали без очистки на следующей стадии ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z) [M+H]⁺ расчет для C₁₉H₂₁F₂N₂O₇ 427,13, эксперимент 427,1.

Стадия 3.

(R)-Метил-5-(1-(2,4-дифторфенил)этилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (половину неочищенной смеси, полученной на стадии 2, примерно 0,5 ммоль) разбавляли ацетонитрилом (2,5 мл) и обрабатывали (1S,3R)-3-аминоциклопентанолом (0,110 г, 1,09 ммоль) и карбонатом калия (0,069 г, 0,50 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 90°C. Через 15 мин охлаждали реакционную смесь и добавляли бромид магния (0,184 г). Нагревали реакционную смесь до 50°C. Через 10 мин охлаждали смесь и обрабатывали дополнительной порцией бромида магния (0,184 г). Реакционную смесь повторно нагревали до 50°C и перемешивали в течение 10 мин. После охлаждения смесь разделяли в дихлорметане и HCl (0,2M, водн.). Разделяли слои и снова экстрагировали водный слой дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали. Очистка путем препаративной ВЭЖХ (30-60% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению целевого соединения 11. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂F₂N₃O₅: 446,15; эксперимент: 446,1. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, J=7,5 Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, J=8,5 Гц, 1H), 7,29-7,12 (m, 1H), 7,13-6,93 (m, 1H), 5,44 (dd, J=9,8, 4,2 Гц, 1H), 5,28 (p, J=7,3, 6,8 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, J=13,2, 4,3 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, J=13,1, 9,6 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, J=12,4 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,5, 2,9 Гц, 1H), 1,45 (d, J=6,9 Гц, 3H).

Пример 12.

Получение соединения 12. (2R,5S,13aR)-N-((R)-1-(2,4-Дифторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

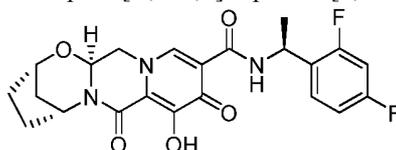


12

Соединение 12 получали аналогично соединению 11 с использованием (1R,3S)-3-аминоциклопентанола вместо (1R,3S)-3-аминоциклопентанола. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,43 (s, 1H), 10,52 (d, $J=8,2$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, $J=8,4$ Гц, 1H), 7,28-7,12 (m, 1H), 7,11-6,97 (m, 1H), 5,41 (dd, $J=10,0, 4,0$ Гц, 1H), 5,35-5,20 (m, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,65 (dd, $J=13,1, 3,8$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,01 (dd, $J=12,8, 9,5$ Гц, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 1,61-1,51 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,9$ Гц, 3H) ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446,15, эксперимент 446,1.

Пример 13.

Получение соединения 13. (2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(2,4-Дифторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

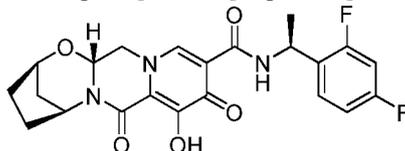


13

Соединение 13 получали аналогично соединению 11 с использованием (S)-1-(2,4-дифторфенил)этанамин вместо (R)-1-(2,4-дифторфенил)этанамин и только одной порции бромида магния (0,184 г) ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,44 (s, 1H), 10,53 (d, $J=7,8$ Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,39 (q, $J=8,5$ Гц, 1H), 7,32-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, $J=9,1$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J=9,5, 4,2$ Гц, 1H), 5,29 (p, $J=6,9$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,65 (dd, $J=12,9, 4,3$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J=12,6, 9,8$ Гц, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,83 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,61-1,52 (m, 1H), 1,44 (d, $J=6,9$ Гц, 3H) ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446,15, эксперимент 446,2.

Пример 14.

Получение соединения 14. (2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(2,4-Дифторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

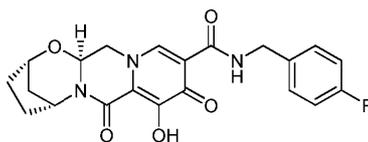


14

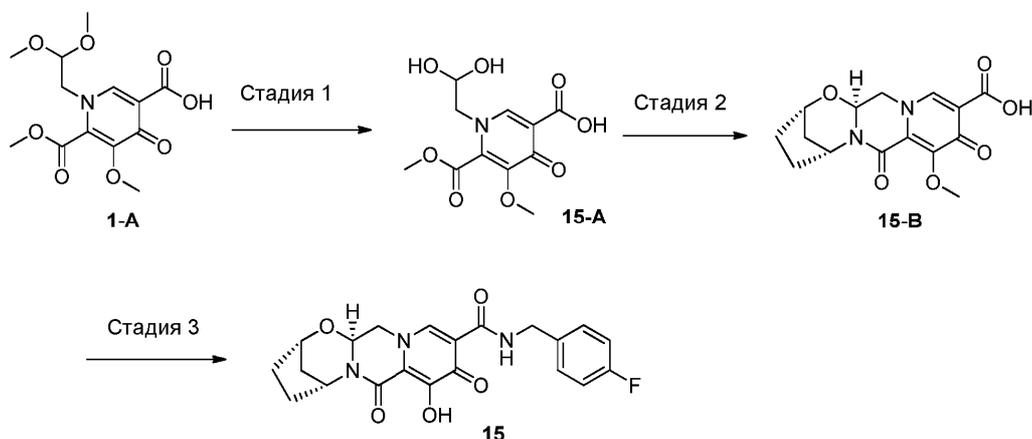
Соединение 14 получали аналогично соединению 11 с использованием (S)-1-(2,4-дифторфенил)этанамин вместо (R)-1-(2,4-дифторфенил)этанамин и (1R,3S)-3-аминоциклопентанола вместо (1S,3R)-3-аминоциклопентанола. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,53 (d, $J=7,6$ Гц, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,39 (q, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,28-7,14 (m, 1H), 7,05 (t, $J=8,5$ Гц, 1H), 5,44 (dd, $J=9,8, 3,8$ Гц, 1H), 5,28 (p, $J=8,0$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,66 (dd, $J=12,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 3,99 (dd, $J=12,5, 9,6$ Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J=12,6$ Гц, 1H), 1,56 (dt, $J=13,0, 3,3$ Гц, 1H), 1,45 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 446,15; эксперимент: 446,1.

Пример 15.

Получение соединения 15. (2S,5R,13aS)-N-(4-Фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



15



Стадия 1.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (1-А, 3,15 г, 10,0 ммоль), суспендированную в ацетонитриле (36 мл) и уксусной кислоте (4 мл), обрабатывали метансульфокислотой (0,195 мл). Нагревали смесь до 75°C. Через 7 ч охлаждали неочищенную смесь и хранили при -10°C в течение трех дней. Неочищенную смесь повторно нагревали до 75°C в течение 2 ч, охлаждали и использовали без очистки на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₉H₂₁F₂N₂O₇: 288,07; эксперимент: 288,1.

Стадия 2.

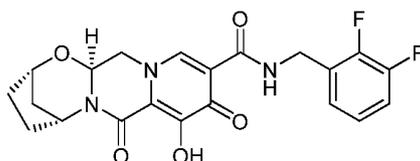
Неочищенную 1-(2,2-дигидроксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (16,8 мл неочищенной смеси, полученной на стадии 1, примерно 4 ммоль) объединяли с (1S,3R)-3-аминоциклопентанолом (0,809 г, 8 ммоль), разбавляли ацетонитрилом (16,8 мл) и обрабатывали карбонатом калия (0,553 г, 4 ммоль). Нагревали реакционную смесь до 85°C, перемешивали в течение 15 мин, охлаждали до температуры окружающей среды и дополнительно перемешивали в течение 16 ч. Добавляли HCl (50 мл, 0,2M водн.) и прозрачный желтый раствор трижды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением желтого твердого вещества. Полученное неочищенное вещество осаждали из смеси дихлорметан/гексаны с получением целевого промежуточного соединения 15-В в виде светло-бежевого порошка. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 8,72 (s, 1H), 5,42 (dd, J=9,6, 4,1 Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,72 (dd, J=13,0, 3,7 Гц, 1H), 4,57 (s, 1H), 4,09 (dd, J=12,5, 9,6 Гц, 1H), 3,83 (s, 3H), 1,92 (s, 3H), 1,78 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; эксперимент: 321,2.

Стадия 3.

Промежуточное соединение 15-В (0,040 г, 0,125 ммоль) и (4-фторфенил)метанамин (0,017 г, 0,137 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (1 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA) (0,033 мл, 0,187 ммоль) и NaHCO₃ (0,052 г, 0,137 ммоль). После 30-минутного перемешивания реакционную смесь обрабатывали бромидом магния (0,046 г, 0,25 ммоль) и нагревали до 50°C. Через 10 мин охлаждали реакционную смесь и обрабатывали HCl (2 мл, 10% водн.). Через несколько мин отфильтровывали осадок и промывали HCl (10% водн.) и водой. Очистка осадка путем препаративной ВЭЖХ (20-65% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению целевого соединения 15. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (s, 1H), 10,36 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,37-7,28 (m, 2H), 7,19-7,09 (m, 2H), 5,43 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,68 (dd, J=12,8, 4,1 Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,58-4,42 (m, 3H), 4,02 (dd, J=12,7, 9,6 Гц, 1H), 1,92 (s, 5H), 1,83 (d, J=12,2 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,0, 3,4 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₁FN₃O₅: 414,15; эксперимент: 414,2.

Пример 16.

Получение соединения 16. (2S,5R,13aS)-N-(2,3-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

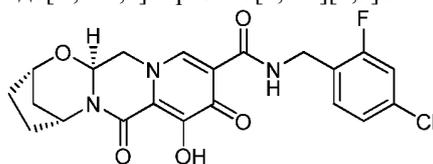


16

Соединение 16 получали аналогично соединению 15 с использованием (2,3-дифторфенил)метанамина вместо (4-фторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,41 (t, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,43-7,25 (m, 1H), 7,25-7,05 (m, 2H), 5,44 (dd, $J=9,5, 3,9$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, $J=12,8, 4,0$ Гц, 1H), 4,65-4,53 (m, 3H), 4,02 (dd, $J=12,7, 9,8$ Гц, 1H), 3,56 (s, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,57 (dt, $J=11,5, 3,0$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 432,14; эксперимент: 432,2.

Пример 17.

Получение соединения 17. (2S,5R,13aS)-N-(4-Хлор-2-фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метано-1H-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

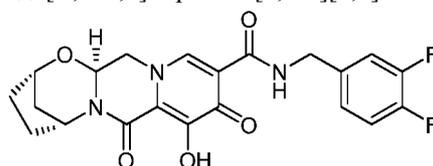


17

Соединение 17 получали аналогично соединению 15 с использованием (4-хлор-2-фторфенил)метанамина вместо (4-фторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,45-10,29 (m, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,42 (dd, $J=10,0, 2,0$ Гц, 1H), 7,33 (t, $J=8,1$ Гц, 1H), 7,26 (dd, $J=8,4, 1,8$ Гц, 1H), 5,50-5,38 (m, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,68 (dd, $J=13,0, 4,0$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,54 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=12,8, 9,7$ Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,57 (dt, $J=11,9, 3,4$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 448,11; эксперимент: 448,2.

Пример 18.

Получение соединения 18. (2S,5R,13aS)-N-(3,4-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метано-1H-пиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

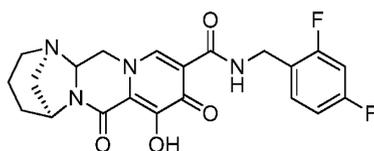


18

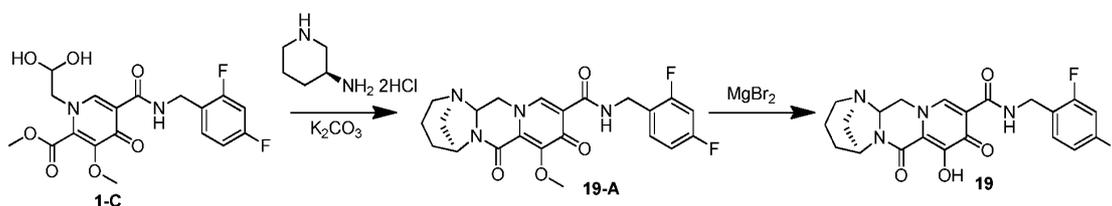
Соединение 18 получали аналогично соединению 15 с использованием (3,4-дифторфенил)метанамина вместо (4-фторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,46 (s, 1H), 10,51-10,27 (m, 1H), 8,46 (s, 1H), 7,50-7,23 (m, 2H), 7,23-7,03 (m, 1H), 5,44 (dd, $J=9,5, 3,6$ Гц, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,75-4,63 (m, 1H), 4,60 (s, 1H), 4,57-4,44 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=12,6, 9,8$ Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,57 (dt, $J=12,0, 3,4$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$ 432,14, эксперимент 432,2.

Пример 19.

Получение соединения 19. (1R,5S)-N-(2,4-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-1,5-метано-1H-пиридо[1',2':4,5]пиазино[1,2-a][1,3]дизазепин-10-карбоксамид



19

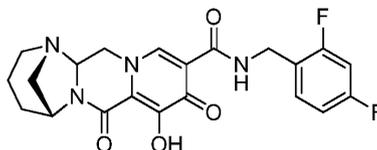


Стадии 1 и 2.

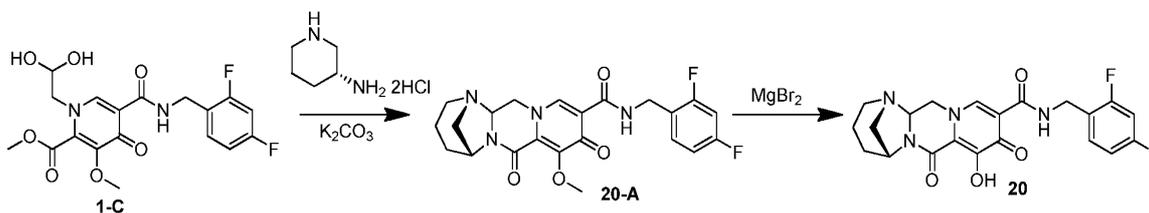
Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбаомил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-С, 97,5 мг, 0,236 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (1,9 мл), уксусной кислотой (0,1 мл), карбонатом калия (145 мг, 1,05 ммоль) и дигидрохлоридом (S)-пиперидин-3-амина (82 мг, 0,472 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C. Через 60 мин охлаждали реакционную смесь, разделяли в солевом растворе и дихлорметане. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном и объединяли объединенные органические фазы, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли бромид магния (89,1 мг, 0,48 ммоль). Повторно закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 90 мин реакцию гасили ~5 мл 0,2М HCl(водн.), pH доводили до ~10, разбавляли соевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 19. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,43 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,39-7,30 (m, 1H), 6,81 (q, J=8,1 Гц, 2H), 4,89 (dd, J=11,6, 3,8 Гц, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,64 (d, J=5,8 Гц, 2H), 4,26 (dd, J=12,6, 3,8 Гц, 1H), 3,91 (t, J=12,1 Гц, 1H), 3,20-3,10 (m, 2H), 3,06 (s, 2H), 2,14-2,02 (m, 1H), 1,96-1,81 (m, 2H), 1,81-1,70 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₄O₄: 431,15; эксперимент: 431,2.

Пример 20.

Получение соединения 20. (1S,5R)-N-(2,4-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-1,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-а][1,3]диазепин-10-карбоксаимид



20



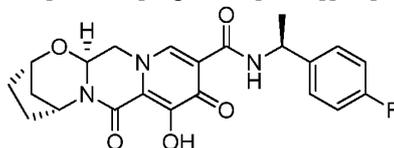
Стадии 1 и 2.

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбаомил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-С, 103,3 мг, 0,25 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (1,9 мл), уксусной кислотой (0,1 мл), карбонатом калия (159,8 мг, 1,16 ммоль) и дигидрохлоридом (R)-пиперидин-3-амина (90 мг, 0,52 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C. Через 40 мин охлаждали реакционную смесь, разделяли в солевом растворе и дихлорметане. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном и объединяли объединенные органические фазы, сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли бромид магния (96,5 мг, 0,52 ммоль). Повторно закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 80 мин реакцию гасили ~5 мл 0,2М HCl(водн.), pH доводили до ~10, разбавляли соевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 20 ¹H ЯМР (400

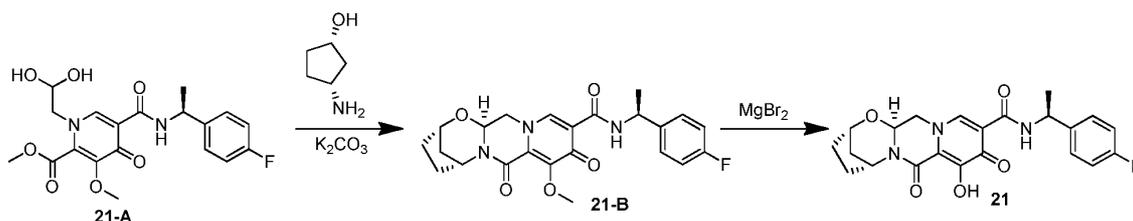
МГц, ДМСО- d_6) δ 10,35 (t, $J=6,0$ Гц, 1H), 8,48 (s, 1H), 7,45-7,33 (m, 1H), 7,29-7,18 (m, 1H), 7,05 (td, $J=8,5, 2,4$ Гц, 1H), 5,06 (dd, $J=11,4, 3,5$ Гц, 1H), 4,56-4,47 (m, 3H), 4,44 (s, 1H), 4,05 (t, $J=11,8$ Гц, 1H), 3,07-2,89 (m, 4H), 1,85-1,73 (m, 3H), 1,54-1,46 (m, 1H) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z) $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{20}F_2N_4O_4$ 431,15, эксперимент 431,2.

Пример 21.

Получение соединения 21. (2S,5R,13aS)-N-((S)-1-(4-Фторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



21

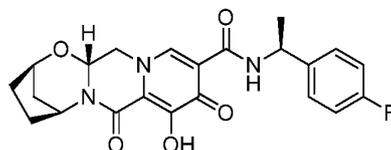


Стадии 1 и 2.

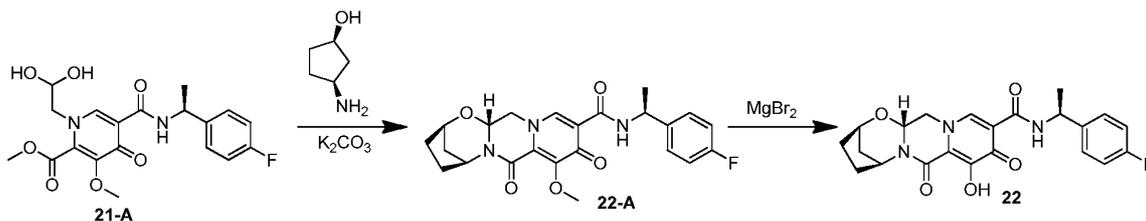
(S)-Метил-1-(2,2-дигидроксиэтил)-5-(1-(4-фторфенил)этилкарбамоил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (21-А, 1 мл, 0,23М раствор в смеси 19 1 ацетонитрил уксусная кислота, получен так же, как (R)-метил-1-(2,2-дигидроксиэтил)-5-(1-(4-фторфенил)этилкарбамоил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат 9-А согласно примеру 9 с использованием (S)-1-(4-фторфенил)этанамин вместо (R)-1-(4-фторфенил)этанамин) обрабатывали (1S,3R)-3-аминоциклопентанолом (62 мг, 0,61 ммоль) и карбонатом калия (34 мг, 0,25 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C. Через 60 мин охлаждали реакционную смесь, разделяли в солевом растворе и дихлорметане. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном и объединяли объединенные органические фазы, сушили над $MgSO_4$, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли бромид магния (74 мг, 0,4 ммоль). Повторно закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 100 мин реакцию гасили 0,2М HCl (водн.), смесь разбавляли соевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 21. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,42 (шир.s, 1H), 10,45 (d, $J=7,9$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,36 (dd, $J=8,6, 5,5$ Гц, 2H), 7,14 (t, $J=8,9$ Гц, 2H), 5,42 (dd, $J=9,6, 4,2$ Гц, 1H), 5,15-5,04 (m, 2H), 4,72-4,55 (m, 2H), 4,02 (dd, $J=12,7, 9,7$ Гц, 1H), 1,97-1,89 (m, 4H), 1,82 (d, $J=12,2$ Гц, 1H), 1,56 (dt, $J=11,9, 3,3$ Гц, 1H), 1,43 (d, $J=6,9$ Гц, 3H) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{22}H_{22}FN_3O_5$: 428,16; эксперимент: 428,1.

Пример 22.

Получение соединения 22. (2R,5S,13aR)-N-((S)-1-(4-Фторфенил)этил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



22



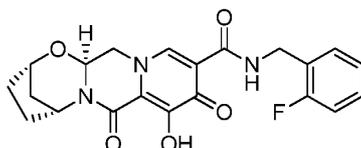
Стадии 1 и 2.

(S)-Метил-1-(2,2-дигидроксиэтил)-5-(1-(4-фторфенил)этилкарбамоил)-3-метокси-4-оксо-1,4-

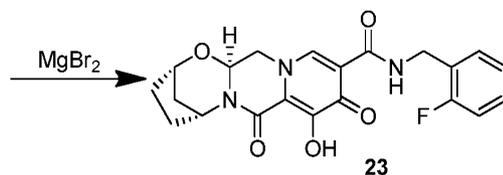
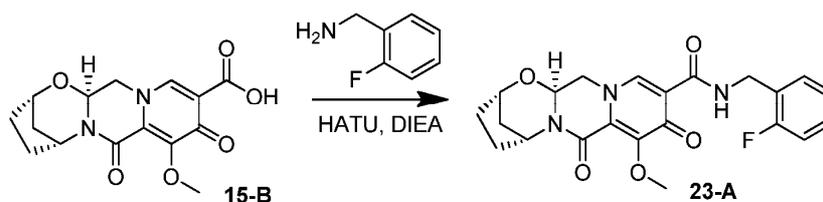
дигидропиридин-2-карбоксилат (21-А, 1 мл, 0,23М раствор в смеси 19:1 ацетонитрил:уксусная кислота) обрабатывали (1R,3S)-3-аминоциклопентанолом (52 мг, 0,51 ммоль) и карбонатом калия (31 мг, 0,22 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 90°C. Через 60 мин охлаждали реакционную смесь, разделяли в солевом растворе и дихлорметане. Водную фазу трижды экстрагировали дихлорметаном и объединяли объединенные органические фракции, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали. Неочищенный продукт растворяли в ацетонитриле (2 мл) и добавляли бромид магния (91 мг, 0,49 ммоль). Повторно закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 100 мин реакцию гасили 0,2М HCl (водн.), смесь разбавляли соевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 22. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 12,44 (шир.с, 1H), 10,45 (d, J=7,7 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,36 (dd, J=8,5, 5,6 Гц, 2H), 7,14 (t, J=8,9 Гц, 2H), 5,43 (dd, J=9,6, 4,0 Гц, 1H), 5,15-5,06 (m, 2H), 4,66 (dd, J=12,8, 3,9 Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 3,99 (dd, J=12,6, 9,5 Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, J=12,0 Гц, 1H), 1,56 (dt, J=12,0, 3,0 Гц, 1H), 1,44 (d, J=6,9 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂FN₃O₅: 428,16; эксперимент: 428,1.

Пример 23.

Получение соединения 23. (2S,5R,13aS)-N-(2-Фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксаимид



23

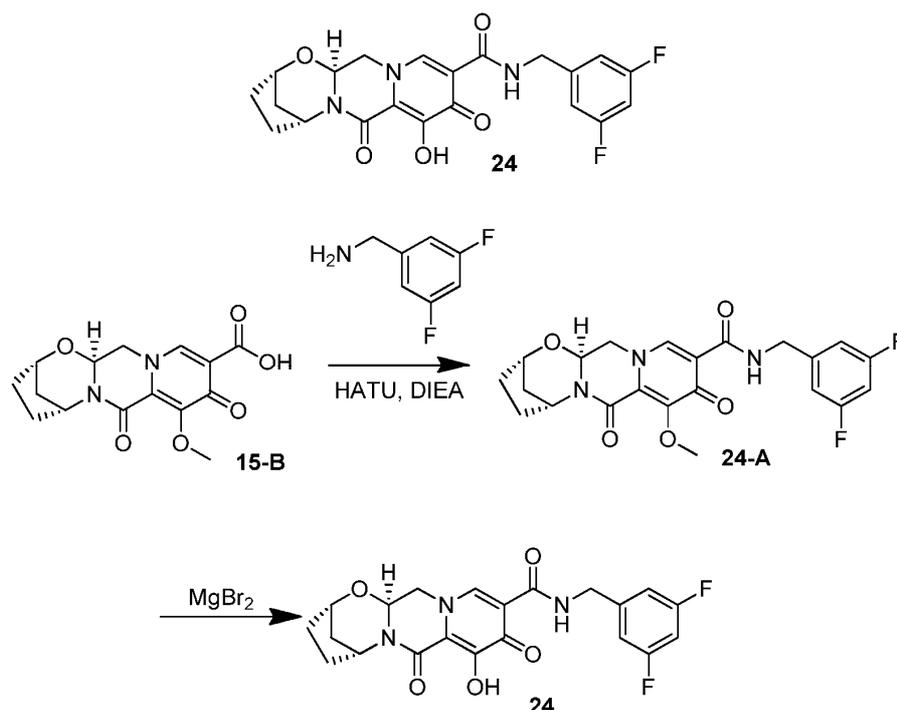


Стадии 1 и 2.

15-B (41 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (1 мл), (2-фторфенил)метанаминном (17 мг, 0,14 ммоль), HATU (67 мг, 0,18 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламинном (DIPEA) (24 мг, 0,19 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и добавляли бромид магния (47 мг, 0,26 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 60 мин реакцию гасили 0,2М HCl (водн.), смесь разбавляли соевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 23. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,36 (t, J=7,9 Гц, 1H), 7,24-7,17 (m, 1H), 7,12-6,97 (m, 2H), 5,40-5,32 (m, 1H), 5,29 (t, J=3,5 Гц, 1H), 4,67 (s, 3H), 4,28-4,20 (m, 1H), 4,06-3,95 (m, 1H), 2,20-1,96 (m, 4H), 1,95-1,84 (m, 1H), 1,59 (dt, J=12,4, 3,3 Гц, 1H) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀FN₃O₅: 414,15; эксперимент: 414,2.

Пример 24.

Получение соединения 24. (2S,5R,13aS)-N-(3,5-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксаимид

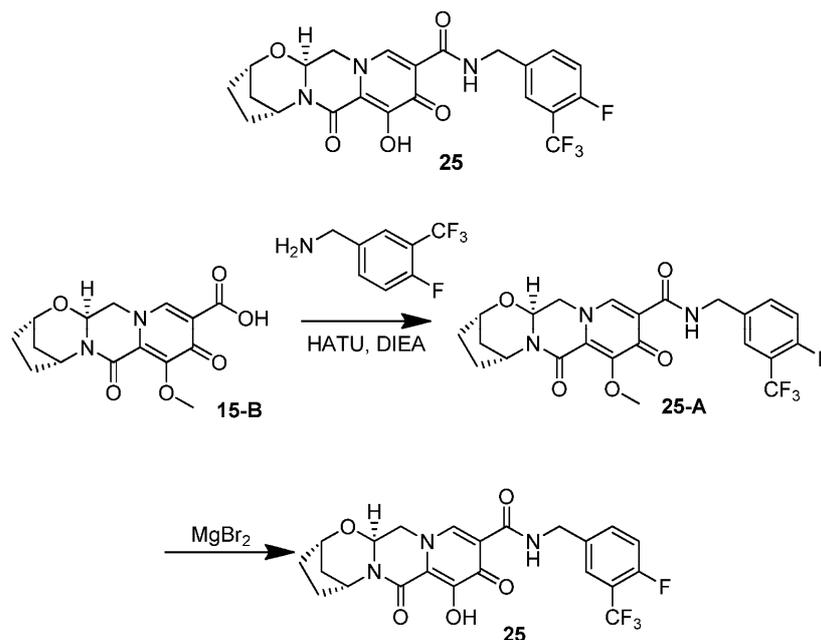


Стадии 1 и 2.

15-B (44 мг, 0,14 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (1 мл), (3,5-дифторфенил)метанамином (32 мг, 0,23 ммоль), HATU (54 мг, 0,14 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (37 мг, 0,29 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и добавляли бромид магния (57 мг, 0,31 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 60 мин реакцию гасили 0,2М HCl (водн.), смесь разбавляли солевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 24. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,39 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 6,82 (d, J=7,9 Гц, 2H), 6,65 (t, J=8,8 Гц, 1H), 5,38 (d, J=7,7 Гц, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,78-4,41 (m, 3H), 4,32 (d, J=12,1 Гц, 1H), 4,02 (t, J=10,9 Гц, 1H), 2,30-1,97 (m, 4H), 1,97-1,81 (m, 1H), 1,59 (d, J=12,3 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₉F₂N₃O₅: 432,14; эксперимент: 432,2.

Пример 25.

Получение соединения 25. (2S,5R,13aS)-N-(4-Фтор-3-(трифторметил)бензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



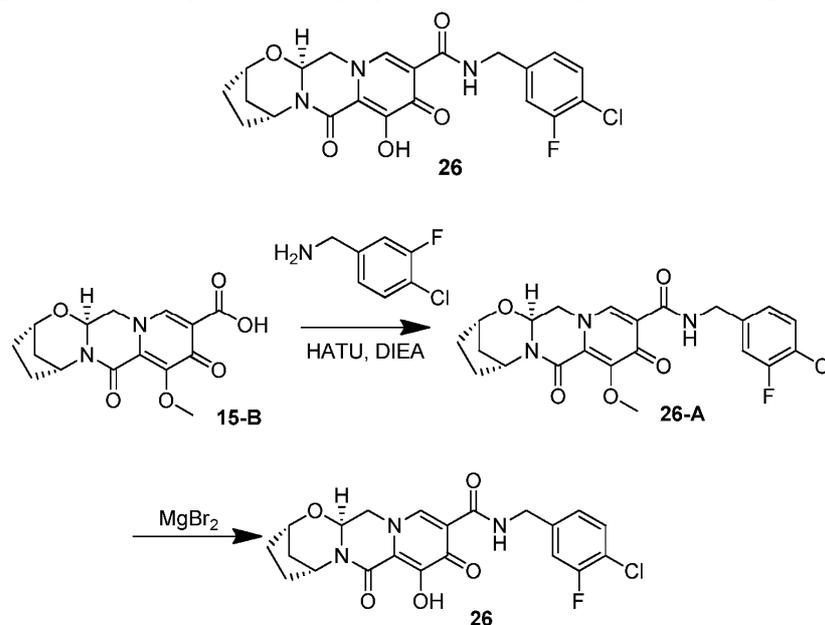
Стадии 1 и 2.

15-B (43 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (1 мл), (4-фтор-3-(трифторметил)фенил)метанамином (29 мг, 0,15 ммоль), HATU (62 мг, 0,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламином (26 мг, 0,20

ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и добавляли бромид магния (62 мг, 0,34 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 60 мин реакцию гасили 0,2М НСl (водн.), смесь разбавляли солевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 25. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,56-7,38 (m, 2H), 7,06 (t, J=9,2 Гц, 1H), 5,30 (dd, J=9,3, 3,5 Гц, 1H), 5,21 (s, 1H), 4,65-4,45 (m, 3H), 4,21 (dd, J=12,8, 3,4 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=12,4, 9,7 Гц, 1H), 2,11-1,89 (m, 4H), 1,89-1,74 (m, 1H), 1,53 (dt, J=12,4, 3,2 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₁₉F₄N₃O₅: 482,14; эксперимент: 482,2.

Пример 26.

Получение соединения 26. (2S,5R,13aS)-N-(4-Хлор-3-фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b] [1,3]оксазепин-10-карбоксамид

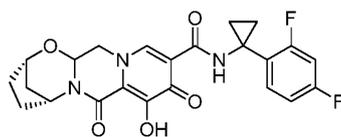


Стадии 1 и 2.

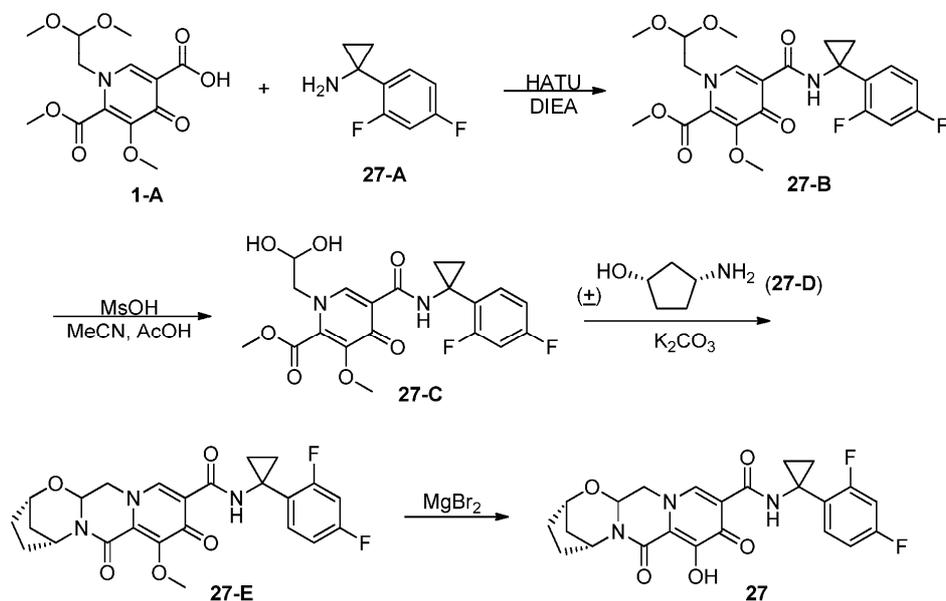
15-B (41 мг, 0,13 ммоль) обрабатывали ацетонитрилом (1 мл), (4-хлор-3-фторфенил)метанамин (40 мг, 0,25 ммоль), HATU (60 мг, 0,16 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (28 мг, 0,22 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа и добавляли бромид магния (48 мг, 0,26 ммоль). Закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 60 мин реакцию гасили 0,2М НСl (водн.), смесь разбавляли солевым раствором и трижды экстрагировали ДХМ. Очистка путем ВЭЖХ (ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) приводила к получению соединения 26. ¹Н ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,41 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,24 (t, J=6,1 Гц, 1H), 7,13-6,90 (m, 2H), 5,30 (dd, J=9,1, 3,2 Гц, 1H), 5,22 (s, 1H), 4,61 (s, 1H), 4,51 (s, 2H), 4,20 (d, J=9,4 Гц, 1H), 3,95 (d, J=12,0 Гц, 1H), 2,11-1,90 (m, 4H), 1,90-1,76 (m, 1H), 1,53 (d, J=12,2 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₉ClF₂N₃O₅: 448,11; эксперимент: 448,2.

Пример 27.

Получение соединения 27. (2S,5R)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино [2,1-b] [1,3]оксазепин-10-карбоксамид



27



Стадия 1.

Суспензию соединения 1-A (1,004 г, 3,19 ммоль), амина 27-A (688 мг, 3,35 ммоль) и HATU (1,453 г, 3,82 ммоль) в CH_2Cl_2 (20 мл) перемешивали на бане при 0°C , после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (2 мл, 11,48 ммоль). После выдерживания в течение 1 ч при 0°C реакционную смесь концентрировали с получением густого раствора, разбавляли этилацетатом и промывали водой ($\times 2$). После экстракции водных фракций этилацетатом ($\times 1$) объединяли органические фракции, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash (120 г колонка) с использованием гексанов-этилацетата в качестве элюентов. Собирали фракцию, соответствующую основному пику, и концентрировали с получением 1,082 г (73%) продукта 27-B. После сбора и концентрирования фракции, соответствующей неосновному пику, концентрированный остаток растворяли в CH_2Cl_2 и отфильтровывали некоторые нерастворимые вещества. Концентрировали фильтрат с получением 361 мг (24%) дополнительного продукта 27-B. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 467,16; эксперимент: 467,1.

Стадии 2 и 3.

Соединение 27-B (81 мг, 0,174 ммоль) растворяли в смеси (1 мл) ацетонитрила (22 мл), AcOH (2 мл) и метансульфокислоты (0,14 мл, 2,16 ммоль) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 20 ч.

После охлаждения полученного раствора до комнатной температуры в раствор добавляли аминокислоту 27-D (50 мг, рацемическая смесь, 0,363 ммоль), K_2CO_3 (50 мг, 0,362 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). Полученную смесь перемешивали на бане при 65°C в течение 1 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее подкисляли 1н. HCl (~ 2 мл), разбавляли водой (~ 8 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 3$). Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали на системе CombiFlash с получением 67 мг (82%) соединения 27-E. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,53 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,60 (td, $J=8,5, 6,5$ Гц, 1H), 6,85-6,57 (m, 2H), 5,33 (шир., 1H), 5,26 (dd, $J=9,6, 3,9$ Гц, 1H), 4,60 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,92 (dd, $J=12,7, 9,6$ Гц, 1H), 2,11-1,91 (m, 4H), 1,88-1,71 (m, 1H), 1,60-1,49 (m, 1H), 1,31-1,10 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,80 (q, $J=8,8$ Гц, 1F), -112,05 (p, $J=7,9$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; эксперимент: 472,1.

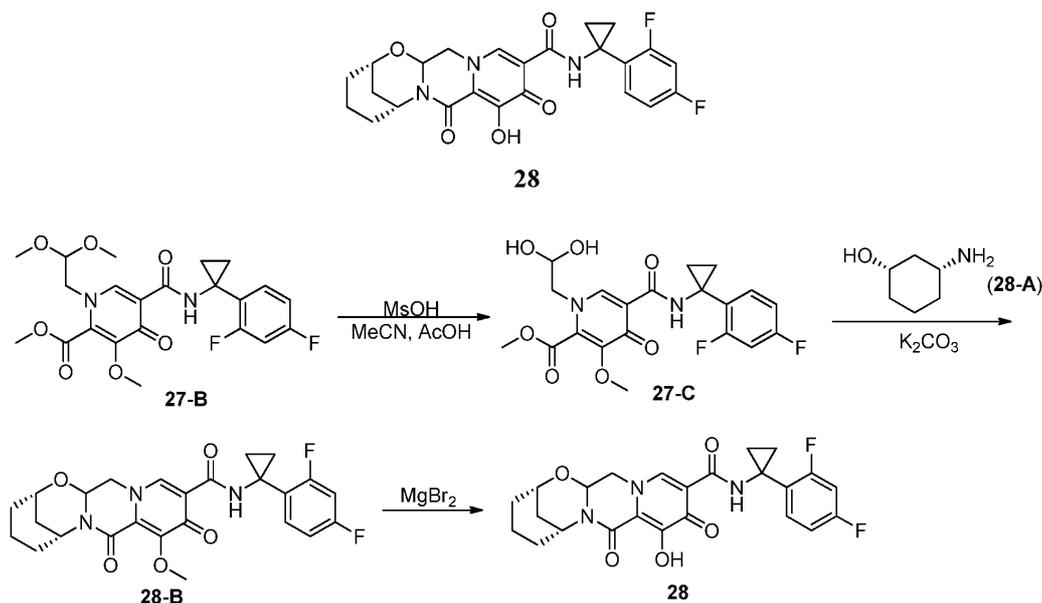
Стадия 4.

Смесь соединения 27-E (67 мг, 0,142 ммоль) и MgBr_2 (66 мг, 0,358 ммоль) в MeCN (3 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 мин и охлаждали до 0°C , после чего обрабатывали 1н. HCl (3 мл). После разбавления смеси водой (~ 30 мл) продукт экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 3$) и объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением продукта 27 в виде смеси 1:1 с трифторуксусной кислотой. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,57 (q, $J=8,2$ Гц, 1H), 6,91-6,56 (m, 2H), 5,31 (dt, $J=14,3, 4,0$ Гц, 2H), 4,68 (s, 1H),

4,22 (dd, $J=13,2, 3,9$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=12,8, 9,3$ Гц, 1H), 2,28-1,96 (m, 5H), 1,88 (ddt, $J=12,1, 8,6, 3,7$ Гц, 1H), 1,71-1,49 (m, 1H), 1,38-1,11 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -76,37 (s, 3F), -111,6 ~ -111,75 (m, 2F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; эксперимент: 458,1.

Пример 28.

Получение соединения 28. (2S,6R)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-9-гидрокси-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагидро-2Н-2,6-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-б][1,3]оксазацин-11-карбоксамид



Стадии 1 и 2.

Соединение 27-В (87 мг, 0,187 ммоль) растворяли в смеси (2 мл) ацетонитрила (22 мл), АсОН (2 мл) и метансульфонокислоты (0,14 мл, 2,16 ммоль) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 20 ч.

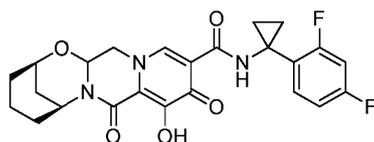
После охлаждения полученного раствора до комнатной температуры в раствор добавляли аминспирт 28-А (44 мг, рацемическая смесь, 0,382 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). После перемешивания полученной смеси на бане при 65°C в течение 30 мин добавляли K_2CO_3 (41 мг, 0,297 ммоль) и смесь перемешивали при 65°C в течение 21 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, подкисляли 1н. HCl (~8 мл), разбавляли водой (~8 мл) и экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 3$). Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали фракцию, содержащую продукт. После растворения остатка в этилацетате раствор промывали насыщенным NaHCO_3 ($\times 1$), сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением 18 мг (20%) соединения 28-В в виде смеси 1:1 с трифторуксусной кислотой. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J=8,6, 6,6$ Гц, 1H), 6,76 (dddd, $J=21,9, 11,2, 8,7, 2,3$ Гц, 2H), 5,39 (dd, $J=9,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J=12,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J=12,7, 9,7$ Гц, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J=19,7, 9,3, 8,8, 4,4$ Гц, 2H), 1,74 (dd, $J=14,6, 2,5$ Гц, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,75 (q, $J=8,9$ Гц, 1F), -112,01 (p, $J=7,9$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; эксперимент: 486,2.

Стадия 3.

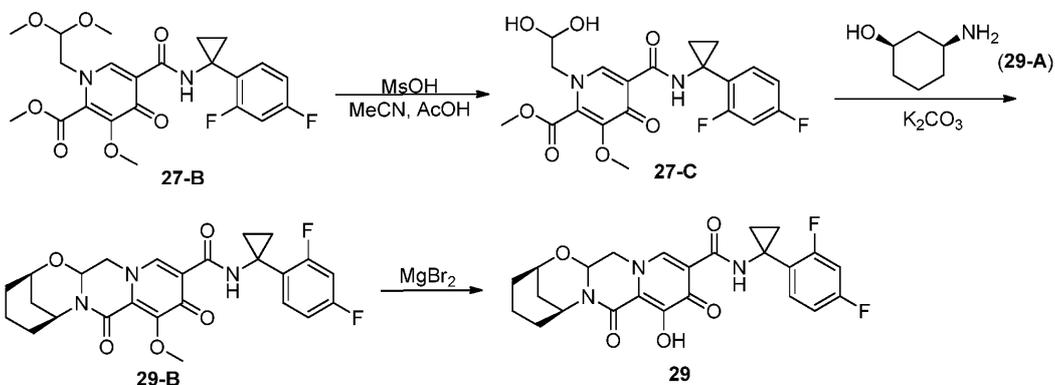
Соединение 28-В (18 мг, 0,037 ммоль) обрабатывали MgBr_2 согласно описанию стадии 4 синтеза соединения 27-Е с получением соединения 28. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, $J=8,5, 6,6$ Гц, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, $J=9,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,21 (dd, $J=12,9, 4,1$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=12,8, 9,8$ Гц, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, $J=16,1, 5,9$ Гц, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; эксперимент: 472,1.

Пример 29.

Получение соединения 29. (2R,6S)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-9-гидрокси-8,10-диоксо-3,4,5,6,8,10,14,14а-октагидро-2Н-2,6-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-б][1,3]оксазацин-11-карбоксамид



29



Стадии 1 и 2.

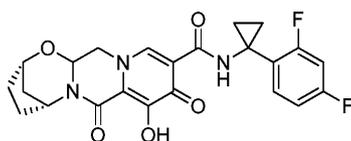
Соединение 29-В (13 мг, 14%) получали из соединения 27-В (87 мг, 0,187 ммоль) и аминспирта 29-А (45 мг, 0,391 ммоль) аналогично описанию стадии 1 синтеза соединения 28-В. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,54 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,63 (td, $J=8,6, 6,6$ Гц, 1H), 6,76 (dddd, $J=21,9, 11,2, 8,7, 2,3$ Гц, 2H), 5,39 (dd, $J=9,6, 3,7$ Гц, 1H), 4,53-4,36 (m, 2H), 4,09 (dd, $J=12,8, 3,7$ Гц, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,99 (dd, $J=12,7, 9,7$ Гц, 1H), 2,41-2,20 (m, 2H), 1,84 (dtd, $J=19,7, 9,3, 8,8, 4,4$ Гц, 2H), 1,74 (dd, $J=14,6, 2,5$ Гц, 1H), 1,62-1,35 (m, 2H), 1,34-1,14 (m, 5H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,75 (q, $J=8,9$ Гц, 1F), -112,01 (p, $J=7,9$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; эксперимент:486,2.

Стадия 3.

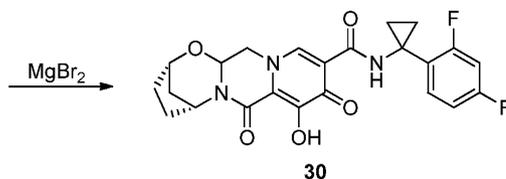
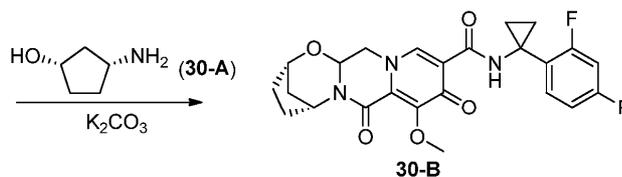
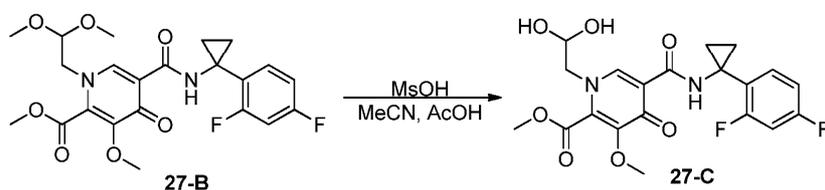
Соединение 29 получали из соединения 29-В аналогично описанию стадии 2 синтеза соединения 16. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,66 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,59 (td, $J=8,5, 6,6$ Гц, 1H), 6,89-6,60 (m, 2H), 5,51 (dd, $J=9,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,55 (s, 1H), 4,48 (t, $J=4,2$ Гц, 1H), 4,21 (dd, $J=12,9, 4,1$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=12,8, 9,8$ Гц, 1H), 2,56-2,35 (m, 1H), 2,14 (dd, $J=16,1, 5,9$ Гц, 1H), 1,96-1,74 (m, 3H), 1,66-1,37 (m, 3H), 1,28 (d, $J=4,4$ Гц, 2H), 1,26-1,19 (m, 2H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -76,41 (s, 3F), -111,79 (m, 2F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; эксперимент:472,1.

Пример 30.

Получение соединения 30. (2S,5R,13aS)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пипразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



30



Стадии 1 и 2.

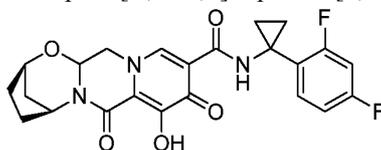
Соединение 27-B (150 мг, 0,322 ммоль) растворяли в ацетонитриле (2 мл), AcOH (0,2 мл) и метансульфонокислоте (0,007 мл, 0,108 ммоль) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при 65°C в течение 20 ч. После охлаждения полученного раствора до комнатной температуры, в раствор добавляли аминспирт 30-A (72,1 мг, хиральный, 0,713 ммоль), K₂CO₃ (89,4 мг, 0,647 ммоль) и ацетонитрил (2 мл). Полученную смесь перемешивали на бане при 65°C в течение 0,5 ч. После охлаждения реакционной смеси до комнатной температуры ее подкисляли 1н. HCl (~3 мл), разбавляли водой (~12 мл) и экстрагировали CH₂Cl₂ (×3). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄), концентрировали и очищали на системе CombiFlash с получением 128 мг (84%) соединения 30-B. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,61 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 6,85-6,65 (m, 2H), 5,33 (t, J=4,1 Гц, 1H), 5,25 (dd, J=9,5, 3,9 Гц, 1H), 4,61 (d, J=3,4 Гц, 1H), 4,18-4,08 (m, 1H), 4,02 (s, 3H), 3,99-3,87 (m, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, J=12,3, 4,1, 2,8 Гц, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,79 (q, J=8,8 Гц, 1F), -112,05 (p, J=7,9 Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₄H₂₄F₂N₃O₅: 472,17; эксперимент:472,2.

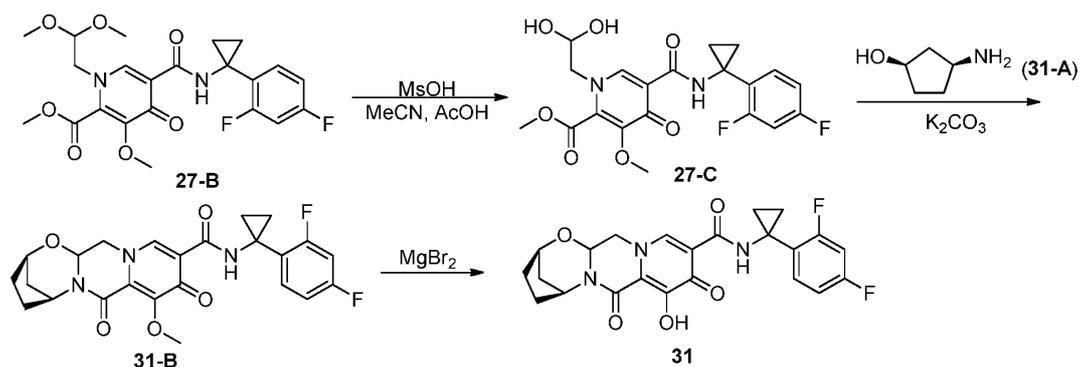
Стадия 3.

Смесь соединения 30-B (128 мг, 0,272 ммоль) и MgBr₂ (130 мг, 0,706 ммоль) в MeCN (5 мл) перемешивали при 50°C в течение 30 мин и охлаждали до 0°C, после чего обрабатывали 1н. HCl (4 мл). После разбавления смеси водой продукт экстрагировали CH₂Cl₂ (×3) и объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Продукт очищали на системе CombiFlash с получением продукта 30. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,27 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,16 (s, 1H), 7,61 (td, J=8,6, 6,6 Гц, 1H), 6,96-6,54 (m, 2H), 5,36 -5,23 (m, 2H), 4,66 (t, J=3,1 Гц, 1H), 4,18-4,06 (m, 1H), 3,94 (dd, J=12,8, 9,4 Гц, 1H), 2,20-1,95 (m, 4H), 1,89 (td, J=11,4, 9,8, 6,7 Гц, 1H), 1,70-1,54 (m, 1H), 1,32-1,15 (m, 4H). ¹⁹F ЯМР (376,1 МГц, CDCl₃) δ -111,87 (q, J=8,9 Гц, 1F), -112,21 (p, J=7,9 Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₃H₂₂F₂N₃O₅: 458,15; эксперимент:458,2.

Пример 31.

Получение соединения 31. (2R,5S)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2': 4,5]пиразино[2,1-b] [1,3]оксазепин-10-карбоксамид





Стадии 1 и 2.

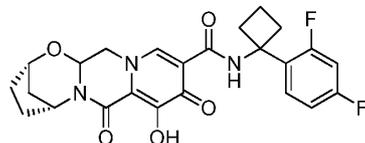
Соединение 31-В (123 мг, 81%) получали из соединения 27-В (150 мг, 0,322 ммоль) и аминспирта 31-А (70,3 мг, 0,695 ммоль) аналогично описанию стадий 1 и 2 синтеза соединения 30-В. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,52 (s, 1H), 8,24 (s, 1H), 7,62 (td, $J=8,6, 6,6$ Гц, 1H), 6,91-6,63 (m, 2H), 5,33 (t, $J=4,1$ Гц, 1H), 5,25 (dd, $J=9,5, 3,9$ Гц, 1H), 4,61 (d, $J=3,4$ Гц, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 4,03 (s, 3H), 3,93 (dd, $J=12,7, 9,5$ Гц, 1H), 2,12-1,91 (m, 4H), 1,85-1,69 (m, 1H), 1,55 (ddd, $J=12,3, 4,1, 2,8$ Гц, 1H), 1,31-1,14 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,79 (q, $J=9,2, 8,7$ Гц, 1F), -112,03 (h, $J=8,1, 7,5$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; эксперимент: 472,1.

Стадия 3.

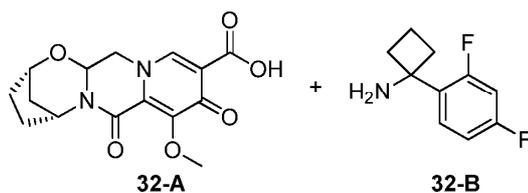
Соединение 31 получали из соединения 31-В аналогично описанию стадии 3 синтеза соединения 30. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,26 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,13 (s, 1H), 7,58 (td, $J=8,6, 6,5$ Гц, 1H), 6,90-6,56 (m, 2H), 5,32 (dd, $J=9,4, 4,1$ Гц, 1H), 5,27-5,22 (m, 1H), 4,64 (t, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,11 (dd, $J=12,8, 4,0$ Гц, 1H), 4,01-3,79 (m, 1H), 2,28-1,95 (m, 4H), 1,95-1,80 (m, 1H), 1,71 (m, 1H), 1,56 (m, 1H), 1,42-1,08 (m, 4H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -111,95 (q, $J=8,9$ Гц, 1F), -112,22 (p, $J=7,9$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 458,15; эксперимент: 458,1.

Пример 32.

Получение соединения 32. (2S,5R)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклобутил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



32



32

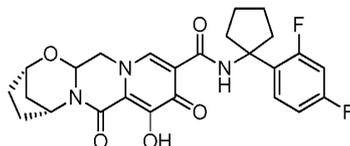
Раствор соединения 32-А (22,2 мг, 0,069 ммоль), соединения 32-В (18,7 мг, 0,102 ммоль) и HATU (43 мг, 0,113 ммоль) в CH_2Cl_2 (2 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,075 мл, 0,431 ммоль). Через 30 мин реакцию смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой ($\times 2$). После экстракции водных фракций ЭА ($\times 1$) объединяли органические фракции, сушили, концентрировали и сушили в вакууме.

Смесь полученного выше неочищенного продукта и MgBr_2 (35 мг, 0,190 ммоль) в MeCN (2 мл) перемешивали на бане при 50°C в течение 1 ч и охлаждали до 0°C, после чего обрабатывали 1н. HCl (~ 1 мл). Полученный раствор разбавляли водой и экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 3$). Объединенные экстракты су-

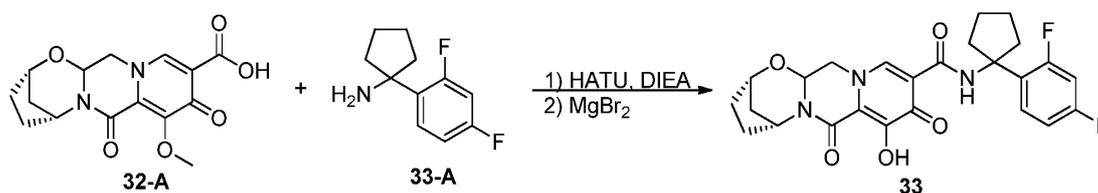
шили (Na_2SO_4) и концентрировали. Продукт очищали путем препаративной ВЭЖХ и лиофилизировали с получением соединения 32. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,87 (s, 1H), -9,3 (шир., 1H), 8,35 (s, 1H), 7,50 (td, $J=8,7, 6,3$ Гц, 1H), 6,89-6,78 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J=11,2, 8,9, 2,6$ Гц, 1H), 5,48-5,12 (m, 2H), 4,72-4,60 (m, 1H), 4,22 (dd, $J=13,0, 4,1$ Гц, 1H), 3,98 (dd, $J=12,9, 9,4$ Гц, 1H), 2,68 (m, 4H), 2,33-1,98 (m, 6H), 1,90 (m, 2H), 1,60 (ddd, $J=12,4, 4,1, 2,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,39 (s, 3F), -110,50 (q, $J=9,2$ Гц, 1F), -112,65 (p, $J=7,8$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 472,17; эксперимент: 472,0.

Пример 33.

Получение соединения 33. (2S,5R)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопентил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



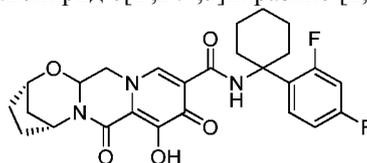
33



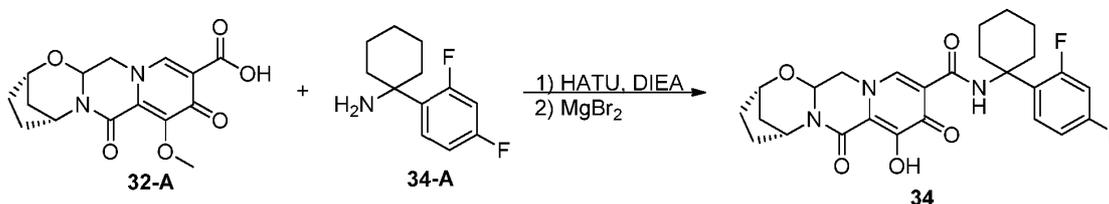
Соединение 33 получали из соединения 32-А и соединения 33-А согласно описанию синтеза соединения 32. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,70 (s, 1H), ~9,5 (шир., 1H), 8,41 (s, 1H), 7,43 (td, $J=8,9, 6,4$ Гц, 1H), 6,85-6,76 (m, 1H), 6,72 (ddd, $J=11,5, 8,8, 2,6$ Гц, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J=3,2$ Гц, 1H), 4,26 (dd, $J=13,0, 4,1$ Гц, 1H), 4,00 (dd, $J=13,0, 9,4$ Гц, 1H), 2,72-2,45 (m, 2H), 2,22-1,96 (m, 6H), 1,96-1,75 (m, 5H), 1,60 (ddd, $J=12,5, 4,1, 2,7$ Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J=9,4$ Гц, 1F), -113,13 (p, $J=8,0$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 486,18; эксперимент: 485,9.

Пример 34.

Получение соединения 34. (2S,5R)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклогексил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



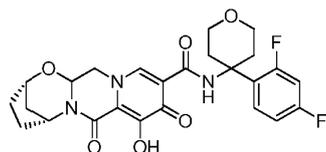
34



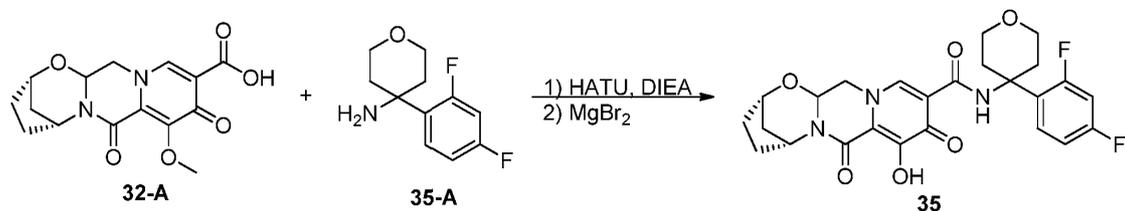
Соединение 34 получали из соединения 32-А и соединения 34-А согласно описанию синтеза соединения 32. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,83 (s, 1H), ~9,6 (шир., 1H), 8,44 (s, 1H), 7,37 (td, $J=9,0, 6,4$ Гц, 1H), 6,97-6,76 (m, 1H), 6,69 (ddd, $J=11,9, 8,8, 2,7$ Гц, 1H), 5,48-5,18 (m, 2H), 4,68 (t, $J=3,0$ Гц, 1H), 4,28 (dd, $J=13,1, 4,1$ Гц, 1H), 4,03 (dd, $J=13,0, 9,4$ Гц, 1H), 2,60 (d, $J=13,1$ Гц, 2H), 2,29-1,96 (m, 4H), 1,95-1,77 (m, 4H), 1,77-1,65 (m, 4H), 1,61 (ddd, $J=12,5, 4,1, 2,7$ Гц, 1H), 1,30 (шир., 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,41 (s, 3F), -107,86 (q, $J=9,4$ Гц, 1F), -113,13 (p, $J=8,0$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{26}\text{H}_{28}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 500,20; эксперимент: 500,0.

Пример 35.

Получение соединения 35. (2S,5R)-N-(4-(2,4-Дифторфенил)тетрагидро-2H-пиран-4-ил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



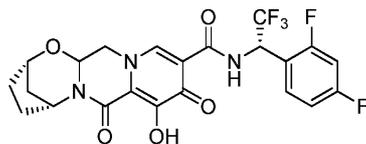
35



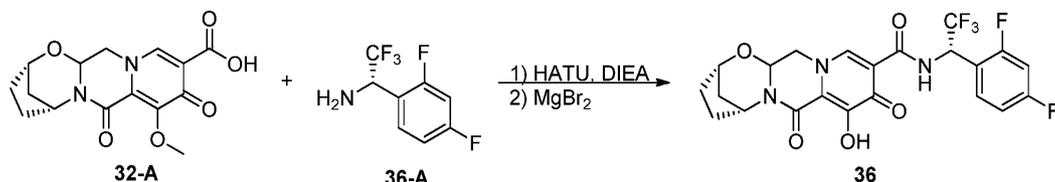
Соединение 35 получали из соединения 32-А и соединения 35-А согласно описанию синтеза соединения 32. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,95 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), ~7,6 (шир., 1H), 7,38 (td, $J=9,0$, 6,3 Гц, 1H), 6,85 (td, $J=8,4$, 2,6 Гц, 1H), 6,73 (ddd, $J=11,7$, 8,6, 2,6 Гц, 1H), 5,32 (dt, $J=14,4$, 4,0 Гц, 2H), 4,68 (t, $J=3,1$ Гц, 1H), 4,24 (dd, $J=13,0$, 3,9 Гц, 1H), 4,11-3,81 (m, 5H), 2,60 (d, $J=13,7$ Гц, 2H), 2,33-2,17 (m, 2H), 2,18-1,97 (m, 4H), 1,87 (m, 1H), 1,61 (dt, $J=12,5$, 3,3 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CD_3CN) δ -76,40 (s, 3F), -108,78 (q, $J=10,3$, 9,8 Гц, 1F), -112,63 (p, $J=8,0$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_6$: 502,18; эксперимент: 502,0.

Пример 36.

Получение соединения 36. (2S,5R)-N-((S)-1-(2,4-Дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



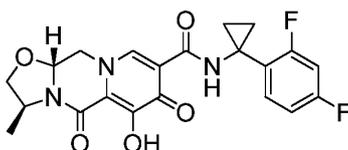
36



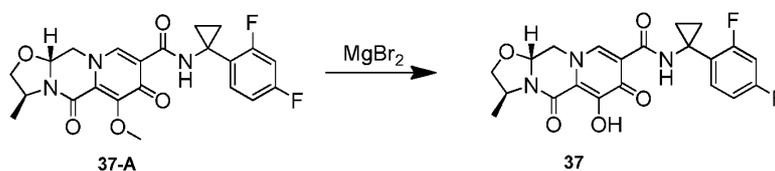
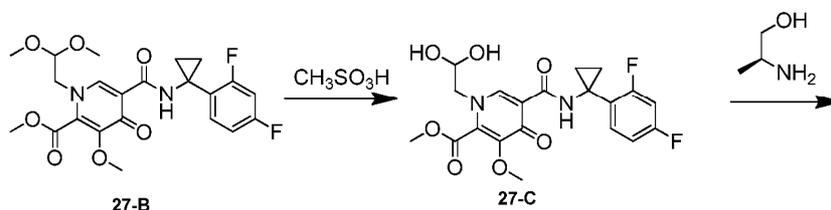
Соединение 36 получали из соединения 32-А и соединения 36-А согласно описанию синтеза соединения 32. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 11,31 (d, $J=9,4$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,65-7,44 (m, 1H), 6,95 (ddd, $J=9,6$, 5,6, 2,0 Гц, 1H), 6,92-6,79 (m, 1H), 6,15 (h, $J=7,4$ Гц, 1H), ~6 (шир., 1H), 5,41 (dd, $J=9,5$, 4,0 Гц, 1H), 5,31 (t, $J=4,0$ Гц, 1H), 4,70 (s, 1H), 4,34 (dd, $J=12,8$, 3,9 Гц, 1H), 4,05 (dd, $J=12,9$, 9,4 Гц, 1H), 2,26-1,99 (m, 4H), 1,99-1,87 (m, 1H), 1,62 (dt, $J=12,6$, 3,4 Гц, 1H). ^{19}F ЯМР (376,1 МГц, CDCl_3) δ -75,23 (t, $J=6,9$ Гц, 3F), -76,33 (s, 3F), -108,31 (m, 1F), -112,30 (p, $J=8,0$ Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_5$: 500,12; эксперимент: 500,1.

Пример 37.

Получение соединения 37. (3S,11aR)-N-(1-(2,4-Дифторфенил)циклопропил)-6-гидрокси-3-метил-5,7-диоксо-2,3,5,7,11,11а-гексагидрооксазоло[3,2-а]пиридо[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид



37



Стадия 1.

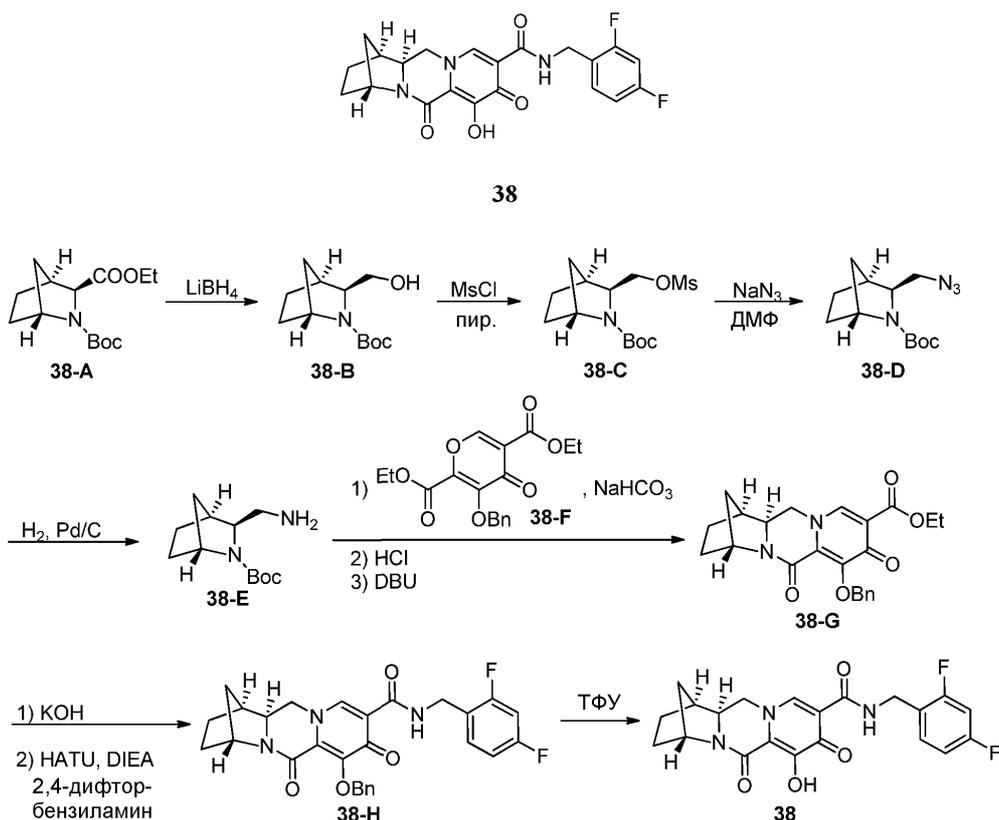
Метил-5-(1-(2,4-дифторфенил)циклопропилкарбамоил)-1-(2,2-диметоксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (27-B, 0,150 г, 0,32 ммоль) в ацетонитриле (1,5 мл) и уксусной кислоте (0,2 мл) обрабатывали метансульфокислотой (0,05 мл), закрывали желтой крышкой и нагревали до 70°C. Через 16 ч охлаждали смесь с получением неочищенного раствора метил-5-(1-(2,4-дифторфенил)циклопропилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилата 27-С. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 439; эксперимент: 439.

Стадии 2 и 3.

Метил-5-(1-(2,4-дифторфенил)циклопропилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (27-С, 0,32 ммоль, неочищенная смесь, полученная на предыдущей стадии) растворяли в ацетонитриле (1,5 мл) и уксусной кислоте (0,2 мл). В реакционную смесь добавляли (S)-2-аминопропан-1-ол (0,048 г, 0,64 ммоль) и K₂CO₃ (0,088 г, 0,64 ммоль). Закрывали реакционную смесь и нагревали до 70°C. Через 3 ч охлаждали реакционную смесь и добавляли бромид магния (0,081 г, 0,44 ммоль). Повторно закрывали смесь и нагревали до 50°C. Через 10 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1н. хлороводородную кислоту (0,5 мл). Затем реакционную смесь разбавляли MeOH (2 мл). После фильтрования неочищенное вещество очищали путем препаративной ВЭЖХ (30-70% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) с получением соединения 37 в виде соли ТФУ. ¹H ЯМР (400 МГц, метанол-d₄) δ 8,31 (s, 1H), 7,62 (td, J=9,2, 8,7, 6,5 Гц, 1H), 7,02-6,78 (m, 2H), 5,53-5,20 (m, 1H), 4,68 (dd, J=12,3, 4,2 Гц, 1H), 4,40 (dq, J=19,1, 6,7 Гц, 2H), 3,98 (dd, J=12,2, 10,0 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=8,3, 6,3 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,1 Гц, 3H), 1,22 (s, 4H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, метанол-d₄) δ -113,66 - -113,95 (m, 1F), -113,94 - -114,29 (m, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 432; эксперимент: 432.

Пример 38.

Получение соединения 38. (1S,4R,12aR)-N-(2,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор соединения 38-A (1562 мг, 5,799 ммоль) (см. пример 41b в WO 97/05139) в ТГФ (10 мл) перемешивали при -78°C , после чего добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (3,2 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 3 ч дополнительно добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (3,2 мл) и раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 17,5 ч. После разбавления реакционной смеси этилацетатом и медленного добавления воды разделяли две фазы и отделенную водную фракцию экстрагировали этилацетатом ($\times 1$). Две органические фракции промывали водой ($\times 1$), объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash(40 г колонка) с использованием гексанов-этилацетата в качестве элюентов с получением соединения 38-B. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,11 (s, 1H), 3,65-3,52 (m, 2H), 3,45 (m, 1H), 2,32 (d, J=4,1 Гц, 1H), 2,20 (s, 1H), 1,75-1,64 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 1,49-1,41 (m, 1H), 1,47 (s, 9H), 1,28-1,23 (d, J=10 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₂H₂₂NO₃: 228,16; эксперимент: 227,7.

Стадия 2.

Раствор соединения 38-B (589 мг, 2,591 ммоль) и NEt₃ (0,47 мл, 3,369 ммоль) в CH₂Cl₂ (6 мл) перемешивали при 0^oC, после чего добавляли MsCl (0,22 мл, 2,842 ммоль). После выдерживания в течение 1 ч при комнатной температуре смесь разбавляли этилацетатом и промывали водой ($\times 2$). Водные фракции экстрагировали этилацетатом ($\times 1$) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash(40 г колонка) с использованием гексанов-этилацетата в качестве элюентов с получением соединения 38-C. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,39-4,28 (m, 1H), 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,98 (dd, J=10,0, 8,7 Гц, 0,6H), 3,86 (t, J=9,6 Гц, 0,4H), 3,51 (dd, J=9,3, 3,7 Гц, 0,6H), 3,43 (dd, J=9,3, 3,6 Гц, 0,4H), 3,02 (s, 3H), 2,59 (m, 1H), 1,82-1,58 (m, 4H), 1,51-1,44 (m, 9H), 1,41 (d, J=14,8 Гц, 1H), 1,31 (s, 0,6H), 1,29 (s, 0,4H).

Стадия 3.

В раствор соединения 38-C (769 мг, 2,518 ммоль) в ДМФ (5 мл) добавляли азид натрия (819 мг, 12,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50^oC в течение 15 ч, при 80^oC в течение 5 ч и при 100^oC в течение 19 ч. Реакционную смесь разбавляли 5% раствором LiCl и продукт экстрагировали этилацетатом ($\times 2$). После промывки органических фракций водой ($\times 1$) объединяли две органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash(40 г колонка) с использованием гексанов-этилацетата в качестве элюентов с получением соединения 38-D. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,16 (s, 0,4H), 4,06 (s, 0,6H), 3,61 (dd, J=12,2, 3,6 Гц, 0,6H), 3,51 (dd, J=12,1, 3,2 Гц, 0,4H), 3,38 (dd, J=9,4, 3,4 Гц, 0,6H), 3,26 (dd, J=9,8, 3,3 Гц, 0,4H), 3,06 (dd, J=12,2, 9,4 Гц, 0,6H), 3,01-2,92 (m, 0,4H), 2,48 (d, J=5,2 Гц, 1H), 1,82-1,57 (m, 4H), 1,46 (d, J=3,0 Гц, 9H), 1,42 (m, 1H), 1,28 (m, 0,6H), 1,27-1,23 (m, 0,4H).

Стадия 4.

В раствор соединения 38-D (507 мг, 2,009 ммоль) в этилацетате (10 мл) и EtOH (10 мл) добавляли 10% Pd/C (52 мг). Реакционную смесь перемешивали в атмосфере H_2 в течение 1,5 ч. Фильтровали смесь через целит и концентрировали фильтрат с получением неочищенного соединения 38-E. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для $C_{12}H_{23}N_2O_2$: 227,18; эксперимент: 226,8.

Стадия 5.

Смесь неочищенного соединения 38-E (206 мг, 0,910 ммоль), соединения 38-F (330 мг, 0,953 ммоль) и $NaHCO_3$ (154 мг, 1,833 ммоль) в воде (3 мл) и EtOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 20 ч. После разбавления реакционной смеси водой и экстракции этилацетатом (×2) промывали экстракты водой (×1), объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенного пиридинового продукта.

Неочищенный остаток (388 мг) растворяли в CH_2Cl_2 (4 мл) и 4н. HCl в диоксане (4 мл). Через 1,5 ч дополнительно добавляли 4н. HCl в диоксане (4 мл) и перемешивали в течение 1 ч при комнатной температуре. Смесь концентрировали досуха, выпаривали совместно с толуолом (×1) и сушили в вакууме в течение 30 мин.

Неочищенный остаток и 1,8-дизабициклоундец-7-ен (DBU) (1,06 мл, 7,088 ммоль) в толуоле (10 мл) перемешивали на бане при 110°C. Через 30 мин концентрировали смесь и очищали остаток на системе CombiFlash (40 г колонка) с использованием этилацетата - 20% MeOH/этилацетат в качестве элюентов с получением соединения 38-G. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,03 (s, 1H), 7,68-7,58 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 5,53 (d, J=9,9 Гц, 1H), 5,11 (d, J=9,9 Гц, 1H), 4,93 (s, 1H), 4,43-4,30 (m, 2H), 3,89 (dd, J=12,2, 3,3 Гц, 1H), 3,73 (t, J=12,0 Гц, 1H), 3,59 (dd, J=11,9, 3,3 Гц, 1H), 2,53 (d, J=2,8 Гц, 1H), 1,87-1,67 (m, 4H), 1,55 (d, J=10,0 Гц, 1H), 1,51-1,45 (m, 1H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для $C_{23}H_{25}N_2O_5$: 409,18; эксперимент: 409,2.

Стадия 6.

Смесь соединения 38-G (232 мг, 0,568 ммоль) в ТГФ (3 мл) и MeOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли 1н. KOH (3 мл). Через 1 ч реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl (~3,1 мл), концентрировали и концентрировали остаток с толуолом (×3). После сушки остатка в вакууме в течение 30 мин суспензию неочищенного остатка, 2,4-дифторбензиламина (86 мг, 0,601 ммоль) и NATU (266 мг, 0,700 ммоль) в CH_2Cl_2 (4 мл) и ДМФ (4 мл) перемешивали при 0°C, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,7 мл, 4,019 ммоль). Через 45 мин дополнительно добавляли 2,4-дифторбензиламин (86 мг, 0,559 ммоль), NATU (266 мг, 0,700 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,7 мл, 4,019 ммоль) при комнатной температуре. Через 1,25 ч концентрировали смесь для удаления большей части CH_2Cl_2 , разбавляли этилацетатом и промывали 5% LiCl (×2). После экстракции водных фракций этилацетатом (×1) объединяли органические фракции, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем CombiFlash (40 г колонка) с использованием этилацетата - 20% MeOH/этилацетат в качестве элюентов с получением соединения 38-H. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,48 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,62-7,51 (m, 2H), 7,40-7,27 (m, 4H), 6,87-6,75 (m, 2H), 5,39 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,15 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,68-4,53 (m, 2H), 3,97 (dd, J=12,5, 3,4 Гц, 1H), 3,77 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,55 (dd, J=12,1, 3,3 Гц, 1H), 2,53 (d, J=3,1 Гц, 1H), 1,88-1,62 (m, 4H), 1,59-1,42 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,17 (q, J=7,6 Гц, 1F), -114,79 (q, J=8,6 Гц, 1F) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для $C_{28}H_{26}F_2N_3O_4$: 506,19; эксперимент: 506,2.

Стадия 7.

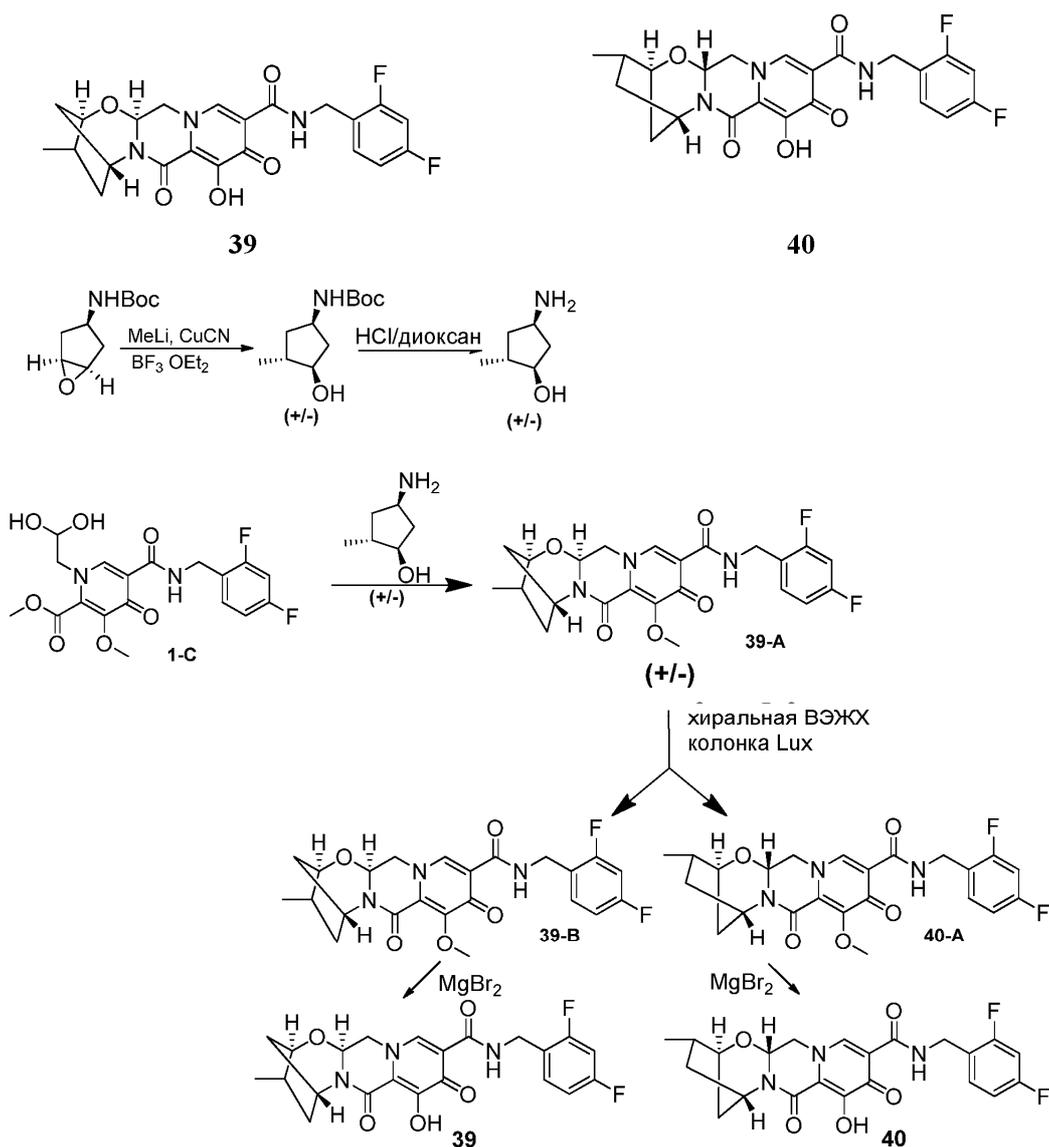
Соединение 38-H (240 мг, 0,475 ммоль) растворяли в ТФУ (3 мл) при комнатной температуре в течение 30 мин и концентрировали раствор. Остаток очищали на системе CombiFlash (40 г колонка) с использованием CH_2Cl_2 -20% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюентов. После концентрирования собранных фракций, содержащих продукт, остаток растирали в MeCN (~2 мл) при 0°C в течение 15 мин, отфильтровывали твердые вещества и промывали MeCN. Собранные твердые вещества сушили в вакууме с получением соединения 38.

Концентрировали фильтрат, а остаток растворяли в MeCN (~1 мл) и воде (~1 мл) при нагревании. Раствор медленно охлаждали до комнатной температуры, а затем на ледяной бане в течение 15 мин. Отфильтровывали твердые вещества и промывали MeCN и сушили в вакууме с получением дополнительного количества соединения 38. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,41-7,31 (m, 1H), 6,86-6,73 (m, 2H), 4,90 (d, J=2,5 Гц, 1H), 4,71-4,53 (m, 2H), 4,07 (d, J=10,6 Гц, 1H), 3,90-3,67 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,01 (s, 1H), 1,97-1,80 (m, 3H), 1,80-1,62 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,28 (m, 1F), -114,74 (m, 1F) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для $C_{21}H_{19}F_2N_3O_4$: 416,14; эксперимент: 416,3.

Примеры 39 и 40.

Получение соединений 39 и 40.

(2R,3S,5R,13aS)-N-(2,4-Дифторбензил)-8-гидрокси-3-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид 39 и (2S,3R,5S,13aR)-N-(2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-3-метил-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид 40



Стадия 1.

Цианид меди (I) (290 мг, 3,27 ммоль) суспендировали в 3,3 мл ТГФ и охлаждали до -78°C . По каплям добавляли 1,6М раствор MeLi (4,1 мл, 6,56 ммоль) в диэтиловом эфире, реакционный раствор оставляли нагреваться до комнатной температуры на 2 ч и повторно охлаждали до -78°C . По каплям добавляли трет-бутил(1R,3R,5S)-6-оксабицикло[3.1.0]гексан-3-илкарбамат (330 мг, 1,66 ммоль) в 3,3 мл ТГФ, затем комплекс диэтилового эфира и трифторида бора (0,25 мл, 1,99 ммоль), оставляли нагреваться до -30°C на 30 мин и перемешивали при температуре от -35 до -25°C в течение одного часа. Затем реакционный раствор нагревали до комнатной температуры и реакцию гасили смесью насыщенного NH_3 (водн.)/ NH_4 (водн.), экстрагировали EtOAc, промывали солевым раствором, сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и очищали путем SGC (0-10% EtOH/ДХМ) с получением рацемата трет-бутил-(1S,3S,4S)-3-гидрокси-4-метилциклопентилкарбамата. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,16 (s, 1H), 3,98 (s, 1H), 3,74 (q, $J=4,3$ Гц, 1H), 3,65 (q, $J=7,0$ Гц, 1H), 2,23 (dt, $J=14,0, 7,0$ Гц, 1H), 1,98 (dt, $J=13,3, 7,0$ Гц, 1H), 1,89-1,79 (m, 1H), 1,58-1,44 (m, 1H), 1,38 (s, 9H), 1,18 (t, $J=7,0$ Гц, 1H), 0,91 (d, $J=7,0$ Гц, 3H).

Стадия 2.

В раствор трет-бутил(1S,3S,4S)-3-гидрокси-4-метилциклопентилкарбамата (182 мг, 0,85 ммоль) в 3 мл диоксана добавляли 3 мл HCl/диоксан (4М, 12 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, концентрировали и дважды перегоняли с толуолом с получением рацемата (1S,2S,4S)-4-амино-2-метилциклопентанола.

Стадия 3.

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропирин-2-карбоксилат (1-C, 310 мг, 0,75 ммоль), рацемат (1S,2S,4S)-4-амино-2-метилциклопентанола (115 мг, 0,76 ммоль) и карбонат калия (232 мг, 1,68 ммоль) помещали в смесь 3,8 мл ацетонитрила/0,2 мл уксусной кислоты и перемешивали при 90°C в течение 2 ч, после чего реакционную смесь разделяли в ДХМ и солевом растворе, водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные органические фазы сушили

над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем SGC (0-10% EtOH/ДХМ) с получением промежуточного соединения 39-А.

Стадия 4.

Промежуточное соединение 39-А (190 мг) разделяли путем хиральной препаративной ВЭЖХ на колонке LuxCellulose-2 с использованием 9:1 АСН:МеОН в качестве элюента с получением промежуточных соединений 39-В (первый элюируемый пик) и 40-А (второй элюируемый пик) в формах, обогащенных отдельными энантиомерами. Промежуточное соединение 39-В: (абсолютную стереохимию подтверждали путем рентгеновской кристаллографии). Хиральная ВЭЖХ время удерживания=3,98 мин (Lux Cellulose-2 IC, 150×4,6 мм, 2 мл/мин 9:1 АСН:МеОН). Промежуточное соединение 40-А: (абсолютную стереохимию подтверждали путем рентгеновской кристаллографии). Хиральная ВЭЖХ время удерживания=6,35 мин (LuxCellulose-2 IC, 150×4,6 мм, 2 мл/мин 9:1 АСН:МеОН).

Стадия 5а.

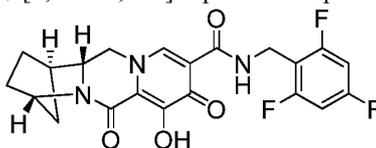
В раствор промежуточного соединения 39-В (83 мг, 0,18 ммоль) в 2 мл ацетонитрила добавляли бромид магния (68 мг, 0,37 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, подкисляли 10% водной HCl, разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% EtOH/ДХМ) с получением соединения 39. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J=9,5, 4,1 Гц, 1H), 5,28 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,23 (d, J=23,0 Гц, 2H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 3,72 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,51 (dq, J=13,7, 6,8, 6,1 Гц, 1H), 2,15 (ddd, J=14,7, 8,3, 2,3 Гц, 1H), 1,94 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J=12,7, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 1,61 (dt, J=14,6, 5,2 Гц, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 1H), 1,09 (d, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; эксперимент: 446,2.

Стадия 5b.

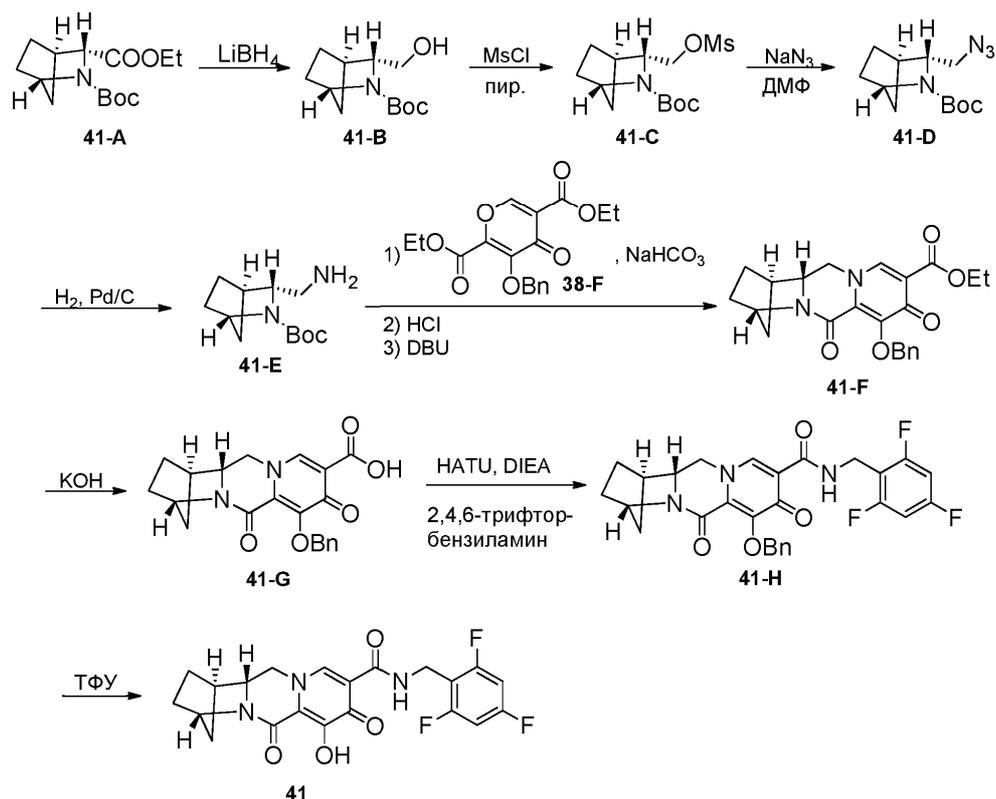
В раствор промежуточного соединения 40-А (70 мг, 0,15 ммоль) в 2 мл ацетонитрила добавляли бромид магния (59 мг, 0,32 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, подкисляли 10% водной HCl, разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (0-10% EtOH/ДХМ) с получением соединения 40. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,32 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,44-7,33 (m, 1H), 6,88-6,76 (m, 2H), 5,37 (dd, J=9,5, 4,1 Гц, 1H), 5,28 (t, J=5,3 Гц, 1H), 4,63 (d, J=5,9 Гц, 2H), 4,23 (d, J=23,0 Гц, 2H), 3,99 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 3,72 (q, J=7,0 Гц, 1H), 2,51 (dq, J=13,7, 6,8, 6,1 Гц, 1H), 2,15 (ddd, J=14,7, 8,3, 2,3 Гц, 1H), 1,94 (d, J=12,7 Гц, 1H), 1,77 (ddd, J=12,7, 4,0, 2,9 Гц, 1H), 1,61 (dt, J=14,6, 5,2 Гц, 2H), 1,24 (t, J=7,0 Гц, 1H), 1,09 (d, J=7,2 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для $C_{22}H_{22}F_2N_3O_5$: 446,15; эксперимент: 446,2.

Пример 41.

Получение соединения 41. (1R,4S,12aR)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пипразин-9-карбоксамид



41



Стадия 1.

Раствор 41-A (2020 мг, 7,463 ммоль) (полученного при помощи того же способа, что и 38-A) в ТГФ (14 мл) перемешивали при 0°C, после чего добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (7,5 мл, 15 ммоль). После перемешивания полученной смеси при КТ в течение 21 ч ее охлаждали до 0°C и разбавляли ЭА, затем для гашения медленно добавляли воду. После разделения двух фаз водную фракцию экстрагировали ЭА (×1) и промывали две органические фракции водой (×1), объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash (120 г колонка) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 41-B. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ расчет для C₈H₁₄NO₃: 172,10; эксперимент: 171,95.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-B (1,6 г, 7,05 ммоль) и триэтиламин (0,94 г, 9,3 ммоль) в ДХМ (20 мл). В реакционную смесь добавляли метансульфонилхлорид (0,91 г, 8,0 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали ЭА (1×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash (120 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 41-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 306; эксперимент: 306.

Стадия 3.

В 100 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-C (2,1 г, 6,9 ммоль) и азид натрия (2,3 г, 34,5 ммоль) в ДМФ (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при 100°C в течение ночи. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали ЭА (1×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали на системе CombiFlash (120 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 41-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 253; эксперимент: 253.

Стадия 4.

В раствор (продукт N₂) реагента 41-D (1,3 г) в ЭА (20 мл) и EtOH (20 мл) добавляли Pd/C (130 мг). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат с получением соединения 41-E. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 227; эксперимент: 227.

Стадия 5.

В 100 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-E (1,05 г, 4,62 ммоль) и реагент 38-F (1,6 г, 4,62 ммоль) в этанол (20 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (0,77 г, 9,2 ммоль) в воде (20 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали ЭА (1×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный продукт (2,4 г) использовали

на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 556; эксперимент: 556.

В 100 мл круглодонную колбу помещали неочищенный продукт, полученный в предыдущем взаимодействии, в 4н. растворе HCl/диоксан (24,7 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования промежуточное соединение (2,1 г) и DBU (3,27 г, 21,5 ммоль) в толуоле (30 мл) нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали на системе CombiFlash (120 г колонка) с использованием гексанов-этилацетата в качестве элюентов с получением 41-F. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 409; эксперимент: 409.

Стадия 6.

В 100 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-F (0,5 г, 1,22 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. КОН (3,7 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли путем добавления 1н. HCl (3,7 мл), концентрировали для удаления большей части органических растворителей и экстрагировали EtOAc (2×). Объемляли органические слои, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением соединения 41-G.

Стадия 7.

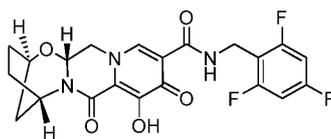
В 100 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-G (0,14 г, 0,37 ммоль), (2,4,6-трифторфенил)метанамин (0,12 г, 0,73 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,24 г, 1,84 ммоль) и NATU (0,28 г, 0,74 ммоль) и растворяли в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением соединения 41-H. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 524,5; эксперимент: 524,5.

Стадия 8.

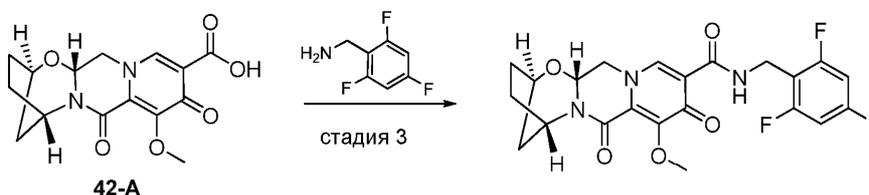
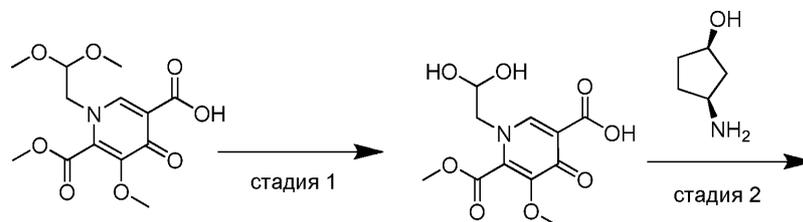
В 50 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-H (0,13 г, 0,25 ммоль) в ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 41. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,61 (s, 1H), 10,70-10,01 (m, 1H), 8,26 (s, 1H), 6,65 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,88 (s, 1H), 4,65 (dd, J=6,1, 2,4 Гц, 2H), 4,07 (d, J=10,9 Гц, 1H), 3,93-3,58 (m, 2H), 2,67 (d, J=3,1 Гц, 1H), 2,08-1,41 (m, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,22 (d, J=11,6 Гц, 1F), -111,04 - -112,79 (m, 2F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 434; эксперимент: 434.

Пример 42.

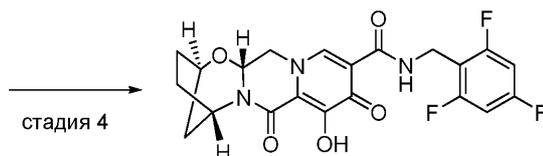
Получение соединения 42. (2R,5S,13aR)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b] [1,3]оксазепин-10-карбоксамид



42



42-A



Стадия 1.

1-(2,2-Диметоксиэтил)-5-метокси-6-(метоксикарбонил)-4-оксо-1,4-дигидропиридин-3-карбоновую кислоту (3,15 г, 10 ммоль) в ацетонитриле (36 мл) и уксусной кислоте (4 мл) обрабатывали метансульфокислотой (0,195 мл, 3 ммоль) и помещали на баню при 75°C. Реакционную смесь перемешивали в течение 7 ч, охлаждали и хранили при -10°C в течение 3 дней, затем повторно нагревали до 75°C в течение еще 2 ч. Полученное вещество охлаждали и использовали неочищенным на следующей стадии.

Стадия 2.

Неочищенную реакционную смесь, полученную на стадии 1 (20 мл, 4,9 ммоль), переносили в колбу, содержащую (1R,3S)-3-аминоциклопентанол (0,809 г, 8 ммоль). Смесь разбавляли ацетонитрилом (16,8 мл), обрабатывали карбонатом калия (0,553 г, 4 ммоль) и нагревали до 85°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до температуры окружающей среды и перемешивали в течение ночи. Добавляли 0,2M HCl (50 мл) и прозрачный желтый раствор экстрагировали дихлорметаном (2×150 мл). Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия, фильтровали и концентрировали с получением 1,49 г светло-оранжевого твердого вещества. Перекристаллизация из смеси дихлорметан:гексаны приводила к получению целевого промежуточного соединения 42-A: ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₅H₁₇N₂O₆: 321,11; эксперимент: 321,3.

Стадия 3.

Промежуточное соединение 42-A (0,225 г, 0,702 ммоль) и (2,4,6-трифторфенил)метанамин (0,125 г, 0,773 ммоль) суспендировали в ацетонитриле (4 мл) и обрабатывали N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA) (0,183 мл, 1,05 ммоль). В полученную суспензию добавляли гексафторфосфат (диметиламино)-N,N-диметил(3H-[1,2,3]триазоло[4,5-b]пиридин-3-илокси)метанаминия (HATU, 0,294 г, 0,774 ммоль). Через 1,5 ч неочищенную реакционную смесь использовали на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₁F₃N₃O₅: 464,14; эксперимент: 464,2.

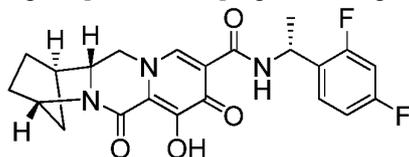
Стадия 4.

В неочищенную реакционную смесь, полученную на предыдущей стадии, добавляли MgBr₂ (0,258 г, 1,40 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 10 мин, подкисляли 10% водной HCl и дважды экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали путем хроматографии на силикагеле (EtOH/дихлорметан), затем путем ВЭЖХ (смесь ACN/H₂O, содержащая 0,1% модификатора TФУ) с получением соединения

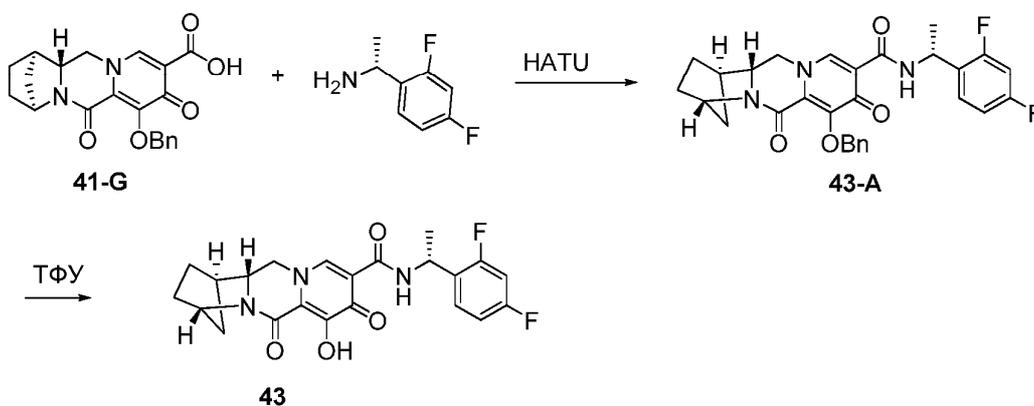
42: ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d_6) δ 12,43 (s, 1H), 10,34 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,43 (dd, $J=9,5, 4,1$ Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,66 (dd, $J=12,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,56-4,45 (m, 2H), 4,01 (dd, $J=12,7, 9,7$ Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,83 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,56 (dt, $J=12,0, 3,4$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,13; эксперимент: 450,2.

Пример 43.

Получение соединения 43. (12aR)-N-((R)-1-(2,4-Дифторфенил)этил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



43



Стадия 1.

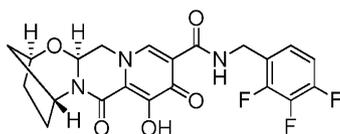
В 100 мл круглодонную колбу помещали реагент 41-G (0,14 г, 0,37 ммоль), (R)-1-(2,4-дифторфенил)этанамин (0,12 г, 0,74 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (0,24 г, 1,84 ммоль) и HATU (0,28 г, 0,74 ммоль) и растворяли в ДХМ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO_3 (2 \times), насыщенным NH_4Cl (2 \times) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением соединения 43-A. ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 520; эксперимент: 520.

Стадия 2.

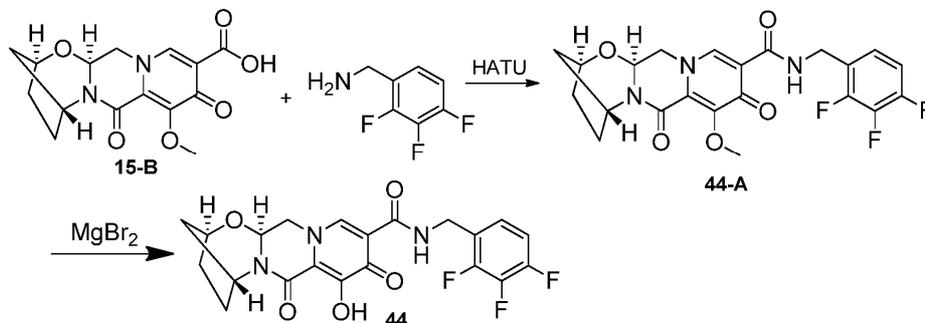
В 50 мл круглодонную колбу помещали реагент 43-A (0,14 г, 0,27 ммоль) в ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенное вещество очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 43. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,65 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,31 (m, 1H), 6,99-6,62 (m, 2H), 5,64-5,32 (m, 1H), 4,90 (d, $J=2,7$ Гц, 1H), 4,04 (d, $J=11,5$ Гц, 1H), 3,93-3,63 (m, 2H), 2,67 (s, 1H), 2,08-1,40 (m, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -113,09 (m, 1F), -115,01 (m, 1F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 430; эксперимент: 430.

Пример 44.

Получение соединения 44. (13aS)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,3,4-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



44



Стадия 1.

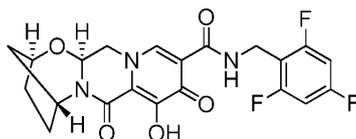
Соединение 15-B (40 мг, 0,12 ммоль) помещали в 1 мл ацетонитрила и обрабатывали 2,3,4-трифторбензиламином (29 мг, 0,18 ммоль), HATU (53 мг, 0,14 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламино (DIPEA) (20 мг, 0,16 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего анализ ЖХМС указывал на полное израсходование соединения 15-B и образование промежуточного соединения 44-A. Реакционную смесь использовали на следующей стадии.

Стадия 2.

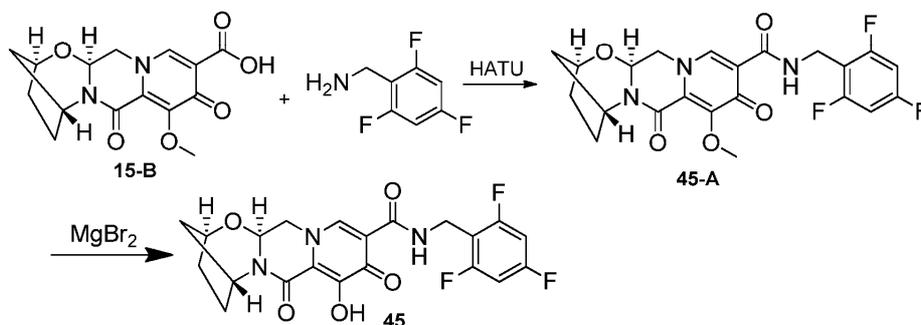
В неочищенный реакционный раствор, полученный на предыдущей стадии, добавляли $MgBr_2$ (63 мг, 0,34 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение одного часа, подкисляли 10% водной HCl, разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь АСН/Н₂O, содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 44. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСO-d₆) δ 12,45 (s, 1H), 10,38 (t, J=6,0 Гц, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,27 (q, J=9,2 Гц, 1H), 7,16 (q, J=8,5 Гц, 1H), 5,42 (dd, J=9,5, 4,0 Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,76-4,47 (m, 4H), 4,01 (dd, J=12,8, 9,7 Гц, 1H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, J=12,1 Гц, 1H), 1,55 (dt, J=12,2, 2,9 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₉F₃N₃O₅: 450,13; эксперимент: 450,2.

Пример 45.

Получение соединения 45. (13aS)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метано-пиперидо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



45



Стадия 1.

Соединение 15-B (38 мг, 0,12 ммоль) помещали в 1 мл ацетонитрила и обрабатывали 2,4,6-трифторбензиламином (34 мг, 0,21 ммоль), HATU (50 мг, 0,13 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламино (DIPEA) (23 мг, 0,18 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего анализ ЖХМС указывал на полное израсходование соединения 15-B и образование промежуточного соеди-

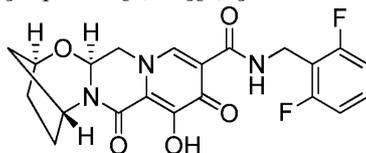
нения 45-А. Реакционную смесь использовали на следующей стадии.

Стадия 2.

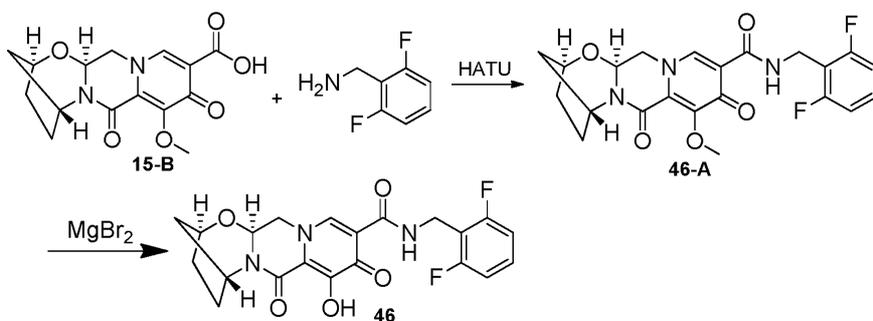
В неочищенный реакционный раствор, полученный на предыдущей стадии, добавляли $MgBr_2$ (55 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение одного часа, подкисляли 10% водной HCl , разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь ACN/H_2O , содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 45. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,37-10,25 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,14 (t, $J=8,7$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J=9,5, 4,0$ Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,40 (m, 4H), 3,95 (dd, $J=12,8, 9,6$ Гц, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,50 (dt, $J=11,8, 3,2$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{19}F_3N_3O_5$: 450,13; эксперимент: 450,2.

Пример 46.

Получение соединения 46. (13aS)-N-(2,6-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метано-пиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



46



Стадия 1.

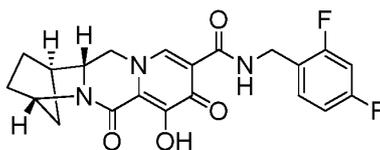
Соединение 15-В (38 мг, 0,12 ммоль) помещали в 1 мл ацетонитрила и обрабатывали 2,6-дифторбензиламином (19 мг, 0,14 ммоль), HATU (56 мг, 0,15 ммоль), N,N -диизопропилэтиламином (DIPEA) (20 мг, 0,15 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 90 мин, после чего анализ ЖХМС указывал на полное израсходование соединения А и образование промежуточного соединения 46-А. Реакционную смесь использовали на следующей стадии.

Стадия 2.

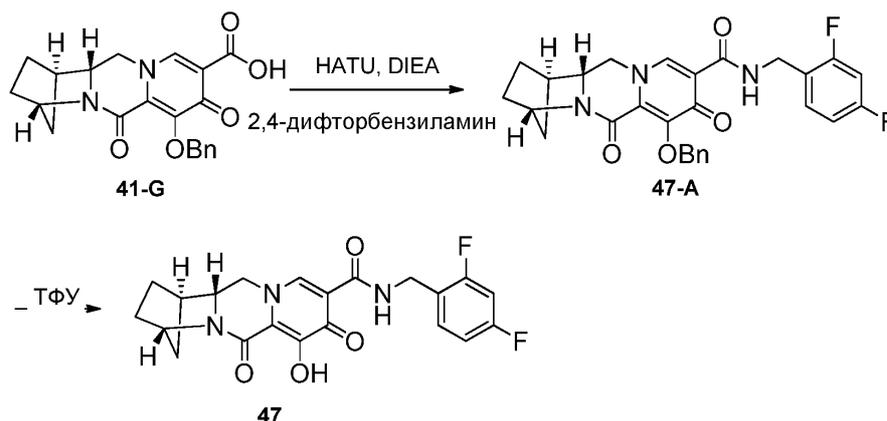
В неочищенный реакционный раствор, полученный на предыдущей стадии, добавляли $MgBr_2$ (50 мг, 0,27 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при $50^\circ C$ в течение одного часа, подкисляли 10% водной HCl , разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь ACN/H_2O , содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 46. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,37 (s, 1H), 10,33-10,26 (m, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,39-7,29 (m, 1H), 7,05 (t, $J=7,9$ Гц, 2H), 5,37 (dd, $J=9,5, 4,1$ Гц, 1H), 5,02 (s, 1H), 4,66-4,45 (m, 4H), 3,95 (dd, $J=12,7, 9,6$ Гц, 1H), 1,87 (s, 4H), 1,77 (d, $J=12,0$ Гц, 1H), 1,50 (dt, $J=12,2, 3,5$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{20}F_2N_3O_5$: 432,14; эксперимент: 432,2.

Пример 47.

Получение соединения 47. (1R,4S,12aR)-N-(2,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метано-пиридо[1,2-а:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид



47



Стадия 1.

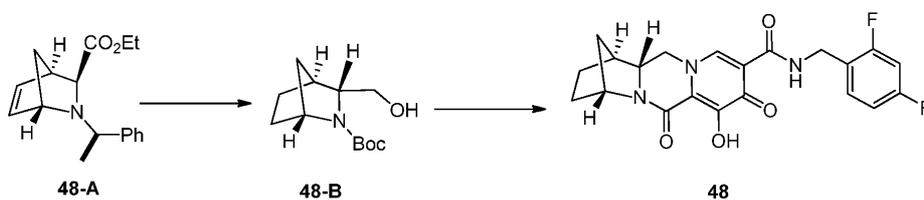
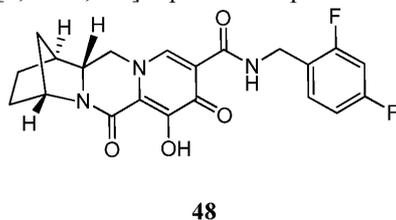
Неочищенную кислоту 41-G (0,45 г, 1,18 ммоль), 2,4-дифторбензиламин (0,35 г, 2,44 ммоль), *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,79 г, 6,11 ммоль) и HATU (0,93 г, 2,44 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO_3 (2×), насыщенным NH_4Cl (2×) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана- EtOAc с получением соединения 47-А. ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_7$: 506; эксперимент: 506.

Стадия 2.

В 50 мл круглодонную колбу помещали реагент 47-А (0,5 г, 0,99 ммоль) в ТФУ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 47. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 11,70 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,60-7,29 (m, 1H), 6,95-6,58 (m, 2H), 4,10 (s, 1H), 4,02-3,54 (m, 3H), 2,68 (d, *J*=3,1 Гц, 1H), 2,00-1,40 (m, 8H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -112,31 (d, *J*=8,0 Гц, 1F), -114,77 (d, *J*=8,4 Гц, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 416; эксперимент: 416.

Пример 48.

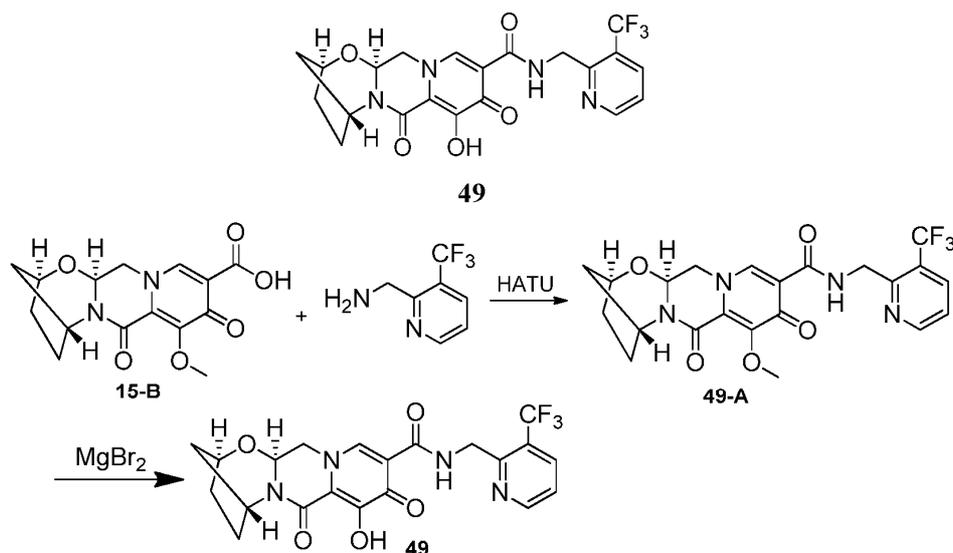
Получение соединения 48. (1*S*,4*R*,12*aS*)-*N*-(2,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12*a*-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-*a*:1',2'-*d*]пиазин-9-карбоксамид



48-В получали аналогично 55-Н в примере 55 путем замены 55-А на 48-А. Соединение 48 получали согласно описанию способа получения соединения 38 в примере 38 путем замены 38-В на 48-В. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-*d*) δ 11,79 (s, 1H), 10,44 (m, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,42-7,31 (m, 1H), 6,86-6,74 (m, 2H), 4,74 (s, 1H), 4,63 (d, *J*=5,8 Гц, 2H), 4,19 (m, 1H), 4,07-4,03 (m, 2H), 2,83 (s, 1H), 1,92-1,68 (m, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-*d*) δ -112,3 (m, 1F), -114,8 (m, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (*m/z*): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,14; эксперимент: 416,07.

Пример 49.

Получение соединения 49. (2*S*,5*R*,13*aS*)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-*N*-((3-(трифторметил)пиазидин-2-ил)метил)-2,3,4,5,7,9,13,13*a*-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-*b*][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



Стадия 1.

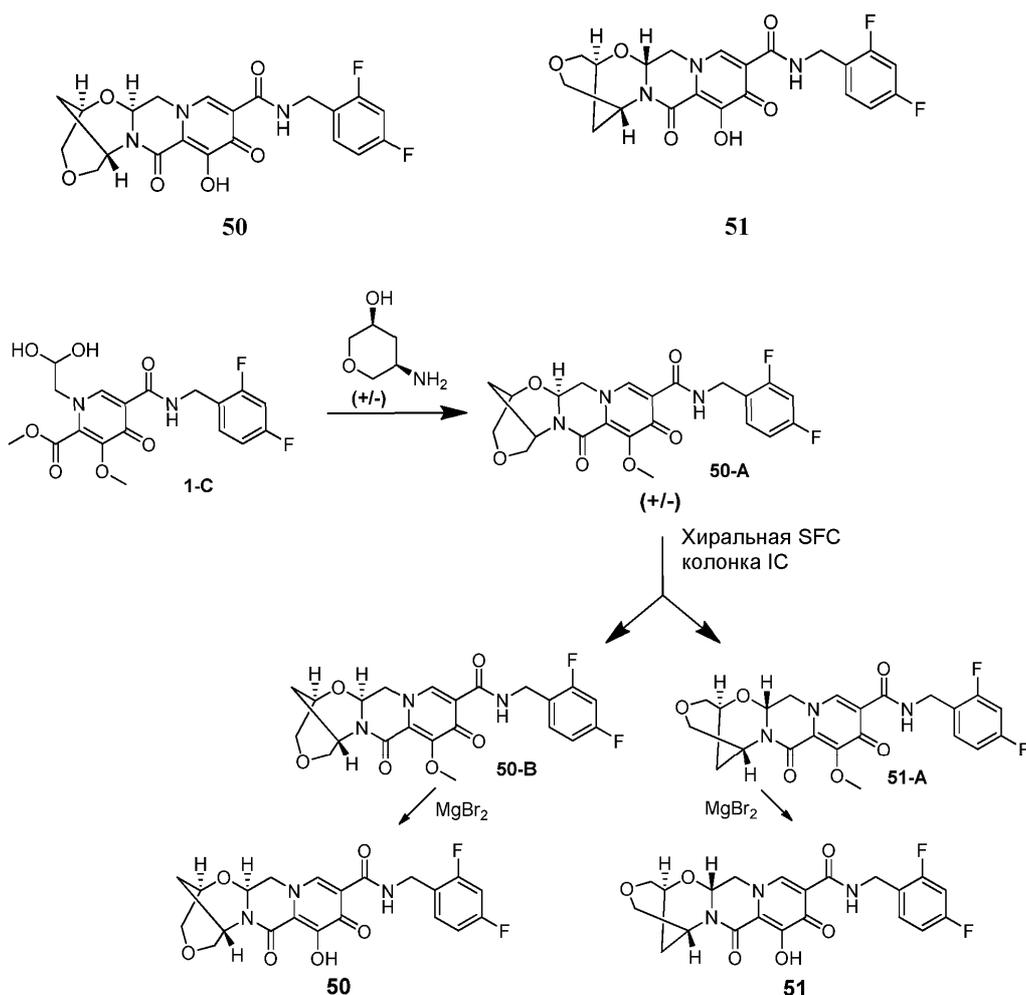
Соединение 15-B (44 мг, 0,14 ммоль) помещали в 1 мл ацетонитрила и обрабатывали (3-(трифторметил)пиридин-2-ил)метанамином (38 мг, 0,18 ммоль, соль HCl), HATU (69 мг, 0,18 ммоль), N,N-диизопропилэтиламино (DIPEA) (0,07 мл, 0,40 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего анализ ЖХМС указывал на полное израсходование соединения 15-B и образование промежуточного соединения 49-A. Реакционную смесь использовали на следующей стадии.

Стадия 2.

В неочищенный реакционный раствор, полученный на предыдущей стадии, добавляли MgBr_2 (51 мг, 0,28 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин, подкисляли 10% водной HCl, разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO_4 , фильтровали, концентрировали и растирали с метанолом, затем с диэтиловым эфиром с получением соединения 49. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 12,42 (s, 1H), 10,80-10,70 (m, 1H), 8,83 (d, $J=5,0$ Гц, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,19 (d, $J=8,6$ Гц, 1H), 7,56 (dd, $J=7,7, 5,2$ Гц, 1H), 5,43 (dd, $J=9,5, 4,0$ Гц, 1H), 5,08 (s, 1H), 4,86-4,80 (m, 2H), 4,67 (dd, $J=12,9, 4,0$ Гц, 1H), 4,59 (s, 1H), 4,02 (dd, $J=12,6, 9,8$ Гц, 1H), 1,93 (s, 4H), 1,82 (d, $J=12,1$ Гц, 1H), 1,60-1,52 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_5$: 465,14; эксперимент: 465,2.

Примеры 50 и 51.

Получение соединений 50 и 51. N-(2,4-Дифторбензил)-9-гидрокси-8,10-диоксо-2,3,5,6,8,10,14,14а-октагидро-2,6-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,6,3]диоксазацин-11-карбоксамид 50 и 51



Стадия 1.

Метил-5-(2,4-дифторбензилкарбамоил)-1-(2,2-дигидроксиэтил)-3-метокси-4-оксо-1,4-дигидропиридин-2-карбоксилат (1-C, 392 мг, 0,95 ммоль) (пример 87), рацемат цис-5-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ола (WO 2012/145569, Bennett B.L. et al., подана 20 апреля 2012 года) (112 мг, 0,95 ммоль) и карбонат калия (134 мг, 0,97 ммоль) помещали в смесь 3,8 мл ацетонитрила/0,2 мл уксусной кислоты и перемешивали при 90°C в течение 90 мин, после чего реакционную смесь разделяли в ДХМ и солевом растворе, водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали путем SGC (0-10% EtOH/ДХМ) с получением промежуточного соединения 50-A.

Стадия 2.

Промежуточное соединение 50-A (40 мг) разделяли путем хиральной SFC на колонке Chiralpak IC с использованием 10% ДМФ в сверхкритическом диоксиде углерода в качестве элюента с получением промежуточных соединений 50-B (первый элюируемый пик) и 51-A (второй элюируемый пик) в формах, обогащенных отдельными энантиомерами. Промежуточное соединение 50-B: (абсолютная стереохимия неизвестна). Хиральная ВЭЖХ время удерживания=11,48 мин (Chiralpak IC, 150×4,6 мм, 1 мл/мин MeOH). Промежуточное соединение 51-A: (абсолютная стереохимия неизвестна). Хиральная ВЭЖХ время удерживания=14,35 мин (Chiralpak IC, 150×4,6 мм, 1 мл/мин MeOH).

Стадия 3а.

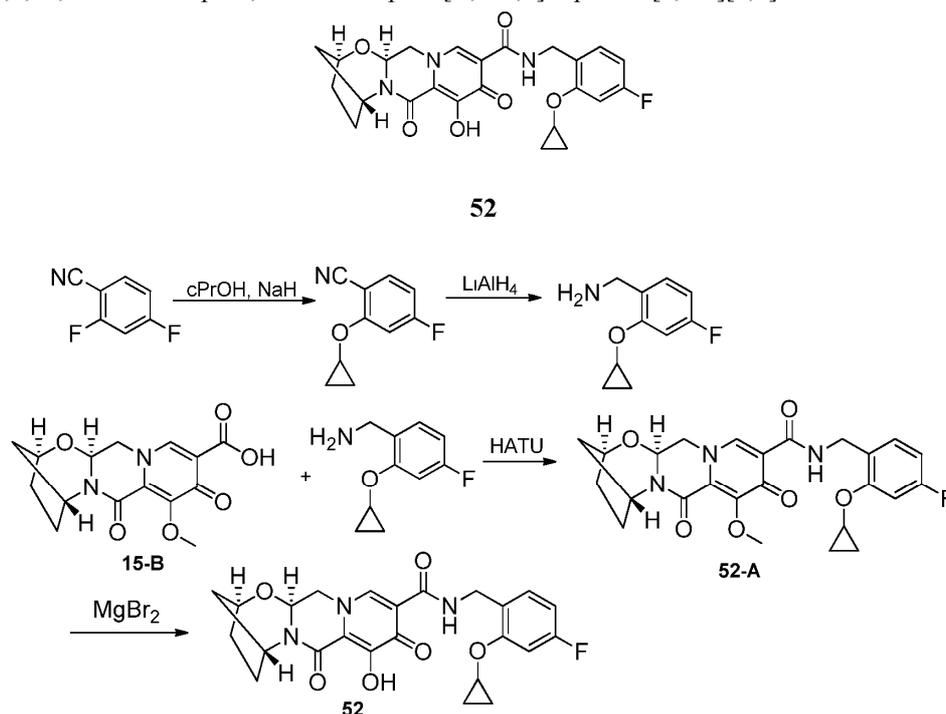
В раствор промежуточного соединения 50-B (10,5 мг, 0,02 ммоль, абсолютная стереохимия неизвестна) в 1 мл ацетонитрила добавляли бромид магния (12 мг, 0,06 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, подкисляли 10% водной HCl, разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь ACN/H₂O, содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 50. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,47 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J=8,6, 8,2 Гц, 1H), 6,81 (q, J=8,7, 8,0 Гц, 2H), 6,41 (dd, J=10,0, 3,6 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, J=12,4, 10,2 Гц, 1H), 3,88 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,27 (dt, J=13,3, 3,1 Гц, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; эксперимент: 448,2.

Стадия 3b.

В раствор промежуточного соединения 51-А (13,2 мг, 0,03 ммоль, абсолютная стереохимия неизвестна) в 1 мл ацетонитрила добавляли бромид магния (13 мг, 0,07 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 1 ч, подкисляли 10% водной HCl, разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над MgSO₄, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь ACN/H₂O, содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 51. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,47 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,35 (q, J=8,6, 8,2 Гц, 1H), 6,81 (q, J=8,7, 8,0 Гц, 2H), 6,41 (dd, J=10,0, 3,6 Гц, 1H), 4,79 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,36-4,26 (m, 2H), 4,20-4,08 (m, 2H), 3,98 (dd, J=12,4, 10,2 Гц, 1H), 3,88 (t, J=11,8 Гц, 2H), 2,27 (dt, J=13,3, 3,1 Гц, 1H), 2,15-2,06 (m, 1H). ЖХМС-ИЭП⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₃O₆: 448,40; эксперимент: 448,2.

Пример 52.

Получение соединения 52. (2S,5R,13aS)-N-(2-Циклопропокси-4-фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



Стадия 1.

В выдерживаемый при 0°C раствор гидроксида натрия (60% дисперсия в минеральном масле, 1,04 г, 26 ммоль) в 80 мл диоксана по каплям добавляли раствор циклопропанола (1,9 г, 29 ммоль) в 20 мл диоксана. Реакционную смесь оставляли нагреваться до комнатной температуры, по частям добавляли 2,4-дифторбензонитрил (3,48 г, 25 ммоль) и нагревали реакционную смесь до 95°C. Реакционный раствор охлаждали до комнатной температуры после 18-часового перемешивания, разбавляли этилацетатом, дважды промывали водой и дважды солевым раствором, сушили над MgSO₄, фильтровали и концентрировали на силикагеле. Очистка путем хроматографии на силикагеле (0-10% EtOAc/гексаны) приводила к получению 2-циклопропокси-4-фторбензонитрила. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,52 (dd, J=8,6, 6,2 Гц, 1H), 7,05 (dd, J=10,5, 2,3 Гц, 1H), 6,73 (td, J=8,2, 2,3 Гц, 1H), 3,87-3,76 (m, 1H), 0,87 (m, 4H).

Стадия 2.

В выдерживаемую при 0°C суспензию алюмогидрида лития в ТГФ (1M, 15 мл, 15 ммоль) по каплям добавляли 2-циклопропокси-4-фторбензонитрил в 14 мл диэтилового эфира. Реакционный раствор перемешивали в течение 3 ч, постепенно нагревая до комнатной температуры, после чего его снова охлаждали до 0°C, дополнительно добавляли 8 мл алюмогидрида лития в ТГФ (1M, 8 ммоль) и перемешивали еще 90 мин. Реакцию гасили путем последовательного добавления 0,9 мл воды, 0,9 мл 15% NaOH_(водн) и 2,7 мл воды. Реакционную смесь фильтровали через целит, промывая диэтиловым эфиром, сушили над MgSO₄ и концентрировали с получением 2-циклопропокси-4-фторбензиламина, который являлся достаточно чистым, чтобы использовать его далее без очистки. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,17-7,08 (m, 1H), 6,96 (dd, J=10,9, 2,4 Гц, 1H), 6,61 (td, J=8,3, 2,5 Гц, 1H), 3,78-3,66 (m, 3H), 0,89-0,72 (m, 4H).

Стадия 3.

Соединение 15-В (46 мг, 0,14 ммоль) помещали в 1 мл ацетонитрила и обрабатывали 2-циклопропокси-4-фторбензиламином (32 мг, 0,18 ммоль), HATU (62 мг, 0,16 ммоль), N,N-диизопропилэтиламином (DIPEA) (0,04 мл, 0,22 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч,

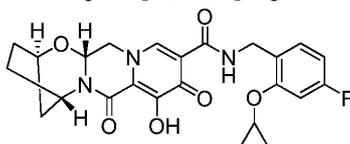
после чего анализ ЖХМС указывал на полное израсходование соединения 15-В и образование промежуточного соединения 52-А. Реакционную смесь использовали на следующей стадии.

Стадия 4.

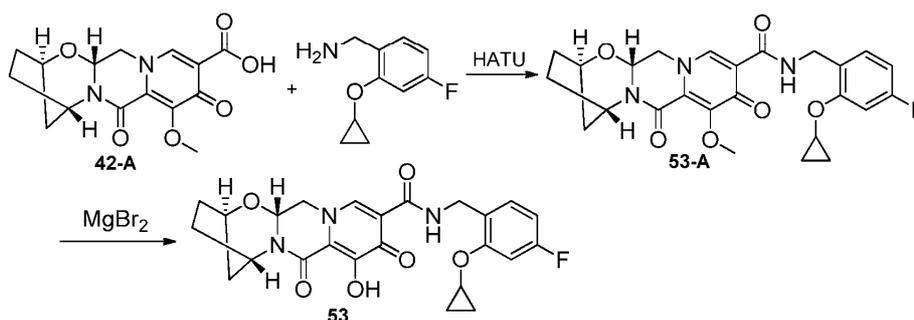
В неочищенный реакционный раствор, полученный на предыдущей стадии, добавляли $MgBr_2$ (56 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин, подкисляли 10% водной HCl , разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь ACN/H_2O , содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 52. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, $J=11,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,72 (td, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J=9,6, 4,1$ Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, $J=12,8, 4,1$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, $J=5,6, 2,4$ Гц, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,55 (dt, $J=12,4, 3,5$ Гц, 1H), 0,80 (q, $J=6,3, 5,7$ Гц, 2H), 0,72 (q, $J=6,0, 4,9$ Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{24}H_{25}FN_3O_6$: 470,17; эксперимент: 470,1.

Пример 53.

Получение соединения 53. (2R,5S,13aR)-N-(2-Циклопропокси-4-фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



53



Стадия 1.

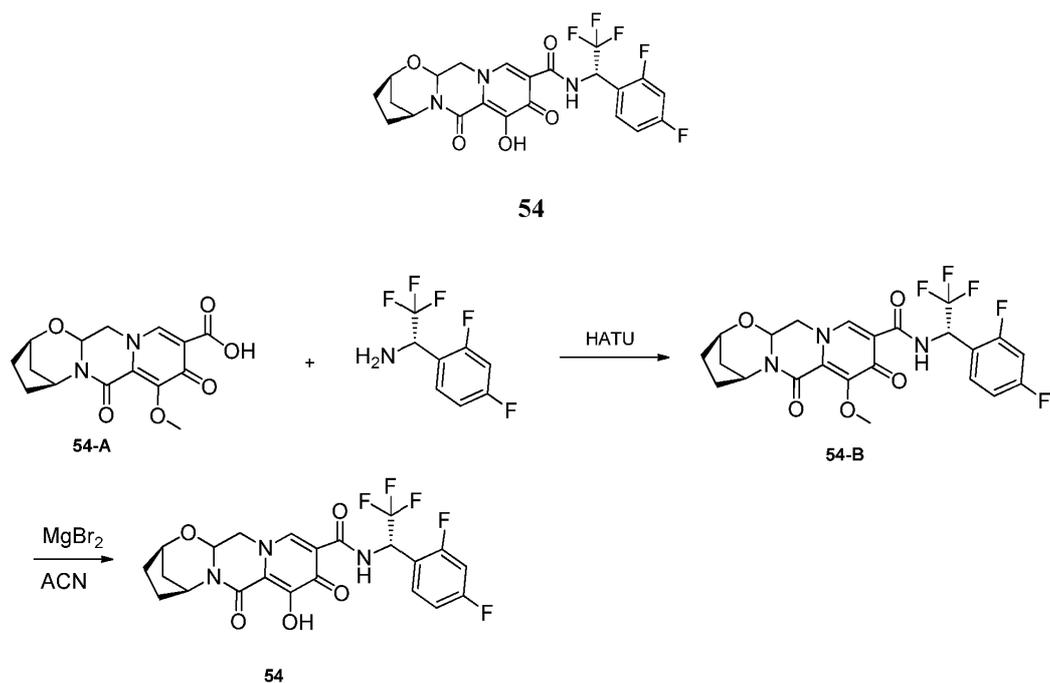
Соединение 42-А (46 мг, 0,14 ммоль) помещали в 1 мл ацетонитрила и обрабатывали 2-циклопропокси-4-фторбензиламином (33 мг, 0,18 ммоль), HATU (61 мг, 0,16 ммоль), N,N -диизопропилэтиламино (DIPEA) (0,04 мл, 0,24 ммоль) и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч, после чего анализ ЖХМС указывал на полное израсходование соединения 42-А и образование промежуточного соединения 53-А. Реакционную смесь использовали на следующей стадии.

Стадия 2.

В неочищенный реакционный раствор, полученный на предыдущей стадии, добавляли $MgBr_2$ (55 мг, 0,30 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при 50°C в течение 90 мин, подкисляли 10% водной HCl , разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном. Объединенные органические фазы сушили над $MgSO_4$, фильтровали, концентрировали и очищали путем ВЭЖХ (смесь ACN/H_2O , содержащая 0,1% модификатора ТФУ) с получением соединения 53. 1H ЯМР (400 МГц, $DMCO-d_6$) δ 12,44 (s, 1H), 10,21 (t, $J=5,8$ Гц, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,22-7,15 (m, 1H), 7,12 (dd, $J=11,2, 2,5$ Гц, 1H), 6,72 (td, $J=8,5, 2,5$ Гц, 1H), 5,42 (dd, $J=9,6, 4,1$ Гц, 1H), 5,07 (s, 1H), 4,66 (dd, $J=12,8, 4,1$ Гц, 1H), 4,58 (s, 1H), 4,34 (dd, $J=5,6, 2,4$ Гц, 2H), 4,04-3,91 (m, 2H), 1,92 (s, 4H), 1,82 (d, $J=11,9$ Гц, 1H), 1,55 (dt, $J=12,4, 3,5$ Гц, 1H), 0,80 (q, $J=6,3, 5,7$ Гц, 2H), 0,72 (q, $J=6,0, 4,9$ Гц, 2H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{24}H_{25}FN_3O_6$: 470,17; эксперимент: 470,1.

Пример 54.

Получение соединения 54. (2R,5S)-N-((S)-1-(2,4-Дифторфенил)-2,2,2-трифторэтил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



Стадия 1.

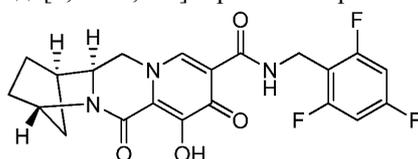
В 50 мл круглодонную колбу помещали реагент 54-А (0,02 г, 0,06 ммоль), (S)-1-(2,4-дифторфенил)-2,2,2-трифторэтанамин (0,019 г, 0,09 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,048 г, 0,38 ммоль) и HATU (0,036 г, 0,09 ммоль) в ДХМ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь концентрировали, повторно растворяли в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 54-В. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₁₉F₂N₂O₇: 514; эксперимент: 514.

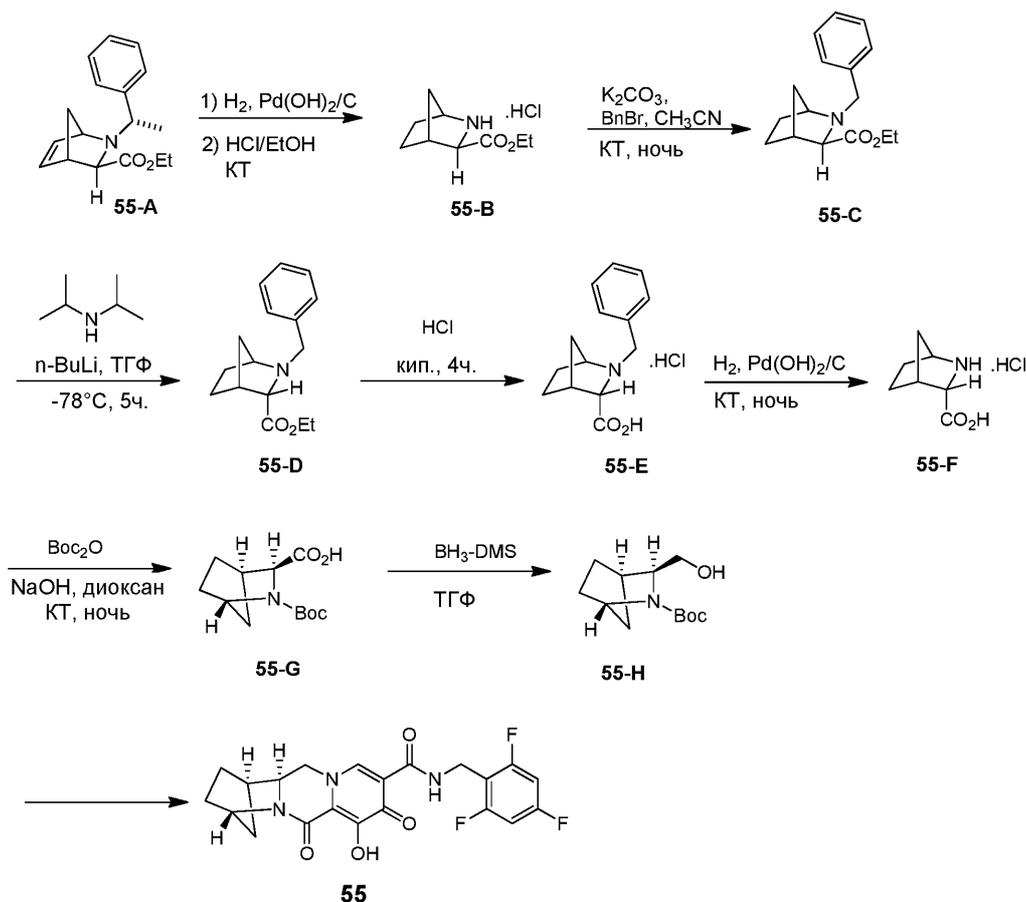
Стадия 2.

В 50 мл круглодонную колбу помещали реагент 54-В (0,03 г, 0,058 ммоль) и бромид магния (0,03 г, 0,15 ммоль) в ацетонитриле (2 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 10 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1н. хлороводородную кислоту (0,5 мл). Затем реакционную смесь разбавляли MeOH (2 мл). После фильтрования неочищенный остаток очищали путем препаративной ВЭЖХ (30-70% ацетонитрил:вода, 0,1% ТФУ) с получением соединения 54 в виде соли ТФУ. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,28 (d, J=9,4 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,54 (q, J=7,8 Гц, 1H), 7,12-6,76 (m, 2H), 6,40-5,98 (m, 1H), 5,57-5,18 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,29 (dd, J=13,1, 4,0 Гц, 1H), 4,05 (dd, J=12,9, 9,3 Гц, 1H), 2,39-1,94 (m, 4H), 1,86 (t, J=10,5 Гц, 1H), 1,60 (dt, J=12,6, 3,4 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -75,30 (t, J=6,8 Гц, 3 F), -108,33 (dd, J=8,6, 6,3 Гц, 1F), -111,56 - -113,23 (m, 1F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀F₂N₃O₅: 500; эксперимент: 500.

Пример 55.

Получение соединения 55. (1R,4S,12aS)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид





Стадия 1.

Смесь соединения 55-A (40,60 г, 150 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (12 г) в EtOH (400 мл) в атмосфере H_2 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь и обрабатывали HCl/EtOH (400 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Концентрировали реакционную смесь с получением соединения 55-B, которое использовали на следующей стадии без очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}$: 170,1; эксперимент: 170,2.

Стадия 2.

В раствор соединения 55-B (92,25 г, 0,45 моль) и K_2CO_3 (186,30 г, 1,35 моль) в CH_3CN (1 л) добавляли бензилбромид (76,50 г, 0,45 моль) при 0°C . Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Фильтровали реакционную смесь, концентрировали и очищали остаток путем хроматографии на силикагеле с получением соединения 55-C.

Стадия 3.

В смесь диизопропиламина (50 г, 0,50 моль) в THF (400 мл) добавляли $n\text{-BuLi}$ (200 мл, 0,50 моль) при -78°C в атмосфере N_2 . Через 0,5 ч реакционную смесь нагревали до 20°C и перемешивали в течение 0,5 ч. Охлаждали смесь до -78°C и добавляли раствор соединения 55-C (64,75 г, 0,25 моль) в THF (600 мл) в атмосфере N_2 . Смесь перемешивали в течение 4 ч и реакцию гасили насыщенным раствором NH_4Cl . Смесь экстрагировали EtOAc и промывали органический слой солевым раствором, сушили над Na_2SO_4 , фильтровали и концентрировали. Остаток очищали путем хроматографии на силикагеле с получением соединения 55-D.

Стадия 4.

Смесь соединения 55-D (129,50 г, 0,50 моль) в 4н. HCl (1,30 л) кипятили с обратным холодильником в течение 4 ч, концентрировали смесь. Остаток очищали путем ВЭЖХ с получением соединения 55-E.

Стадия 5.

Смесь соединения 55-E (47 г, 176 ммоль) и $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (9 г) в EtOH (400 мл) в атмосфере H_2 перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Концентрировали реакционную смесь с получением соединения 55-F, которое использовали на следующей стадии без очистки. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,22 (s, 1H), 4,06 (s, 1H), 2,98-2,95 (d, J=11,2 Гц, 1H), 1,96-1,93 (d, J=11,2 Гц, 1H), 1,86-1,82 (m, 2H), 1,76-1,74 (d, J=9,2 Гц, 2H), 1,49 (s, 1H) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_7\text{H}_{12}\text{NO}_2$: 142,1; эксперимент: 142,1.

Стадия 6.

В смесь соединения 55-F (29,20 г, 165 ммоль) и 2н. раствора NaOH (330 мл, 0,66 моль) в диоксане (120 мл) добавляли Voc_2O (39,60 г, 181 ммоль) при 0°C . Реакционную смесь перемешивали при комнат-

ной температуре в течение ночи. pH смеси довели при помощи 3н. HCl до pH 5~6 и экстрагировали ДХМ. Органический слой сушили над Na₂SO₄, фильтровали и концентрировали с получением 55-G. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,40 (s, 1H), 4,26 (s, 1H), 2,89 (s, 1H), 1,76-1,74 (s, 1H), 1,69-1,59 (m, 4H), 1,50 (s, 1H), 1,47 (s, 9H) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+Na]⁺ расчет для C₁₂H₁₉NNaO₄: 264,1; эксперимент: 264,1.

Стадия 7.

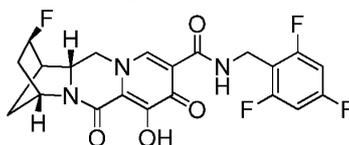
В смесь соединения 55-G (500 мг, 2,07 ммоль) в ТГФ (10 мл), охлажденную до 0°C, медленно добавляли комплекс ВН₃-DMS и ТГФ (2н. в ТГФ, 8,23 ммоль, 4,1 мл). Наблюдали выделение газа. Отслеживали внутреннюю температуру для подтверждения отсутствия значительного выделения тепла. Реакционную смесь оставляли нагреваться до КТ на ночь. Анализ ЖХ/МС указывал на присутствие некоторого количества исходного вещества, дополнительно добавляли комплекс ВН₃-DMS и ТГФ и смесь перемешивали еще 3 ч, затем охлаждали реакционную смесь до 0°C и реакцию медленно гасили метанолом (наблюдали выделение газа). Отслеживали внутреннюю температуру для подтверждения отсутствия нагрева выше 25°C. Концентрировали смесь, затем очищали путем хроматографии на силикагеле (20-40% EtOAc/гексаны) с получением 55-H.

Стадия 8.

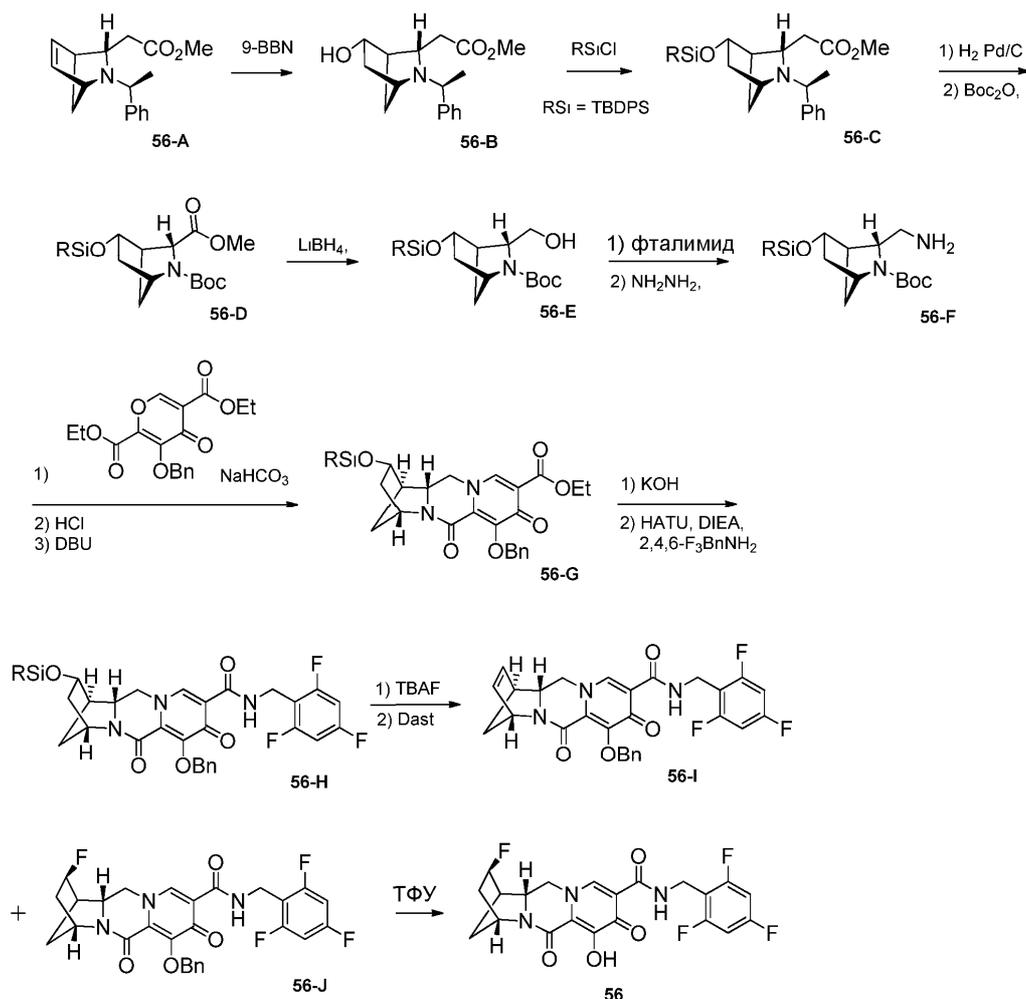
Соединение 55 получали согласно описанию примера 41 путем замены 41-B на 55-H. ¹H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 11,81 (s, 1H), 10,40 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,19 (t, J=8,6 Гц, 2H), 4,59-4,48 (m, 4H), 4,16 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,03 (d, J=12,2 Гц, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,75 (d, J=10,1 Гц, 1H), 1,69-1,55 (m, 5H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -109,3 (m, 1F), -112,5 (m, 1F) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₉F₃N₃O₄: 434,13; эксперимент: 434,32.

Пример 56.

Получение соединения 56. (1R,2S,4R,12aR)-2-Фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пирозин-9-карбоксамид



56



Стадия 1.

Раствор 56-A (5 г, 19,43 ммоль) в тетрагидрофуране (65 мл) охлаждали на ледяной бане, после чего по каплям добавляли 0,5М 9-борабицикло[3.3.1]нонан (48,58 мл). Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры. Через 18 ч реакционную смесь охлаждали до 0°C и по каплям добавляли смесь 2М гидроксида натрия (34 мл) и пероксида водорода (9,34 мл, 97,15 ммоль). После 2-часового выдерживания при 0°C реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Смесь разбавляли EtOAc и промывали водой. Экстрагировали водные фракции EtOAc и объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле (50-70% EtOAc/гексаны) с получением 56-B (3,05 г, 57%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₆H₂₁NO₃: 275,34; эксперимент: 276,122.

Стадия 2.

В раствор 56-B (1,45 г, 5,27 ммоль) в N,N-диметилформамиде (12 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (1,51 мл, 5,79 ммоль) и имидазол (1,08 г, 15,8 ммоль). Через 18 ч разбавляли смесь водой, экстрагировали EtOAc (2×), объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (10-20% EtOAc/гексаны) с получением 56-C (2,6 г, 96,1%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₃₂H₃₉NO₃Si: 513,74; эксперимент: 514,625.

Стадия 3.

В раствор 56-C (3,27 г, 6,36 ммоль) в EtOH (26 мл) и уксусной кислоте (3 мл) добавляли 10% PdOH/C (0,52 г, 3,7 ммоль) и встряхивали суспензию в аппарате Парра при 50 атм в течение 20 ч. После фильтрования через целит осадок промывали EtOH, концентрировали фильтрат в вакууме. Остаток растворяли в этаноле (26 мл) и уксусной кислоте (3 мл, 52,4 ммоль), обрабатывали 10% PdOH/C (0,52 г, 3,7 ммоль) и встряхивали в аппарате Парра при 50 атм в течение 20 ч. Фильтровали через целит, промывали осадок EtOH, концентрировали фильтрат в вакууме до сухого остатка с получением неочищенного продукта с удаленными защитными группами (2,07 г, 79,4%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₄H₃₁NO₃Si: 409,59; эксперимент: 410,485.

К неочищенному остатку (2 г, 4,88 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонату (97%, 2,14 г, 9,79 ммоль) в ТГФ (20 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (2,14 мл, 12,27 ммоль). Через 20 ч реакционную смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×) и промывали две органические фракции водой,

объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (10-20% EtOAc/гексаны) с получением 56-D (2,13 г, 86,14%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{30}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{Si}$: 523,74; эксперимент: 523,922.

Стадия 4.

Раствор 56-D (2,07 г, 4,06 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали на ледяной бане, после чего добавляли 2,0М LiBH_4 в ТГФ (4,07 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом и медленно обрабатывали водой. Разделяли две фазы и снова экстрагировали водную фракцию этилацетатом. Две органические фракции промывали водой, объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (20-40% EtOAc/гексаны) с получением 56-E (1,59 г, 81,3%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{Si}$: 481,7; эксперимент: 482,337.

Стадия 5.

Смесь 56-E (1,58 г, 3,28 ммоль), фталимида (0,79 г, 5,38 ммоль) и трифенилфосфина (1,93 г, 7,37 ммоль) в ТГФ (90 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (95%, 1,46 мл, 7,42 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. После этого концентрировали реакционную смесь и растворяли остаток в диэтиловом эфире, охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 1,5 ч. Отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (10-30% EtOAc/гексаны) с получением защищенного аминоксодержащего соединения (1,86 г, 92,8%).

Раствор защищенного аминоксодержащего соединения 56-F (1,85 г, 3,03 ммоль) и гидрата гидразина (0,6 мл, 12,39 ммоль) в этаноле (19 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Охлаждали реакционную смесь на ледяной бане, добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Отфильтровывали полученное твердое вещество и концентрировали фильтрат в вакууме досуха.

Стадия 6.

Смесь неочищенного аминоксодержащего соединения 56-F (991 мг, 2,06 ммоль), соединения 38-F (пример 38) (714 мг, 2,06 ммоль) и NaHCO_3 (347 мг, 4,12 ммоль) в воде (15 мл) и EtOH (15 мл) перемешивали в течение 20 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли остаток в воде и EtOAc. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток (1,5 г) растворяли в CH_2Cl_2 (5 мл) и добавляли 4н. HCl в диоксане (18,6 мл). Через 1,5 ч концентрировали смесь досуха, выпаривали совместно с толуолом и сушили в вакууме.

Неочищенный остаток (1,38 г) и DBU (1,4 мл, 9,38 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 110°C. Через 35 мин концентрировали смесь и остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (5-15% MeOH/EtOAc) с получением 56-G (450 мг, 72,3%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{39}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_6\text{Si}$: 662,85; эксперимент: 663,766.

Стадия 7.

Смесь 56-G (890 мг, 1,34 ммоль) в MeOH (14 мл) и ТГФ (14 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли 1М КОН (7,09 мл). Через 30 мин реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали.

Суспензию неочищенного остатка (850 мг), 2,4,6-трифторбензиламина (248 мг, 1,54 ммоль) и HATU (662 мг, 1,74 ммоль) в дихлорметане (5 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (1,63 мл, 9,37 ммоль). Через 1 ч добавляли дополнительные количества 2,4,6-дифторбензиламина (32 мг, 0,2 ммоль), HATU (153 мг, 0,4 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламина (DIPEA) (0,12 мл, 0,67 ммоль). Через 30 мин смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали остаток путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (50-75% EtOAc/гексаны) с получением 56-H (919 мг, 88,23%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{44}\text{H}_{42}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5\text{Si}$: 777,9; эксперимент: 778,409.

Стадия 8.

Раствор 56-H (915 мг, 1,18 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали на ледяной бане, после чего по каплям добавляли 1,0М фторид тетрабутиламмония в ТГФ (1,18 мл). Полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разбавляли остаток EtOAc, промывали водой, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и очищали остаток путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (50-75% EtOAc/гексаны, затем 5% MeOH/EtOAc). Полученное вещество (248 мг, 0,46 ммоль) растворяли в дихлорметане (2 мл), охлаждали до -78°C, после чего по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,07 мл, 0,55 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 1 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и реакцию гасили насыщенным NaHCO_3 , разделяли две фазы и выделенную водную фракцию экстрагировали CH_2Cl_2 . Объединяли две органические фракции, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (1% MeOH/EtOAc) с получением 56-J (75 мг) (ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 541,49; эксперимент: 542,320) и 56-1 (30 мг)

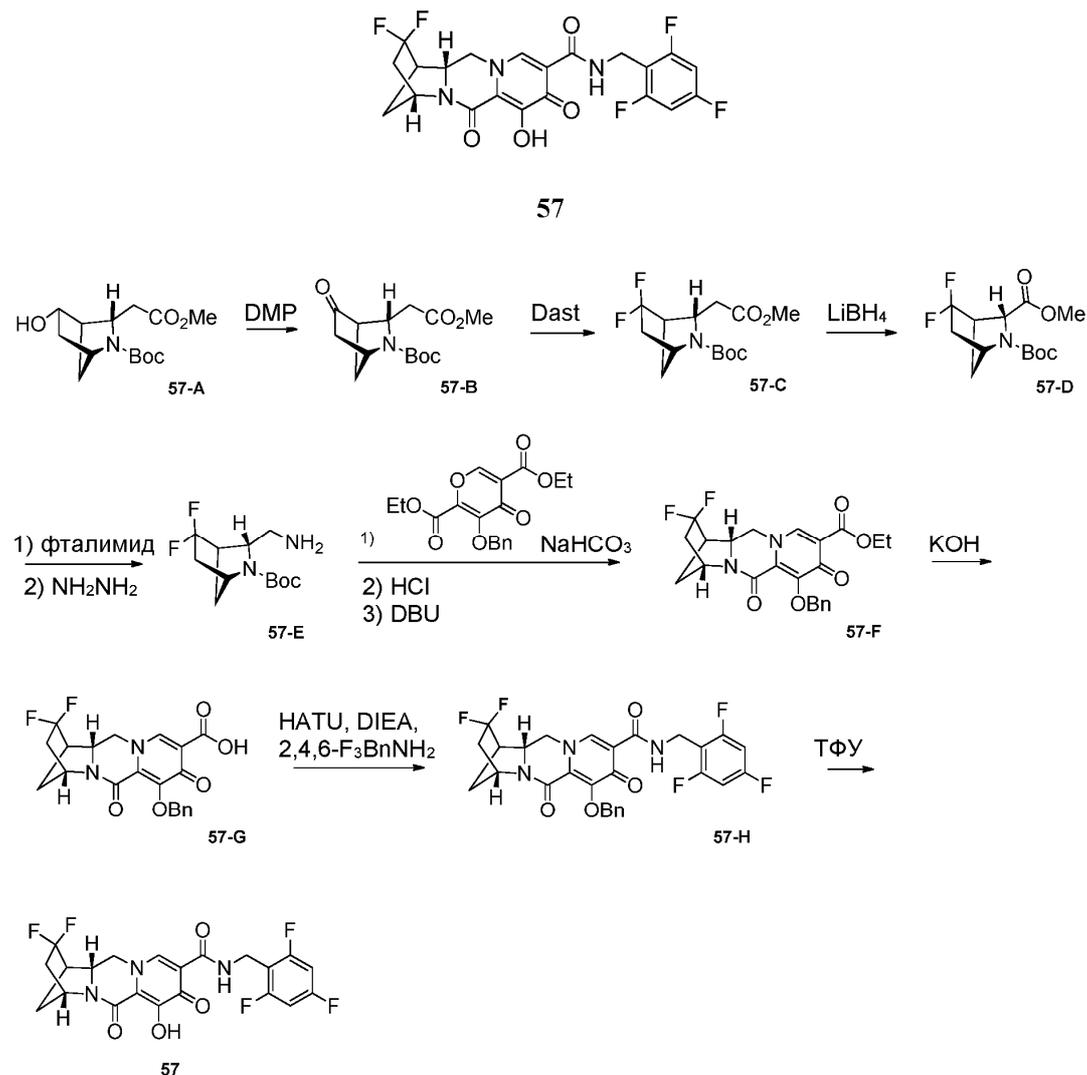
(ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₈H₂₂F₃N₃O₄: 521,49; эксперимент: 522,05).

Стадия 9.

Соединение 56-J (75 мг, 139 ммоль) растворяли в ТФУ (1 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали раствор. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, от 15 до 43% ACN/H₂O + 0,1% ТФУ) с получением соединения 56. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,67 (s, 1H), 7,80 (s, 1H), 7,17 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5,45-5,18 (m, 1H), 4,70-4,39 (m, 3H), 4,23 (d, J=11,5 Гц, 1H), 4,11-3,85 (m, 2H), 2,85 (dd, J=4,2, 2,0 Гц, 1H), 2,34-2,13 (m, 1H), 1,81 (s, 1H), 1,55-1,33 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -74,20 (m), -106,95 - -116,45 (m), -190,65 - -194,54 (m).

Пример 57.

Получение соединения 57. (1R,4R,12aR)-2,2-Дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодинпиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор 57-A (1,45 г, 5,34 ммоль) в дихлорметане (30 мл) охлаждали на ледяной бане, после чего по частям добавляли периодинан Десса-Мартина (4,53 г, 10,69 ммоль) и реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. Реакцию гасили путем добавления воды, отфильтровывали осадок и добавляли насыщенный раствор Na₂S₂O₃. Перемешивали смесь до получения двухфазного раствора, затем добавляли насыщенный NaHCO₃ и экстрагировали водный слой CH₂Cl₂. Объединенные органические фракции сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (30-50% EtOAc/гексаны) с получением 57-B (1,13 г, 78,2%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z) [M+H]⁺ расчет для C₁₃H₁₉NO₅: 269,29; эксперимент: 269,722.

Стадия 2.

Раствор 57-B (0,5 г, 1,86 ммоль) в дихлорметане (10 мл) охлаждали до -78°C, после чего по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,52 мл, 3,91 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и реакцию гасили насыщенным NaHCO₃, разделяли две фазы и выделенную водную фракцию экстрагировали CH₂Cl₂. Объединяли две органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток

очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (20-50% EtOAc/гексаны) с получением 57-С (518 мг, 95,39%). ^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 4,43 (s, 1H), 4,36-4,27 (m, 1H), 4,22 (s, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,95 (t, J=8,1 Гц, 1H), 2,30-1,98 (m, 2H), 1,85-1,71 (m, 1H), 1,44 (m, 9H).

Стадия 3.

Раствор 57-С (935 мг, 3,21 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали на ледяной бане, после чего добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (3,22 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После этого реакционную смесь разбавляли этилацетатом и медленно добавляли воду. Разделяли две фазы и выделенную водную фракцию экстрагировали этилацетатом. Две органические фракции промывали водой, объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (20-40% EtOAc/гексаны) с получением 57-D (724 мг, 85,67%). ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,30-3,48 (m, 5H), 2,75-2,56 (m, 1H), 2,24-1,90 (m, 3H), 1,86-1,65 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Стадия 4.

Смесь 57-D (720 мг, 2,74 ммоль), фталимида (402 мг, 2,73 ммоль) и трифенилфосфина (1,61 г, 6,15 ммоль) в ТГФ (45 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (95%, 1,22 мл, 6,19 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. После этого концентрировали реакционную смесь и остаток растворяли в диэтиловом эфире, охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 1,5 ч. После отфильтровывания твердых веществ концентрировали фильтрат. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (40-60% EtOAc/гексаны) с получением аддукта с фталимидом (1,07 г, 99,7%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₀H₂₂F₂N₂O₄: 392,4; эксперимент: 393,204.

Раствор аддукта с фталимидом (1,07 г, 2,73 ммоль) и гидрата гидразина (0,54 мл, 11,15 ммоль) в этаноле (10 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли диэтиловый эфир (10 мл). Смесь перемешивали в течение 30 мин. Отфильтровывали полученное твердое вещество и концентрировали фильтрат в вакууме досуха с получением неочищенного 57-E.

Стадия 5.

Смесь неочищенного 57-E (709 мг, 2,7 ммоль), соединения 38-F (пример 38) (936 мг, 2,7 ммоль) и NaHCO₃ (454 мг, 5,41 ммоль) в воде (15 мл) и EtOH (15 мл) перемешивали в течение 20 ч. Концентрировали реакционную смесь в вакууме и разделяли остаток в воде и EtOAc. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток (1,5 г) растворяли в CH₂Cl₂ (7 мл) и добавляли 4н. HCl в диоксане (26,9 мл). Через 1,5 ч концентрировали смесь досуха, выпаривали совместно с толуолом и сушили в вакууме. Неочищенный остаток (1,3 г) и DBU (2 мл, 13,4 ммоль) в толуоле (25 мл) перемешивали при 110°C. Через 35 мин концентрировали смесь и очищали остаток путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (5-15% MeOH/EtOAc) с получением 57-F (426 мг, 36,17%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₃H₂₂F₂N₂O₅: 444,43; эксперимент: 445,280.

Стадия 6.

Смесь соединения 57-F (426 мг, 0,96 ммоль) в MeOH (7 мл) и ТГФ (7 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли 1М KOH (5,06 мл). Через 30 мин реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенного 57-G.

Стадия 7.

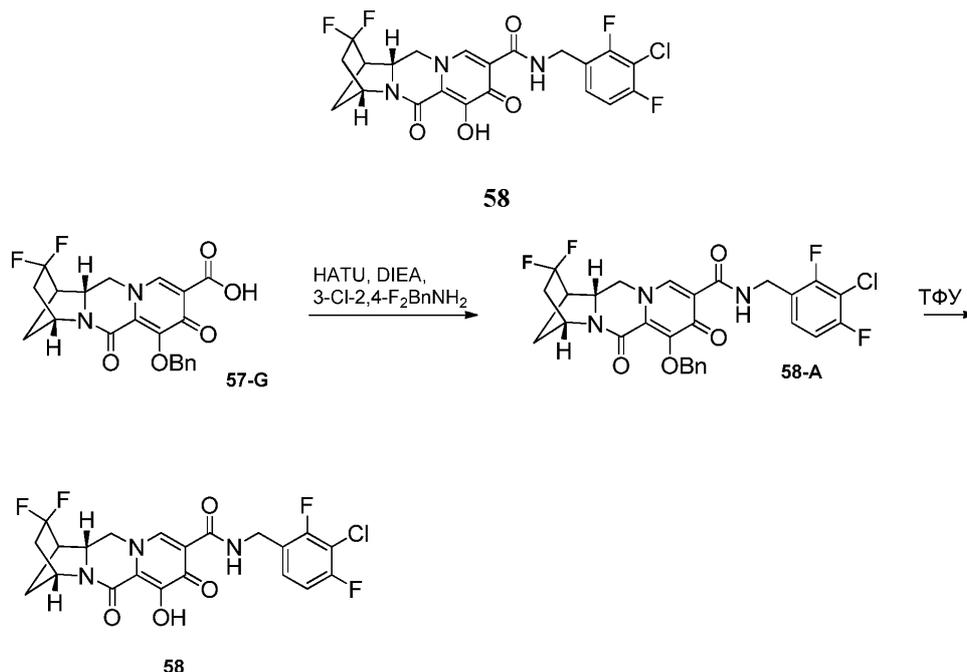
Суспензию неочищенного остатка 57-G (189 мг), 2,4,6-трифторбензиламина (95 мг, 0,59 ммоль) и NATU (276 мг, 0,73 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,59 мл, 3,4 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×). Объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 57-H. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₈H₂₂F₅N₃O₄: 559,48; эксперимент: 560,24.

Стадия 8.

Соединение 57-H (150 мг, 0,27 ммоль) растворяли в ТФУ (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали раствор. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, от 15 до 60% ACN/H₂O + 0,1% ТФУ) с получением соединения 57 (85 мг, 67,5%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₆F₅N₃O₄: 469,36; эксперимент: 470,229. ^1H ЯМР (400 МГц, DMSO-d₆) δ 10,41 (t, J=5,6 Гц, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,12 (t, J=8,7 Гц, 2H), 4,79 (s, 1H), 4,48 (m, 3H), 4,10 (m, 2H), 3,02 (d, J=5,7 Гц, 1H), 2,33 (m, 1H), 2,22-1,97 (m, 2H), 1,85 (d, J=11,0 Гц, 1H), 1,21 (s, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, DMSO-d₆) δ -69,88, -71,77, -74,09, -88,33 (dd, J=222,6, 23,8 Гц), -109,15 - -109,60 (m), -110,04, -112,44 (t, J=7,6 Гц).

Пример 58.

Получение соединения 58. (1R,4R,12aR)-N-(3-Хлор-2,4-дифторбензил)-2,2-дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



Стадия 1.

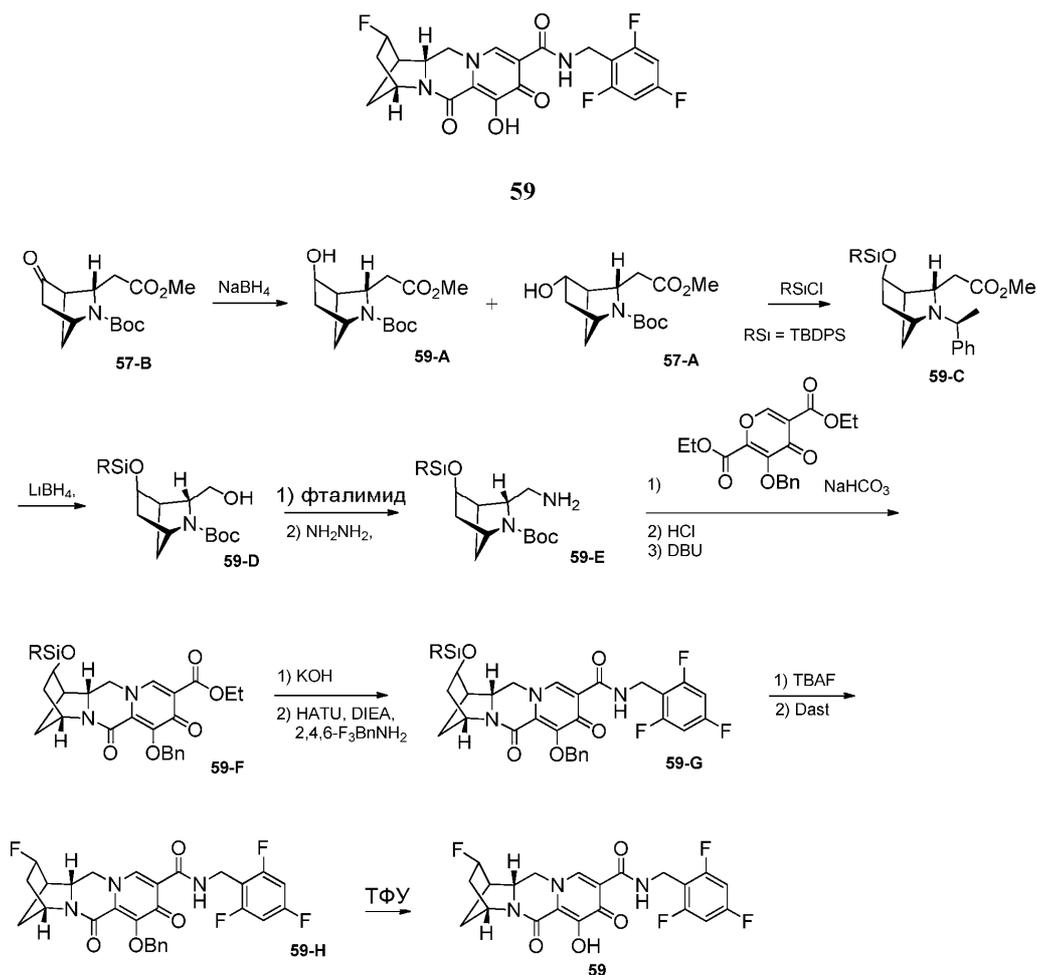
Суспензию неочищенного остатка 57-G (120 мг), 3-хлор-2,4-дифторбензиламина (67 мг, 0,38 ммоль) и HATU (175 мг, 0,46 ммоль) в дихлорметане (3 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли *N,N*-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,38 мл, 0,28 ммоль). Через 1 ч смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (3×), объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением 58-A. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₈H₂₂ClF₄N₃O₄: 575,94; эксперимент: 576,394.

Стадия 2.

Соединение 58-A (166 мг) растворяли в ТФУ (2 мл), перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин и концентрировали раствор. Остаток очищали путем обращенно-фазовой ВЭЖХ (Gemini, от 15 до 70% ACN/H₂O + 0,1% ТФУ) с получением соединения 57 (60 мг, 42,8%). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₆ClF₄N₃O₄: 485,82; эксперимент: 486,135. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 10,77 (t, J=6,0 Гц, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,28 (m, 2H), 4,77 (s, 1H), 4,64-4,40 (m, 2H), 4,27 (d, J=9,1 Гц, 1H), 3,93 (m, 2H), 2,95 (d, J=5,8 Гц, 1H), 2,51 (s, 1H), 2,42-2,17 (m, 1H), 2,14-1,89 (m, 2H), 1,77 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -87,63, -88,23, -108,67, -109,27, -116,42 (t, J=7,0 Гц), -118,48 (d, J=7,8 Гц).

Пример 59.

Получение соединения 59. (1R,2R,4R,12aR)-2-Фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодинпиrido[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор 57-В (1,9 г, 7,06 ммоль) в метаноле (35 мл) перемешивали при 0°C, после чего по частям добавляли боргидрид натрия (667 мг, 17,64 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, реакцию гасили путем добавления воды и концентрировали смесь. Остаток разделяли в воде и EtOAc. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (30-60% EtOAc/гексаны) с получением 59-А (1,49 г). ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,57 (s, 1H), 4,52-4,42 (m, 2H), 4,28 (s, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,72 (d, J=2,1 Гц, 3H), 2,74 (s, 1H), 2,08-1,87 (m, 2H), 1,43 (d, J=23,1 Гц, 10H) и 57-А (96 мг): ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,65-4,40 (m, 2H), 4,34-4,02 (m, 1H), 3,73 (d, J=2,3 Гц, 3H), 2,74 (t, J=5,3 Гц, 1H), 2,12-1,55 (m, 3H), 1,52-1,18 (m, 11H).

Стадия 2.

В раствор 59-А (686 мг, 2,53 ммоль) в N,N-диметилформамиде (5 мл) добавляли трет-бутилхлордифенилсилан (0,723 мл, 2,78 ммоль) и имидазол (516 мг, 7,56 ммоль). Через 18 ч смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (10-20% EtOAc/гексаны) с получением 59-С. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₉H₃₉NO₅Si: 509,71; эксперимент: 510,793.

Стадия 3.

Раствор 59-С (1,23 г, 2,41 ммоль) в ТГФ (13 мл) перемешивали на ледяной бане, после чего добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (2,42 мл, 4,84 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч. После разбавления реакционной смеси этилацетатом медленно добавляли воду, разделяли две фазы и экстрагировали выделенную водную фракцию этилацетатом. Две органические фракции промывали водой, объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (20-40% EtOAc/гексаны) с получением 59-Д. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₈H₃₉NO₄Si: 481,7; эксперимент: 482,741.

Стадия 4.

Смесь 59-Д (963 мг, 2,0 ммоль), фталимида (482 мг, 3,28 ммоль) и трифенилфосфина (1,18 г, 4,49 ммоль) в ТГФ (50 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (95%, 0,89

мл, 4,52 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 20 ч. После этого концентрировали реакционную смесь и растворяли остаток в диэтиловом эфире, охлаждали на ледяной бане и перемешивали в течение 1,5 ч. После этого отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (10-30% EtOAc/гексаны) с получением аддукта с фталимидом. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₃₆H₄₂N₂O₅Si: 610,81; эксперимент: 611,935.

Раствор аддукта с фталимидом (1,2 г, 1,97 ммоль) и гидрата гидразина (0,4 мл, 8,03 ммоль) в этаноле (12 мл) перемешивали при 70°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане и добавляли диэтиловый эфир (10 мл), смесь перемешивали в течение 30 мин. Отфильтровывали полученное твердое вещество и концентрировали фильтрат в вакууме досуха с получением 59-Е. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₈H₄₀N₂O₃Si: 480,71; эксперимент: 481,356.

Стадия 5.

Смесь неочищенного 59-Е (770 мг, 1,60 ммоль), соединения 38-Ф (пример 38) (555 мг, 1,60 ммоль) и NaHCO₃ (269 мг, 3,20 ммоль) в воде (12 мл) и EtOH (12 мл) перемешивали в течение 20 ч. Реакционную смесь концентрировали в вакууме и остаток разделяли в воде и EtOAc. Водный слой повторно экстрагировали EtOAc и объединенные органические слои сушили (Na₂SO₄) и концентрировали.

Остаток (1,29 г) растворяли в CH₂Cl₂ (4 мл) и добавляли 4н. HCl в диоксане (15,6 мл). Через 1,5 ч концентрировали смесь досуха, выпаривали совместно с толуолом и сушили в вакууме. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₄₁H₄₈N₂O₇Si: 708,91; эксперимент: 709,782.

Неочищенный остаток (1,09 мг) и DBU (1,17 мл, 7,8 ммоль) в толуоле (20 мл) перемешивали при 110°C. Через 35 мин концентрировали смесь и остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (5-15% MeOH/EtOAc) с получением 59-Ф. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₃₉H₄₂N₂O₆Si: 662,85; эксперимент: 663,677.

Стадия 6.

Смесь 59-Ф (680 мг, 1,03 ммоль) в MeOH (10 мл) и ТГФ (10 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли 1М КОН (5,42 мл). Через 30 мин реакционную смесь нейтрализовали 1н. HCl, экстрагировали EtOAc (2×) и объединенные органические экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₃₇H₃₈N₂O₆Si: 634,79; эксперимент: 635,466.

Суспензию неочищенного остатка (650 мг), 2,4,6-трифторбензиламина (214 мг, 1,33 ммоль) и HATU (623 мг, 1,64 ммоль) в дихлорметане (6 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (1,34 мл, 7,68 ммоль). Через 2 ч разбавляли смесь водой, экстрагировали EtOAc (3×) и объединенные органические фазы сушили (Na₂SO₄), концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (50-75% EtOAc/гексаны) с получением 59-Г. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₄₄H₄₂F₃N₃O₅Si: 777,9; эксперимент: 778,566.

Стадия 7.

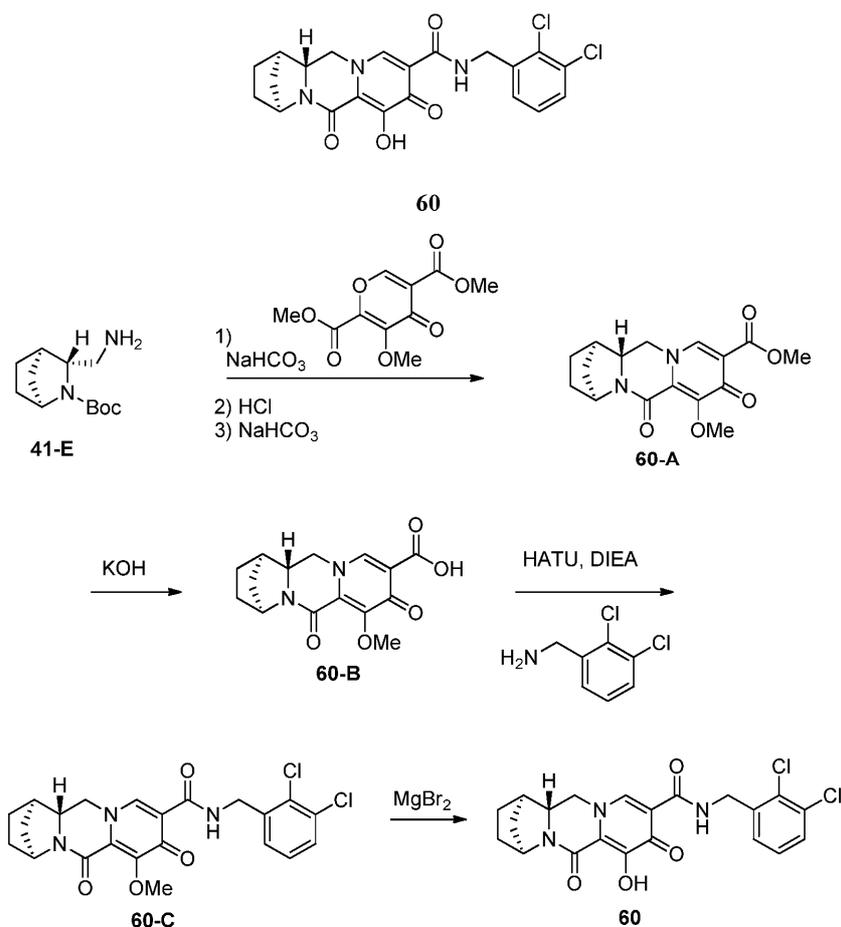
Раствор 59-Г (648 мг, 0,83 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали на ледяной бане, после чего по каплям добавляли 1,0М фторид тетрабутиламмония в ТГФ (0,83 мл) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. По каплям дополнительно добавляли 1,0М фторид тетрабутиламмония в ТГФ (0,1 мл). Через 30 мин концентрировали реакционную смесь в вакууме и разбавляли остаток EtOAc, промывали водой, сушили (Na₂SO₄), концентрировали и остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (5% MeOH/EtOAc). Раствор остатка (290 мг, 0,54 ммоль) в дихлорметане (3 мл) охлаждали до -78°C, после чего по каплям добавляли трифторид диэтиламиносеры (0,09 мл, 0,65 ммоль) и реакционную смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 2,5 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, реакцию гасили насыщенным NaHCO₃, разделяли две фазы и выделенную водную фракцию экстрагировали CH₂Cl₂. Объединяли две органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (1% MeOH/EtOAc) с получением 59-Н. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₈H₂₃F₄N₃O₄: 541,49; эксперимент: 542,320.

Стадия 8.

Соединение 59-Н (103 мг, 0,19 ммоль) растворяли в ТФУ (1,4 мл) при комнатной температуре в течение 15 мин и концентрировали раствор. Остаток суспендировали в ДМФ, фильтровали и промывали осажденный продукт водой, сушили в вакууме с получением соединения 59. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₇F₄N₃O₄: 451,37, эксперимент: 452,226. ¹H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,53 (s, 1H), 10,35 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,18 (t, J=8,6 Гц, 2H), 5,15-4,88 (m, 1H), 4,73 (d, J=3,3 Гц, 1H), 4,49 (m, 3H), 4,04 (t, J=12,4 Гц, 1H), 3,65 (dd, J=12,4, 3,7 Гц, 1H), 2,95-2,76 (m, 1H), 2,26-2,03 (m, 1H), 1,96-1,64 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, ДМСО-d₆) δ -73,93, -74,74 (d, J=28,8 Гц), -109,31 (m), -112,51 (m), -165,65 (m).

Пример 60.

Получение соединения 60. (1R,4S,12aR)-N-(2,3-Дихлорбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пирозин-9-карбоксамид



Стадия 1.

В раствор диметил-3-метокси-4-оксо-4Н-пиран-2,5-дикарбоксилата (5,5 г, 23 ммоль) в MeOH (100 мл) добавляли 41-Е (пример 41) (5 г, 22 ммоль) и бикарбонат натрия (3,6 г, 43 ммоль). Раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Добавляли 4М HCl (в диоксане, 55 мл, 221 ммоль) и раствор нагревали до 50°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры и концентрировали в вакууме. Полученное маслянистое вещество растворяли в бикарбонате натрия и промывали EtOAc. Затем водные слои экстрагировали CH₂Cl₂ (4×). Объединенные экстракты в CH₂Cl₂ сушили над Na₂SO₄ и концентрировали с получением 60-А. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₆H₁₉N₂O₅: 319,13; эксперимент: 319,20.

Стадия 2.

В суспензию 60-А (3,7 г, 11,6 ммоль) в MeOH (12 мл) и ТГФ (23 мл) добавляли водный KOH (2М, 15,7 мл, 31,4 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 10 мин. Удаляли летучие вещества в вакууме и полученный водный слой подкисляли 1н. HCl. Отфильтровывали полученное белое твердое вещество, промывали водой и сушили в вакууме с получением 60-В. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,36 (s, 1H), 5,01 (d, J=2,7 Гц, 1H), 4,12 (s, 4H), 3,90 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,78 (dd, J=12,1, 3,1 Гц, 1H), 2,69 (s, 1H), 1,95-1,71 (m, 4H), 1,70-1,54 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₅H₁₇N₂O₅: 305,11; эксперимент: 305,15.

Стадия 3.

В раствор 60-В (0,10 г, 0,33 ммоль) в CH₂Cl₂ (3,5 мл) добавляли (2,3-дихлорфенил)метанамин (0,12 г, 0,70 ммоль), HATU (0,25 г, 0,66 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,29 мл, 1,64 ммоль). Полученный раствор перемешивали при комнатной температуре до подтверждения завершения при помощи ЖХ/МС. Реакционную смесь разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 1н. HCl. Водный слой повторно экстрагировали CH₂Cl₂ и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концентрировали в вакууме. Неочищенное вещество растворяли в горячем ДМФ и оставляли осажаться при охлаждении. Фильтрация приводило к получению 60-С. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂Cl₂N₃O₄: 462,10; эксперимент: 462,14.

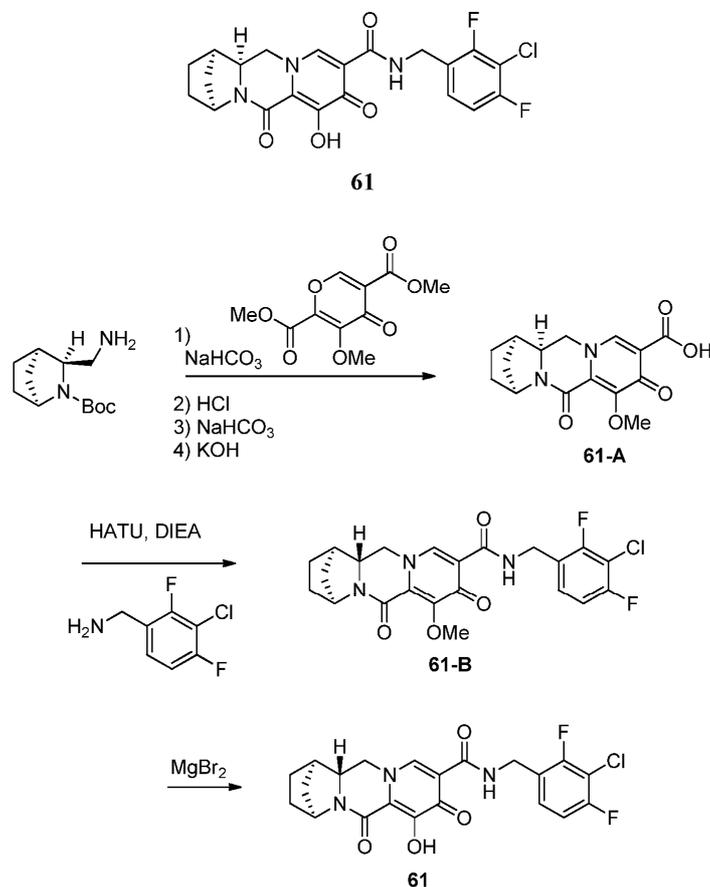
Стадия 4.

В суспензию 60-С (0,11 г, 0,24 ммоль) в ацетонитриле (4,5 мл) добавляли бромид магния (0,089 г, 0,48 ммоль). Реакционную смесь нагревали до 45°C в течение 2,5 ч, а затем охлаждали до комнатной температуры. Суспензию разбавляли CH₂Cl₂ и промывали 1н. HCl и соевым раствором. Водные слои повторно экстрагировали CH₂Cl₂ (2×) и объединенные органические слои сушили над Na₂SO₄ и концен-

трировали в вакууме. Неочищенное твердое вещество растирали с метанолом и фильтровали с получением 60. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,72 (s, 1H), 10,50 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,55 (dd, 1H), 7,40-7,24 (m, 2H), 4,67 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,45 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,84-3,73 (m, 1H), 1,86-1,67 (m, 3H), 1,66-1,40 (m, 4H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 448,08; эксперимент: 448,18.

Пример 61.

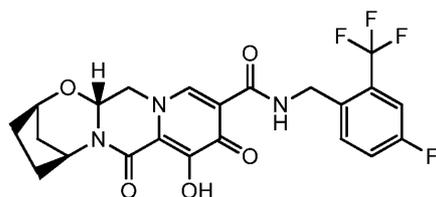
Получение соединения 61. (1R,4S,12aS)-N-(3-хлор-2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодинпиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



61 получали аналогично соединению согласно примеру 60 путем замены 41-E на (1S,3S,4R)-трет-бутил-3-(аминометил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-2-карбоксилат (полученный в примере 55) и (2,3-дихлорфенил)метанамина на (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 11,85 (s, 1H), 10,45 (t, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,37 (td, 1H), 7,27 (td, 1H), 4,63-4,46 (m, 4H), 4,17 (t, 1H), 4,04 (dt, 1H), 1,76 (d, 1H), 1,73-1,54 (m, 5H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; эксперимент: 450,15.

Пример 62.

Получение соединения 62. (2R,5S,13aR)-N-(4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанодинпиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

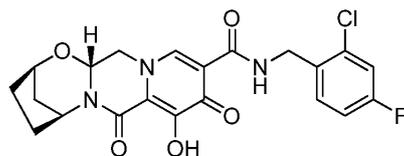


62

Соединение 62 получали аналогично соединению 42 с использованием (4-фтор-2-(трифторметил)фенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ- d) δ 10,50 (s, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,57 (dd, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,19 (td, 1H), 5,40-5,28 (m, 2H), 4,79 (t, 2H), 4,69 (s, 1H), 4,25 (dd, 1H), 4,03 (dd, 1H), 2,17-1,98 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_5$: 482,13; эксперимент: 482,145.

Пример 63.

Получение соединения 63. (2R,5S,13aR)-N-(2-Хлор-4-фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

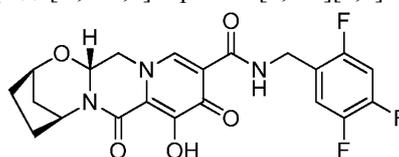


63

Соединение 63 получали аналогично соединению 42 с использованием (2-хлор-4-фторфенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,48 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,39 (dd, 1H), 7,12 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 5,37 (d, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,68 (s, 3H), 4,29 (d, 1H), 4,04 (t, 1H), 2,21-2,01 (m, 4H), 1,97-1,82 (m, 1H), 1,67-1,56 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_5$: 448,10; эксперимент: 448,143.

Пример 64.

Получение соединения 64. (2R,5S,13aR)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-N-(2,4,5-трифторбензил)-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

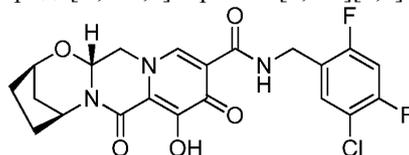


64

Соединение 64 получали аналогично соединению 42 с использованием (2,4,5-трифторфенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,42 (s, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,19 (ddd, 1H), 6,91 (td, 1H), 5,38 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,61 (d, 2H), 4,29 (dd, 1H), 4,05 (dd, 1H), 2,18-2,02 (m, 4H), 1,96-1,84 (m, 1H), 1,66-1,56 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_5$: 450,12; эксперимент: 450,119.

Пример 65.

Получение соединения 65. (2R,5S,13aR)-N-(5-Хлор-2,4-дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13а-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

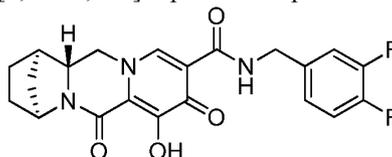


65

Соединение 65 получали аналогично соединению 42 с использованием (5-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,47 (t, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,40 (dd, 1H), 6,90 (t, 1H), 5,37 (dd, 1H), 5,31 (t, 1H), 4,69 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,28 (d, 1H), 4,04 (dd, 1H), 2,17-2,02 (m, 4H), 1,94-1,86 (m, 1H), 1,61 (dt, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_5$: 466,09; эксперимент: 466,107.

Пример 66.

Пример соединения 66. (1R,4S,12aR)-N-(3,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метаноидипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

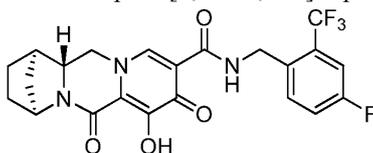


66

Соединение 66 получали аналогично соединению 60 с использованием (3,4-дифторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,59 (s, 1H), 7,24-7,16 (m, 2H), 7,14-7,04 (m, 2H), 4,91 (s, 1H), 4,58 (d, 3H), 3,94-3,82 (m, 1H), 3,79 (d, 1H), 1,99-1,81 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,70-1,60 (m, 3H) ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 416,13; эксперимент: 416,415.

Пример 67.

Получение соединения 67. (1R,4S,12aR)-N-(4-Фтор-2-(трифторметил)бензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

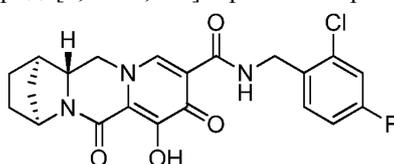


67

Соединение 67 получали аналогично соединению 60 с использованием (4-фтор-2-(трифторметил)фенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 11,72 (s, 1H), 10,55 (s, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,36 (dd, 1H), 7,18 (td, 1H), 4,91 (s, 1H), 4,80 (d, 3H), 4,11 (s, 1H), 1,99-1,80 (m, 4H), 1,76 (d, 1H), 1,71-1,47 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{F}_4\text{N}_3\text{O}_4$: 466,13; эксперимент: 466,297.

Пример 68.

Получение соединения 68. (1R,4S,12aR)-N-(2-Хлор-4-фторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

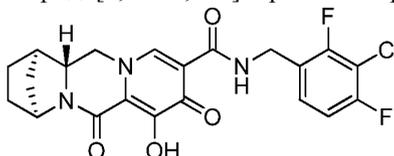


68

Соединение 68 получали аналогично соединению 60 с использованием (2-хлор-4-фторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 11,68 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,44-7,37 (m, 1H), 7,11 (dd, 1H), 6,93 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,68 (d, 2H), 4,16-4,01 (m, 1H), 3,88-3,70 (m, 2H), 2,00-1,79 (m, 4H), 1,75 (d, 1H), 1,70-1,57 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432,10; эксперимент: 432,214.

Пример 69.

Получение соединения 69. (1R,4S,12aR)-N-(3-Хлор-2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

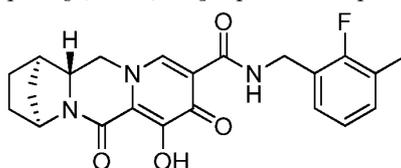


69

Соединение 69 получали аналогично соединению 60 с использованием (3-хлор-2,4-дифторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,27 (s, 1H), 6,92 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,66 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,91-3,69 (m, 2H), 2,01-1,79 (m, 3H), 1,75 (d, 1H), 1,71-1,44 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClF}_3\text{O}_4$: 450,10; эксперимент: 450,27.

Пример 70.

Получение соединения 70. (1R,4S,12aR)-N-(2-Фтор-3-метилбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



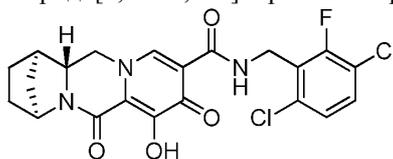
70

Соединение 70 получали аналогично соединению 60 с использованием (2-фтор-3-метилфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,19 (t, 1H), 7,07 (t, 1H), 6,96 (t, 1H), 4,89 (d, 1H), 4,67 (d, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,88-3,67 (m, 2H), 2,26 (d, 3H), 1,97-1,79 (m, 3H), 1,78-1,39 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для

$C_{22}H_{23}FN_3O_4$: 412,16; эксперимент: 412,26.

Пример 71.

Получение соединения 71. (1R,4S,12aR)-N-(3,6-Дихлор-2-фторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиперазин-9-карбоксамид

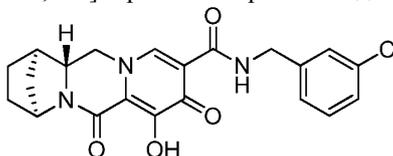


71

Соединение 71 получали аналогично соединению 60 с использованием (3,6-дихлор-2-фторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,62 (s, 1H), 10,47 (t, 1H), 8,29 (s, 1H), 7,13 (dd, 1H), 4,88 (s, 1H), 4,85-4,73 (m, 2H), 4,09 (d, 1H), 3,88-3,68 (m, 2H), 1,99-1,53 (m, 8H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{19}Cl_2FN_3O_4$: 466,07; эксперимент: 466,257.

Пример 72.

Получение соединения 72. (1R,4S,12aR)-N-(3-Хлорбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиперазин-9-карбоксамид

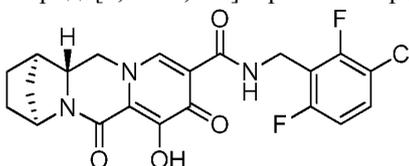


72

Соединение 72 получали аналогично соединению 60 с использованием (3-хлорфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d $_6$) δ 11,75 (s, 1H), 10,44 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,42-7,22 (m, 4H), 4,68 (s, 1H), 4,54 (d, 2H), 4,48 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,81 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,87-1,69 (m, 3H), 1,68-1,51 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{21}ClN_3O_4$: 414,11; эксперимент: 414,21.

Пример 73.

Получение соединения 73. (1R,4S,12aR)-N-(3-Хлор-2,6-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиперазин-9-карбоксамид

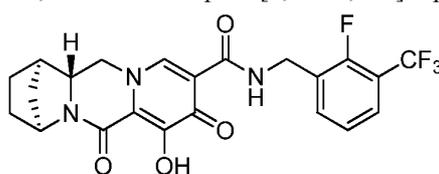


73

Соединение 73 получали аналогично соединению 60 с использованием (3-хлор-2,6-дифторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. 1H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d $_6$) δ 11,71 (s, 1H), 10,46 (t, 1H), 8,34 (s, 1H), 7,60 (td, 1H), 7,19 (td, 1H), 4,67 (s, 1H), 4,62 (d, 2H), 4,44 (dd, 1H), 3,95 (t, 1H), 3,78 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,67-1,49 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{19}ClF_2N_3O_4$: 450,10; эксперимент: 450,16.

Пример 74.

Получение соединения 74. (1R,4S,12aR)-N-(2-Фтор-3-(трифторметил)бензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиперазин-9-карбоксамид



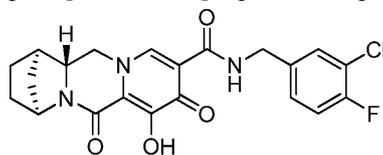
74

Соединение 74 получали аналогично соединению 60 с использованием (2-фтор-3-(трифторметил)фенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. 1H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d $_6$) δ 11,76 (s, 1H), 10,48 (t, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,68 (q, 2H), 7,38 (t, 1H), 4,68 (s, 1H), 4,65 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,96 (t, 1H),

3,80 (dd, 1H), 2,57 (s, 1H), 1,88-1,69 (m, 3H), 1,67-1,50 (m, 2H), 1,45 (d, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₀F₄N₃O₄: 466,13; эксперимент: 466,142.

Пример 75.

Получение соединения 75. (1R,4S,12aR)-N-(3-Хлор-4-фторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

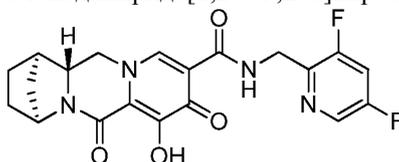


75

Соединение 75 получали аналогично соединению 60 с использованием (3-хлор-4-фторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ¹H ЯМР(400 МГц, ДМСО-d₆) δ 11,75 (s, 1H), 10,43 (t, 1H), 8,38 (s, 1H), 7,51 (dd, 1H), 7,42-7,28 (m, 2H), 4,68 (s, 1H), 4,51 (d, 2H), 4,47 (dd, 1H), 3,97 (t, 1H), 3,80 (dd, 1H), 2,58 (s, 1H), 1,86-1,68 (m, 3H), 1,68-1,52 (m, 2H), 1,46 (d, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₀ClF₂N₃O₄: 432,10; эксперимент: 432,159.

Пример 76.

Получение соединения 76. (1R,4S,12aR)-N-((3,5-Дифторпиридин-2-ил)метил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

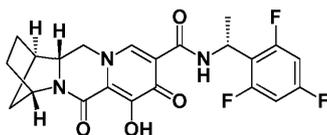


76

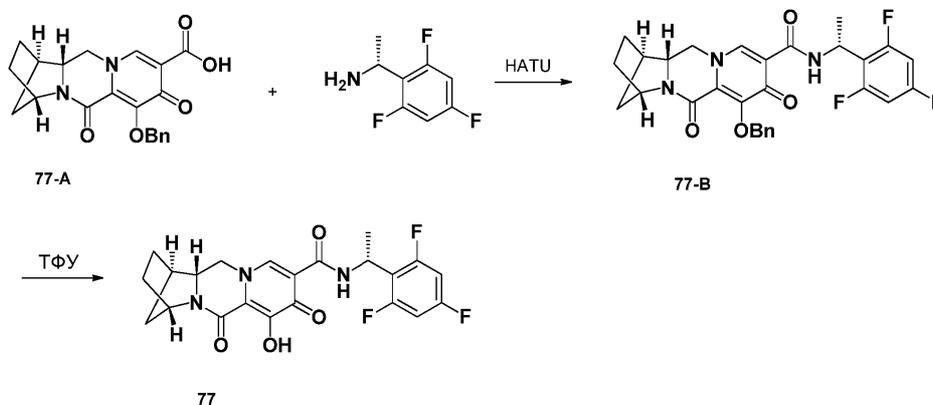
Соединение 76 получали аналогично соединению 60 с использованием (3,5-дифторпиридин)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,80 (s, 1H), 8,81 (s, 1H), 8,33 (d, 1H), 7,20 (td, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,28 (d, 1H), 3,92-3,75 (m, 2H), 3,48 (s, 2H), 1,98-1,80 (m, 3H), 1,77 (d, 1H), 1,71-1,58 (m, 2H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₀H₁₉N₄O₄: 417,13; эксперимент: 417,189.

Пример 77.

Получение соединения 77. (1R,4S,12aR)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-((R)-1-(2,4,6-трифторфенил)этил)-1,2,3,4,6,8,12,12а-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-а:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



77



Стадия 1.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 77-А (0,15 г, 0,39 ммоль), (R)-1-(2,4,6-трифторфенил)этанамин (0,14 г, 0,78 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,25 г, 1,97 ммоль) и HATU (0,29 г, 0,79 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1

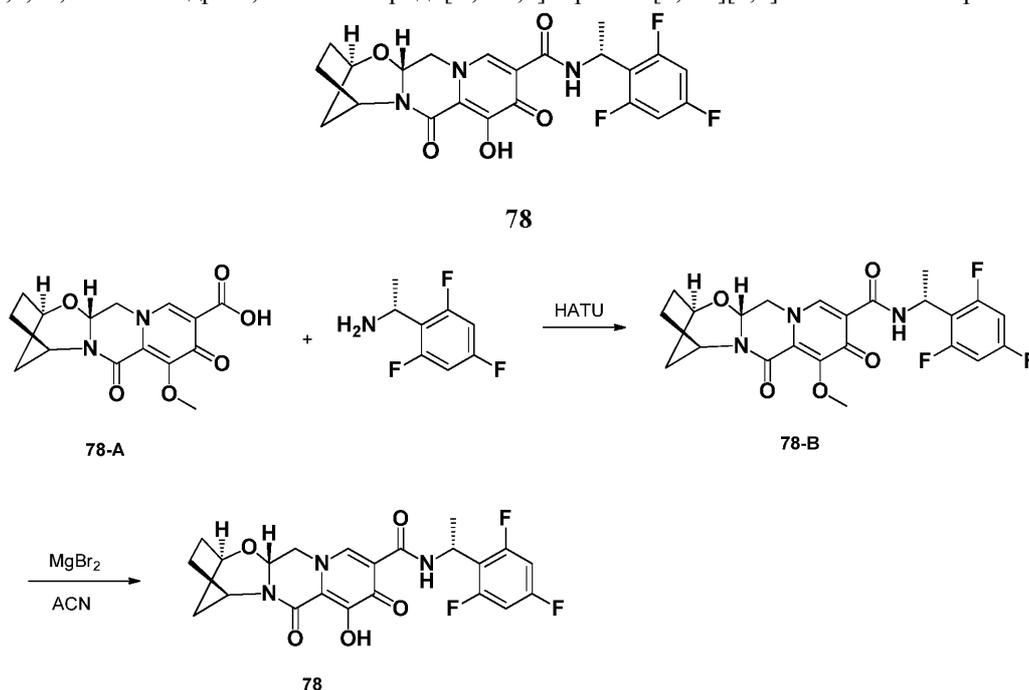
ч. Концентрировали реакционную смесь, перерастворяли в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 77-В в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 538.

Стадия 2.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 77-В (0,20 г, 0,37 ммоль) в ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрировали раствор и очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc-20% MeOH в EtOAc в качестве элюентов с получением соединения 77. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,67 (d, J=8,2 Гц, 1H), 8,22 (s, 1H), 6,61 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5,60 (dd, J=8,1, 6,9 Гц, 1H), 4,85 (s, 1H), 3,82 (t, J=12,2 Гц, 1H), 3,71 (dd, J=12,4, 3,4 Гц, 1H), 2,75-2,55 (m, 3H), 1,97-1,57 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,65 - -111,29 (m), -111,76 - -113,09 (m). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 448.

Пример 78.

Получение соединения 78. (2R,13aR)-8-Гидрокси-7,9-диоксо-N-((R)-1-(2,4,6-трифторфенил)этил)-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиперидо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид



Стадия 1.

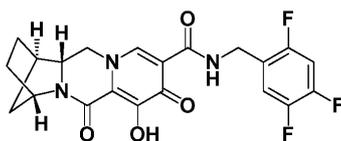
В 50 мл круглодонную колбу помещали 78-А (0,30 г, 0,94 ммоль), (R)-1-(2,4,6-трифторфенил)этанамин (0,39 г, 1,87 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,61 г, 4,87 ммоль) и HATU (0,71 г, 1,87 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрировали реакционную смесь, перерастворяли в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 78-В в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺; эксперимент: 478.

Стадия 2.

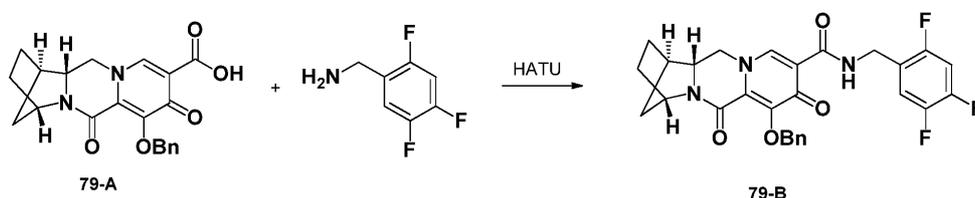
В 50 мл круглодонную колбу помещали 78-В (0,4 г, 0,84 ммоль) и бромид магния (0,4 г, 2,2 ммоль) в ацетонитриле (5 мл). Реакционную смесь нагревали до 50°C. Через 10 мин реакционную смесь охлаждали до 0°C и добавляли 1н. хлороводородную кислоту (4 мл). Дополнительно добавляли воду (~5 мл) и отфильтровывали твердое вещество, промывали водой и сушили с получением соединения 78. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,30 (s, 1H), 10,59 (d, J=8,3 Гц, 1H), 8,21 (s, 1H), 6,60 (t, J=8,4 Гц, 2H), 5,59 (t, J=7,4 Гц, 1H), 5,37 (dd, J=9,4, 4,1 Гц, 1H), 5,31-5,09 (m, 1H), 4,64 (t, J=3,0 Гц, 1H), 4,20 (dd, J=12,9, 4,1 Гц, 2H), 3,96 (dd, J=12,8, 9,4 Гц, 2H), 2,21-1,85 (m, 4H), 1,71-1,43 (m, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -110,37 (tt, J=8,7, 6,1 Гц), -112,19 (t, J=7,2 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 464.

Пример 79.

Получение соединения 79. (1R,4S,12aR)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,5-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодиниперидо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

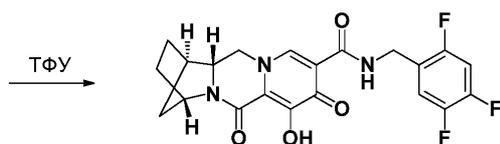


79



79-A

79-B



79

Стадия 1.

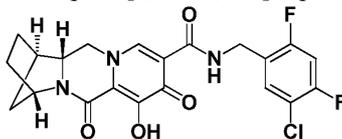
В 50 мл круглодонную колбу помещали 79-A (0,12 г, 0,32 ммоль), (2,4,5-трифторфенил)метанамин (0,10 г, 0,63 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,20 г, 1,58 ммоль) и HATU (0,24 г, 0,63 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрировали реакционную смесь, перерастворяли в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 79-B в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 524.

Стадия 2.

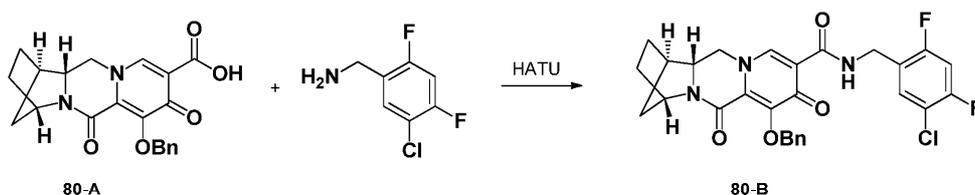
В 50 мл круглодонную колбу помещали 79-B (0,15 г, 0,29 ммоль) в ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрировали раствор и очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc-20% MeOH в EtOAc в качестве элюентов с получением соединения 79. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,70 (s, 1H), 10,65-10,18 (m, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,26 (m, 1H), 6,90 (td, J=9,7, 6,4 Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,60 (d, J=6,0 Гц, 2H), 4,09 (dd, J=11,4, 2,6 Гц, 1H), 3,96-3,66 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,15-1,43 (m, 6H). ¹⁹F ЯМР 376 МГц, хлороформ-d) δ -120,53 - -120,85 (m), -134,68 - -136,79 (m), -142,26 - -144,11 (m). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 434.

Пример 80.

Получение соединения 80. (1R,4S,12aR)-N-(5-Хлор-2,4-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

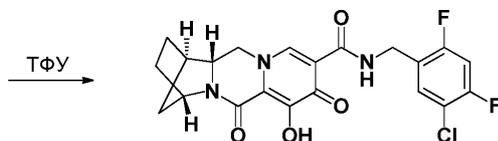


80



80-A

80-B



80

Стадия 1.

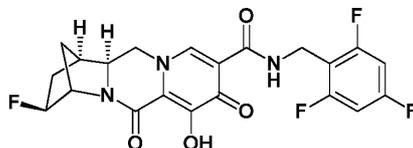
В 50 мл круглодонную колбу помещали 80-А (0,12 г, 0,32 ммоль), (5-хлор-2,4-дифтор-фенил)метанамин (0,11 г, 0,63 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,20 г, 1,58 ммоль) и НАТУ (0,24 г, 0,63 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Концентрировали реакционную смесь, перерастворяли в EtOAc (50 мл), промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 80-В в виде белого твердого вещества. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 541.

Стадия 2.

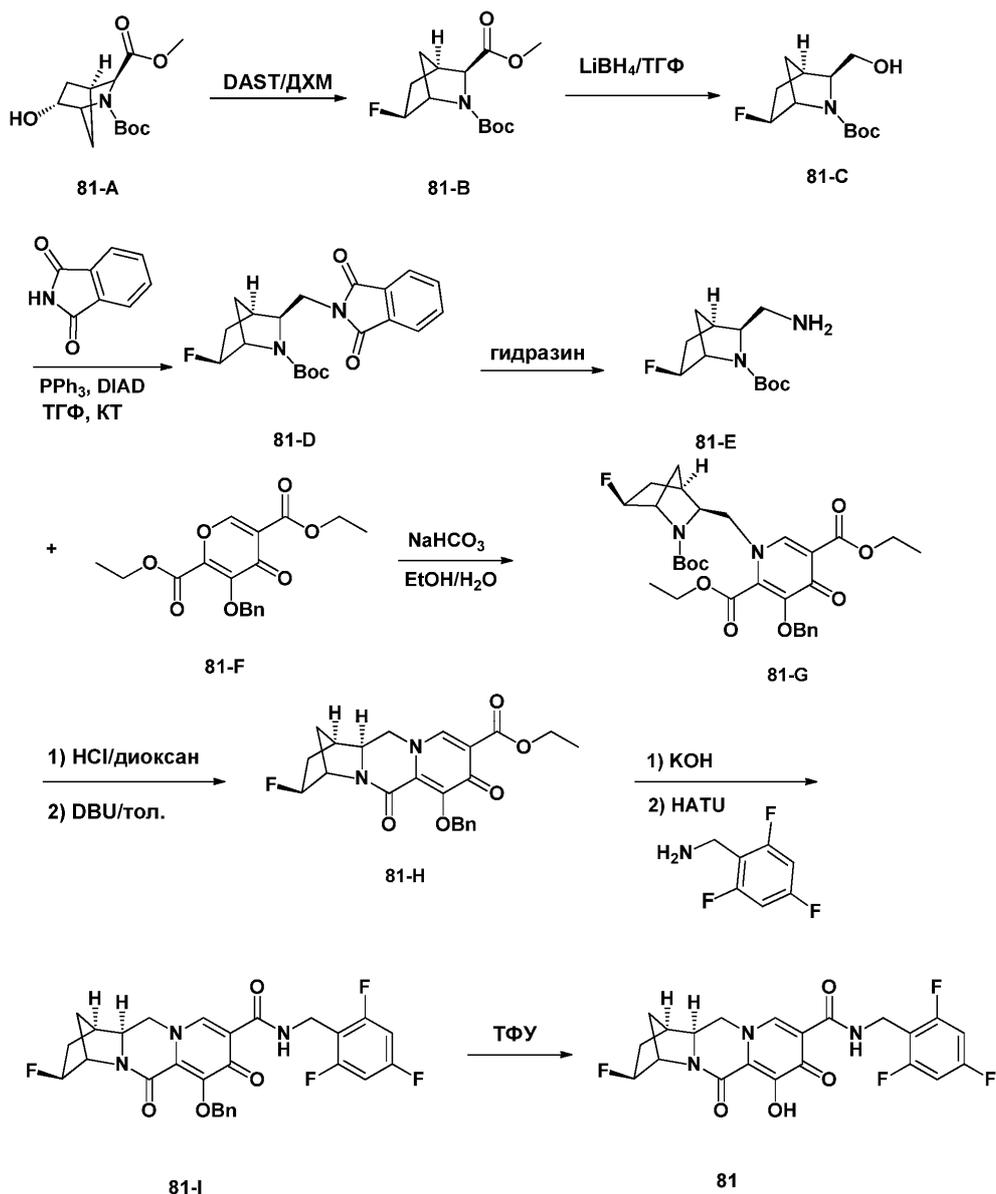
В 50 мл круглодонную колбу помещали 80-В (0,14 г, 0,26 ммоль) в ТФУ (2 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. Концентрировали раствор и очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc-20% MeOH в EtOAc в качестве элюентов с получением соединения 80. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,46 (s, 1H), 8,27 (s, 1H), 7,40 (t, J=7,8 Гц, 1H), 6,89 (t, J=9,1 Гц, 1H), 4,90 (s, 1H), 4,78-4,48 (m, 2H), 4,08 (dd, J=11,3, 2,5 Гц, 1H), 3,95-3,63 (m, 2H), 2,68 (s, 1H), 2,22-1,51 (m, 7H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -113,37 (q, J=8,1 Гц), -116,37 (q, J=8,0 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 451.

Пример 81.

Получение соединения 81. (1R,3S,4S,12aS)-3-Фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пипразин-9-карбоксамид



81



Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 81-A (1,0 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли трифторид диэтиламиносеры (DAST) (0,58 мл, 4,1 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Повторно охлаждали смесь до 0°C. По каплям добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл) для гашения реакции. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали нас. NaHCO₃, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 81-B. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 274.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 81-B (0,8 г, 3,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C. Медленно добавляли 2,0M LiBH₄ в ТГФ (3,2 мл, 6,4 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл) и медленно обрабатывали водой (выделение H₂). После разделения двух фаз экстрагировали водную фракцию EtOAc и объединяли две органические фракции, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 81-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 246.

Стадия 3.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 81-C (0,57 г, 2,3 ммоль), трифенилфосфин (1,3 г, 5,1 ммоль) и фталимид (0,55 г, 3,7 ммоль) в ТГФ (15 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. В реакционную смесь медленно добавляли диизопропилазодикарбоксилат (DIAD) (1,0 мл, 5,1 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После

концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-ЕtОAc в качестве элюентов с получением 81-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 375.

Стадия 4.

В раствор 81-D (0,8 г, 2,1 ммоль) в EtOH (40 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,6 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. После фильтрования для удаления твердых веществ концентрировали фильтрат с получением 81-E. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 245.

Стадия 5.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 81-E (0,49 г, 2,0 ммоль) и 81-F (0,7 г, 2,0 ммоль) в этаноле (7 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (0,34 г, 4,0 ммоль) в воде (7 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали EtOAc (1×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение 81-G использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 573.

Стадия 6.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 81-G (1,1 г, 1,9 ммоль) в 4н. растворе HCl/диоксан (11 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования получали 1,0 г промежуточного соединения. Промежуточное соединение и DBU (1,3 г, 8,8 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-ЕtОAc в качестве элюентов с получением 81-H. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 413.

Стадия 7.

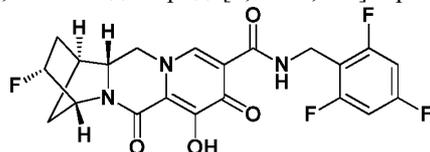
В 100 мл круглодонную колбу помещали 81-H (0,56 г, 1,4 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. KOH (4 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь путем добавления 1н. HCl (4 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Половину полученной неочищенной кислоты, 2,4,6-трифторбензиламин (0,2 г, 1,3 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,41 г, 3,1 ммоль) и NATU (0,48 г, 1,25 ммоль) растворяли в DMF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-ЕtОAc с получением 81-I. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 542.

Стадия 8.

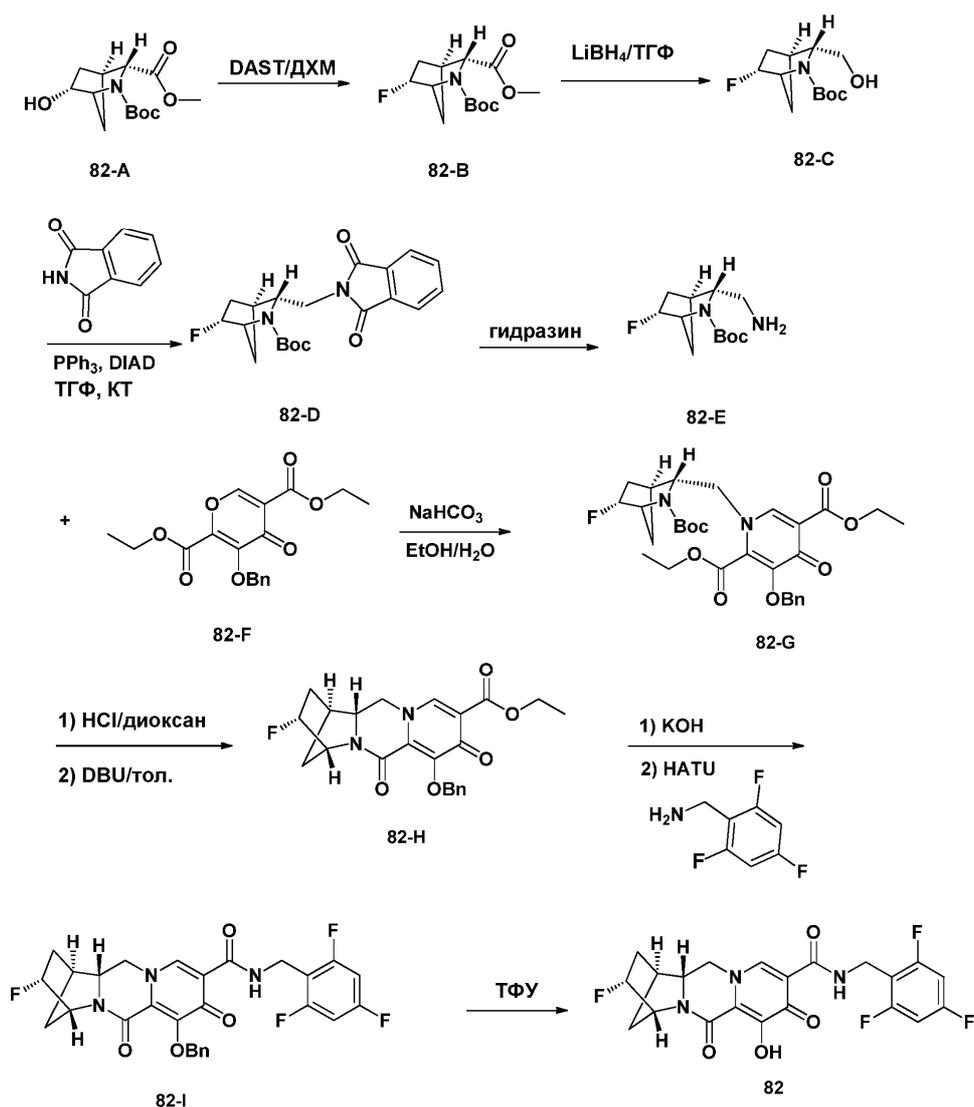
В 50 мл круглодонную колбу помещали 81-I (0,31 г, 0,58 ммоль) в ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 81. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,7, 7,5 Гц, 2H), 5,05-4,75 (m, 2H), 4,65 (d, J=5,6 Гц, 2H), 4,11 (d, J=12,2 Гц, 1H), 3,83 (t, J=12,3 Гц, 1H), 3,56 (dd, J=12,3, 3,3 Гц, 1H), 2,77 (s, 1H), 2,25-1,97 (m, 2H), 1,95 (d, J=11,0 Гц, 2H), 1,77 (d, J=11,2 Гц, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -108,98 (t, J=8,2 Гц), -112,03 (t, J=7,2 Гц), -168,00. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 452.

Пример 82.

Получение соединения 82. (1S,3R,4R,12aR)-3-Фтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодинипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



82



Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 82-A (0,6 г, 2,1 ммоль) в ДХМ (6 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли DAST (0,35 мл, 3,0 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Повторно охлаждали смесь до 0°C. По каплям добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл) для гашения реакции. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали нас. NaHCO₃, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 82-B. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 274.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 82-B (0,4 г, 1,5 ммоль) в TGF (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C. Медленно добавляли 2,0M LiBH₄ в TGF (1,6 мл, 3,2 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл) и медленно обрабатывали водой (выделение H₂). После разделения двух фаз экстрагировали водную фракцию EtOAc и объединяли две органические фракции, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 82-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 246.

Стадия 3.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 82-C (0,25 г, 1,0 ммоль), трифенилфосфин (0,59 г, 2,2 ммоль) и фталимид (0,24 г, 1,6 ммоль) в TGF (10 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. В реакционную смесь медленно добавляли DIAD (0,44 мл, 2,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 82-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 375.

Стадия 4.

В раствор 82-D (0,35 г, 0,9 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. После фильтрования для удаления твердых веществ концентрировали фильтрат с получением 82-E. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 245.

Стадия 5.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 82-E (0,21 г, 0,87 ммоль) и 82-F (0,3 г, 0,87 ммоль) в этаноле (7 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (0,15 г, 1,7 ммоль) в воде (7 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали EtOAc и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение 82-G использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 573.

Стадия 6.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 82-G (0,49 г, 0,86 ммоль) в 4н. растворе HCl/диоксан (5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования получали 0,4 г промежуточного соединения. Промежуточное соединение и DBU (0,6 г, 4,0 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 82-H. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 413.

Стадия 7.

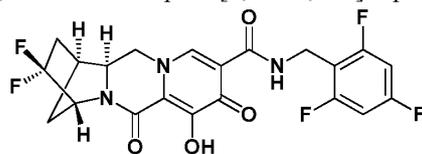
В 100 мл круглодонную колбу помещали 82-H (0,2 г, 0,49 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. KOH (1,5 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь путем добавления 1н. HCl (1,5 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Неочищенную кислоту, 2,4,6-трифторбензиламин (0,15 г, 0,95 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,31 г, 2,4 ммоль) и NATU (0,36 г, 0,95 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 82-1. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 542.

Стадия 8.

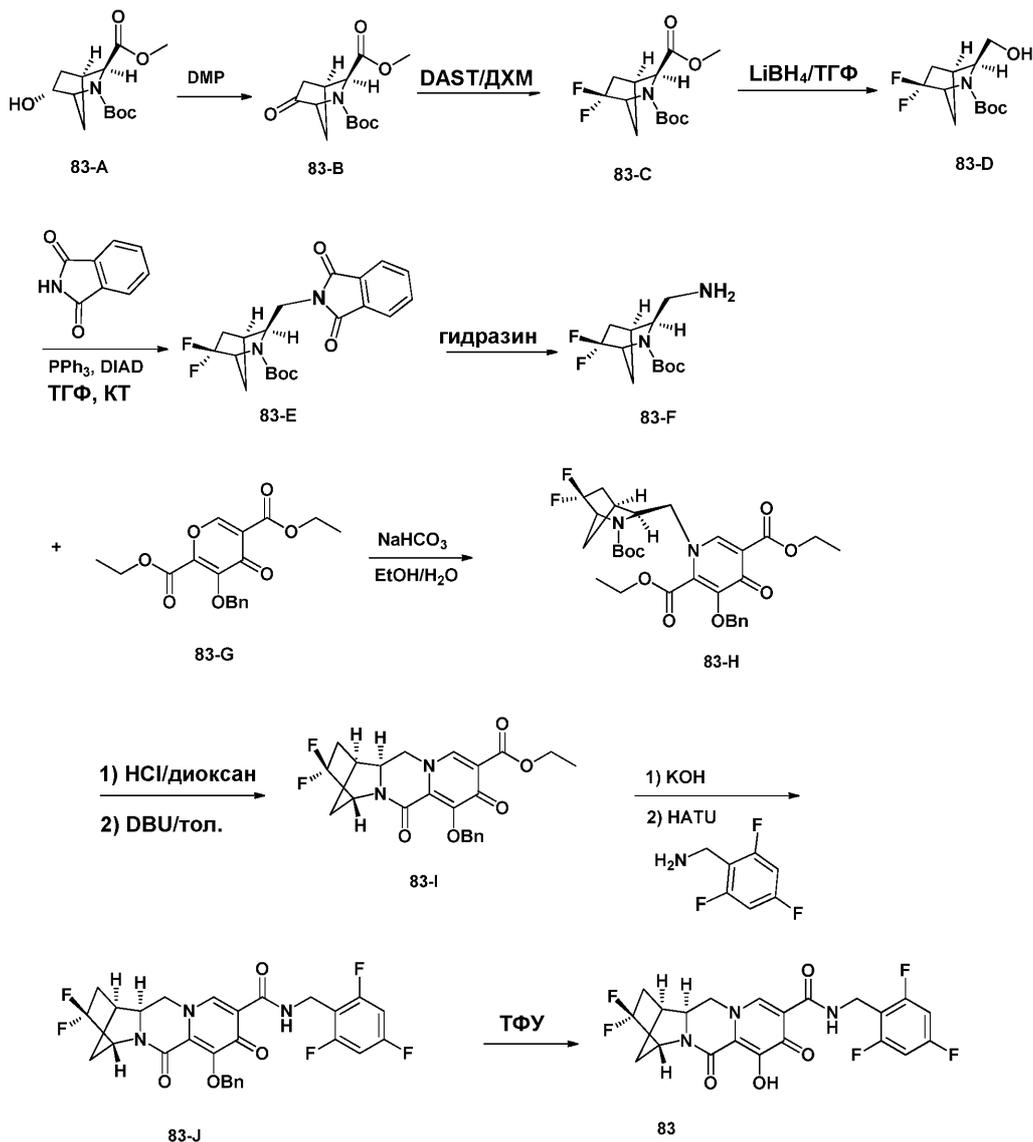
В 50 мл круглодонную колбу помещали 82-1 (0,22 г, 0,41 ммоль) в ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 82. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 5,15-4,77 (m, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,32-3,41 (m, 2H), 2,78 (s, 1H), 1,86 (dd, J=144,8, 72,3 Гц, 6H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -108,98 (t, J=8,2 Гц), -112,03 (t, J=7,2 Гц), -168,00. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 452.

Пример 83.

Получение соединения 83. (1S,4R,12aS)-3,3-Дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид



83



Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-A (1,0 г, 3,7 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (1,8 г, 4,2 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 83-B ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент 270.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-B (0,85 г, 3,2 ммоль) в ДХМ (15 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли DAST (1,5 мл, 11,3 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Повторно охлаждали смесь до 0°C. По каплям добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл) для гашения реакции. Затем реакционную смесь разбавляли EtOAc (100 мл), промывали нас. NaHCO₃, соевым раствором и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 83-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 292.

Стадия 3.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-C (0,44 г, 1,5 ммоль) в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C. Медленно добавляли 2,0M LiBH₄ в ТГФ (1,6 мл, 3,2 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл) и медленно добавляли воду (выделение H₂). После разделения двух фаз экстрагировали водную фракцию EtOAc и объединяли две органические фракции, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 83-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 264.

Стадия 4.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-D (0,17 г, 0,65 ммоль), трифенилфосфин (0,37 г, 1,4 ммоль) и фталимид (0,15 г, 1,0 ммоль) в ТГФ (10 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. В реакционную смесь медленно добавляли DIAD (0,28 мл, 1,4 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 83-E. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 393.

Стадия 5.

В раствор 83-E (0,25 г, 0,64 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. После фильтрования для удаления твердых веществ концентрировали фильтрат с получением 83-F. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 263.

Стадия 6.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-F (0,18 г, 0,69 ммоль) и 83-G (0,324 г, 0,69 ммоль) в этаноле (7 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (0,12 г, 1,4 ммоль) в воде (7 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой. Водные фракции экстрагировали EtOAc и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение 83-H использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 591.

Стадия 7.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-H (0,4 г, 0,68 ммоль) в 4н. растворе HCl/диоксан (3,8 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования получали 0,35 г промежуточного соединения. Промежуточное соединение и DBU (0,51 г, 3,3 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 83-I. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 431.

Стадия 8.

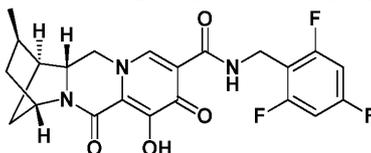
В 100 мл круглодонную колбу помещали 83-I (0,2 г, 0,47 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. KOH (1,4 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь путем добавления 1н. HCl (1,4 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Неочищенную кислоту, 2,4,6-трифторбензиламин (0,14 г, 0,91 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,29 г, 2,2 ммоль) и HATU (0,35 г, 0,91 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 83-J. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 560.

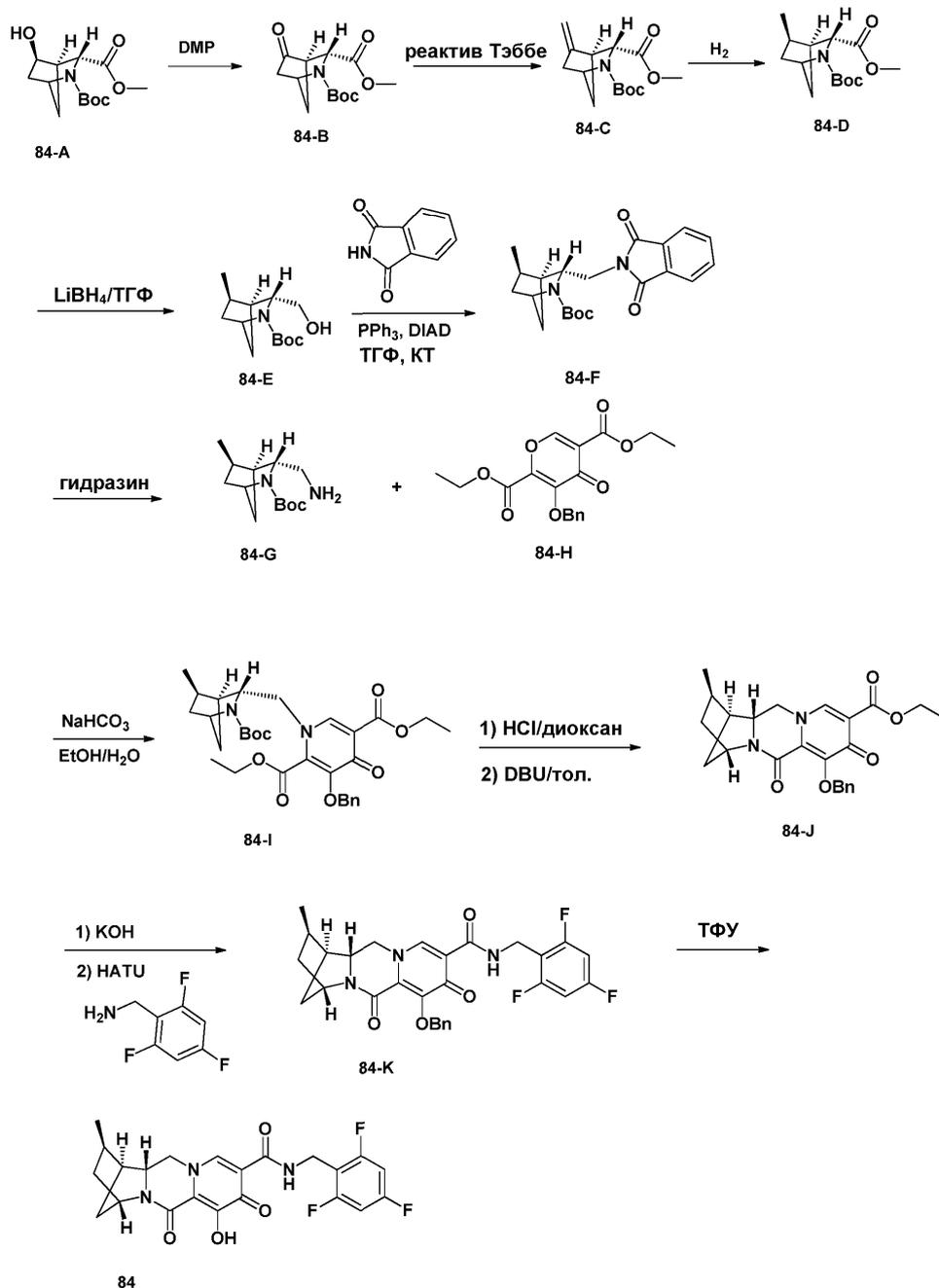
Стадия 9.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 83-J (0,18 г, 0,32 ммоль) в ТФУ (3 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 83 в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (d, J=6,1 Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, J=8,7, 7,5 Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, J=11,5 Гц, 1H), 2,97 (d, J=4,4 Гц, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -92,32 (ddd, J=225,6, 22,5, 9,1 Гц), -107,64 - -109,54 (m), -112,05 (t, J=7,0 Гц), -114,67 (d, J=226,7 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 470.

Пример 84.

Получение соединения 84. (1S,2R,4S,12aR)-7-Гидрокси-2-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид





Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-A (1,6 г, 5,9 ммоль) в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (4,9 г, 11,7 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-ЕтОAc в качестве элюентов с получением 84-B. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 270.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-B (1,3 г, 4,8 ммоль) в ТГФ (30 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли реактив Тэббе (0,5М в толуоле, 19,4 мл, 9,7 ммоль). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Повторно охлаждали смесь до 0°C. По каплям добавляли насыщенный NaHCO₃ (5 мл) для гашения реакции. Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре еще 15 мин и фильтровали через целит. Осадок промывали ДХМ (2×). Концентрировали объединенные фильтраты в вакууме и очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-ЕтОAc в качестве элюентов с получением 84-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 268.

Стадия 3.

В раствор (продукт N₂) 84-C (0,9 г, 3,4 ммоль) в ЕтОН (20 мл) добавляли Pd/C (0,18 г). Смесь перемешивали в атмосфере H₂ в течение 3 ч. Смесь фильтровали через целит и концентрировали фильтрат

с получением 84-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 270.

Стадия 4.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-D (0,9 г, 3,3 ммоль) в ТГФ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при -78°C. Медленно добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (13,2 мл, 26,4 ммоль). Затем реакционную смесь нагревали и перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч. Затем разбавляли реакционную смесь EtOAc (100 мл) и медленно добавляли воду (выделение H₂). После разделения двух фаз экстрагировали водную фракцию EtOAc и объединяли две органические фракции, промывали водой и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 84-E. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 242.

Стадия 5.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-E (0,4 г, 1,66 ммоль), трифенилфосфин (0,96 г, 3,6 ммоль) и фталимид (0,39 г, 2,7 ммоль) в ТГФ (15 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. В реакционную смесь медленно добавляли DIAD (0,7 мл, 3,6 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 84-F. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 371.

Стадия 6.

В раствор 84-F (0,55 г, 1,5 ммоль) в EtOH (20 мл) добавляли моногидрат гидразина (0,3 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. После фильтрования для удаления твердых веществ концентрировали фильтрат с получением 84-G. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 241.

Стадия 7.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-G (0,35 г, 1,4 ммоль) и 84-H (0,5 г, 1,4 ммоль) в этаноле (10 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (0,24 г, 2,8 ммоль) в воде (10 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли EtOAc (50 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали EtOAc и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное соединение 84-I использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 583.

Стадия 8.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-I (0,84 г, 1,4 ммоль) в 4н. растворе HCl/диоксан (8,2 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования получали 0,74 г промежуточного соединения. Промежуточное соединение и DBU (1,1 г, 7,2 ммоль) растворяли в толуоле (10 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 84-J. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 409.

Стадия 9.

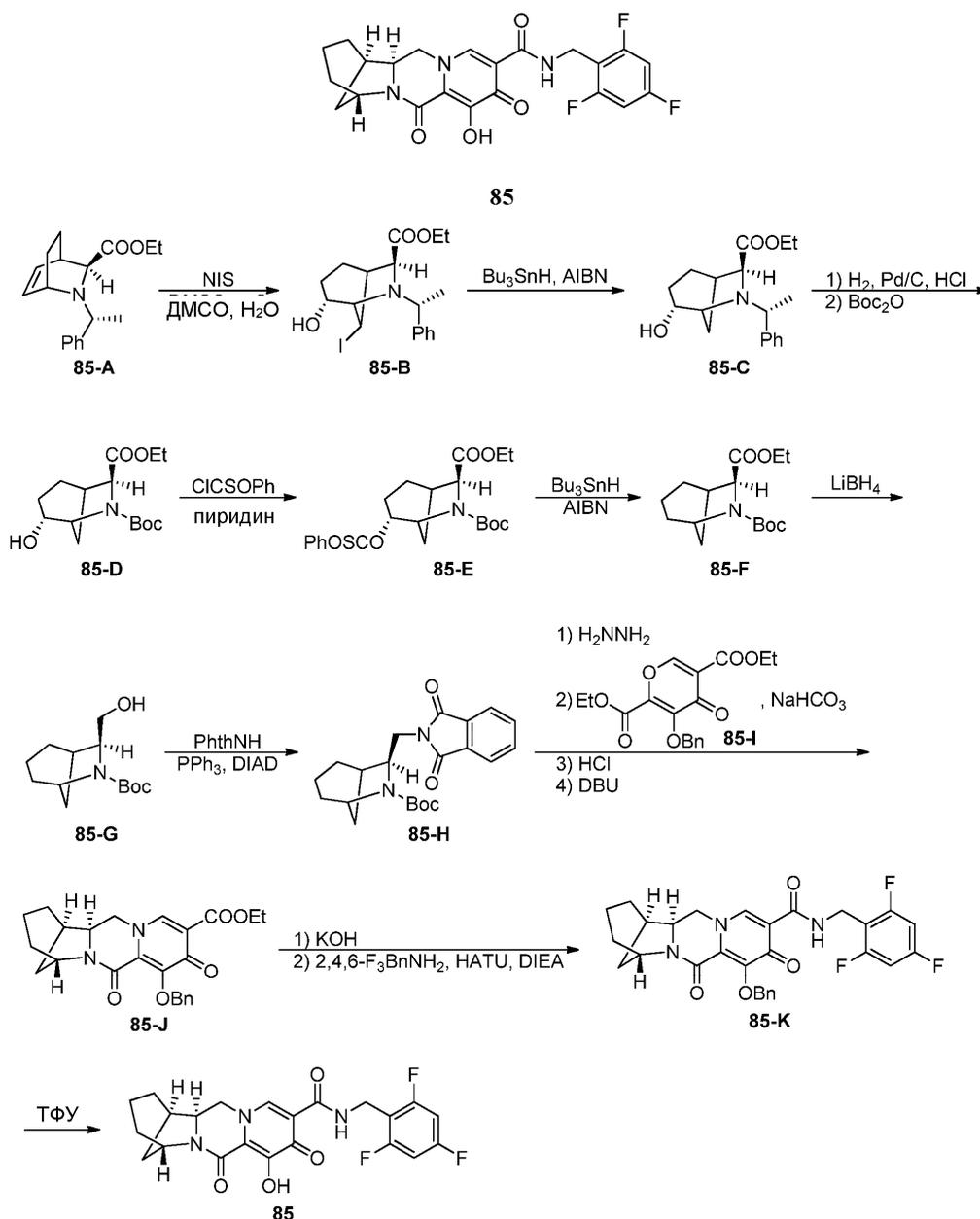
В 100 мл круглодонную колбу помещали 84-J (0,4 г, 0,98 ммоль) в ТГФ (5 мл) и MeOH (5 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. КОН (3,0 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Подкисляли реакционную смесь путем добавления 1н. HCl (3,0 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Неочищенную кислоту, 2,4,6-трифторбензиламин (0,32 г, 1,96 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,63 г, 4,9 ммоль) и NATU (0,74 г, 1,9 ммоль) растворяли в ДХМ (10 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли EtOAc (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 84-K. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 538.

Стадия 10.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 84-K (0,5 г, 0,93 ммоль) в ТФУ (6 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 84. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,65 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,80 (s, 1H), 4,77-4,52 (m, 3H), 4,08 (d, J=13,1 Гц, 1H), 3,88 (d, J=12,3 Гц, 1H), 2,47 (d, J=3,2 Гц, 1H), 2,35 (s, 1H), 2,16 (ddd, J=14,3, 11,2, 3,6 Гц, 1H), 1,93-1,57 (m, 3H), 1,29-1,19 (m, 1H), 1,17 (d, J=7,0 Гц, 3H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,24, -111,98. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 448.

Пример 85.

Получение соединения 85. (6aS,7R,11S)-1-Гидрокси-2,13-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-6,6a,7,8,9,10,11,13-октагидро-2H-7,11-метанопиридо[1',2':4,5]пиразино[1,2-a]азепин-3-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор 85-A (1100 мг, 3,855 ммоль) в ДМСО (6 мл) и воде (0,75 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N-йодсукцинимид (885 мг, 3,934 ммоль). Через 2 ч дополнительно добавляли N-йодсукцинимид (88 мг, 0,391 ммоль) и полученную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1,5 ч. Темно-коричневую реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали смесью 10% водн. раствора Na₂S₂O₃ и водн. раствора NaHCO₃ (смесь ~1:4), а затем водой (содержащей некоторое количество солевого раствора). После экстракции водных фракций EtOAc объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 85-B.

¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,51-7,44 (m, 2H), 7,33-7,17 (m, 3H), 4,22-4,05 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,77 (d, J=5,3 Гц, 1H), 3,54-3,44 (m, 1H), 3,27 (t, J=4,5 Гц, 1H), 2,75-2,66 (m, 1H), 2,30 (dddd, J=14,8, 13,1, 7,2, 5,8 Гц, 1H), 2,14 (dddd, J=14,8, 13,0, 6,1, 2,1 Гц, 1H), 1,97 (d, J=8,9 Гц, 1H), 1,58-1,46 (m, 1H), 1,45-1,34 (m, 4H), 1,24 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₈H₂₅INO₃: 430,1; эксперимент: 430,0.

Стадия 2.

Раствор 85-B (993 мг, 2,313 ммоль), AIBN (305 мг, 1,857 ммоль) и гидрида трибутиллолова (1392 мг, 4,799 ммоль) в толуоле (15 мл) перемешивали при 100°C. Через 2 ч реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой и солевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с полу-

чением 85-С. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,57-7,49 (m, 2H), 7,32-7,23 (m, 2H), 7,23-7,15 (m, 1H), 4,24-4,02 (m, 2H), 3,97 (q, $J=6,7$ Гц, 1H), 3,83 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 3,48 (t, $J=4,6$ Гц, 1H), 3,19-3,04 (m, 1H), 2,58 (p, $J=4,0$ Гц, 1H), 2,30 (dddd, $J=14,7, 13,1, 7,0, 4,5$ Гц, 1H), 1,98 (d, $J=11,2$ Гц, 1H), 1,64 (tdd, $J=13,3, 6,2, 2,6$ Гц, 1H), 1,49-1,33 (m, 3H), 1,37 (d, $J=6,7$ Гц, 3H), 1,32-1,26 (m, 1H), 1,23 (t, $J=7,2$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_3$: 304,2; эксперимент: 304,1.

Стадия 3.

Смесь 85-С (725 мг, 2,39 ммоль) и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (351 мг) в EtOH (25 мл) и 4н. HCl в диоксане (0,9 мл) перемешивали в атмосфере H_2 . Через 2 ч фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат. ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{NO}_3$: 200,13; эксперимент: 200,1. После выпаривания совместно с толуолом ($\times 2$) остаток и Woc_2O (720 мг, 3,299 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N -диизопропилэтиламин (DIPEA) (1,2 мл, 6,889 ммоль). Через 1 ч реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc ($\times 2$). После промывки органических экстрактов водой объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов- EtOAc в качестве элюентов с получением 85-D, которое вероятно представляло собой смесь ротамеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,42-3,97 (m, 5H), 2,62 (d, $J=5,6$ Гц, 1H), 2,45-2,26 (m, 1H), 2,25-2,15 (m, 1H), 1,80 (td, $J=13,7, 6,7$ Гц, 1H), 1,66 (dd, $J=12,3, 6,6$ Гц, 2H), 1,55-1,70 (m, 2H), 1,47 (s, 2H), 1,42 (s, 7H), 1,28 (dt, $J=9,5, 7,1$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{NO}_5$: 300,2; эксперимент: 299,7.

Стадия 4.

В раствор 85-D (568 мг, 1,897 ммоль) и пиридина (0,25 мл, 3,091 ммоль) в ТГФ (5 мл) добавляли фенил-хлортионоформиат (0,3 мл, 2,169 ммоль) при 0°C , быстро образовывалось нерастворимое вещество. После выдерживания при 0°C в течение ~ 30 мин добавляли дополнительные количества пиридина (0,3 мл, 3,709 ммоль) и фенил-хлортионоформиата (0,3 мл, 2,169 ммоль). После выдерживания при 0°C в течение 1,5 ч и комнатной температуре в течение 1 ч концентрировали смесь и растворяли остаток в EtOAc и воде. После разделения двух слоев органическую фракцию промывали -0,1н. HCl , насыщенным водным NaHCO_3 и соевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc /гексанов в качестве элюентов с получением 85-E. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,47-7,37 (m, 2H), 7,30 (t, $J=6,9$ Гц, 1H), 7,11 (dd, $J=8,0, 4,0$ Гц, 2H), 5,54 (dt, $J=9,0, 4,9$ Гц, 1H), 4,50 (dt, $J=9,8, 5,3$ Гц, 1H), 4,35 (dd, $J=21,4, 5,0$ Гц, 1H), 4,30-4,14 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 2,54 (s, 1H), 2,14-2,00 (m, 1H), 1,82 (m, 3H), 1,54 (m, 1H), 1,48 (s, 4,5H), 1,45 (s, 4,5H), 1,30 (dt, $J=9,4, 7,1$ Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{NO}_6\text{S}$: 436,2; эксперимент: 435,8.

Стадия 5.

Смесь 85-E (602 мг, 1,382 ммоль), AIBN (182 мг, 1,108 ммоль) и гидрида трибутилолова (608 мг, 2,096 ммоль) в толуоле (8 мл) перемешивали при 100°C . Через 1 ч концентрировали реакцию смесь и растворяли остаток в EtOAc , после чего промывали водой и соевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединенные органические фракции сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc /гексанов в качестве элюентов с получением 85-F, которое вероятно представляло собой смесь ротамеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,37-4,06 (m, 4H), 2,69-2,53 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 0,65H), 1,93-1,80 (m, 1,35H), 1,54 (s, 5H), 1,46 (s, 3,15H), 1,42 (s, 5,85H), 1,27 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{NO}_4$: 228,1; эксперимент: 227,9.

Стадия 6.

Повторно очищали 85-F (420 мг) и очищенный 85-F в ТГФ (3 мл) перемешивали при 0°C , после чего добавляли 2,0М LiBH_4 в ТГФ (1,5 мл). Через 5 мин смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 17 ч и дополнительно добавляли 2,0М LiBH_4 в ТГФ (1,5 мл) при комнатной температуре. После выдерживания в течение 23 ч при комнатной температуре дополнительно добавляли 2,0М LiBH_4 в ТГФ (3 мл) и полученную смесь перемешивали в течение ~ 72 ч. После перемешивания реакционной смеси при 0°C , медленного добавления воды и дополнительного разбавления водой экстрагировали продукт EtOAc ($\times 2$). Экстракты промывали водой, объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексана- EtOAc в качестве элюентов с получением 85-G. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 4,12 (t, $J=5,3$ Гц, 1H), 3,99 (dd, $J=12,0, 7,9$ Гц, 1H), 3,85 (dd, $J=8,0, 4,7$ Гц, 1H), 3,73 (dd, $J=11,9, 1,4$ Гц, 1H), 2,28 (d, $J=4,6$ Гц, 1H), 1,90-1,73 (m, 2H), 1,68-1,45 (m, 6H), 1,47 (s, 9H), 1,43-1,33 (m, 1H) ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}-\text{C}_4\text{H}_8+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_9\text{H}_{16}\text{NO}_3$: 186,1; эксперимент: 186,0.

Стадия 7.

Раствор 85-G (198 мг, 0,820 ммоль), фталимида (200 мг, 1,359 ммоль) и PPh_3 (488 мг, 1,861 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали на бане при 0°C , после чего добавляли DIAD (0,36 мл, 1,828 ммоль). После выдерживания при 0°C в течение 30 мин перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 17 ч. Концентрировали реакцию смесь и очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием гексана- EtOAc в качестве элюентов с получением 85-H, которое вероятно представляло собой смесь ротамеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (dd, $J=5,4, 3,1$ Гц, 2H), 7,69 (dd, $J=5,4, 3,1$ Гц, 2H), 4,46 (s,

1H), 4,19 (m, 2H), 3,95 (s, 1H), 2,31-2,14 (m, 1H), 2,05 (d, J=16,5 Гц, 1H), 1,84 (m, 2H), 1,79-1,70 (m, 1H), 1,66 (m, 1H), 1,61-1,30 (m, 12H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₂₇N₂O₄: 371,2; эксперимент: 370,8.

Стадия 8.

В раствор 85-Н (270 мг, 0,729 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли гидрат гидразина (0,145 мл, 3,083 ммоль) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при 70°C. Через 1,5 ч смесь охлаждали до 0°C и разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл), после чего перемешивали в течение 1 ч при 0°C. Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Остаток растворяли в CH₂Cl₂ и фильтровали для удаления некоторых нерастворимых веществ. Концентрировали полученный фильтрат. Остаток, объединенный с 85-И (257 мг, 0,742 ммоль) и NaHCO₃ (131 мг, 1,559 ммоль) в воде (3 мл) и EtOH (3 мл), перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (×2). После промывки экстрактов водой объединяли органические экстракты, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. В раствор остатка в CH₂Cl₂ (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (6 мл). После выдерживания в течение 1,5 ч при комнатной температуре концентрировали раствор и выпаривали совместно с толуолом. Смесь остатка и DBU (0,6 мл, 4,012 ммоль) в толуоле (5 мл) перемешивали на бане при 100°C. Через 1 ч дополнительно добавляли DBU (0,3 мл, 2,006 ммоль) и смесь перемешивали еще 1 ч при 100°C. После концентрирования смеси остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc-20% MeOH/EtOAc в качестве элюентов с получением 85-Ј. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 8,08 (s, 1H), 7,71-7,62 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 5,44 (d, J=9,8 Гц, 1H), 5,10 (d, J=9,8 Гц, 1H), 4,44-4,28 (m, 3H), 4,23 (t, J=13,0 Гц, 1H), 3,99 (ddt, J=10,2, 6,3, 3,6 Гц, 2H), 2,44-2,36 (m, 1H), 2,29 (dt, J=11,6, 5,3 Гц, 1H), 1,84 (dt, J=10,8, 5,3 Гц, 2H), 1,77-1,61 (m, 3H), 1,57 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,48 (ddd, J=20,9, 12,3, 5,5 Гц, 1H), 1,38 (t, J=7,1 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₄H₂₇N₂O₅: 423,2; эксперимент: 423,3.

Стадия 9.

Смесь 85-Ј (214 мг, 0,507 ммоль) в ТГФ (4 мл) и MeOH (4 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли 1н. КОН (1,1 мл). Через 30 мин концентрировали реакционную смесь до ~1 мл, подкисляли 1н. HCl (~1,2 мл) и разбавляли солевым раствором, после чего экстрагировали CH₂Cl₂ (20 мл ×2). Объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали с получением неочищенной кислоты. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₃N₂O₅: 395,2; эксперимент: 395,3.

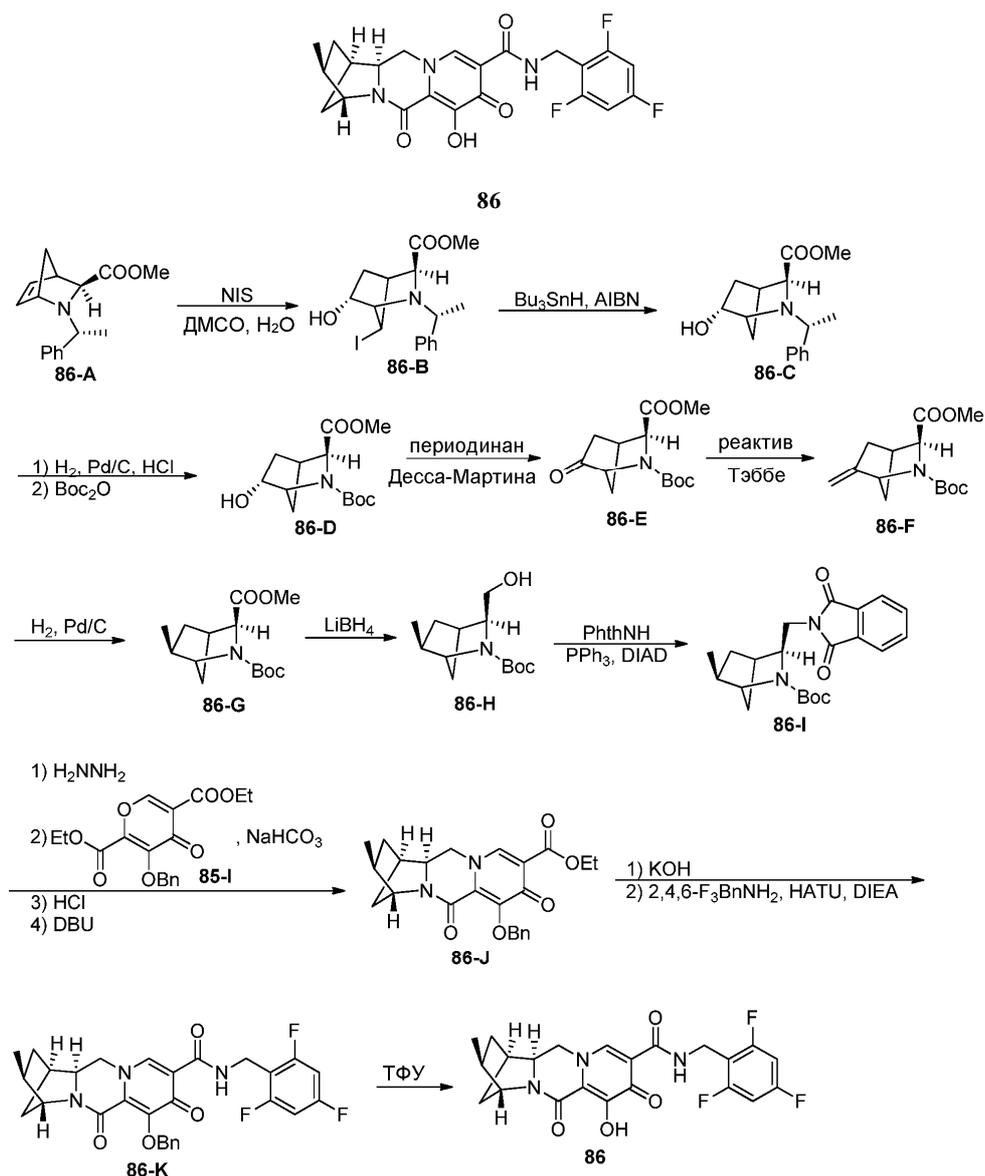
Смесь неочищенной кислоты (199 мг, 0,505 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламина (130 мг, 0,807 ммоль) и NATU (304 мг, 0,800 ммоль) в CH₂Cl₂ (6 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,62 мл, 3,559 ммоль). Через 30 мин концентрировали реакционную смесь и остаток растворяли в EtOAc, промывали насыщенным водным NH₄Cl (×2), насыщенным водным NaHCO₃ (×2) и солевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединяли две органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc-20% MeOH/ЭА в качестве элюентов с получением 85-К. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 10,40 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,68-7,54 (m, 2H), 7,33 (ddd, J=7,7, 6,3, 1,5 Гц, 2H), 7,30-7,26 (m, 1H), 6,74-6,60 (m, 2H), 5,37 (d, J=10,0 Гц, 1H), 5,17 (d, J=10,0 Гц, 1H), 4,76-4,57 (m, 2H), 4,46 (dd, J=6,0, 4,3 Гц, 1H), 4,34 (t, J=12,4 Гц, 1H), 4,07 (dd, J=12,4, 3,6 Гц, 1H), 3,91 (dt, J=12,4, 3,9 Гц, 1H), 2,52-2,44 (m, 1H), 2,32 (dd, J=11,8, 6,2 Гц, 1H), 1,92 (dt, J=10,7, 5,4 Гц, 1H), 1,83-1,70 (m, 3H), 1,67 (d, J=11,7 Гц, 1H), 1,52 (ddd t, J=25,5, 17,0, 11,8, 5,3 Гц, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109,15 (dq, J=15,0, 7,5, 7,1 Гц, 1F), -111,85 (t, J=6,8 Гц, 2F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₉H₂₇F₃N₃O₄: 538,2; эксперимент: 538,3.

Стадия 10.

85-К (187 мг, 0,348 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (3 мл) при комнатной температуре и перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч концентрировали раствор и растворяли остаток в CH₂Cl₂. После промывки раствора 0,1н. HCl экстрагировали водную фракцию CH₂Cl₂ (×2). Объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием CH₂Cl₂-20% MeOH в CH₂Cl₂ в качестве элюентов с получением 150 мг (96%) соединения 85. Соединение 85 дополнительно очищали путем перекристаллизации из метанола (10 мл) с получением соединения 85. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 12,09 (s, 1H), 10,39 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,36 (s, 1H), 6,74-6,48 (m, 2H), 4,64 (d, J=5,7 Гц, 2H), 4,59 (dd, J=6,1, 4,4 Гц, 1H), 4,36-4,18 (m, 2H), 4,12 (dt, J=12,4, 4,1 Гц, 1H), 2,68-2,47 (m, 1H), 2,25 -2,10 (m, 1H), 2,10-1,98 (m, 1H), 1,98-1,66 (m, 4H), 1,66-1,48 (m, 2H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, CDCl₃) δ -109,23 (ddd, J=15,1, 8,6, 6,0 Гц, 1F), -112,02 (t, J=6,9 Гц, 2F). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₁F₃N₃O₄: 448,2; эксперимент: 448,3.

Пример 86.

Получение соединения 86. (1R,3S,4R,12aS)-7-Гидрокси-3-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор 86-A (10,160 г, 39,48 ммоль) в ДМСО (52 мл) и воде (6,5 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N-йодсукцинимид (8,888 г, 39,50 ммоль). Через 30 мин темно-коричневую реакционную смесь разбавляли EtOAc и промывали насыщенным водным раствором NaHCO₃, 10% водным раствором Na₂S₂O₃ и соевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 86-B в виде белого твердого вещества. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,33-7,19 (m, 5H), 4,25-4,12 (m, 1H), 3,79 (q, J=1,6 Гц, 1H), 3,72 (q, J=6,5 Гц, 1H), 3,51 (s, 1H), 3,47 (s, 3H), 3,31 (dd, J=3,9, 1,6 Гц, 1H), 2,76-2,69 (m, 1H), 2,13 (ddd, J=14,3, 7,8, 1,7 Гц, 1H), 2,08-1,97 (m, 1H), 1,91 (dtd, J=14,1, 4,0, 1,5 Гц, 1H), 1,42 (d, J=6,5 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₆H₂₁NO₃: 402,1; эксперимент: 402,0.

Стадия 2.

Раствор 86-B (12,468 г, 31,07 ммоль), азобисизобутиронитрила (AIBN) (4,082 г, 24,86 ммоль) и гидро трибутилолова (18,047 г, 62,22 ммоль) в толуоле (150 мл) перемешивали при 100°C. Через 30 мин реакционную смесь охлаждали до комнатной температуры, разбавляли EtOAc и промывали водой и соевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток дважды очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 86-C. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 7,39-7,31 (m, 2H), 7,31-7,24 (m, 2H), 7,24-7,17 (m, 1H), 4,11 (s, 1H), 3,72 (s, 1H), 3,49 (s, 3H), 3,33 (d, J=3,4 Гц, 1H), 3,27 (d, J=6,4 Гц, 1H), 2,65-2,51 (m, 1H), 1,92 (ddd, J=13,6, 6,8, 2,4 Гц, 1H), 1,69-1,50 (m, 2H), 1,47 (d, J=10,1 Гц, 1H), 1,41 (d, J=6,6 Гц, 3H), 1,21-1,07 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₆H₂₂NO₃: 276,2; эксперимент: 276,1.

Стадия 3.

Смесь 85-С (4,187 г, 15,21 ммоль) и 20% Pd(OH)₂/C (1,022 г) в EtOH (100 мл) и 4н. HCl в диоксане (5,7 мл) перемешивали в атмосфере H₂. Через 1,5 ч фильтровали реакцию смесь и концентрировали фильтрат. После выпаривания совместно с толуолом остаток использовали на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₈H₁₄NO₃: 172,1; эксперимент: 172,1.

После выпаривания совместно с толуолом остаток и Вос₂O (5,712 г, 26,17 ммоль) в ТГФ (45 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (8 мл, 45,93 ммоль). Через 30 мин реакцию смесь разбавляли водой и экстрагировали EtOAc (×2). После промывки органических экстрактов водой объединенные экстракты сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 86-D. Данные спектра ¹H ЯМР позволяют предположить наличие смеси ротамеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (d, J=7,6 Гц, 1H), 4,19-4,10 (m, 2H), 4,08 (d, J=3,5 Гц, 1H), 3,72 (s, 3H), 2,74 (d, J=5,6 Гц, 1H), 1,97 (ddd, J=13,6, 6,9, 2,8 Гц, 1H), 1,88-1,78 (m, 1H), 1,79-1,50 (m, 1H), 1,46 (s, 3H), 1,38 (s, 6H), 1,31 (d, J=13,3 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₃H₂₂NO₅: 272,2; эксперимент: 271,6.

Стадия 4.

Раствор 86-D (1659 мг, 6,115 ммоль) в CH₂Cl₂ (35 мл) перемешивали на бане при 0°C, после чего по частям добавляли периодинан Десса-Мартина (5,183 г, 12,22 ммоль). Через 5 мин перемешивали смесь при комнатной температуре. Через 2 ч охлаждали реакцию смесь на ледяной бане, реакцию гасили водой и фильтровали смесь. Промывали фильтрат насыщенным NaHCO₃, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 86-E. Данные спектра ¹H ЯМР позволяют предположить наличие двух ротамеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,43 (d, J=3,8 Гц, 0,5H), 4,39 (s, 1H), 4,26 (s, 0,5H), 3,75 (s, 3H), 3,10 (s, 1H), 2,24 (d, J=4,5 Гц, 0,5H), 2,19 (d, J=4,4 Гц, 0,5H), 2,12 (d, J=4,4 Гц, 0,5H), 2,07 (d, J=4,2 Гц, 0,5H), 2,01 (dd, J=4,5, 2,2 Гц, 0,5H), 1,98 (dt, J=4,3, 1,9 Гц, 0,5H), 1,80 (s, 0,5H), 1,77 (s, 0,5H), 1,46 (s, 4,5H), 1,40 (d, J=2,8 Гц, 4,5 H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M-C₄H₈+H]⁺ расчет для C₉H₁₂NO₅: 214,1; эксперимент: 213,8.

Стадия 5.

Раствор 86-E (528 мг, 1,961 ммоль) в ТГФ (12 мл) перемешивали при 0°C, после чего по каплям добавляли 0,5M раствор реактива Тэббе в толуоле (7,9 мл, 3,95 ммоль). После завершения добавления коричневатый раствор оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Реакционную смесь перемешивали на бане при 0°C, после чего реакцию осторожно гасили путем добавления насыщенного водного раствора NaHCO₃. После разбавления смеси CH₂Cl₂ и перемешивания при комнатной температуре в течение 15 мин полученную смесь фильтровали через подложку с целитом, а осадок промывали CH₂Cl₂. После разделения двух фракций фильтрата водн. фракцию экстрагировали CH₂Cl₂ и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc в качестве элюентов с получением 86-F. Данные спектра ¹H ЯМР позволяют предположить наличие двух ротамеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 5,13 (s, 0,6H), 5,04 (s, 0,4H), 4,82-4,71 (m, 1H), 4,55 (s, 0,6H), 4,43 (s, 0,4H), 4,29 (d, J=3,7 Гц, 0,4H), 4,24 (d, J=3,7 Гц, 0,6H), 3,71 (s, 3H), 2,84 (s, 1H), 2,14 (m, 2H), 1,75 (s, 0,6H), 1,74-1,70 (s, 0,4H), 1,55 (m, 1H), 1,45 (s, 3,6H), 1,37 (s, 5,4H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₄H₂₂NO₄: 268,2; эксперимент: 267,6.

Стадия 6.

Смесь 86-F (333 мг, 1,246 ммоль) и 20% Pd(OH)₂/C (53 мг) в EtOH (5 мл) перемешивали в атмосфере H₂. Через 30 мин фильтровали смесь и концентрировали фильтрат с получением 86-G. Данные спектра ¹H ЯМР позволяют предположить наличие двух ротамеров. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,20 (m, 1H), 4,08 (m, 1H), 3,71 (два s, 3H), 2,68 (m, 1H), 2,06 (m, 1H), 1,80-1,63 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 1H), 1,44 (s, 4H), 1,38 (s, 5H), 1,13 (m, 3H), 0,92 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₄H₂₄NO₄: 270,2; эксперимент: 269,7.

Стадия 7.

Раствор 86-G (336 мг, 1,482 ммоль) в ТГФ (5 мл) перемешивали при 0°C, после чего добавляли 2,0M LiBH₄ в ТГФ (1,5 мл). Через 5 мин смесь перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч дополнительно добавляли 2,0M LiBH₄ в ТГФ (1,5 мл). После выдерживания в течение 21 ч при комнатной температуре дополнительно добавляли 2,0M LiBH₄ в ТГФ (3 мл). После выдерживания в течение 3 ч при комнатной температуре раствор грели при 35°C в течение 18 ч. Реакционную смесь охлаждали до 0°C и реакцию осторожно гасили водой. После экстракции смеси EtOAc (×2) две органические фракции промывали водой, объединяли, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием гексанов-EtOAc с получением 86-H. ¹H ЯМР (400 МГц, CDCl₃) δ 4,95-4,09 (шир., 1H), 4,05 (s, 1H), 3,82 (dd, J=11,5, 7,7 Гц, 1H), 3,76-3,69 (m, 1H), 3,66 (d, J=11,5 Гц, 1H), 2,45 (d, J=4,1 Гц, 1H), 2,03 (dqdd, J=11,4, 7,0, 4,5, 2,6 Гц, 1H), 1,77-1,57 (m, 2H), 1,48 (dd, J=10,1, 1,8 Гц, 1H), 1,45 (s, 9H), 1,00 (d, J=6,9 Гц, 3H), 0,93 (ddd, J=13,2, 4,7, 2,6 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₃H₂₄NO₃: 242,2; эксперимент: 241,7.

Стадия 8.

Раствор 86-Н (218 мг, 0,903 ммоль), фталимида (218 мг, 1,482 ммоль) и PPh_3 (535 мг, 2,040 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали на бане при 0°C , после чего добавляли DIAD (0,40 мл, 2,032 ммоль). После выдерживания в течение 10 мин при 0°C смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 19 ч. Концентрировали реакционную смесь и очищали остаток путем флэш-хроматографии с использованием гексана- EtOAc в качестве элюентов с получением 86-И. Данные спектра ^1H ЯМР позволяют предположить наличие двух ротамеров. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 7,82 (dt, $J=7,3, 3,6$ Гц, 2H), 7,70 (d, $J=5,3$ Гц, 2H), 4,53-4,26 (m, 1H), 4,26-3,89 (m, 2H), 3,89-3,65 (m, 1H), 2,28 (m, 1H), 2,04 (m, 1H), 1,82-1,65 (m, 2H), 1,66-1,43 (m, 7H), 1,38 (s, 4H), 1,19-1,01 (m, 3H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4$: 371,2; эксперимент: 370,8.

Стадия 9.

В раствор 86-И (319 мг, 0,861 ммоль) в EtOH (12 мл) добавляли гидрат гидразина (0,17 мл, 3,494 ммоль) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали на бане при 70°C . Через 1,5 ч смесь охлаждали до 0°C и разбавляли диэтиловым эфиром (25 мл), после чего перемешивали в течение 1 ч при 0°C . Фильтровали смесь и концентрировали фильтрат. Остаток растворяли в CH_2Cl_2 и фильтровали для удаления некоторых нерастворимых веществ. Концентрировали полученный фильтрат с получением неочищенного амина. ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_2$: 241,2; эксперимент: 240,9.

После выпаривания неочищенного амина совместно с толуолом смесь неочищенного амина, 85-И (300 мг, 0,866 ммоль) и NaHCO_3 (150 мг, 1,845 ммоль) в воде (3 мл) и EtOH (3 мл) перемешивали при комнатной температуре. Через 2 ч смесь разбавляли водой и экстрагировали $\text{EtOAc}(\times 2)$. После промывки экстрактов водой объединяли органические экстракты, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. В раствор остатка в CH_2Cl_2 (2 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (6 мл). После выдерживания в течение 1,5 ч при комнатной температуре концентрировали раствор и выпаривали совместно с толуолом. Смесь остатка и DBU (0,65 мл, 4,347 ммоль) в толуоле (6 мл) перемешивали при 100°C . Через 1 ч дополнительно добавляли DBU (0,65 мл, 4,347 ммоль) и смесь перемешивали при 100°C . Через 1 ч дополнительно добавляли DBU (0,65 мл, 4,347 ммоль) и смесь перемешивали еще 2,5 ч при 100°C . Смесь разбавляли CH_2Cl_2 и промывали водой, содержащей 3 мл 1н. HCl . Органическую фракцию сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc -20% MeOH/EtOAc в качестве элюентов с получением 86-Ж. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 8,09 (s, 1H), 7,70-7,62 (m, 2H), 7,37-7,27 (m, 3H), 5,48 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 5,16 (d, $J=9,9$ Гц, 1H), 4,53 (s, 1H), 4,38 (m, 2H), 4,11 (m, 1H), 3,97 (dd, $J=12,2, 3,0$ Гц, 1H), 3,88 (dt, $J=12,2, 3,0$ Гц, 1H), 2,63 (d, $J=4,2$ Гц, 1H), 2,28 (qd, $J=7,2, 3,1$ Гц, 1H), 2,00-1,88 (m, 1H), 1,80-1,56 (m, 2H), 1,39 (t, $J=7,1$ Гц, 3H), 1,07 (d, $J=6,9$ Гц, 3H), 1,04 (dd, $J=5,0, 2,5$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_5$: 423,2; эксперимент: 423,2.

Стадия 10.

Смесь 86-Ж (83 мг, 0,196 ммоль) в ТГФ (2 мл) и EtOH (2 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли 1н. KOH (0,4 мл). Через 30 мин реакционную смесь разбавляли водой и промывали CH_2Cl_2 . После подкисления водной фракции 1н. HCl (0,45 мл) продукт экстрагировали CH_2Cl_2 ($\times 2$). Объединенные экстракты сушили (Na_2SO_4) и концентрировали с получением неочищенной кислоты. ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_5$: 395,2; эксперимент: 395,2.

Смесь неочищенной кислоты (69 мг, 0,175 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламина (42 мг, 0,261 ммоль) и NATU (106 мг, 0,279 ммоль) в CH_2Cl_2 (3 мл) перемешивали при комнатной температуре, после чего добавляли N,N -диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,25 мл, 1,435 ммоль). Через 30 мин концентрировали реакционную смесь и растворяли остаток в EtOAc , промывали насыщенным водным NH_4Cl ($\times 2$), насыщенным водным NaHCO_3 ($\times 2$) и соевым раствором. После экстракции водных фракций EtOAc объединяли две органические фракции, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием EtOAc -20% MeOH/EtOAc в качестве элюентов с получением 86-К. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 10,40 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,66-7,51 (m, 2H), 7,36-7,29 (m, 2H), 7,29-7,23 (m, 1H), 6,71-6,61 (m, 2H), 5,36 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 5,18 (d, $J=10,0$ Гц, 1H), 4,73-4,58 (m, 2H), 4,53 (s, 1H), 4,22-4,11 (m, 1H), 4,03 (dd, $J=12,4, 3,1$ Гц, 1H), 3,81 (dt, $J=12,3, 3,1$ Гц, 1H), 2,68-2,59 (m, 1H), 2,29 (dddd, $J=11,4, 7,1, 4,7, 2,4$ Гц, 1H), 1,94 (ddd, $J=13,5, 11,2, 4,6$ Гц, 1H), 1,88-1,67 (m, 2H), 1,06 (d, $J=7,0$ Гц, 3H), 1,03-1,09 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -109,14 (ddd, $J=15,2, 8,7, 6,2$ Гц, 1F), -111,86 (t, $J=7,0$ Гц, 2F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 538,2; эксперимент: 538,1.

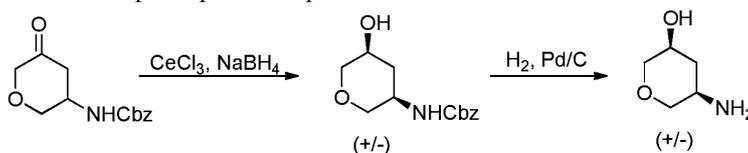
Стадия 11.

86-К (61 мг, 0,113 ммоль) растворяли в трифторуксусной кислоте (2 мл) и перемешивали при комнатной температуре. Через 1 ч концентрировали раствор и растворяли остаток в CH_2Cl_2 . После промывки раствора 0,1н. HCl экстрагировали водную фракцию CH_2Cl_2 ($\times 2$). Объединяли органические фракции, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем флэш-хроматографии с использованием CH_2Cl_2 -20% MeOH в CH_2Cl_2 в качестве элюентов с получением соединения 86. ^1H ЯМР (400 МГц, CDCl_3) δ 12,02 (s, 1H), 10,40 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,35 (s, 1H), 6,63 (t, $J=8,1$ Гц, 2H), 4,62 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,59 (s, 1H), 4,22 (dd, $J=12,2, 3,5$ Гц, 1H), 4,13 (t, $J=11,9$ Гц, 1H), 4,05 (dt, $J=12,0, 3,1$ Гц, 1H), 2,77-2,70 (m, 1H), 2,31 (m, 1H), 2,09-1,93 (m, 1H), 1,93-1,81 (m, 2H), 1,10 (ddd, $J=13,9, 5,0, 2,1$ Гц, 1H), 1,02 (d, $J=6,9$ Гц, 3H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, CDCl_3) δ -109,22 (ddd, $J=15,1, 8,7, 6,1$ Гц, 1F), -112,05 (t, $J=6,9$ Гц, 2F). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}$

$+H]^+$ расчет для $C_{22}H_{21}F_3N_3O_4$: 448,2; эксперимент: 448,3.

Пример 87.

Получение *цис*-5-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ола



Стадия 1.

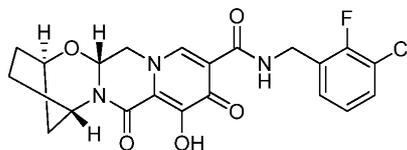
Раствор бензил(5-оксотетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (740 мг, 3,0 ммоль) и гептагидрата хлорида церия (III) (1,12 г, 3,0 ммоль) в 20 мл метанола охлаждали до 0°C, а затем по частям добавляли боргидрид натрия (120 мг, 3,2 ммоль). Реакционную смесь оставляли перемешиваться при 0°C на 45 мин, а затем реакцию гасили путем медленного добавления 1 мл ацетона, затем перемешивали в течение 3 ч при комнатной температуре. Реакционную смесь разделяли в воде и дихлорметане и экстрагировали водную фазу дихлорметаном, затем 2-бутанолом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали и очищали остаток путем флэш-хроматографии (0-100% EtOAc/гексаны) с получением целевого *цис*-бензил-((3R,5S)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,39-7,26 (m, 5H), 6,06 (шир.s, 1H), 5,07 (s, 2H), 3,86-3,70 (m, 2H), 3,69-3,47 (m, 4H), 2,00-1,89 (m, 1H), 1,76 (d, J=13,5 Гц, 1H). Также выделяли нежелательный *транс*-изомер.

Стадия 2.

В раствор *цис*-бензил-((3R,5S)-5-гидрокситетрагидро-2H-пиран-3-ил)карбамата (290 мг, 1,16 ммоль) в 5 мл 1:1 ДХМ:EtOH добавляли 10 мас.% Pd/C (255 мг). Полученную смесь перемешивали в атмосфере баллонного водорода в течение 18 ч, палладий удаляли путем фильтрования через целит и промывки этанолом. После концентрирования фильтрата получали *цис*-5-аминотетрагидро-2H-пиран-3-ол и использовали далее в неочищенном виде.

Пример 88.

Получение соединения 88. (2R,5S,13aR)-N-(3-Хлор-2-фторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

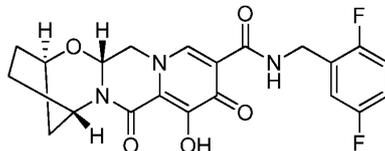


88

Соединение 88 получали аналогично соединению 15 с использованием (3-хлор-2-фторфенил)метанамина вместо (4-фторфенил)метанамина. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,43 (шир.s, 1H), 8,34 (шир.s, 1H), 7,32-7,24 (m, 2H), 7,02 (t, J=7,9 Гц, 1H), 5,36 (d, J=9,4 Гц, 1H), 5,30 (s, 2H), 4,70 (d, J=6,0 Гц, 3H), 4,24 (d, J=12,0 Гц, 1H), 4,00 (dd, J=12,7, 9,5 Гц, 1H), 2,18-1,96 (m, 4H), 1,96-1,83 (m, 1H), 1,60 (dt, J=12,4, 3,1 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{19}ClFN_3O_5$: 448,11; эксперимент: 448,2.

Пример 89.

Получение соединения 89. (2R,5S,13aR)-N-(2,5-Дифторбензил)-8-гидрокси-7,9-диоксо-2,3,4,5,7,9,13,13a-октагидро-2,5-метанопиридо[1',2':4,5]пиазино[2,1-b][1,3]оксазепин-10-карбоксамид

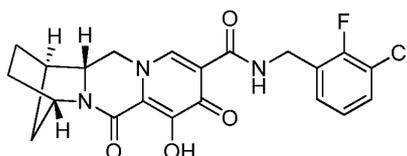


89

Соединение 89 получали аналогично соединению 15 с использованием (2,5-дифторфенил)метанамина вместо (4-фторфенил)метанамина. 1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,32 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,31 (шир.s, 1H), 7,15-6,89 (m, 2H), 6,86 (d, J=8,5 Гц, 1H), 5,40 (d, J=9,3 Гц, 1H), 5,24 (s, 1H), 4,67-4,51 (m, 3H), 4,35-4,28 (m, 1H), 3,99-3,90 (m, 1H), 2,16-1,85 (m, 5H), 1,60-1,50 (m, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[M+H]^+$ расчет для $C_{21}H_{19}F_2N_3O_5$: 432,14; эксперимент: 432,2.

Пример 90.

Получение соединения 90. (1R,4S,12aR)-N-(3-Хлор-2-фторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1',2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид

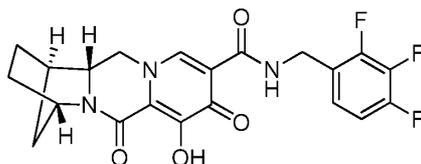


90

Соединение 90 получали аналогично соединению 41 с использованием (3-хлор-2-фторфенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 9,22 (s, 1H), 8,79 (s, 1H), 7,39-7,28 (m, 2H), 7,06 (t, $J=8,0$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,70-4,56 (m, 3H), 4,06-3,83 (m, 2H), 3,04-2,88 (m, 1H), 2,77 (s, 1H), 1,97-1,58 (m, 6H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432,11; эксперимент: 432,2.

Пример 91.

Получение соединения 91. (1R,4S,12aR)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,3,4-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид

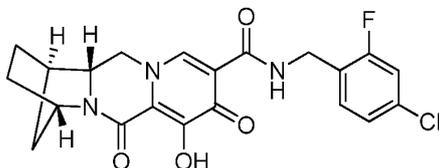


91

Соединение 91 получали аналогично соединению 41 с использованием (2,3,4-трифторфенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,25 (s, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,10 (d, $J=5,1$ Гц, 1H), 6,90 (d, $J=8,7$ Гц, 1H), 4,89 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,22 (d, $J=11,6$ Гц, 1H), 3,93-3,73 (m, 2H), 2,71 (s, 1H), 1,97-1,57 (m, 6H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 434,13; эксперимент: 434,2.

Пример 92.

Получение соединения 92. (1R,4S,12aR)-N-(4-хлор-2-фторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид

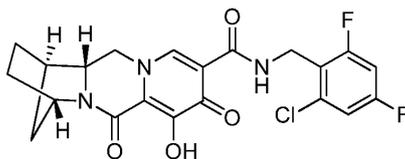


92

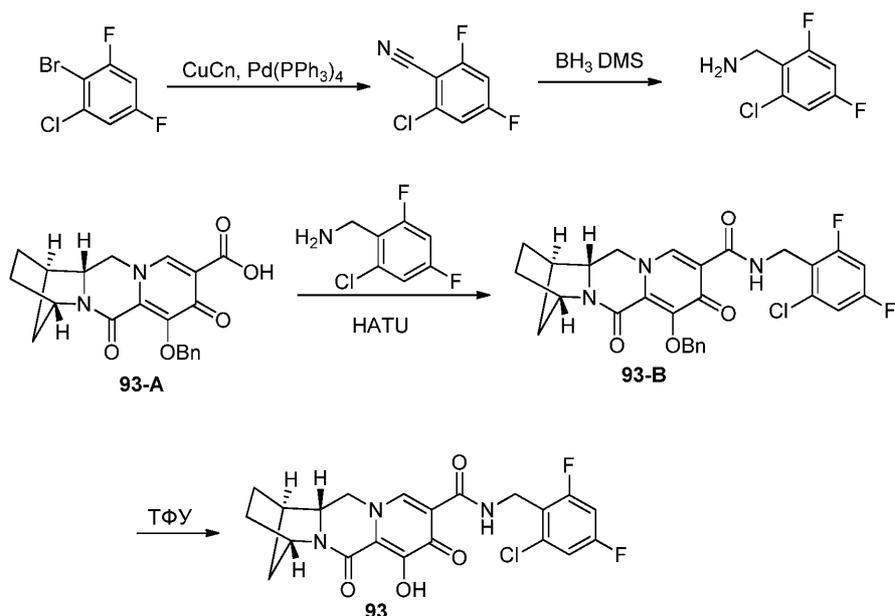
Соединение 92 получали аналогично соединению 41 с использованием (4-хлор-2-фторфенил)метанамина вместо (2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,28 (s, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,29 (s, 1H), 7,11-6,95 (m, 2H), 4,85 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,22 (d, $J=10,2$ Гц, 1H), 3,81 (q, $J=13,9, 13,1$ Гц, 2H), 2,68 (s, 1H), 1,99-1,50 (m, 6H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_4$: 432,11; эксперимент: 432,2.

Пример 93.

Получение соединения 93. (1R,4S,12aR)-N-(2-хлор-4,6-дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид



93



Стадия 1.

В 5 мл пробирку для микроволнового реактора помещали 2-бром-1-хлор-3,5-дифторбензол (540 мг, 2,4 ммоль), цианид меди (I) (436 мг, 4,87 ммоль), тетраakis(трифенилфосфин)палладий (63 мг, 0,05 ммоль), закрывали и вакуумировали/повторно заполняли азотом. В смесь добавляли 5 мл дегазированной ДМФ. Закрытый сосуд грели при 110°C в течение 18 ч, разбавляли этилацетатом и последовательно промывали два раза 9:1 $\text{NH}_4\text{OH}:\text{NH}_4\text{Cl}_{(\text{водн})}$, два раза 5% $\text{LiCl}_{(\text{водн})}$ и соевым раствором. Затем органическую фазу сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем флэш-хроматографии (100% гексаны) с получением 2-хлор-4,6-дифторбензонитрила. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,13 (dt, $J=8,0, 1,9$ Гц, 1H), 6,93 (td, $J=8,5, 2,3$ Гц, 1H).

Стадия 2.

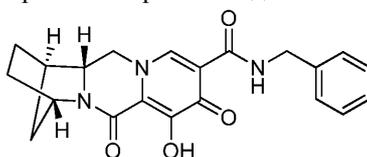
В раствор 2-хлор-4,6-дифторбензонитрила (210 мг, 1,2 ммоль) в 2,4 мл ТГФ добавляли 2М раствор боран-DMS в ТГФ (0,6 мл). Полученную реакционную смесь оставляли перемешиваться при температуре кипения в течение 18 ч, что приводило к полному исчезновению растворителя. Остаток перерастворили в 3 мл ТГФ, охлаждали до 0°C, осторожно добавляли 6М раствор $\text{HCl}_{(\text{водн})}$ и смесь снова кипятили с обратным холодильником в течение 30 мин. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C и обрабатывали 4М $\text{NaOH}_{(\text{водн})}$. Водную фазу экстрагировали ДХМ, объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали. Неочищенный остаток очищали путем флэш-хроматографии (0-10% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$) с получением (2-хлор-4,6-дифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 6,95 (dt, $J=8,3, 2,1$ Гц, 1H), 6,76 (td, $J=9,4, 2,5$ Гц, 1H), 3,94 (d, $J=1,9$ Гц, 2H).

Стадии 3 и 4.

Раствор 93-A (74 мг, 0,11 ммоль), (2-хлор-4,6-дифторфенил)метанамина (48,5 мг, 0,27 ммоль), HATU (100 мг, 0,26 ммоль) и N,N -диизопропилэтиламина (0,1 мл, 0,57 ммоль) в 1 мл дихлорметана перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего согласно анализу ЖХМС полностью исчезло 93-A и образовывалось 93-B. Добавляли ТФУ (0,65М) и смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч, после чего добавляли 1 мл ДМФ. Затем реакционную смесь концентрировали и очищали путем препаративной ВЭЖХ ($\text{ACN}/\text{H}_2\text{O} + 0,1\%$ ТФУ) с получением соединения 93. ^1H ЯМР (400 МГц, $\text{DMSO}-d_6$) δ 10,41 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,41-7,26 (m, 2H), 4,72-4,57 (m, 3H), 4,43 (dd, $J=12,5, 3,6$ Гц, 1H), 3,94 (t, $J=12,4$ Гц, 2H), 3,77 (dd, $J=12,4, 3,6$ Гц, 3H), 1,87-1,67 (m, 3H), 1,67-1,45 (m, 2H), 1,43 (d, $J=10,4$ Гц, 1H) ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClF}_2\text{N}_3\text{O}_4$: 450,10; эксперимент: 450,2.

Пример 94.

Получение соединения 94. (1R,4S,12aR)-N-Бензил-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



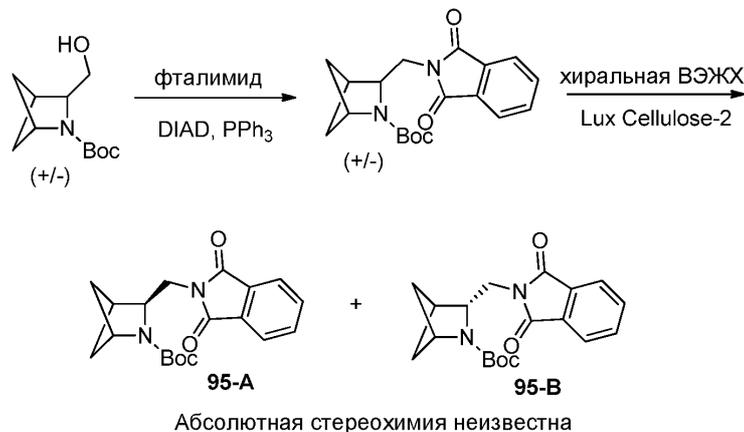
94

Соединение 94 получали аналогично соединению 41 с использованием фенилметанамина вместо

(2,4,6-трифторфенил)метанамина. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,37 (s, 1H), 8,26 (s, 1H), 7,37-7,19 (m, 5H), 4,55 (d, $J=4,8$ Гц, 1H), 4,34 (d, $J=5,7$ Гц, 1H), 4,23 (d, $J=9,8$ Гц, 1H), 4,09 (d, $J=28,2$ Гц, 1H), 3,78 (d, $J=10,9$ Гц, 1H), 3,64 (d, $J=13,2$ Гц, 1H), 3,14-3,01 (m, 1H), 1,91-1,49 (m, 4H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$: 380,16; эксперимент: 380,2.

Пример 95.

Получение хиральных трет-бутил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилатов 95-А и 95-В



Стадия 1.

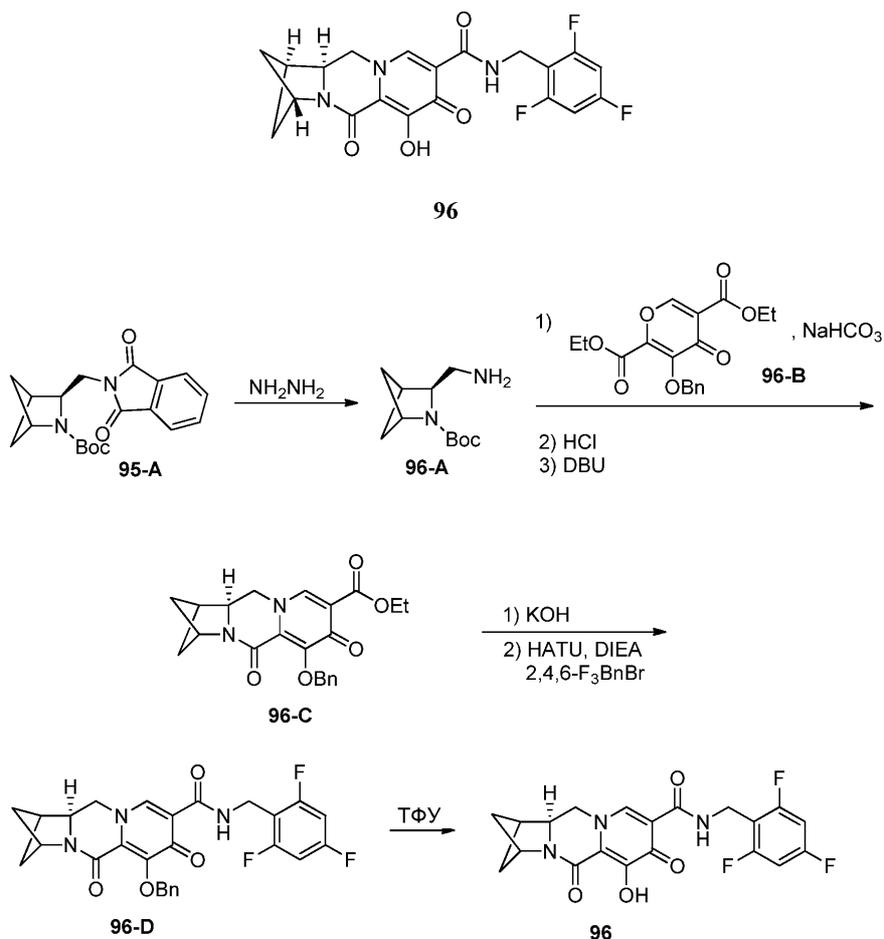
В выдерживаемый при 0°C раствор рацемата трет-бутил-3-(гидроксиметил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (285 мг, 1,34 ммоль), трифенилфосфина (425 мг, 1,62 ммоль) и фталимида (240 мг, 1,62 ммоль) в 9 мл ТГФ по каплям добавляли раствор диизопропилазодикарбоксилата (0,35 мл, 1,8 ммоль) в 1 мл ТГФ. Реакционную смесь нагревали до комнатной температуры, перемешивали в течение 90 мин, концентрировали на оксиде кремния и очищали путем флэш-хроматографии (0-25% EtOAc/гексаны) с получением трет-бутил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата в виде рацемической смеси. ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_4$: 343,2; эксперимент: 342,8.

Стадия 2.

Рацемат трет-бутил-3-((1,3-диоксоизоиндолин-2-ил)метил)-2-азабицикло[2.1.1]гексан-2-карбоксилата (655 мг, 1,91 ммоль) разделяли путем хиральной ВЭЖХ на колонке LuxCellulose-2 с использованием ацетонитрила в качестве элюента с получением хирального 95-А (первый элюируемый пик) и 95-В (второй элюируемый пик) в формах, обогащенных отдельными энантиомерами. 95-А: 144 мг, 98% э.и. (абсолютная стереохимия неизвестна). 95-В: 242 мг, 49% э.и. (абсолютная стереохимия неизвестна).

Пример 96.

Получение соединения 96. (1R,3R,11aS)-6-Гидрокси-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,5,7,11,11a-гексагидро-1H-1,3-метанопиридо[1,2-a]пирроло[1,2-d]пирозин-8-карбоксамид



(Абсолютная стереохимия неизвестна)

Стадия 1.

В раствор промежуточного соединения 95-A (141 мг, 0,41 ммоль, 98% э.и., абсолютная стереохимия неизвестна) в 9 мл этанола добавляли гидрат гидразина (0,5 мл, 10,3 ммоль) и перемешивали при 70°C в течение 18 ч с получением 96-A с неизвестной абсолютной стереохимией. Удаляли твердые вещества путем фильтрования и концентрировали фильтрат и использовали далее в неочищенном виде.

Стадия 2.

Смесь неочищенного 96-A (примерно 0,41 ммоль), 96-B (430 мг, 1,25 ммоль) и бикарбоната натрия (69 мг, 0,82 ммоль) в 2 мл воды и 2 мл этанола перемешивали при комнатной температуре в течение 18 ч, после чего разбавляли реакционную смесь водой и трижды экстрагировали этилацетатом. Объединенные органические фазы сушили над сульфатом магния, фильтровали, концентрировали. Неочищенный остаток (222 мг) растворяли в 1,5 мл ДХМ и добавляли 4н. HCl в диоксане (4 мл) и перемешивали в течение 90 мин при комнатной температуре. Концентрировали смесь досуха и выпаривали совместно с толуолом. Неочищенный остаток и DBU (0,3 мл, 2,0 ммоль) в 6 мл метанола перемешивали при 50°C в течение 90 мин. Затем концентрировали реакционную смесь на силикагеле и очищали путем флэш-хроматографии (0-10% MeOH/ДХМ) с получением 96-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₂N₂O₅: 395,16; эксперимент: 395,2.

Стадия 3.

Смесь 96-C (112 мг, 0,28 ммоль), 1М водного гидроксида калия (1 мл), 4 мл метанола и 4 мл ТГФ перемешивали при комнатной температуре в течение 3 ч, после чего смесь разбавляли дихлорметаном, подкисляли путем добавления 1М водного хлороводорода и экстрагировали органическую фазу дихлорметаном. Сушили объединенные органические фазы, фильтровали и концентрировали из толуола. После сушки в вакууме остаток суспендировали в 1,5 мл ДХМ и добавляли трифторбензиламин (62 мг, 0,38 ммоль), HATU (220 мг, 0,58 ммоль) и N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,15 мл, 0,86 ммоль). Полученную реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч с получением 96-D, которое использовали далее в неочищенном виде.

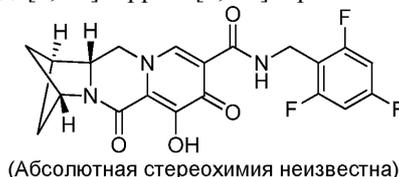
Стадия 4.

В неочищенный реакционный раствор, содержащий 96-D, полученный на предыдущей стадии, добавляли трифторуксусную кислоту (1,7 мл, 22,2 ммоль) и реакционную смесь оставляли перемешиваться при комнатной температуре на 90 мин. Затем добавляли 1 мл ДМФ, реакционную смесь концентрирова-

ли до ~1 мл, фильтровали и очищали путем препаративной ВЭЖХ (ACN/вода + 0,1% ТФУ) с получением соединения 96 (абсолютная стереохимия неизвестна). ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,45-10,35 (m, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,23-7,09 (m, 2H), 4,67 (dd, $J=12,6, 4,8$ Гц, 2H), 4,53 (d, $J=5,5$ Гц, 2H), 4,20 (dd, $J=11,9, 3,8$ Гц, 1H), 4,05-3,95 (m, 1H), 2,96-2,88 (m, 1H), 2,16 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,97 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 1,68-1,60 (m, 1H), 1,53-1,45 (m, 1H) ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 420,12; эксперимент: 420,2.

Пример 97.

Получение соединения 97. (1S,3S,11aR)-6-Гидрокси-5,7-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-2,3,5,7,11,11a-гексагидро-1Н-1,3-метанопиридо[1,2-а]пирроло[1,2-d]пиазин-8-карбоксамид

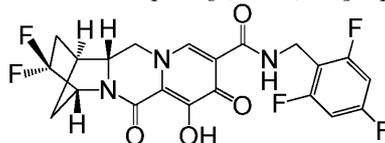


97

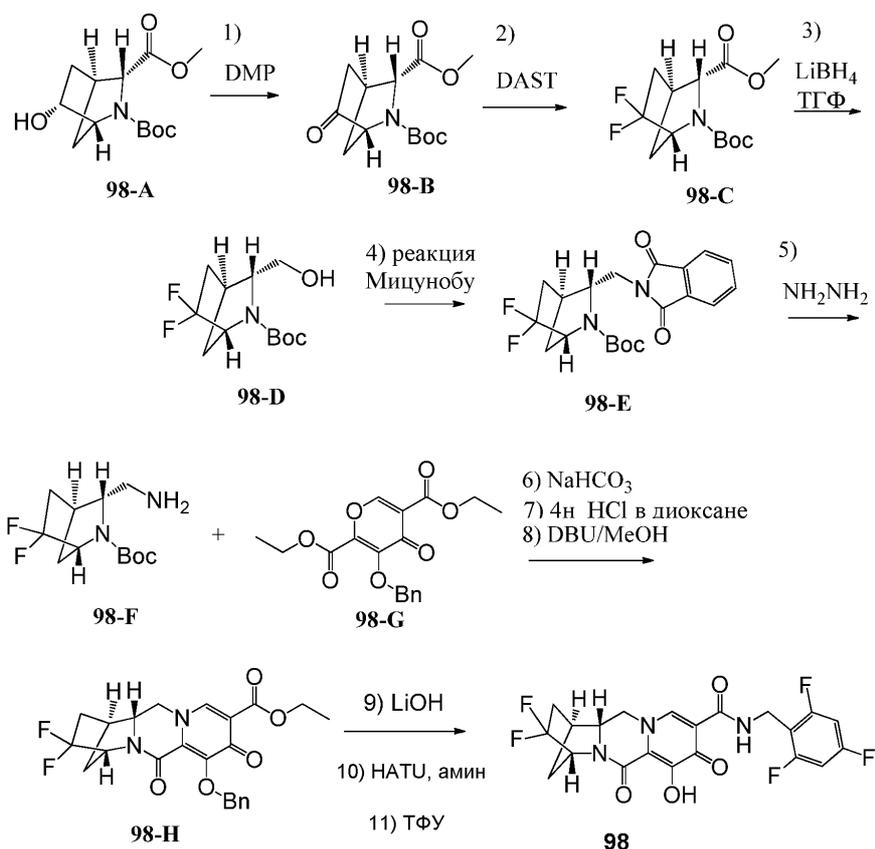
Соединение 97 (49% э.и., абсолютная стереохимия неизвестна) получали аналогично соединению 96 с использованием промежуточного соединения 95-В (49% э.и., абсолютная стереохимия неизвестна) вместо промежуточного соединения 95-А с противоположной энантиомерной конфигурацией. ^1H ЯМР (400 МГц, ДМСО- d_6) δ 10,39 (t, $J=5,7$ Гц, 1H), 8,42 (s, 1H), 7,25-7,13 (m, 2H), 4,73-4,66 (m, 2H), 4,54 (d, $J=5,7$ Гц, 2H), 4,20 (dd, $J=12,3, 3,9$ Гц, 1H), 4,01 (t, $J=12,4$ Гц, 1H), 2,93 (dd, $J=6,7, 3,4$ Гц, 1H), 2,19-2,14 (m, 1H), 1,97 (d, $J=8,3$ Гц, 1H), 1,65 (dd, $J=10,4, 7,9$ Гц, 1H), 1,49 (dd, $J=10,5, 7,7$ Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_4$: 420,12; эксперимент: 420,2.

Пример 98.

Получение соединения 98. (1S,4R,12aR)-3,3-Дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



98



Стадия 1.

98-А (0,5 г, 1,87 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл) и охлаждали до 0°C в атмосфере азота. Медленно добавляли периодинан Десса-Мартина (1,59 г, 3,74 ммоль). Смесь перемешивали в течение 2 ч при комнатной температуре, реакцию гасили водным насыщенным раствором $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3/\text{NaHCO}_3$ (7:1, 160 мл) и интенсивно перемешивали до разделения двух слоев. Неочищенный продукт дважды экстрагировали ДХМ. Объединенные органические слои сушили над сульфатом натрия и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ с получением 98-В. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,34-4,05 (m, 1H), 3,97-3,75 (m, 1H), 3,69 (s, 3H), 2,89 (dd, $J=4,4, 2,1$ Гц, 1H), 2,30-1,97 (m, 3H), 1,56 (d, $J=11,3$ Гц, 1H), 1,35 (s, 9H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}_5$: 269,13; эксперимент 270,78.

Стадия 2.

Раствор 98-В (504 мг, 1,87 ммоль) в ДХМ (15 мл) перемешивали при 0°C. В реакционную смесь по каплям добавляли DAST (1 мл). После перемешивания при комнатной температуре в течение ночи реакционную смесь снова охлаждали до 0°C. Медленно добавляли насыщенный NaHCO_3 (10 мл). Смесь дважды экстрагировали ДХМ и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования остаток очищали путем флэш-хроматографии (0-50% $\text{EtOAc}/\text{гексан}$) с получением 98-С. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,45-4,18 (m, 1H), 3,85 (m, 1H), 3,72 (d, $J=1,5$ Гц, 3H), 2,72 (ddd, $J=5,1, 3,2, 1,6$ Гц, 1H), 2,27-1,52 (m, 4H), 1,41 (d, $J=21,9$ Гц, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -91,72 - -93,99 (m), -113,65 - -115,98 (m). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_4$: 291,13; эксперимент: 291,55.

Стадия 3.

98-С (476 мг, 1,634 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 0°C, после чего добавляли 2,0М LiBH_4 в ТГФ (2,4 мл, 4,8 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили во льду и смесь разбавляли EtOAc и насыщенным NH_4Cl (наблюдали выделение некоторого количества H_2). После разделения двух фаз органическую фракцию промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт 98-Б использовали в таком виде на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{NO}_3$: 263,13; эксперимент: 164,10.

Стадия 4.

98-Д (1,634 ммоль), фталимид (0,36 г, 2,45 ммоль) и PPh_3 (0,855 г, 3,26 ммоль) в ТГФ (10 мл) перемешивали на бане при 0°C, после чего добавляли DIAD (0,642 мл, 3,26 ммоль). После завершения добавления смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, а затем при комнатной температуре в течение 16 ч. Смесь разбавляли EtOAc и насыщенным NH_4Cl . После 5-минутного перемешивания отфильтровывали твердое вещество и разделяли две фазы. Органическую фазу промывали соевым раствором, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Неочищенный продукт очищали путем флэш-хроматографии с использованием 0-50% $\text{ЭА}/\text{гекс}$. в качестве элюентов с получением 98-Е. Данные спектра ^1H ЯМР позволяют предположить наличие смеси двух ротамеров. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,89-7,80 (m, 2H), 7,78-7,66 (m, 2H), 5,02 (ddt, $J=16,6, 12,5, 6,3$ Гц, 1H), 4,24 (d, $J=71,8$ Гц, 1H), 4,10-3,92 (m, 1H), 3,83-3,51 (m, 2H), 2,46 (s, 1H), 2,21-1,98 (m, 2H), 1,87-1,62 (m, 2H), 1,31 (d, $J=8,5$ Гц, 9H); ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -91,22 - -93,58 (m), -113,20 - -115,45 (m). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_4$: 392,15; эксперимент: 393,3.

Стадия 5.

В раствор 98-Е (696 мг, 1,774 ммоль) в EtOH (10 мл) добавляли гидрат гидразина (1 мл) при комнатной температуре и полученный раствор перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли диэтиловым эфиром (30 мл) и перемешивали при 0°C в течение 60 мин, после чего фильтровали. Концентрировали фильтрат и растворяли остаток в CH_2Cl_2 и фильтровали. Концентрировали фильтрат и очищали путем флэш-хроматографии на силикагеле с использованием 0-20% MeOH (0,2% ТЭА)/ДХМ с получением 98-Ф. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 4,91 (p, $J=6,2$ Гц, 1H), 4,29-3,97 (m, 1H), 3,36-2,93 (m, 2H), 2,49 (qt, $J=8,8, 5,2$ Гц, 2H), 2,08 (dddd, $J=25,5, 14,0, 7,1, 4,9$ Гц, 1H), 1,89-1,49 (m, 4H), 1,41 и 1,21 (d, $J=6,2$ Гц, 9H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -91,63 - -93,16 (m), -113,11 - -115,08 (m). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_2$: 262,15; эксперимент: 262,8.

Стадии 6, 7 и 8.

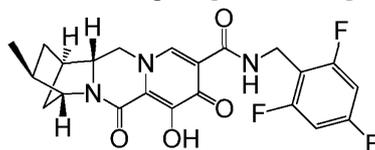
Смесь 98-Г (375,8 мг, 1,55 ммоль), 98-Е (370 мг, 1,41 ммоль) и NaHCO_3 (261 мг, 3,10 ммоль) в воде (5 мл) и EtOH (5 мл) перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли соевым раствором и экстрагировали EtOAc ($\times 2$). Объединяли экстракты, сушили (Na_2SO_4), концентрировали и сушили в вакууме с получением неочищенного А. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 591,59. К неочищенному А (1,38 ммоль) в CH_2Cl_2 (5 мл) добавляли 4н. HCl в диоксане (5 мл). После выдерживания в течение 2 ч при комнатной температуре концентрировали смесь досуха. Остаток один раз выпаривали совместно с толуолом и сушили в вакууме с получением неочищенного В. В (1,38 ммоль + 0,442 ммоль) и DBU (3 мл, 11 ммоль) в безводном MeOH (15 мл) перемешивали на бане при 50°C в течение 40 мин. Концентрировали смесь. Остаток очищали путем флэш-хроматографии (80 г колонка) с использованием 0-20% $\text{MeOH}/\text{ДХМ}$ в качестве элюентов с получением 98-Н. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_5$: 444,15; эксперимент: 445,36 (90%), 431,18 (10%).

Стадии 9. 10 и 11.

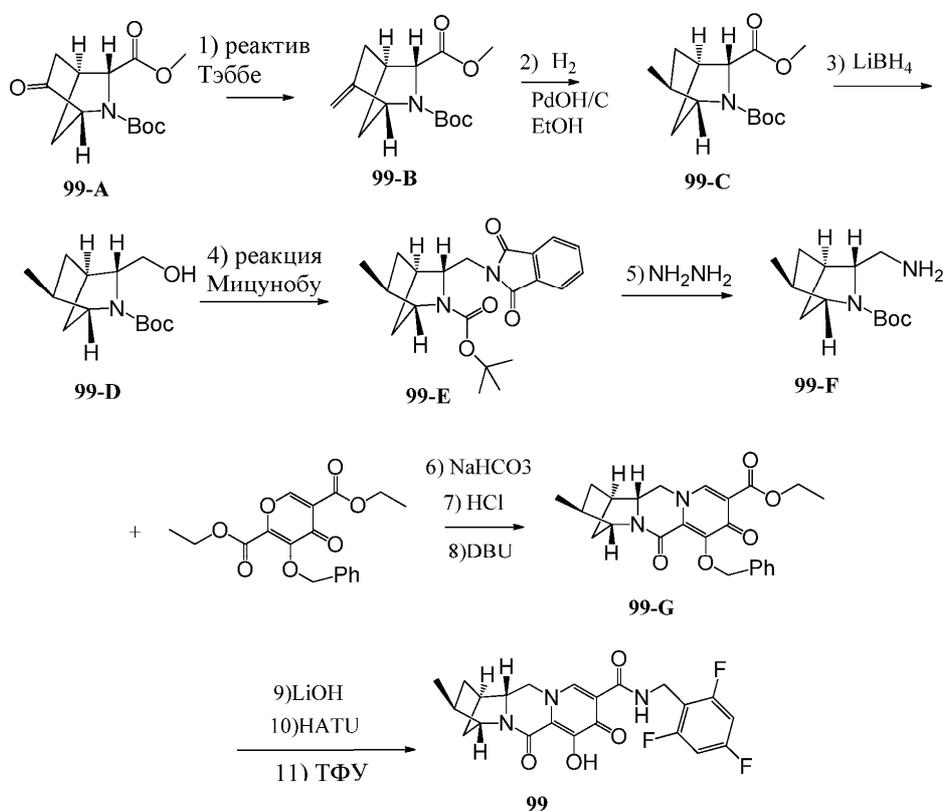
Оставшиеся стадии проводили при помощи способов, аналогичных примеру 41, с получением целевого соединения 98. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 10,29 (d, $J=6,1$ Гц, 1H), 8,34 (s, 1H), 6,65 (dd, $J=8,7, 7,5$ Гц, 2H), 4,83 (s, 1H), 4,72-4,58 (m, 2H), 4,36-4,10 (m, 2H), 4,05 (t, $J=11,5$ Гц, 1H), 2,97 (d, $J=4,4$ Гц, 1H), 2,49-2,08 (m, 3H), 2,12-1,94 (m, 1H). ^{19}F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -92,08 - -93,57 (m, 1F), -108,92 (ddd, $J=15,1, 8,8, 6,3$ Гц, 1F), -109,30 - -110,65 (m, 1F), -112,16 (p, $J=7,3$ Гц, 2F) ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{F}_5\text{N}_3\text{O}_4$: 469,11; эксперимент: 470,23.

Пример 99.

Получение соединения 99. (1R,3S,4R,12aR)-7-Гидрокси-3-метил-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид



99



Стадия 1.

В перемешиваемый раствор 99-A (1 г, 3,71 ммоль) в ТГФ (20 мл) по каплям добавляли раствор реактива Тэббе (0,5M в толуоле, 14,85 мл, 7,42 ммоль) при 0°C. После завершения добавления коричневый раствор оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Реакцию осторожно гасили путем добавления насыщенного раствора NaHCO_3 при 0°C и перемешивали смесь при комнатной температуре в течение 15 мин. Фильтровали смесь через целит и осадок дважды промывали диэтиловым эфиром и ДХМ (1:1). После разделения слоев объединяли органические слои и концентрировали в вакууме и очищали остаток путем колоночной хроматографии на колонке с силикагелем с использованием 0-50% EtOAc /гексаны с получением 99-B. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,06 (dt, $J=48,6, 2,6$ Гц, 1H), 4,73 (d, $J=7,0$ Гц, 1H), 4,42 (d, $J=61,8$ Гц, 1H), 3,81 (d, $J=48,2$ Гц, 1H), 3,73 (d, $J=1,6$ Гц, 3H), 2,74 (dd, $J=9,4, 4,4$ Гц, 1H), 2,38 (ddt, $J=13,5, 4,5, 2,5$ Гц, 1H), 2,18-2,06 (m, 1H), 1,99 (dt, $J=10,2, 2,4$ Гц, 1H), 1,58 (s, 1H), 1,42 (d, $J=25,5$ Гц, 9H). ЖХМС-ИЭР $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{NO}_4$: 267,15; эксперимент: 267,65.

Стадия 2.

Смесь 99-B (675 мг, 2,506 ммоль) и 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (500 мг) в EtOH (50 мл) перемешивали в атмосфере H_2 . Фильтровали смесь через целит и концентрировали фильтрат с получением 99-C. ^1H ЯМР (400

МГц, хлороформ-d) δ 4,23-3,99 (m, 1H), 3,77-3,64 (m, 4H), 2,55 (d, J=4,8 Гц, 1H), 2,14-1,86 (m, 3H), 1,42 (d, J=24,2 Гц, 9H), 0,96 (d, J=6,6 Гц, 3H), 0,85 (ddd, J=12,5, 4,8, 2,4 Гц, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₄H₂₃NO₄: 269,16; эксперимент: 269,69.

Стадия 3.

99-С (670 мг, 2,488 ммоль) в ТГФ (20 мл) перемешивали при 0°C, после чего добавляли 2,0М LiBH₄ в ТГФ (3,7 мл, 7,46 ммоль). Смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 4 ч. Реакцию гасили во льду и смесь разбавляли EtOAc и насыщенным NH₄Cl (происходило выделение некоторого количества H₂). После разделения двух фаз органическую фракцию промывали соевым раствором, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенный спирт 99-Д использовали в таком виде на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₃H₂₃NO₃: 241,17; эксперимент: 241,76.

Стадии 4 и 5.

Стадии 4 и 5 проводили при помощи способов, схожих с теми, что описаны в примере 41, с получением 99-Ф. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₃H₂₄N₂O₂: 240,18; эксперимент: 241,2.

Стадии 6, 7 и 8.

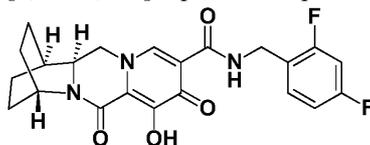
Стадии 6, 7 и 8 проводили при помощи способов, схожих с тем, что описаны в примере 41, с получением 99-Г. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₄H₂₆N₂O₅: 422,18; эксперимент: 423,21.

Стадии 9, 10 и 11.

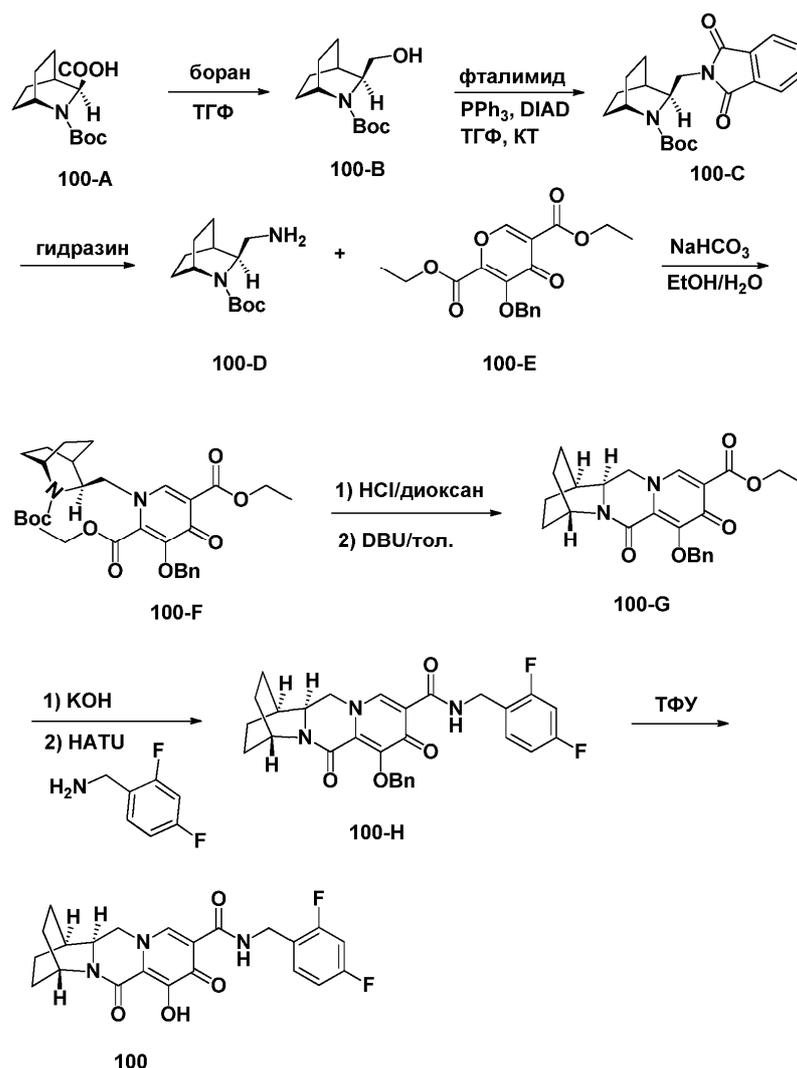
Оставшиеся стадии проводили при помощи способов, аналогичных примеру 41, с получением соединения 99. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 11,71 (s, 1H), 10,36 (t, J=5,7 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,63 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,63 (t, J=5,4 Гц, 3H), 4,12 (dd, J=12,3, 3,5 Гц, 1H), 3,83 (t, J=12,3 Гц, 1H), 3,67 (dd, J=12,3, 3,4 Гц, 1H), 2,64-2,52 (m, 1H), 2,30 (ddq, J=10,5, 7,2, 3,6 Гц, 1H), 2,13 (td, J=12,1, 4,4 Гц, 1H), 1,82-1,63 (m, 2H), 1,24 (d, J=3,3 Гц, 1H), 1,04 (d, J=6,9 Гц, 4H), 0,90-0,79 (m, 1H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,20 (ddd, J=15,0, 8,8, 6,2 Гц), -112,03 (t, J=7,0 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₂H₂₀F₃N₃O₄: 447,14; эксперимент: 448,32.

Пример 100.

Получение соединения 100. (1R,4R,12aS)-N-(2,4-Дифторбензил)-7-гидрокси-6,8-диоксо-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-этанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



100



Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 100-A (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли диметилсульфид борана (2н. в ТГФ, 17,6 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C. Для гашения реакции по каплям добавляли метанол (8 мл). После концентрирования остаток очищали на системе CombiFlash (40 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 100-B. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 242.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 100-B (1,8 г, 7,4 ммоль), трифенилфосфин (4,3 г, 16,2 ммоль) и фталимид (1,8 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (30 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. В реакционную смесь медленно добавляли DIAD (3,2 мл, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали на системе CombiFlash (80 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 100-C. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 371.

Стадия 3.

В раствор 100-C (2,5 г, 6,8 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,7 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. После фильтрования для удаления твердых веществ концентрировали фильтрат с получением 100-D. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 241.

Стадия 4.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 100-D (1,6 г, 6,7 ммоль) и 100-E (2,3 г, 6,7 ммоль) в этаноле (30 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (1,2 г, 1,4 ммоль) в воде (30 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ЭА (200 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали ЭА (1×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное 100-F использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 569.

Стадия 5.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 100-F (3,7 г, 6,5 ммоль) в 4н. растворе HCl/диоксан (38 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования получали 3,2 г промежуточного соединения. Промежуточное соединение и DBU (5,1 г, 33,8 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали на системе CombiFlash (80 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 100-G. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 423.

Стадия 6.

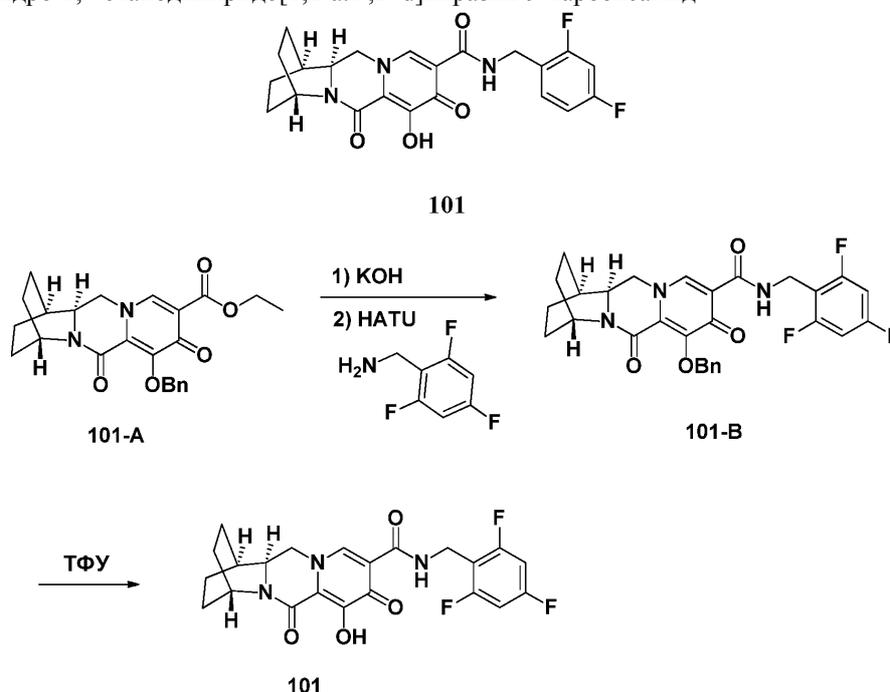
В 100 мл круглодонную колбу помещали 100-G (2,0 г, 4,7 ммоль) в ТГФ (20 мл) и MeOH (20 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. KOH (18,9 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли путем добавления 1н. HCl (18,9 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Неочищенную кислоту (0,28 г, 0,72 ммоль), 2,4-дифторбензиламин (0,2 г, 1,44 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,47 г, 3,6 ммоль) и HATU (0,55 г, 1,44 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 100-H. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 520.

Стадия 7.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 100-H (0,36 г, 0,69 ммоль) в ТФУ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 100. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,25 (m, 1H), 10,47 (t, J=5,9 Гц, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,58-7,29 (m, 1H), 6,98-6,50 (m, 2H), 4,62 (dd, J=14,8, 4,9 Гц, 3H), 4,22 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,14-4,07 (m, 1H), 3,96 (dd, J=12,2, 3,1 Гц, 1H), 2,26-1,44 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,38 (t, J=7,7 Гц), -114,78 (q, J=8,5 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 430.

Пример 101.

Получение соединения 101. (1R,4R,12aS)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-этанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиразин-9-карбоксамид



Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 101-A (0,3 г, 0,72 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. KOH (2,1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли путем добавления 1н. HCl (2,1 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Неочищенную кислоту (0,72 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламин (0,23 г, 1,44 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,47 г, 3,6 ммоль) и HATU (0,55 г, 1,44 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), на-

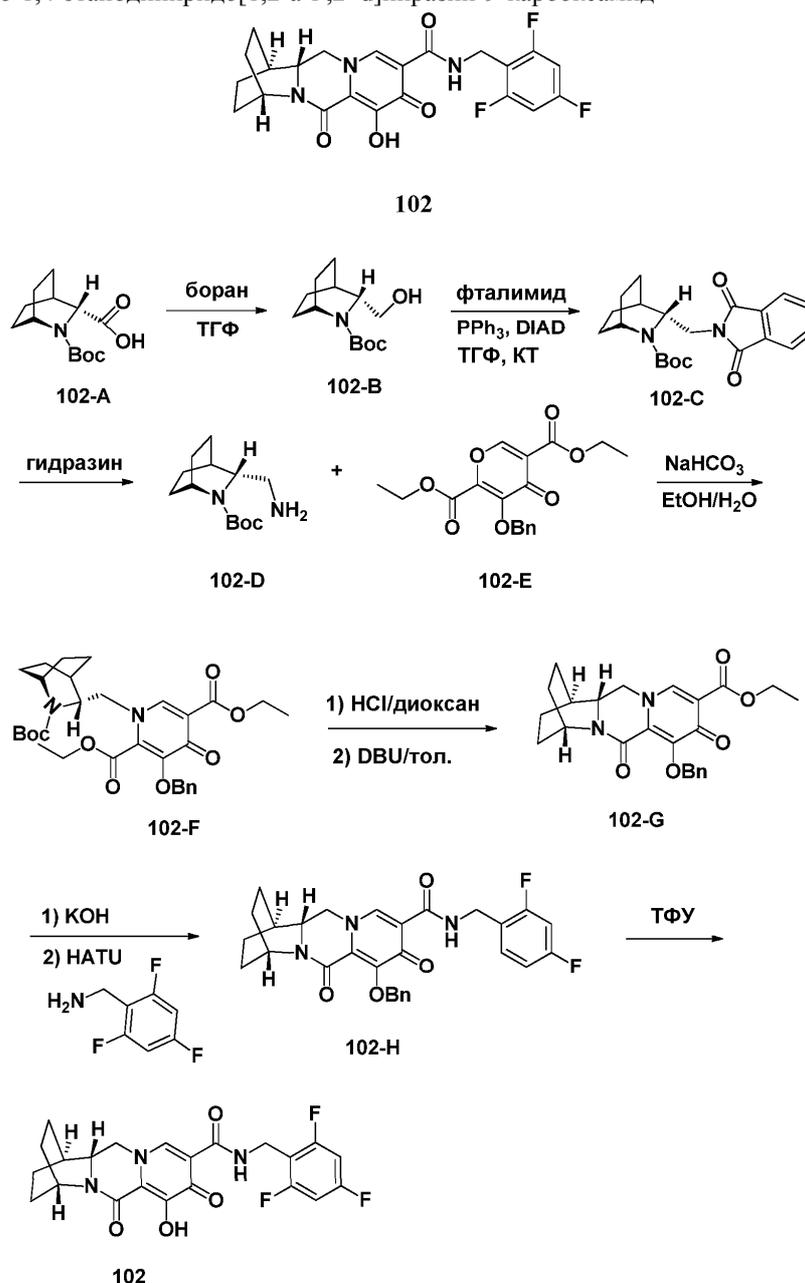
сыщенным NH_4Cl (2×) и сушили над Na_2SO_4 . После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана- EtOAc с получением 101-В. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ эксперимент: 538.

Стадия 2.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 101-В (0,36 г, 0,67 ммоль) в ТФУ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc - MeOH с получением соединения 101. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,11 (s, 1H), 10,40 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,91-6,39 (m, 2H), 4,62 (ddd, J=25,0, 6,5, 2,8 Гц, 3H), 4,21 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,09 (dd, J=12,5, 3,0 Гц, 1H), 3,93 (dd, J=12,2, 3,1 Гц, 1H), 2,35-1,39 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -112,38 (t, J=7,7 Гц), -114,78 (q, J=8,5 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 448.

Пример 102.

Получение соединения 102. (1S,4S,12aR)-7-Гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-этанодипиридо[1,2-a 1',2'-d]пирозин-9-карбоксамид



Стадия 1.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 102-А (2,0 г, 7,8 ммоль) в ТГФ (20 мл). Реакционную смесь охлаждали до 0°C. Медленно добавляли диметилсульфид борана (2н. в ТГФ, 17,6 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Реакционную смесь снова охлаждали до 0°C. Для гашения реакции по каплям добавляли метанол (8 мл). После концентрирования

остаток очищали на системе CombiFlash (40 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 102-В. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 242.

Стадия 2.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 102-В (1,8 г, 7,4 ммоль), трифенилфосфин (4,3 г, 16,2 ммоль) и фталимид (1,8 г, 12,2 ммоль) в ТГФ (30 мл). Затем реакционную смесь охлаждали до 0°C при перемешивании. В реакционную смесь медленно добавляли DIAD (3,2 мл, 16,2 ммоль). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. После концентрирования остаток очищали на системе CombiFlash (80 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 102-С. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 371.

Стадия 3.

В раствор 102-С (2,5 г, 6,8 ммоль) в EtOH (50 мл) добавляли моногидрат гидразина (1,7 мл). Реакционную смесь нагревали до 70°C при перемешивании в течение 3 ч. После фильтрования для удаления твердых веществ концентрировали фильтрат с получением 102-Д. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 241.

Стадия 4.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 102-Д (1,6 г, 6,7 ммоль) и 102-Е (2,3 г, 6,7 ммоль) в этаноле (30 мл). В реакционную смесь добавляли бикарбонат натрия (1,2 г, 1,4 ммоль) в воде (30 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение ночи. Смесь разбавляли ЭА (200 мл) и промывали водой (2×). Водные фракции экстрагировали ЭА (1×) и объединяли органические фракции, сушили (Na₂SO₄) и концентрировали. Неочищенное 102-Ф использовали на следующей стадии без дополнительной очистки. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 569.

Стадия 5.

В 100 мл круглодонную колбу помещали 102-Ф (3,7 г, 6,5 ммоль) в 4н. растворе HCl/диоксан (38 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. После концентрирования получали 3,2 г промежуточного соединения. Промежуточное соединение и DBU (5,1 г, 33,8 ммоль) растворяли в толуоле (100 мл). Реакционную смесь нагревали до 110°C при перемешивании в течение 1 ч. После концентрирования остаток очищали на системе CombiFlash (80 г колонка, использовали картридж) с использованием гексанов-ЭА в качестве элюентов с получением 102-Г. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 423.

Стадия 6.

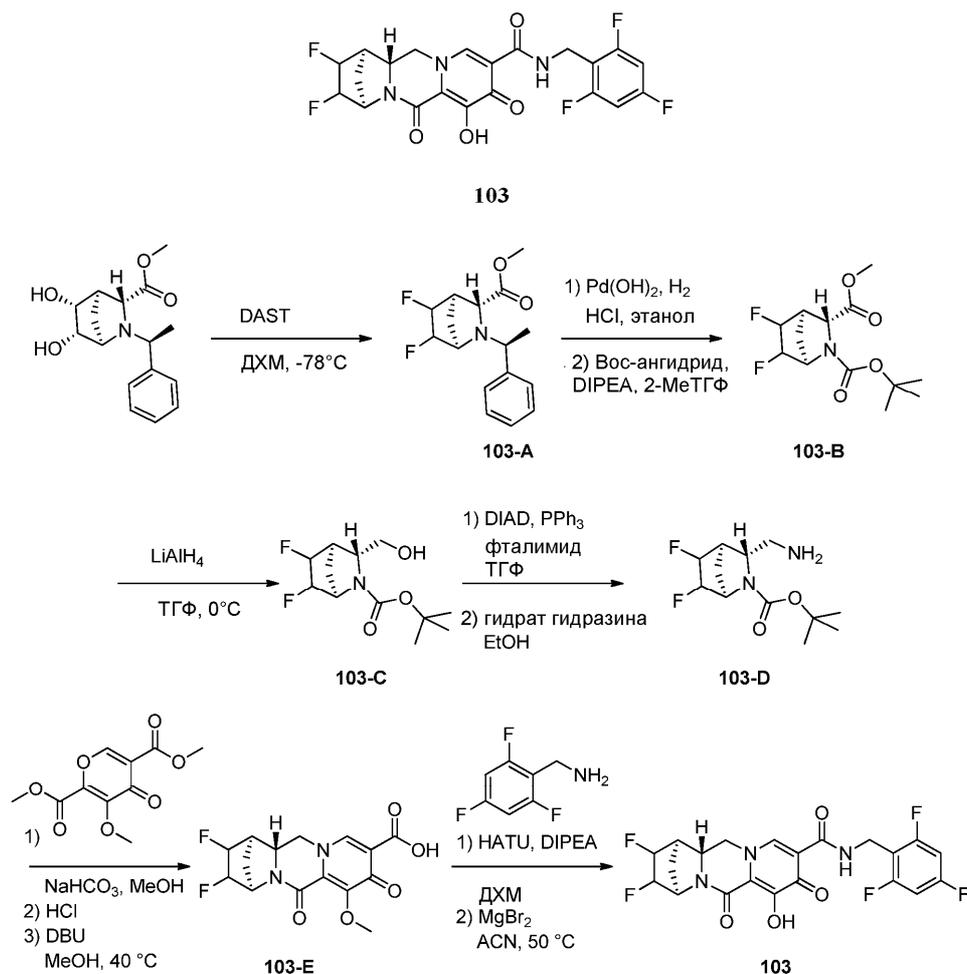
В 100 мл круглодонную колбу помещали 102-Г (0,3 г, 0,72 ммоль) в ТГФ (2 мл) и MeOH (2 мл). В реакционную смесь добавляли 1н. КОН (2,1 мл). Затем реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 1 ч. Реакционную смесь подкисляли путем добавления 1н. HCl (2,1 мл). После концентрирования остаток выпаривали совместно с толуолом (3×). Неочищенную кислоту (0,72 ммоль), 2,4,6-трифторбензиламин (0,23 г, 1,44 ммоль), N,N-диизопропилэтиламин (DIPEA) (0,47 г, 3,6 ммоль) и NATU (0,55 г, 1,44 ммоль) растворяли в ДХМ (20 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 2 ч. Смесь разбавляли ЭА (100 мл) и промывали насыщенным NaHCO₃ (2×), насыщенным NH₄Cl (2×) и сушили над Na₂SO₄. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием гексана-EtOAc с получением 102-Н. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ эксперимент: 538.

Стадия 7.

В 50 мл круглодонную колбу помещали 102-Н (0,36 г, 0,67 ммоль) в ТФУ (5 мл). Реакционную смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 30 мин. После концентрирования неочищенный остаток очищали путем колоночной хроматографии на силикагеле с использованием EtOAc-MeOH с получением соединения 102. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 12,13 (s, 1H), 10,40 (t, J=5,8 Гц, 1H), 8,28 (s, 1H), 6,64 (t, J=8,1 Гц, 2H), 4,89-4,41 (m, 3H), 4,22 (t, J=12,2 Гц, 1H), 4,09 (dd, J=12,3, 3,1 Гц, 1H), 3,95 (dd, J=12,1, 4,1 Гц, 1H), 2,45-1,60 (m, 9H). ¹⁹F ЯМР (376 МГц, хлороформ-d) δ -109,26 (ddd, J=15,1, 8,8, 6,3 Гц), -111,99 (t, J=6,9 Гц). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): эксперимент: 448.

Пример 103.

Получение соединения 103. (1R,4R,12aR)-2,3-Дифтор-7-гидрокси-6,8-диоксо-N-(2,4,6-трифторбензил)-1,2,3,4,6,8,12,12a-октагидро-1,4-метанодипиридо[1,2-a:1',2'-d]пиазин-9-карбоксамид



Стадия 1.

Раствор (1R,3R,4R,5R,6S)-метил-5,6-дигидрокси-2-((S)-1-фенилэтил)-2-азабицикло[2.2.1]гептан-3-карбоксилата (2,0 г, 6,9 ммоль) в ДХМ (27 мл) охлаждали до -78°C на бане сухой лед/ацетон. В полученный раствор добавляли DAST (2,18 мл, 16,48 ммоль) при помощи пипетки с пластиковым наконечником. Раствор перемешивали при -78°C в течение 30 мин, после чего его удаляли из бани, оставляли медленно нагреваться до комнатной температуры и перемешивали при комнатной температуре в течение одного часа. Реакцию гасили путем медленного добавления реакционной смеси в перемешиваемый раствор насыщенного бикарбоната натрия (150 мл) при помощи пипетки с пластиковым наконечником. Разделяли слои и водный слой повторно экстрагировали дихлорметаном. Объединенные органические слои сушили над сульфатом магния, фильтровали и концентрировали в вакууме. Неочищенный продукт очищали путем хроматографии на силикагеле (7-28% этилацетат/гексан) с получением 103-A. ^1H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 7,43-7,16 (m, 5H), 5,01-4,60 (m, 2H), 3,85 (q, $J=7,1, 6,6$ Гц, 1H), 3,55 (s, 2H), 3,53-3,42 (m, 2H), 2,76 (dq, $J=5,1, 2,0$ Гц, 1H), 2,19-2,07 (m, 1H), 2,03-1,88 (m, 1H), 1,39 (d, $J=6,7$ Гц, 3H).

Стадии 2 и 3.

В раствор 103-A (0,96 г, 3,24 ммоль) в этаноле (36,01 мл) и 1,25M HCl-этанол (4,09 мл) добавляли 20% PdOH/C (1,14 г, 1,62 ммоль), суспензию перемешивали в атмосфере водорода в течение 22 ч. После фильтрования через целит осадок промывали EtOH, концентрировали фильтрат в вакууме досуха с получением предположительно 3,24 ммоль неочищенного продукта с удаленными защитными группами, который использовали на следующей стадии. ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{F}_2\text{NO}_2$: 192,08; эксперимент: 192,110.

К неочищенному остатку (0,62 г, 3,24 ммоль) и ди-трет-бутилдикарбонату (1,06 г, 4,86 ммоль) в 2-метилтетрагидрофуране (32,43 мл) добавляли N,N-диизопропилэтиламин (0,56 мл, 0 ммоль). После завершения реакцию смесь разбавляли водой, экстрагировали EtOAc (2×) и промывали органические фракции водой, объединяли, сушили (Na_2SO_4) и концентрировали. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (0-55% EtOAc/гексаны) с получением 103-B. ^1H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 5,12-5,01 (m, 1H), 4,92 (s, 1H), 4,49 (s, 1H), 4,14 (d, $J=14,7$ Гц, 1H), 3,75 (s, 3H), 2,91 (s, 1H), 2,24-1,98 (m, 2H), 1,47 (s, 5H), 1,38 (s, 5H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ расчет для $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{F}_2\text{NO}_4$: 292,13; эксперимент: 291,75.

Стадия 4.

Раствор 103-В (0,68 г, 2,33 ммоль) в ТГФ (15 мл) перемешивали на ледяной бане, после чего добавляли 1,0М LiBH₄ в ТГФ (4,65 мл) и полученную смесь перемешивали при 0°C в течение 30 мин, после чего при помощи анализа ТСХ подтверждали полное завершение взаимодействия. Реакционную смесь осторожно обрабатывали водой (0,3 мл), затем NaOH (~15%, 3,5М, 0,3 мл) и, наконец, дополнительным количеством воды (0,9 мл). Смесь перемешивали при комнатной температуре в течение 15 мин и образовавшийся осадок отфильтровывали, промывали диэтиловым эфиром и концентрировали надосадочную жидкость с получением 103-С. ¹H ЯМР(400 МГц, хлороформ-d) δ 4,83 (s, 1H), 4,56 (d, J=10,5 Гц, 1H), 4,37 (s, 1H), 3,78-3,47 (m, 3H), 2,76 (s, 1H), 2,36-2,18 (m, 1H), 2,17-1,98 (m, 1H), 1,55 (s, 1H), 1,48 (s, 9H).

Стадии 5 и 6.

Смесь 103-С (0,59 г, 2,25 ммоль), фталимида (0,53 г, 3,6 ммоль) и трифенилфосфина (1,3 г, 4,95 ммоль) в ТГФ (11 мл) охлаждали на ледяной бане. Добавляли диизопропилазодикарбоксилат (0,97 мл, 4,95 ммоль). Затем смесь нагревали до комнатной температуры и перемешивали в течение 14 ч, а после этого концентрировали в вакууме. Остаток растворяли в диэтиловом эфире, перемешивали в течение 1 ч, затем отфильтровывали твердые вещества и концентрировали фильтрат. Остаток очищали путем колоночной хроматографии на оксиде кремния (10-31-91% EtOAc/гексаны) с получением защищенного аминоксодержащего соединения (предположительно 2,25 ммоль продукта). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₀H₂₃F₂N₂O₄: 393,15; эксперимент: 392,77.

Раствор защищенного аминоксодержащего соединения (0,88 г, 2,25 ммоль) и гидрата гидразина (0,46 мл, 9,52 ммоль) в этаноле (22 мл) перемешивали при 60°C в течение 2 ч. Реакционную смесь охлаждали на ледяной бане, добавляли диэтиловый эфир (10 мл) и перемешивали смесь в течение 30 мин. Отфильтровывали полученное твердое вещество и концентрировали фильтрат в вакууме досуха с получением 103-D. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 5,17-4,61 (m, 2H), 4,37 (s, 1H), 3,80 (s, 1H), 3,11-2,77 (m, 1H), 2,01 (s, 2H), 1,87 (s, 1H), 1,83 (d, J=7,4 Гц, 1H), 1,46 (s, 9H), 1,30 (d, J=6,4 Гц, 1H), 1,27 (d, J=6,3 Гц, 3H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₁₂H₂₀F₂N₂O₂: 263,15; эксперимент: 262,86.

Стадии 7, 8 и 9.

Соединение 103 получали аналогично соединению 60 с использованием 103-D вместо 41-E и (2,4,6-трифторфенил)метанамина вместо (2,3-дихлорфенил)метанамина. Получали единственный диастереомер. Stereoхимия атомов фтора неизвестна. ¹H ЯМР (400 МГц, хлороформ-d) δ 8,08 (s, 1H), 6,46-6,27 (m, 2H), 4,95 (d, J=53,5 Гц, 1H), 4,65 (d, J=54,9 Гц, 1H), 4,45 (s, 1H), 4,33 (d, J=5,6 Гц, 2H), 3,84 (t, J=3,6 Гц, 2H), 2,75 (s, 1H), 2,28 (p, J=1,9 Гц, 2H), 2,20 (s, 1H), 1,91 (dd, J=33,3, 15,2 Гц, 1H), 0,95 (s, 1H). ЖХМС-ИЭР⁺ (m/z): [M+H]⁺ расчет для C₂₁H₁₇F₃N₃O₄: 470,11; эксперимент:470,13.

Противовирусные исследования.

Пример 104. Противовирусные исследования клеток МТ4.

Для противовирусного исследования с использованием клеток МТ4 по 0,4 мкл соединения, последовательно разбавленного в 3 раза в ДМСО, начиная с 189X исследуемой концентрации, добавляли в 40 мкл питательной клеточной среды (RPMI 1640, 10% ЭБС, 1% пенициллин/стрептомицин, 1% L-глутамин, 1% NEPES) в каждую лунку 384-луночного планшета (10 концентраций) в четырех повторностях.

1 мл аликвоты, содержащие по 2×10⁶ клеток МТ4, предварительно инфицировали в течение 1 и 3 ч, соответственно, при 37°C 25 мкл (МТ4) питательной клеточной среды (симуляция инфекции) или свежего разбавленного 1:250 маточного концентрированного раствора АВІВІС-Шв (0,004 m.o.i. для клеток МТ4). Инфицированные и неинфицированные клетки разбавляли питательной клеточной средой и в каждую лунку исследуемых планшетов добавляли 35 мкл 2000 клеток (МТ4).

Затем исследуемые планшеты инкубировали в инкубаторе при 37°C. После 5-дневной инкубации в каждую лунку исследуемого планшета добавляли по 25 мкл 2X концентрированного реагента CellTiter-Glo™ (кат. № G7573, PromegaBiosciences, Inc., Madison, WI). Проводили лизис клеток путем инкубации при комнатной температуре в течение 2-3 мин, а затем исследовали хемилюминесценцию на анализаторе Envision (PerkinElmer).

Соединения согласно настоящему изобретению обладают противовирусной активностью в указанном исследовании, что подтверждено ниже в табл. 1. Соответственно, соединения согласно настоящему изобретению могут подходить для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или задержки проявления симптомов СПИД или ARC.

Таблица 1

Соединение	нМ для МТ-4	
	EC ₅₀	CC ₅₀
1	2,6	5819
2	2,2	3111
3	2,0	38446
4	14,8	45769
5	8,1	10452

037633

6	5,3	53192
7	3,5	15610
8	2,5	13948
9	5,1	13451
10	6,1	3670
11	4,9	10274
12	5,9	3337
13	46,0	12666
14	65,5	4939
15	2,2	16268
16	1,5	13633
17	5,9	6613
18	4,1	10263
19	2,8	38690
20	3,3	27990
21	38,3	13010
22	64,3	4433
23	2,3	13444
24	6,1	12074
25	26,2	5233
26	10,3	8836
27	4,4	8751
28	15,6	18687
29	13,9	9446
30	4,0	6828
31	9,0	4525
32	14,0	4684
33	43,5	3971
34	422,1	3585
35	157,0	15546
36	7,6	11424
37	10,2	19486
38	1,7	10223
39	3,6	12174
40	2,4	9560
41	2,1	15675
42	2,5	3544
43	6,9	10321
44	2,3	9869
45	2,4	15765

037633

46	2,6	19295
47	1,9	11301
48	2,7	13967
49	33,3	52219
50/51 (рацемическая смесь)	1,9	37173
52	15,0	12943
53	14,3	3347
54	15,6	3236
55	1,5	11100
56	3,1	17238
57	2,3	11751
58	1,5	7694
59	3,1	22200
60	2,1	3308
61	1,8	25881
62	9,2	3492
63	2,5	3164
64	3,5	3332
65	2,4	2508
66	9,4	11848
67	10,7	2981
68	2,7	4175
69	1,9	4767
70	5,1	8413
71	2,6	4660
72	4,3	6255
73	1,8	9194
74	29,3	4340
75	2,8	5292
76	17,8	34581
77	5,6	10145
78	5,6	3198
79	3,4	12092
80	4,6	5045
81	1,9	12298
82	2,9	30434
83	1,9	27501
84	2,9	9727
85	2,0	10378
86	2,3	22405
88	2,9	3230
89	8,4	4629
90	5,7	8086
91	5,0	7183
92	18,6	4553
93	2,2	6158
94	11,5	51173
96	2,6	26586
97	2,1	17341
98	2,4	17947
99	2,0	8475
100	2,2	11580
101	2,1	11585
102	2,3	12042
103	10,3	35127

Пример 105. Исследование активации PXR человека.

Исследование гена-репортера люциферазы. Устойчивую трансформированную опухолевую клеточную линию (DPX2) помещали в 96-луночные планшеты для микротитрования. Клетки DPX2 содержали ген PXR человека (NR112) и ген-репортер люциферазы, связанный с двумя промоторами, выявленными в гене CYP3A4 человека, а именно с XREM и PXRE. Клетки обрабатывали каждым соединением в шести различных концентрациях (0,15 ~ 50 мкМ) и инкубировали в течение 24 ч. Определяли число жизнеспособных клеток и проводили оценку активности гена-репортера. Положительный контроль: рифампицин в 6 концентрациях (0,1 ~ 20 мкМ). Рассчитывали %E_{max} исследуемых соединений относительно максимального кратного изменения, вызванного 10 или 20 мкМ RIF, согласно следующему уравнению, в котором учтен фоновый сигнал ДМСО:

$$\%E_{\max} = (\text{кратное изменение} - 1) / (\text{максимальное кратное изменение под действием RIF} - 1) \times 100\%$$

Таблица 2

Соединение	%E _{max} для 15 мкМ
2	4,5
3	7,5
4	3
5	32
6	0
7	6
8	7
9	7
10	19
15	20
16	17
17	7
18	4
19	2
20	2
23	45
28	6
29	3
32	14
33	17
36	3
37	2
38	7
39	6
40	0
41	11,5
42	21
43	18
44	4
45	19
46	34
47	11
48	5
54	2
55	24
56	3
57	3
58	1
59	4
60	3
61	1
63	13
64	8
66	0

67	0
68	6
69	5
70	10
71	3
72	4
73	7
75	0
77	11
79	0
80	2
81	1
82	1
83	1
84	21
85	77
86	30
88	27
89	5
90	11
91	3
92	3
93	9
96	11
97	9
98	0
99	17
100	45
102	123
103	0

Пример 106. Исследование ингибирования ОСТ2.

Проводили исследование зависящего от дозы ингибирования захвата модельного субстрата ^{14}C тетраэтиламмония (ТЭА), опосредованного ОСТ2, в клетках МДСКП дикого типа и клетках, трансфицированных ОСТ2, для 7 концентраций исследуемых соединений от 0,014 до 10 мкМ.

Клетки МДСКП выдерживали в минимальной питательной среде (MEM), содержащей 1% пен./стреп., 10% эмбриональную бычью сыворотку и 0,25 мг/мл гигромицина В в инкубаторе, установленном на 37°C, 90% влажность и 5% CO_2 . За 24 ч до начала исследования в колбах к клеткам МДСКП добавляли среду, содержащую 5 мМ бутират натрия, и клетки выращивали до 80-90% конfluence. В день исследования клетки трипсинизировали и повторно суспендировали в буфере Кребса-Хенселейта (КНВ), рН 7,4, в количестве 5×10^6 клеток/мл. Клетки предварительно инкубировали в течение 15 мин в планшете для исследования, после чего добавляли исследуемое соединение или субстрат.

Исследуемые соединения последовательно разбавляли в ДМСО, а затем впрыскивали (2 мл) в 0,4 мл буфера КНВ, содержащего клетки дикого типа или клетки, трансфицированные ОСТ-2, и инкубировали в течение 10 мин. Начинали исследование путем добавления 0,1 мл 100 мкМ ^{14}C -ТЭА в буфере КНВ (20 мкМ конечная концентрация после смешения). Концентрацию ТЭА выбирали на основании K_m . После 10-минутной инкубации исследуемую смесь гасили путем добавления 0,5 мл ледяного 1X PBS буфера. Затем образцы центрифугировали при 1000 об/мин в течение 5 мин и удаляли надосадочную жидкость. Стадии промывки ледяным PBS повторяли четыре раза. Наконец, проводили лизис ступок клеток с использованием 0,2н. NaOH и оставляли отстаиваться при комнатной температуре по меньшей мере на 30 мин для подтверждения полноты прохождения лизиса. Затем проводили анализ образцов на жидкостном сцинтилляционном счетчике и вычисленные значения количества распадов в минуту (dpm) использовали для проведения следующих расчетов. Ингибирование в % рассчитывали следующим образом:

$$\text{ингибирование} \% = [1 - \{[\text{ОСТ2}]_i - [\text{WT}]_{ni}\} / \{[\text{ОСТ2}]_{ni} - [\text{WT}]_{ni}\}] \cdot 100,$$

где $[\text{ОСТ2}]_i$ соответствует числу dpm в присутствии исследуемого соединения для клеток ОСТ2, $[\text{ОСТ2}]_{ni}$ соответствует числу dpm в отсутствие исследуемого соединения для клеток ОСТ2, а $[\text{WT}]_{ni}$ соответствует числу dpm в отсутствие исследуемого соединения для клеток дикого типа, соответственно.

Таблица 3

Соединение	IC ₅₀ (нМ)
2	240
3	250
5	2230
11	10000
13	610
36	10000
39	358
40	204
41	2823
42	487
45	137
47	6200
48	4909
55	476
63	42
64	94
77	3830
82	10000
83	10000
96	1357
98	3726
99	1506
100	450

Данные, приведенные в табл. 1, 2 и 3, соответствуют усредненному по времени значению для каждого исследования каждого соединения. Для определенных соединений при реализации проекта проводили несколько исследований. Таким образом, данные, приведенные в табл. 1, 2 и 3, включают данные, известные из приоритетных документов, а также данные, полученные в исследованиях, проводившихся в промежуточный период.

Пример 107. Анализ фармакокинетики после перорального или внутривенного введения биглям.

Проводили анализ фармакокинетики различных исследуемых соединений после внутривенного или перорального введения биглям.

Для анализа фармакокинетики соединений, вводимых внутривенно, исследуемые соединения вводили в состав, содержащий 5% этанола, 55% ПЭГ 300 и 40% воды, в дозе 0,1 мг/мл для в.в. инфузии. Анализ фармакокинетики соединений, вводимых перорально, исследуемые соединения вводили в состав водной суспензии в 0,1% Tween 20, 0,5% ГПМЦ LV100 в д.и. воде в дозе 1 мг/кг.

Каждая группа включала 3 самцов чистокровных биглей, которых ранее могли использовать в исследованиях. На момент дозирования вес животных составлял от 10 до 13 кг. Ночью перед введением дозы и через 4 ч после введения животным прекращали доступ к пище. При исследовании внутривенного введения исследуемое изделие вводили животным путем внутривенной инфузии в течение 30 мин. Скорость инфузии регулировали в соответствии с массой тела каждого животного для доставки 0,5 мг/кг дозы. При исследовании перорального введения исследуемое изделие вводили в соответствии с массой тела каждого животного для доставки 1 мг/кг дозы.

Для анализа фармакокинетики соединений, вводимых внутривенно, у каждого животного отбирали образцы венозной крови (примерно по 1 мл) через 0, 0,250, 0,483, 0,583, 0,750, 1,00, 1,50, 2,00, 4,00, 8,00, 12,0 и 24,0 ч после введения дозы. Собирали образцы крови в пробирки Vacutainer™, содержащие ЭДТА-К2 в качестве антикоагулянта, и немедленно помещали в водный лед перед проведением центрифугирования для отделения плазмы. Для измерения концентрации исследуемого соединения в плазме использовали способ ЖХ/МС/МС. 100 мкл аликвоту каждого образца плазмы добавляли в чистый 96-луночный планшет, после чего добавляли 400 мкл холодного внутреннего стандартного раствора ацетонитрила (ACN)/(ISTD). После осаждения белка 110 мкл аликвоту надосадочной жидкости переносили в чистый 96-луночный планшет и разбавляли 300 мкл воды. 25 мкл аликвоту полученного выше раствора впрыскивали в систему ЖХ/МС/МС TSQQuantumUltra, в которой использовали колонку ВЭЖХ HypersilGoldC₁₈ (50×3,0 мм, 5 мкм; Thermo-Hypersil, № партии 25105-053030). Для элюирования и разделения использовали насос для двухкомпонентных смесей Agilent 1200 (кат. № G1312ABinPump), для впрыскивания образца использовали автоматический дозатор HTSPal (LEAPTechnologies, Carrboro, NC). Тройной квадрупольный масс-спектрометр TSQQuantumUltra использовали в режиме селективного мониторинга реакций (ThermoFinnigan, SanJose, CA). Проводили жидкостную хроматографию с использованием двух мобильных фаз: мобильная фаза А содержала 1% ацетонитрил в 2,5 мМ водном растворе формиата аммония, pH 3,0, мобильная фаза В содержала 90% ацетонитрил в 10 мМ формиате аммония,

pH 4,6. Проводили некомпартментный анализ фармакокинетики для данных зависимости концентрации в плазме от времени. Полученные данные показаны в трех первых столбцах табл. 4. В табл. 4 CL относится к клиренсу, который характеризует скорость, с которой лекарственное средство удаляется из плазмы. Чем ниже клиренс лекарственного средства, тем продолжительнее период полувыведения из организма. V_{ss} относится к объему распределения в стационарном состоянии и определяет уровень распределения лекарственного средства в тканях. Чем выше V_{ss} , тем продолжительнее период полувыведения из организма. MRT относится к среднему времени удержания, которое является мерой среднего времени, в течение которого молекулы присутствуют в организме.

Для анализа фармакокинетики соединений, вводимых перорально, собирали образцы венозной крови (примерно по 0,3 мл) у каждого животного через 0, 0,25, 0,50, 1,0, 2,0, 4,0, 6,0, 8,0, 12,0 и 24,0 ч после введения дозы. Собирали образцы крови, подготавливали и анализировали аналогично исследованиям внутривенного введения, описанным выше. Проводили некомпартментный анализ фармакокинетики данных зависимости концентрации в плазме от времени. Полученные данные показаны в трех последних столбцах табл. 4. В табл. 4 F(%) относится к пероральной биодоступности. C_{max} относится к максимальной концентрации соединения в плазме после введения. AUC относится к площади под кривой и является мерой общего содержания указанного соединения в плазме.

Таблица 4

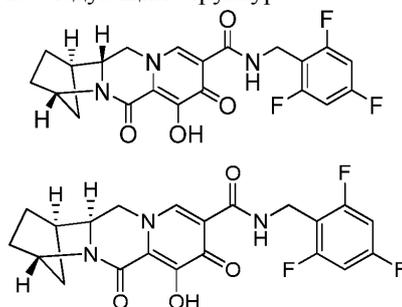
Соед.	CL (л/ч/кг)	V_{ss} (л/кг)	MRT (ч)	F(%) водная суспензия	C_{max} (мкМ) водная суспензия	AUC (мкМ*ч) водная суспензия
98	0,047	0,16	3,3	н/д	н/д	н/д
83	0,161	0,38	2,4	н/д	н/д	н/д
55	0,058	0,24	4,2	н/д	н/д	н/д
77	0,300	0,64	2,2	н/д	н/д	н/д
41	0,015	0,11	7,5	10,7	2,4	16,3
42	0,020	0,15	7,1	28,0	4,5	28,6
47	0,014	0,10	7,4	12,6	2,8	20,4
8	0,498	0,87	1,8	н/д	н/д	н/д
7	0,510	1,20	2,3	н/д	н/д	н/д
3	0,047	0,23	4,9	18,7	1,2	9,2
2	0,030	0,20	6,5	40,7	7,8	66,1

Содержание всех патентов США, опубликованных заявок на патент США, заявок на патент США, зарубежных патентов, зарубежных заявок на патент и непатентных публикаций, приведенных в настоящем описании, включено в настоящую заявку во всей полноте посредством ссылок, если они не противоречат настоящему описанию.

С учетом вышеуказанного следует понимать, что несмотря на то, что конкретные варианты реализации настоящего изобретения описаны для иллюстрации, можно проводить различные модификации, не выходя за рамки сущности и объема изобретения. Соответственно, изобретение не ограничено ничем, кроме прилагаемой формулы изобретения.

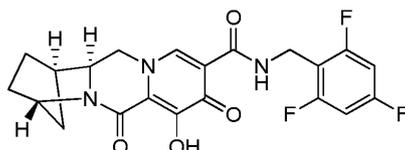
ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Соединение, имеющее одну из следующих структур:



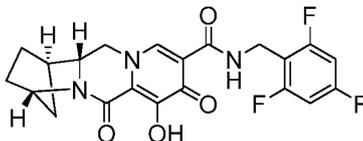
или его фармацевтически приемлемая соль.

2. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

3. Соединение по п.1, имеющее следующую структуру:



или его фармацевтически приемлемая соль.

4. Фармацевтическая композиция для лечения пролиферации вируса ВИЧ, лечения СПИД или отсрочки проявления симптомов СПИД, содержащая соединение по любому из пп.1-3, или его фармацевтически приемлемую соль, и фармацевтически приемлемый носитель, разбавитель или вспомогательное вещество.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, дополнительно содержащая один или более дополнительных терапевтических агентов, причем указанный дополнительный терапевтический агент или агенты представляют собой агент против ВИЧ.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, отличающаяся тем, что дополнительный терапевтический агент или агенты выбраны из группы, состоящей из ингибиторов протеазы ВИЧ, нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ, нуклеотидных ингибиторов обратной транскриптазы ВИЧ и их комбинаций.

7. Применение соединения или его фармацевтически приемлемой соли по любому из пп.1-3 для лечения ВИЧ-инфекции у человека с указанной инфекцией или подверженного риску возникновения указанной инфекции.

8. Применение по п.7, где указанное соединение или его фармацевтически приемлемую соль вводят путем инъекции человеку с указанной инфекцией или подверженному риску возникновения указанной инфекции.

9. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.4-6 для лечения ВИЧ-инфекции у человека с указанной инфекцией или подверженного риску возникновения указанной инфекции.

10. Применение по п.9, где указанную фармацевтическую композицию вводят путем инъекции человеку с указанной инфекцией или подверженному риску возникновения указанной инфекции.

